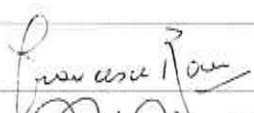
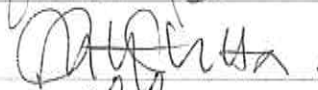
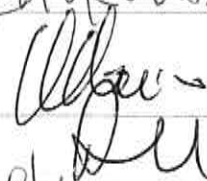
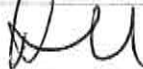
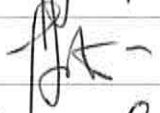
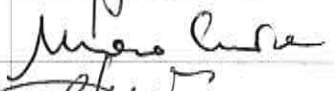
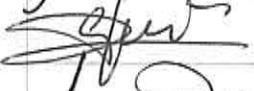
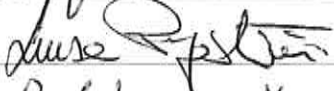
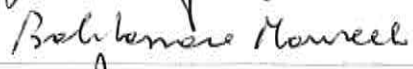
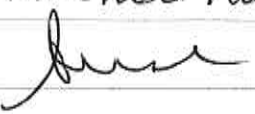


**S.S.D. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**  
Direttore Dott.ssa. Francesca Ronco

**PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**  
**IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE**

|              |                                                     |                                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| REV          | 00                                                  |                                                                                       |
| DATA         | 05/10/2018                                          |                                                                                       |
| REDAZIONE    | Dott.ssa F. Ronco                                   |  |
| VERIFICA     | Direttore di Presidio                               |  |
|              | Responsabile UOSD Governo Clinico e Risk Management |  |
| APPROVAZIONE | Direttore UOSD Ematologia                           |  |
|              | Direttore UOC Gastroenterologia                     |  |
|              | Direttore UOC Malattie Infettive                    |  |
|              | Direttore UOC Microbiologia                         |  |
|              | Direttore UOC ORL                                   |   |
|              | Direttore UOC Pediatria                             |  |
|              | Direttore UOC Pneumologia                           |  |
|              | Direttore Sanitario Aziendale                       |  |
|              |                                                     |                                                                                       |

**S.S.D. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**  
*Direttore Dott.ssa. Francesca Ronco*

**IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE:  
PERCORSO DIAGNOSTICO – TERAPEUTICO – ASSISTENZIALE**

1. SCOPO DEL PDTA
2. EPIDEMIOLOGIA
3. GENETICA E PATOGENESI
4. QUADRI CLINICI
5. DIAGNOSI
6. INDAGINI DI SCREENING
7. TERAPIA SOSTITUTIVA
8. TERAPIA DELLE COMPLICANZE
9. VACCINAZIONI
10. PROSPETTIVE FUTURE
11. ESITO
12. LEGENDA

**S.S.D. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**  
*Direttore Dott.ssa. Francesca Ronco*

## **SCOPO:**

Scopo del PDTA è quello di implementare le diagnosi di CIV, limitare i ritardi diagnostici e le possibili complicanze invalidanti; ridurre le morbidità e mortalità, migliorare il più possibile la qualità di vita dei pazienti.

A tale fine si propone l'implementazione di un ambulatorio dedicato da istituirsi, in considerazione della natura congenita dell'affezione, presso l'U.O.D di Ematologia Pediatrica e che possa avvalersi, in regime di consulenza, di alcune figure mediche specialistiche che devono essere coinvolte nella gestione a lungo termine dei pazienti:

- ORL
- Pneumologo – Fisioterapista respiratorio
- Gastroenterologo
- Dermatologo
- Radiologo
- Endocrinologo
- Chirurgo
- Odontoiatra
- Infettivologo
- Pediatra

Le immunodeficienze primitive costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da deficit funzionale delle cellule e delle molecole del sistema immunitario cioè di quel complesso sistema che consente all'organismo di mantenere la propria identità e la propria integrità (self) rispetto all'ambiente (non self).

Ritenute fino ad un recente passato delle malattie rare ed estremamente gravi, tanto da interessare solo lattanti o bambini nei primi anni di vita, è ormai ben noto che possono manifestarsi con sintomi moderati ed in età già avanzata.

Diagnosticarle precocemente è fondamentale perchè possono essere curate e tanto più precocemente sono trattate, tanto migliore è la possibilità di prevenire le malattie infettive ed autoimmuni, che sono le maggiori cause di mortalità e morbidità di questi soggetti.

Quanto detto vale soprattutto per la Immunodeficienza comune variabile (CIV).

Con questo termine si intende un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da ipogammaglobulinemia significativa con deficit IgG, IgA e/o IgM, incapacità di produrre autoanticorpi specifici dopo immunizzazione e suscettibilità alle infezioni batteriche, soprattutto da germi capsulati, più raramente virus, funghi e protozoi.

## **INCIDENZA:**

La CIV è la più frequente immunodeficienza umorale sintomatica, e da questo deriva il termine "*comune*" e presenta una estrema variabilità del quadro clinico e delle alterazioni immunitarie, onde il termine "*variabile*".

Dopo il deficit selettivo di IgA, è il deficit di immunità umorale più frequente.

La prevalenza è di 1/25.000 nella popolazione caucasica, con uguale incidenza nei due sessi.

