



Annarosa Soresina

*Clinica Pediatrica,
Università di Brescia,
Ospedale dei Bambini,
Spedali Civili di Brescia*

soresina@med.unibs.it

La terapia delle immunodeficienze primitive

PIÙ IN DETTAGLIO

INTRODUZIONE

Le immunodeficienze primitive (IDP) comprendono un insieme eterogeneo di malattie geneticamente determinate e congenite che possono colpire ogni distretto del sistema immunitario: ad oggi sono state identificate più di 150 forme di IDP¹. La condizione di immunodeficienza si manifesta abitualmente con una abnorme suscettibilità alle infezioni, che si associa frequentemente a manifestazioni di tipo allergico, autoimmune o linfoproliferativo^{1,2}.

La migliore conoscenza della fisiopatologia molecolare di molte di queste malattie, la disponibilità di nuove molecole nella terapia medica, il trapianto di cellule staminali emopoietiche e la condivisione di percorsi diagnostico-terapeutici a livello nazionale ed internazionale hanno portato ad un "drammatico" miglioramento nell'aspettativa e nella qualità di vita per i pazienti con IDP.

L'obiettivo di questo articolo è riassumere in modo schematico le strategie terapeutiche ad oggi disponibili, soffermandosi solo sulle acquisizioni più recenti che hanno arricchito l'"armamentario" a nostra disposizione da molti anni e ben conosciuto.

Per poter discutere delle terapie è necessario prima ricordare quali sono le principali IDP e quali sono le problematiche cliniche che devono essere prevenute, controllate e, se possibile, risolte con la definitiva guarigione.

CLASSIFICAZIONE DELLE IDP

Il funzionamento del sistema immunitario è garantito da molteplici meccanismi interattivi che consentono all'organismo di mantenere la propria identità e integrità rispetto all'ambiente e che possono essere raggruppati in 4 sistemi principali: 1) il sistema dei B linfociti che garantisce la risposta anticorpale; 2) il sistema dei T linfociti che media la risposta immunitaria "cellulo-mediata", 3) la cascata enzimatica del complemento; 4) il sistema dei fagociti (polimorfonucleati e macrofagi) che provvede alla eliminazione del microrganismo^{2,3}.

Risulta logico quindi classificare le immunodeficienze primitive a seconda del sistema maggiormente colpito, anche se più sistemi possono essere coinvolti in un'unica immunodeficienza:

1) i difetti dei B linfociti sono responsabili delle immunodeficienze anticorpali (Tab. I); poiché gli anticorpi servono principalmente per difenderci dai germi "extracellulari", come tipicamente i piogeni, queste immunodeficienze sono caratterizzate da aumentata su-

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto all'argomento trattato nell'articolo.

TAB. I.

Classificazione delle Immunodeficienze anticorpali (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009*³, mod.)..

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA)	XR	Rara
Agammaglobulinemia autosomica-recessiva	AR	Molto rara
Immunodeficienza comune variabile (CVID)	Variabile	Relativamente comune
Immunodeficienza con Iper IgM	XR, AR	Rara
Deficit selettivo di IgA	Variabile	Molto comune
Ipagammaglobulinemia transitoria dell'infanzia	Variabile	Comune
Deficit di sottoclassi IgG	Sconosciuta	Relativamente comune
Delezione dei geni per le catene pesanti	AR	Relativamente comune
Deficit di catene leggere k	AR	Estremamente rara

AR: autosomica-recessiva; XR: X-recessiva

TAB. II.

Classificazione delle Immunodeficienze combinate (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009*³, mod.)..

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
SCID T- B + Deficit di: γ chain JAK 3, IL7R α , CD45	XR AR	Rara Molto rara
SCID T- B - Deficit di RAG1/ 2 Deficit di Adenosin Deaminasi (ADA) Disgenesia reticolare Deficit di Artemis	AR AR AR AR	Rara Molto rara Estremamente rara Molto rara
Sindrome di Omenn	AR	Rara
Immunodeficienza con Iper IgM X-linked	XR	Rara
Immunodeficienza con Iper IgM da deficit di CD40	AR	Estremamente rara
Difetto di Cernunos	AR	Molto rara
Deficit di PNP	AR	Molto rara
Deficit di HLA di classe II	AR	Rara
Deficit di espressione del CD3	AR	Estremamente rara
Deficit di HLA classe I	AR	Molto rara
Deficit di ZAP70	AR	Molto rara
Deficit di STAT5	AR	Estremamente rara
Deficit di DOCK8	AR	Molto rara

AR: autosomica-recessiva; XR: X-recessiva

sceffibilità alle infezioni causate dai microrganismi extracellulari;

- 2) i difetti dei T linfociti comportano una diminuita capacità di difendersi dai germi "intracellulari" come tipicamente i virus, i miceti, i protozoi ed alcuni schizomiceti (tipicamente, i micobatteri tubercolari). Ma anche la produzione degli anticorpi da parte dei B linfociti necessita dell'aiuto dei T linfociti; i difetti dei T linfociti si accompagnano quindi di regola a difetti anticorpali con aumentata suscettibilità alle infezioni sia agli agenti intracellulari che extracellulari;

lari: queste immunodeficienze prendono il nome di "combinata" e, se il difetto è molto grave, di "immunodeficienza combinata grave" (o SCID: dall'inglese *Severe Combined Immunodeficiency Disease*) (Tab. II);

- 3) le immunodeficienze da difetti del complemento, peraltro estremamente rare;
- 4) le immunodeficienze da difetti dei fagociti, come la Malattia Granulomatosa Cronica (CGD) con frequenti e gravi infezioni batteriche e fungine (Tab. III);
- 5) le immunodeficienze associate a sindromi sono malattie in cui, oltre al sistema immu-

TAB. III.