## **GENETICA E PATOGENESI:**

Nella maggior parte dei casi la malattia si presenta in maniera sporadica, mentre una percentuale di pazienti compresa fra il 10 e il 25% è familiare, a trasmissione autosomica dominante (80%) o autosomica recessiva (20%).

Da segnalare un'aumentata incidenza nei familiari dei pazienti affetti da CIV, di un deficit selettivo di IgA e che alcuni pazienti con deficit selettivo di IgA, possono nel tempo evolvere in CIV.

Nei casi familiari la CIV può essere causata da un difetto intrinseco delle cellule B (mutazione di CD19; 16p; 11.2) un difetto intrinseco delle cellule T (mutazioni di ICOS 2q; 33), mutazione dei recettori di TNF (deficit di TACI 17p; 11.2, BAFFR, da mutazione di TNFRSF13B o TNFRSF13C rispettivamente in 17p 11.2, 22q 13.1, q13.31).

Altri difetti mendeliani noti sono i deficit di MSH5, CD81 e CD20.

Attualmente la diagnosi e il trattamento delle CIV non richiedono test genetici, anche se è utile raccomandarli nei casi familiari, al fine di pianificare successive gravidanze o identificare i pazienti a più alto rischio: ad esempio i soggetti con deficit di TACI, che è presente nel 10% dei casi, possono sviluppare più frequentemente disordini linfoproliferativi o autoimmuni.

La patogenesi della malattia può essere ricondotta a un ritardo o ad un blocco del processo di maturazione dei linfociti B con conseguente difetto della produzione anticorpale; i linfociti B sono di solito presenti, a volte in numero ridotto, ma sono incapaci di differenziarsi correttamente in plasmacellule produttrici immunoglobuline, anche se alcuni pazienti sono in grado di produrre immunoglobuline, prevalentemente IgM, sia in vivo che in vitro.

Il motivo della mancata differenziazione a plasmacellule non è perfettamente conosciuto e può essere attribuito a diverse cause:

1. difetto intrinseco dei linfociti B nel meccanismo dello switch delle immunoglobuline e nel processo di maturazione dell'affinità autocorpale, riduzione numerica o alterazione delle molecole espresse sui linfociti B e coinvolte nell'interazione con i linfociti T
2. difetto funzionale dei linfociti T, che non sono in grado di fornire ai linfociti B i segnali di differenziazione a plasmacellule riconducibile a un deficit di produzione di citochine o a difetto di attivazione dei linfociti T, come dimostrato dalla diminuita risposta ai mitogeni ed alterata produzione di citochine: IL<sub>2</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>,  $\gamma$  INF e TNF.

Da segnalare in alcuni pazienti con CIV un incremento dei monociti che secernono IL<sub>2</sub>

Tutte le alterazioni molecolari sopracitate che non si escludono a vicenda, sono state segnalate sempre solo in alcuni sottogruppi di pazienti.

L'estrema eterogeneità molecolare, giustificava l'eterogeneità clinica delle CIV e le sue poliedriche manifestazioni.

## QUADRI CLINICI: INFEZIONI

L'esordio della malattia è di solito nella seconda o terza decade di vita con un'aumentata suscettibilità alle infezioni.

L'età di esordio può essere più precoce (comunque oltre il 2° anno di vita) o molto più tardivo (in età adulta).

I sintomi di esordio sono nella maggior parte dei pazienti dovuti alle deficitarie risposte anticorpali nei confronti di piogeni e caratterizzati da infezioni batteriche recidivanti delle alte e basse vie aeree, dell'apparato gastroenterico, della cute, delle vie urinarie.

In alcuni pazienti l'esordio clinico può essere atipico con manifestazioni cliniche spesso associate alla CIV, splenomegalia, adenopatie, granulomi non caseosi, malassorbimento con diarrea e perdita di peso, malattie infiammatorie croniche dell'intestino o patologie autoimmuni.

L'eterogeneità del quadro clinico giustifica in parte il ritardo di diagnosi che è stimato in media intorno ai 5-6 anni.

Le infezioni a carico delle vie respiratorie sono generalmente dovute a germi capsulati.

Le infezioni a carico dell'apparato gastroenterico possono essere provocate da batteri, virus e parassiti.

In alcuni pazienti, in cui la diagnosi è stata formulata solo dopo una lunga clinica di infezioni ricorrenti, già alla prima osservazione clinica è possibile dimostrare esiti permanenti quali bronchiectasie, broncopneumopatia cronica, insufficienza respiratoria, edema della mucosa intestinale con malassorbimento, fibrosi vescicale.

#### **COMPLICANZE INFETTIVE NEI PAZIENTI AFFETTI DA CIV**

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| • Bronchiti, sinusiti, otiti ricorrenti | 98%  |
| • Polmonite                             | 76%  |
| • Epatite virale                        | 6,5% |
| • Herpes zooster                        | 3,6% |

- Enterite di Giardina, Salmonella, campylobacter 5,6%
- Polmoniti da Mycoplasma, CMV, EBV 2,4%
- Enteriti da CMV e norovirus 1,2%
- Candidiasi mucocutanea 1,2%
- Sepsi 1,2%

Recentemente è stato dimostrato che nonostante l'incidenza di *Helicobacter pylori* sia uguale a quella dei soggetti normali, vi è una maggiore tendenza allo sviluppo di neoplasie secondarie.

Complicanze più rare riportate in letteratura sono: meningite di *Haemophilus Influenzae*, *Listeria*, osteomielite, artrite settica, parotite recidivante, pioderma gangrenoso, ascessi cerebrali da *nocardia*, miocarditi virali, criptococcosi polmonie, polmonite da *Mycobacterium virus*, encefalite morbillosa, ascessi muscolari da *Escherichia Coli*, eritroblastopenia da parvovirus, infezioni gastrointestinali da *Histoplasma Capsulatum*.

## PATOLOGIE AUTOIMMUNI

Circa il 30% dei pazienti affetti da CIV presenta patologie autoimmuni sistemiche ed organospecifiche, quale espressione del difetto del sistema immune incapace di distinguere fra "self" e "non self".

Le patologie riportate in letteratura sono:

- Porpora idiopatica trombocitopenica
- Anemia emolitica autoimmune

- Artrite reumatoide
- Artrite reumatoide giovanile
- Sindrome di Sjogren
- Alopecia
- Cirrosi biliare primitiva
- Anemia perniciosa
- Tiroidite autoimmune
- Neutropenia autoimmune
- Sindrome nefrosica
- LES
- Vasculiti
- Dermatomiosite
- Malattia celiaca
- Polineuropatia assonale sensitivo-motoria
- Diabete mellito insulino dipendente
- Morbo di Addison
- Sarcoidosi.

## NEOPLASIE

Nei pazienti affetti da CIV, è riportato in diversi studi un aumento di neoplasia, anche se un calcolo del rischio relativo non è disponibile. L'aumentato rischio di linfoma varia fra il 23 ed il 100%; quello di carcinoma gastrico è circa del 50%. Le neoplasie più frequenti osservate nei pazienti da CIV sono:

- LNH (in particolare B a grandi cellule)
- LH
- Malattia di Waldenstrom
- Adenocarcinoma dello stomaco
- Adenocarcinoma del colon
- Amiloidosi

## PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

Le patologie che più frequentemente colpiscono il sistema gastrointestinale sono le neoplasie, ma accanto a queste altre manifestazioni cliniche rilevanti segnalate sono:

- Iperplasia linfoide nodulare
- Malattia di Crohn
- Rettocolite ulcerosa
- Enteropatia proteino-dipendente



**S**ERVIZIO  
**S**ANITARIO  
**R**EGIONALE



**GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO**  
**“Bianchi Melacrino Morelli”**  
*Reggio Calabria*



REGIONE CALABRIA

*Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie*

- Malassorbimento
- Linfangectasia intestinale
- Malattia granulomatosa cronica
- Alterazioni del microbiota

## **QUANDO SOSPETTARE UNA CIV**

Segnali spia nei pazienti pediatrici (bastano 2 segnali per sospettare la diagnosi):

- più di 4 otiti in un anno
- più di 2 sinusiti in un anno
- più di 2 mesi di antibiotici in un anno
- 2 polmoniti in un anno
- ritardo di crescita o bambino sottopeso
- più di 2 sinusiti in un anno
- ascessi ricorrenti della cute o degli organi interni
- candidosi orale o cutanea persistente
- necessità di terapia antibiotica parenterale per eradicare l'infezione
- più di 2 infezioni gravi in un anno
- familiarità per immunodeficienza primitiva.

Segnali spia nei pazienti adulti (anche in questo caso bastano 2 segnali):

- più di 2 otiti in un anno
- più di 2 sinusiti in un anno in paziente non allergico
- 1 polmonite per più di un anno
- diarrea cronica con perdita di peso
- infezioni virali ricorrenti
- frequente necessità di antibiotici per via parenterale
- ascessi ricorrenti della cute o degli organi interni
- candidosi orale o cutanea persistente
- infezione da Mycobatteri atipici
- familiarità per immunodeficienza

## **CRITERI DIAGNOSTICI**

I criteri diagnostici per le diverse forme di Immunodeficienza primitiva sono stati elaborati dal Gruppo Europeo per lo Studio delle Immunodeficienze (**ESID**).

La diagnosi si può effettuare dopo il 4° anno di vita e i criteri sono:

- Marcata diminuzione delle IgG (<500mg/dl per gli adulti o <2.5 DS per età per i bambini)

- Marcata diminuzione delle IgA <2 DS, normali per età, e/o buoni livelli di IgM (i dosaggi devono essere ripetuti almeno 2 volte a breve distanza)
- Scarsa o assente risposta anticorpale agli antigeni proteici e polisaccaridici dopo immunizzazione o esposizione (<70% del valore normale età correlato)
- Esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia

La presenza di questi criteri consente di porre una diagnosi con livello di accuratezza "probabile", essendo come già detto possibile identificare alterazioni genetiche, che consentono una diagnosi "certa" solo in un piccolo gruppo di pazienti.

L'esclusione delle cause di ipogammaglobulinemie secondarie risulta un punto cardine nella diagnosi.