Classificazione delle immunodeficienze caratterizzate da difetti dei fagociti (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009³, mod.*).

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
Neutropenia congenita severa	AD	Rara
Sindrome di Kostman	AR	Rara
Neutropenia ciclica	AD	Molto Rara
Sindrome di Shwachman-Diamond	AR	Rara
Neutropenia X-linked	XR	Estremamente Rara
LAD tipo 1, 2, 3	AR	Molto Rara
Chediak Higashi	AR	Rara
Deficit granuli specifici	AR	Estremamente Rara
Malattia Granulomatosa cronica (CGD)	XR, AR	Relativamente Comune
WHIM	AD	Molto Rara

AD: autosomica dominante; AR: autosomica-recessiva, XR: X- recessiva

TAB. IV.

Classificazione delle Immunodeficienze associate a sindromi (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009³, mod.*).

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
Sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)	XR	Rara
Atassia-Teleangectasia (AT)	AR	Relativamente Comune
Sindrome da Iper IgE • Deficit di STAT3 • TIK2; • DOCK8	AD AR AR	Rara Estremamente Rara Molto Rara
Sindrome da Delezione 22	de novo defect /AD	Comune
Sindrome di Nijmegen	AR	Molto Rara
Sindrome di Bloom	AR	Rara
Candidiasi mucocutanea cronica	AR, AD	Molto Rara
Sindrome di Griscelli	AR	Rara
Sindrome veno-occlusiva	AR	Estremamente Rara

AR: autosomica-recessiva; XR: X-recessiva; AD: autosomica-dominante

nitario, sono coinvolti anche altri organi ed apparati (Tab. IV);

6) le immunodeficienze caratterizzate da immunodisregolazione (Tab. V).

Come riportato nelle Tabelle, la quasi totalità delle Immunodeficienze primitive è di origine genetica: la mutazione può essere sporadica oppure ereditaria (casi familiari) con modalità autosomica dominante, autosomica recessiva o X-recessiva. Alcune malattie, come SCID e CGD, possono essere ereditate con differenti modalità di trasmissione, a seconda del gene la cui espressione fenotipica è alterata. La frequenza varia enormemente: si va da malattie molto diffuse come il deficit selettivo di IgA (1:500 a 1:700 nella popolazione generale) a forme rare come la XLA (1:100.000), il CGD (1:250.000) o le SCID (1:50.000)²³.

Dal punto di vista clinico, si tratta di malattie

caratterizzate da abnorme suscettibilità alle infezioni che possono presentarsi con manifestazioni gravi e recidivanti nei primi mesi o anni di vita, oppure in età successive con infezioni di minore gravità. Ed è importante sottolineare che a dispetto dell'ampia eterogeneità genetica esistono elementi clinici comuni tra le diverse forme che appartengono al medesimo gruppo di immunodeficienze primitive. La sede di infezione e il germe patogeno in causa costituiscono infatti elementi molto utili al fine di sospettare una specifica forma di immunodeficienza primitiva, come sintetizzato nella Tabella VI.

Di estrema importanza è la diagnosi precoce in quanto tutte le Immunodeficienze primitive possono essere curate e molte possono guarire: quanto più presto viene intrapresa la terapia, tanto maggiore è la possibilità di

TAB. V.

Classificazione delle Immunodeficienze caratterizzate da immunodisregolazione (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009*³, mod.).

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
Chediak Higashi	AR	Rara
Sindrome di Griscelli	AR	Rara
Linfoemofagocitosi familiare	AR	Rara
Sindrome linfoproliferativa XLP1, difetto di SH2D1A XLP2, difetto di XIAP	XR XR	Rara Molto Rara
Sindrome di ALPS	AD/AR	Rara
Sindrome di APECED	AR	Rara
Sindrome di IPEX	XR	Rara

AR: autosomica-recessiva; XR: X-recessiva; AD: autosomica-dominante

TAB. VI.

Elementi clinici suggestivi di immunodeficienza primitiva.