#### CAUSE DI IPOGAMMAGLOBULINEMIA INDOTTA DA FARMACI

- antimalarici
- captopril
- carbamazepina
- glucocorticoidi
- fenclofenac
- sali di oro
- penicillamina
- fenitoina

- sulfasalazina

## **SECONDARIE A DISORDINI GENETICI**

- sindrome di iper IgM
- deficit transcobalamina II ed ipogammaglobulinemia
- agammaglobulinemia legata al cromosoma X
- sindrome proliferativa legata al cromosoma X (EBV-associata)
- secondaria ad anomalia cromosomiale
- sindrome del cromosoma 18q
- monosomia 22
- trisomia 8
- trisomia 21

## **IN CORSO DI MALATTIA INFETTIVA**

- HIV
- rosolia congenita
- infezione congenita da CMV
- infezione congenita da Toxoplasma
- Mononucleosi

## **IN CORSO DI NEOPLASIA**

- LLC
- ipogammaglobulinemia con timoma (Sindrome di Good)
- LNH
- neoplasia delle cellule B (MM, Amiloidosi)

## **CONSEQUENTI A MALATTIA SISTEMICA**

- immunodeficienza da eccessiva perdita di immunoglobuline (Sindrome nefrosica, ustioni gravi, linfangectasia, diaree gravi)
- crioglobulinemia

## **DIAGNOSI**

Soggetti di sesso maschile e femminile di età >4 che presentano

- Sintomi suggestivi di immunodeficienza umorale (otiti, sinusiti, polmoniti, necessità di terapia antibiotica, soprattutto per via iniettiva, diarrea cronica, presenza di granulomi)
- Bassi livelli di IgG (<500mg/dl o 2.5 D.S. per età)
- Livelli di IgA <30mg al di sotto dei 16 anni o 60mg nei soggetti di età >16
- Valori di linfociti B >2%

- Difettiva risposta anticorpale contro tetano ( $<0,01$  UI/ml) e/o pneumococco (risposte  $<2$  X dopo 4 settimane dalla vaccinazione, rispetto ai valori pre-vaccinali).

Tutti i pazienti che rispondono ai criteri diagnostici devono essere sottoposti ad indagini per escludere altre forme di immunodeficienze primitive o secondarie e per valutare la presenza di complicanze alla diagnosi:

- Aspirato midollare (nel bambino solo in presenza di anomalie ematologiche; nell'adulto sempre)
- TAC total body
- Ecografia epato-splenica
- EGDS obbligatoria  $>20$  anni; su indicazione sotto i 20 anni di età
- Proliferazione dei linfociti T a mitogeni ed antigeni
- Espressione CD40L, (recettore definito ligando) espresso dai linfociti T helper attivati e dalla stimolazione accessoria di B7 che interagisce con il CD40 espresso sulla superficie dei linfociti B che presentano l'antigene.
- Indagine genetica per XLP (solo nei maschi)
- Indagini genetiche per alterazioni CIV correlate
- PCR – CMV – EBV – HIV

Una volta concluso per diagnosi di CIV probabile, sono obbligatorie ulteriori indagini alla diagnosi e nel follow-up.

## ALLA DIAGNOSI

- Emocromo: fondamentale per escludere altre forme di immunodeficienze; un basso numero di linfociti ( $<1.000/\text{mmc}$ ) da forse il sospetto di immunodeficienza combinata grave; un basso numero di granulociti ( $<1.500/\text{mmc}$ ) fa sospettare una

Sindrome di Chédiak Higashi o Shwachman; un elevato numero di bianchi un deficit di attenzione (LAD); un basso numero di piastrine di piccole dimensioni è segno di Wiskott-Aldrich

- Funzione epatica e renale
- Protidemia ed elettroforesi proteica
- Dosaggio IgG, con sottoclassi, IgA ed IgM
- Studio del metabolismo del ferro
- Dosaggio di B12
- Caratterizzazione immunologica sangue periferico
- PCR
- Frazione Complementi C3-C4
- Studio autoimmunità
- Studio per celiachia (comprese le indagini genetiche)
- HCV RNA – HIV RNA
- Test di Coombs

#### OGNI 3 MESI

- Emocromo
- Dosaggio Ig preinfusionali
- funzione epatica e renale
- elettroforesi proteica
- metabolismo del ferro

## **OGNI ANNO**

- C3-C4
- Studio autoimmunità
- Ecografia epato-splenica

## **VALUTAZIONE DA EFFETTUARSI SU INDICAZIONE CLINICA E DOPO I 10 ANNI DI ETA' OGNI 5 ANNI**

- TAC total body
- EGDS e/o colonscopia

## **TERAPIA**

Non esiste una terapia risolutiva. Il trattamento si basa sulla terapia sostitutiva con Ig, la cui efficacia è stata documentata già dagli anni 60 ed è diventata prassi consolidata a partire dagli anni 80.

E' ormai assodato che tutti i pazienti affetti da immunodeficienze, con livelli sierici di IgG ridotti e con difetto di risposta anticorpale devono essere sottoposti a terapia con Ig; terapia che attualmente viene considerata "salvavita".

Le vie di somministrazioni sono di solito la via endovenosa o sottocutanea.

Attualmente il trattamento di 1° scelta è la somministrazione per via endovenosa, con dosaggi di 400mg/Kg/mese, terapia che consente di raggiungere livelli di IgG > 500, concentrazione necessaria per la profilassi delle principali infezioni.

Lo schema terapeutico, cioè il dosaggio pro-chilo e gli intervalli di somministrazione, va individualizzato in quanto esistono pazienti con un catabolismo accelerato che necessitano di dosaggi più alti o un intervallo più ravvicinato fra le somministrazioni.

Gli effetti collaterali delle terapie sostitutive sia immediati (rush cutaneo, febbre, dolori articolari, orticaria, cefalea, broncospasmo, ipotensione fino allo shock anafilattico), sia a lungo termine (in particolare la trasmissione di agenti infettivi), possono essere controllati utilizzando precauzione particolare per l'infusione e con la rigorosa applicazione delle normative vigenti per la prevenzione del rischio infettivo correlata all'uso di emoderivati.

## **COME INIZIARE IL TRATTAMENTO**

- Trattandosi di emoderivati è indispensabile esporre dettagliatamente i potenziali rischi e benefici e far firmare il consenso informato.
- Registrare il lotto di preparato e la sua scadenza in cartella

Per i bambini la modalità di infusione è quella raccomandata per i pazienti con sindrome XLA. Per pazienti di peso superiore a 20 Kg la velocità di infusione consigliata è

- 30ml per la 1° ora
- 60ml per la 2° ora
- 90ml per la 3° ora
- 120ml/h a partire dalla 4° ora

Se il paziente ha meno di 20 kg la velocità di infusione non deve superare i 60ml/h. L'incremento progressivo della velocità va praticato senza fretta ma adattato al singolo paziente.

Per gli adulti, poiché le reazioni anafilattoidi sono più frequenti, si consiglia di iniziare la prima infusione in doppia via, somministrando solo 2 o 3 gtt di preparato, poi sospendere per 15' somministrando Soluzione fisiologica; in assenza di reazioni avverse riprendere l'infusione alla velocità di 30ml/h, indi a 60ml/h:

Non somministrare alla 1° infusione più di 2,5gr di Ig, ripetendo il giorno successivo secondo lo schema già descritto un totale di 5gr; il 3° 10gr.

Le somministrazioni successive andranno programmate ogni 15 gg nei primi 6 mesi e successivamente adeguando l'intervallo in base ai livelli pre-infusionali di Ig.

Sia per gli adulti che per i bambini è sempre consigliata premedicazione con steroidi, antistaminici e H2 antagonisti.

## **COSA FARE PRIMA DI OGNI INFUSIONE**

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Registrazione in cartella del prodotto, lotto e scadenza
- Dosaggio Ig a tempo 0 (prima della 1° somministrazione), prima della 2°, 3° e 4° infusione

Dopo la 4° somministrazione ripetere ogni 4 somministrazioni:

- Emocromo tempo 0
- funzione epatica e renale a tempo 0
- HCV RNA – HIV DNA a tempo 0 e ogni anno

## **REAZIONI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI IG/ev**

Sono di 2 tipi principali:

- reazioni allergiche e/o infiammatorie che possono essere di natura vasomotoria o allergica e vere e proprie reazioni anafilattiche
- trasmissione di agenti infettivi.

## **REAZIONI ALLERGICHE E/O INFIAMMATORIE**

Sono caratterizzate dalla comparsa, in genere entro i primi 30 minuti dall'inizio dell'infusione di dolore addominale, rachialgia, nausea e vomito, cefalea, mialgia, febbre che possono durare anche molte ore dal termine dell'infusione; in genere non si ha dispnea e/o ipotensione.

Queste reazioni compaiono in genere durante le prime infusioni e in occasione di episodi infettivi, in quanto è verosimilmente in gioco una reazione tipo Herxheimer con liberazione massima di endotossine batteriche.

## **COSA FARE**

- sospendere l'infusione che può essere successivamente ripresa diminuendo la velocità
- se è presente febbre, mialgia o cefalea, somministrare paracetamolo 10mg/Kg prima della ripresa dell'infusione
- nelle somministrazioni successive è opportuna la premedicazione con corticosteroidi, antistaminici e H2 antagonisti 1 ora prima dell'infusione
- se la reazione è stata severa l'indicazione è quella cambiare preparato ed infondere rispettando i suggerimenti della prima infusione.

## REAZIONI ANAFILATTICHE

Si presentano con i sintomi classici di una reazione anafilattica IgE-mediata: dispnea, orticaria, vomito, collasso cardiocircolatorio e perdita di coscienza fino al vero e proprio shock.

Sono molto rare, in genere compaiono alle prime infusioni ed all'inizio dell'infusione.

Necessitano di assistenza rianimatoria.

## COSA FARE

- Sospendere il trattamento
- somministrare adrenalina 1:1.000/s. c. alla dose di 0,01/Kg ripetibile dopo 15'. Se non vi è pronta ripresa somministrare adrenalina 1:10.000/ev; 1 ml in bolo seguito da infusione continua ev di 1 - 4mg/Kg/min
- Somministrare liquidi, altri farmaci vasoattivi e broncodilatatori in funzione della necessità clinica
- L'infusione non va ripresa
- La successiva infusione deve essere effettuata in ambiente con assistenza rianimatoria, con un altro preparato ed alla velocità raccomandata per la 1° somministrazione. Se la reazione dovesse ripetersi la terapia con Ig va sospesa e va iniziata antibiotico-terapia profilattica con cefalosporine o cotrimoxazolo alla dose pari a 1/3 – 1/2 della dose terapeutica, da somministrare in unica dose serale.

NB: tutte le reazioni alle Ig vanno segnalate agli organi competenti.

## **TRASMISSIONE DI AGENTI INFETTIVI PER VIA ENDOVENOSA**

Le attuali leggi sul controllo degli emoderivati dovrebbero consentire di affermare che allo stato attuale le IgG IV possono considerarsi sicure per quanto riguarda i virus conosciuti, secondo i dati dell'FDA.

Per i pazienti già da tempo in terapia è opportuno stretto monitoraggio per HCV-RNA, HIV-RNA, HBV – DNA.

## **SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTE**

E' stata autorizzata la somministrazione di Ig per via sottocutanea. Le principali indicazioni alla terapia sottocutanea sono rappresentate da pregresse gravi reazioni alle Ig/ev, alla difficoltà nel reperire accessi venosi, da problemi logistici, potendo le Ig/ev essere somministrate solo in ambiente ospedaliero o dalla necessità di creare una dipendenza del paziente dall'ospedale, con minore impatto sulle attività lavorative o scolastiche.

La somministrazione/sc può essere effettuata dal paziente stesso, dopo un periodo di addestramento in ospedale, al proprio domicilio utilizzando pompe infusionali apposite.

Il dosaggio raccomandato è di 100mg/Kg/settimana. Non si possono iniettare più di 15ml per ogni sito di inoculo, oppure 0,4-0,8/Kg/mese con intervallo di 2 o 4 settimane per le Ig combinate con ialuronidasi.

La somministrazione sottocutanea si associa a una ridotta incidenza di effetti collaterali che comprendono bruciore e rossore nel punto di inoculo, più raramente febbre, brivido e sudorazione.

## TRATTAMENTO DEGLI EPISODI INFETTIVI

Riniti purulente, otiti e sinusiti riconoscono nella maggior parte dei casi H. influenzae, lo S. pneumoniae e le M. catarrhalis per cui la terapia antibiotica consigliata secondo la seguente tabella

| ANTIBIOTICO            | DOSE ADULTI<br>Mg/die | DOSE BAMBINI<br>Mg/Kg/die | NR. SOMM.NI/DIE | VIE DI SOMM.NE |
|------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|----------------|
| AMOXICILLINA           | 500 – 1.000           | 40                        | 3               | OS             |
| AMOX/ACIDO CLAVULANICO | 1000                  | 50                        | 2               | OS             |
| TRIMETOFIN/SULFAMETOX  | 800/160               | 7/35                      | 2               | OS             |
| CEFIXIME               | 400                   | 8                         | 1               | OS             |
| CEFACLOR               | 250                   | 40                        | 3               | OS             |
| CEFTRIAXONE            | 1000                  | 40-80                     | 1               | IM             |
| CLARITOMICINA          | 250                   | 15                        | 2               | OS             |
| AZITROMICINA           | 500                   | 10                        | 1               | OS             |

La durata del trattamento è 10 giorni nelle otiti; 3 settimane per le sinusiti. La terapia parenterale è raccomandata nelle mastoiditi e nelle celluliti. **Sinusite cronica e poliposi nasale:** valutazione ORL per fibroscopia ed eventuale indicazione chirurgica.



## Infezioni basse vie respiratorie

**Polmoniti:** è indicata terapia antibiotica da iniziare a largo spettro in maniera empirica alla diagnosi, da modificare successivamente in funzione del risultato colturale dell'espettorato.

Effettuare BAL nel sospetto di polmonite da pneumocisti carini o di infezioni funginee.

Tutti i pazienti affetti da CIV devono seguire un programma di Fisiokinesiterapia, ed inoltre, poiché è stata dimostrata presenza di bronchiectasia anche in pazienti asintomatici, è raccomandata TC polmonare ad alta risoluzione su indicazione clinica e da 10 anni ogni 5 anni.

## INFEZIONI INTESTINALI

La diagnosi va effettuata segnalando al laboratorio la necessità di ricercare gli agenti patogeni più frequentemente in causa quali Giardia lamblia, Campylobacter, Shigella, Salmonelle, Escherichia Choli, Cryptosporidium, Yersinia.

Il trattamento è indicato nella successiva tabella

| PATOGENO       | FARMACO       | DOS. BAMBINO                         | DOS. ADULTO                        |
|----------------|---------------|--------------------------------------|------------------------------------|
|                | Metronidazolo | 15mg/Kg/die in 3<br>somm.ni per 5 gg | 250mg/3/5gg                        |
|                | Tinidazolo    | 50mg/kg unica dose<br>max 2 gg       | 2gr unica dose                     |
| <b>GIARDIA</b> | Furazolidone  | 6mg/Kg in 4 somm.ni<br>per 7-10 gg   | 100mg X 4 per 10 gg                |
|                | Albendazolo   | 400mg in dose unica<br>per 3 gg      | 400mg in unica dose<br>X 5 gg      |
|                | Paromomicina  |                                      | 10mg/Kg X 3volte al<br>dì per 7 gg |



**S**ERVIZIO  
**S**ANITARIO  
**R**EGIONALE



**GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO**  
**"Bianchi Melacrino Morelli"**

*Reggio Calabria*



**REGIONE CALABRIA**

*Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie*

| <b>PATOGENO</b>      | <b>FARMACO</b> | <b>DOS. BAMBINO</b>                    | <b>DOS. ADULTO</b>                |
|----------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------|
|                      | Eritromicina   | 50mg/Kg/die in 4<br>somm.ni per 5-7 gg | 500mg X 4 volte al dì<br>per 7 gg |
| <b>CAMPYLOBACTER</b> | Ciprofloxacina |                                        | 500mg X 2 per 5 gg                |
|                      | Azitromicina   |                                        | 500mg/die per 3 gg                |
|                      |                |                                        |                                   |

| <b>PATOGENO</b>            | <b>FARMACO</b>                                                |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>YERSINIA</b>            | Cefalosporina, Tetraciclina, Cotrimoxazolo,<br>Aminoglicosidi |
| <b>SALMONELLE</b>          | Ampicillina, Ciprofloxacina                                   |
| <b>SHIGELLA</b>            | Cotrimoxazolo                                                 |
| <b>CRYPTOSPORIDIUM</b>     | Azitromicina, Paromomicina                                    |
| <b>HELICOBACTER PYLORI</b> | Claritromicina + Amoxicillina o<br>Metronidazolo              |

## **EPATITI**

La suscettibilità dei pazienti affetti da CIV ai virus epatotropi è legata, più che alla malattia di base al maggior rischio di esposizione ad emoderivati.

E' stata segnalata in passato le possibilità di trasmissione di virus dell'epatite C, in atto annullate dalle nuove norme sul trattamento con emoderivati. Nei pazienti già trattati da lungo tempo la possibile diagnosi di epatopatia cronica va effettuata utilizzando come metodica quella strumentale non invasiva come l'ecografia epatosplenica, che deve essere effettuata alla diagnosi, indi a scadenza annuale.

## **VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE**

Circa la metà dei pazienti con CIV presenta diarrea cronica che negli anni può evolvere in malassorbimento. I pazienti, pertanto, soprattutto in età pediatrica vanno sottoposti a periodica valutazione dello stato nutrizionale, con la rivalutazione periodica di alcuni parametri:

- Peso
- Altezza
- Body mass index
- Albuminemia
- Colinesterasi sierica

Nei pazienti con alterazione dello stato nutrizionale, oltre alla terapia causale specifica (trattamento delle infezioni di Giardia, delle infiammazioni o delle malattie infiammatorie croniche intestinali), deve essere intrapreso un regime dietetico adeguato.

## **DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI**

Le diverse patologie autoimmuni che possono insorgere nelle CIV, devono essere diagnosticate con i criteri specifici per ciascuna patologia.

Il difetto anticorpale, rende spesso difficile l'interpretazione dei dati di laboratorio, poiché spesso gli autoanticorpi possono risultare negativi; pertanto andranno utilizzati prevalentemente i criteri clinici e le indagini strumentali mirate alla diagnosi di patologia d'organo. Una volta accertata la diagnosi la terapia non differisce da quella degli altri pazienti con analoga patologia.

La CIV non è condizione che controindica il trattamento immunosoppressivo, che va ridotto o sospeso solo in presenza di complicanze infettive.

Dal momento che le Ig IV rappresentano un farmaco di provata efficacia in molteplici manifestazioni autoimmuni (ITP, citopenia immune, neuropatia infiammatoria cronica, dermatomiosite) e si sono dimostrate efficaci anche in altre patologie (LES, AR, Sclerosi sistemica, Sindrome di Sjogren, Vasculiti) è ovvio che queste costituiscono la terapia di 1° scelta; in questi casi il dosaggio deve essere aumentato fino a 2 gr/Kg di peso corporeo, da somministrare frazionato in 2 o 5 gg consecutivamente.

## **VACCINAZIONI**

La CIV è una malattia che in genere viene diagnosticata dopo la seconda decade di vita, pertanto molti pazienti hanno ricevuto già diversi vaccini durante l'infanzia e l'adolescenza.

Comunque vaccini vivi ed attenuati, quali il morbillo, parotite, rosolia ed il vaccino contro la varicella sono controindicati, soprattutto nei pazienti in trattamento con Ig, poiché il vaccino può essere neutralizzato dalle immunoglobuline infuse.

I vaccini inattivi, anche se possono essere inefficaci, devono essere somministrati.

E' raccomandato somministrare ogni anno vaccinazione antinfluenzale con le subunità inattive come profilassi delle complicanze respiratorie dell'influenza.

Si allega schema per le vaccinazioni proposto dall'IPINET.

# Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET)

B. Martire , C. Azzari , R. Badolato , C. Canessa , E. Cirillo , V. Gallo , S. Graziani , T. Lorenzini , C. Milito ,

R. Panza, V. Moschese with Italian Network for Primary Immunodeficiencies

*Vaccine 2018.01.061(Epub ahead of print)*

## ANTIBODY DEFICIENCIES

|                                                                                                                               | TDP  | IPV  | Hib  | HBV  | HPV  | Influ | Pneumo | Men C/B | MMR Varicella | Rotavirus | BCG S. thyphi |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|-------|--------|---------|---------------|-----------|---------------|
| <b>Major antibody deficiencies (XLA, CVID)</b>                                                                                | *Yes | *Yes | *Yes | *Yes | *Yes | *Yes  | *Yes   | *Yes    | No            | No        | No            |
| <b>Minor antibody deficiencies (selective IgA deficiency, isolated IgG subclass deficiency, specific antibody deficiency)</b> | Yes  | Yes  | Yes  | Yes  | Yes  | Yes   | Yes    | Yes     | Yes           | Yes       | Yes           |

*\* May be administered when indicated: immune response may be impaired and is uncertain if depends only on humoral response*

Inactivated antigens are generally not affected by circulating antibody, so they can be administered *before, after, or at the same time as the antibody*

## PROSPETTIVE FUTURE

Notevoli progressi nella gestione della patologia derivano dalla possibilità di avvalersi delle terapie sostitutive, della terapia antibiotica e della fisioterapia.

Tali progressi si contrappongono al rilevante ritardo diagnostico, che in alcune casistiche italiane è di circa 9 anni, a cui consegue l'insorgenza di danni d'organo irreversibili.

E' pertanto di estrema importanza una diagnosi precoce, poiché tanto più precocemente si instaura la terapia sostitutiva, tanto maggiore le possibilità di sequele a distanza.

E' pertanto necessario promuovere delle campagne d informazione sul territorio, una adeguata formazione dei medici di famiglia, affinché questi malati, che sono stati definiti come "*i pazienti invisibili*", diventino sempre più frequentemente pazienti con malattie rare diagnosticati e trattati.

## ESITO:

- 98% presenta episodi ricorrenti di bronchite, sinusite, otite e polmonite
- 25% sviluppa fenomeni autoimmuni
- 57% sviluppa bronchiectasie
- 50% rischia lo sviluppo di adenocarcinoma gastrico
- 27% al 100% rischia lo sviluppo di patologie linfoproliferative

I pazienti che presentano solo infezioni batteriche hanno di solito una prognosi migliore rispetto agli altri e possono avere una aspettativa di vita quasi normale, in particolare se la diagnosi e il trattamento sono tempestivi dopo l'esordio dei sintomi e i livelli di immunoglobuline IgG sono mantenuti sopra la soglia dei 500mg/dl.

Per gli altri la prognosi è fortemente condizionata dagli interventi mirati alla risoluzione. In ogni caso è indispensabile una stretta collaborazione fra diverse figure professionali coinvolte per la corretta gestione della problematica e l'attuazione di piani di prevenzione, una sensibilizzazione della popolazione mirata alla diffusione ed alla radicalizzazione della

cultura vaccinale; una stretta collaborazione fra medico e paziente mirata a favorire il corretto inserimento nella vita sociale e migliorare la qualità di vita.

A tale scopo è importante la collaborazione con le associazioni – pazienti e l'organizzazione di riunioni pazienti – medici – psicologi mirate ad esaminare e potenzialmente risolvere le problematiche fisiche e psichiche che questi pazienti cronicamente dipendenti dalle strutture ospedaliere possono manifestare.

## **LEGENDA**

AR: Artrite Reumatoide

BAL: Broncolavaggio

CVI o CVID: Immunodeficienza Comune Variabile

CMV: Citomegalovirus

EBV: Epstein Barr Virus

EGDS: Esofagogastroduodenoscopia

FAD: Food And Drug administration (organo USA per il controllo di alimenti e farmaci)

HBV: Virus Epatite B

HCV: Virus Epatite C

HIB: Vaccino Anti Haemophilus Influenzae

HIV: Virus dell'Immunodeficienza Umana Acquisita

HPV: Vaccino Antipapilloma Virus

Ig: Immunoglobuline

IL<sub>2</sub>: Interlukina 2

IL<sub>4</sub>: Interlukina 4

$\gamma$ -INF:  $\gamma$  – Interferon

IPINET: Italian Primary Immunodeficiency Network Centers

IPV: Vaccino Difterite, Tetano, Pertosse, Polio, Epatite B

ITP: Piastrinopenia Autoimmune

LES: Lupus Eritematosus Sistemico

LH: Linfoma di Hodgkin

LLC: Leucemia Linfoide Cronica

LnH: Linfoma non Hodgkin

Men: Vaccino Antimeningococco

MM: Mieloma Multiplo

MMR: Quadrivalente Morbillo, Parotite, Rosolia e Varicella

PCR: Proteina C reattiva

Pneumo: Vaccino Antipneumococco

TAC: Tomografia Assiale Computerizzata

TB: Total Body

TBC: Vaccino Antitubercolare

TDT: Vaccino Antidifterite, Tetano e Pertosse

TNF: Tumor Necrosis Factor