Immunodeficienza	Caratteristiche cliniche
Difetti anticorpali	Infezioni batteriche poliotipiche dopo i 6 mesi di vita
Immunodeficienze combinate	Infezioni severe batteriche, virali, fungine e da opportunisti dai primi mesi di vita, diarrea cronica, arresto di crescita, rash cutaneo, alopecia
Difetti dei fagociti e neutropenia	Infezioni cutanee, polmonari e linfonodali da batteri o funghi
Difetti del complemento	Meningiti batteriche (deficit fattori tardivi); malattie autoimmuni (deficit fattori precoci); angioedema ereditario (deficit di C1 INH)
Sindrome da Iper IgE	Infezioni polmonari e cutanee stafilococciche, lineamenti grossolani, ritardo caduta denti decidui
Sindrome di Wiskott- Aldrich	Piastrinopenia, eczema, infezioni ricorrenti, autoimmunità

evitare che le infezioni provochino danni irreparabili a carico di organi ed apparati.

APPROCCIO TERAPEUTICO

Come è facile comprendere e come ormai largamente acquisito sia a livello scientifico che a livello istituzionale, proprio in quanto malattie rare, le Immunodeficienze primitive richiedono la condivisione di esperienze per garantire a tutti i pazienti, anche quelli seguiti da Centri periferici che curano pochi pazienti, i migliori schemi di diagnosi e terapia di cui disponiamo evitando loro continui spostamenti. È questo l'obiettivo principale della rete IPINet (*Italian Network for Primary Immunodeficiencies*), realizzata nell'ambito dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) e grazie al supporto dell'Associazione dei pazienti e delle famiglie con Immunodeficienze Primitive (AIP). Tale network ha consentito l'adozione di protocolli comuni di diagnosi e terapia, ottenendo importanti risultati nel miglioramento della qualità dell'assistenza ai bambini e adulti con IDP. Tali protocolli sono consultabili in una pagina

web specifica, cercando semplicemente in rete "IPINet".

L'obiettivo della terapia è ovviamente la guarigione, che oggi è possibile per numerose IDP. In quelle per le quali ad oggi non è perseguibile tale obiettivo, il trattamento si basa essenzialmente sulla terapia e prevenzione dei problemi infettivi e delle complicanze a lungo termine^{1,2}.

I cardini del trattamento nelle IDP sono schematicamente riportati in Tabella VII e poi discussi singolarmente nei paragrafi che seguono.

Immunoglobuline

Il trattamento sostitutivo con immunoglobuline costituisce la terapia cardine "salvavita" delle IDP con difetto anticorpale. Da quando sono disponibili le immunoglobuline la prognosi di queste patologie è drasticamente cambiata: è aumentata la sopravvivenza ed è ridotta la morbilità dei soggetti con IDP con una significativa riduzione delle infezioni sistemiche gravi, come sepsi ed encefaliti⁴⁻⁶. Oltre all'uso nelle IDP la terapia sostitutiva con im-

TAB. VII.

Approcci terapeutici principali nelle Immunodeficienze primitive.

Immunodeficienza	Strategia terapeutica
Difetti anticorpali: • Agammaglobulinemia • Immunodeficienza Comune Variabile • Immunodeficienza con Iper IgM • Ipogammaglobulinemia in AT, Sindrome da Delezione ²²	Terapia sostitutiva con Immunoglobuline, per via endovenosa e sottocutanea
Immunodeficienze combinate Sindrome di Wiskott-aldrich	Terapia sostitutiva con Immunoglobuline; terapia e profilassi di infezioni batteriche, virali, fungine, da germi opportunisti; Trapianto di cellule staminali emopoietiche; Terapia genica
Difetti dei fagociti e neutropenia (in particolare Malattia granulomatosa cronica)	Profilassi antibatterica e antifungina Trapianto di cellule staminali emopoietiche
Sindrome da Iper IgE	Profilassi antibatterica e antifungina
Candidiasi mucocutanea cronica	Profilassi antifungina

munoglobuline è indicata in alcune condizioni con difetto anticorpale secondario, come i tumori con difetto anticorpale, il trapianto di midollo osseo ed il trapianto d'organo, nei bambini con infezione da HIV e nei neonati prematuri⁴. Infatti, in uno studio retrospettivo di 31 pazienti con Agammaglobulinemia è stato dimostrato un crollo dell'incidenza delle infezioni gravi sistemiche durante terapia sostitutiva con Immunoglobuline rispetto al periodo precedente alla diagnosi e quindi alla terapia con immunoglobuline⁵. Lo stesso risultato è stato ottenuto in un più recente lavoro retrospettivo del nostro Network italiano per le Immunodeficienze su 73 pazienti con diagnosi certa di XLA: la incidenza di sepsi e meningite è significativamente crollata durante la terapia sostitutiva⁶. Infine, fondamentale è sottolineare che per questi soggetti non esiste alcuna terapia alternativa ed attualmente le immunoglobuline normali sono inserite tra i farmaci essenziali per i soggetti con Immunodeficienza primitiva⁷.

Dagli studi disponibili sono considerati protettivi nel prevenire le infezioni gravi i livelli di IgG sieriche pre-infusione superiori a 500 mg/dl. Tali livelli possono essere raggiunti e mantenuti utilizzando mediamente un dosaggio di 400 mg/kg ogni 21-28 giorni di immunoglobuline per via endovenosa (IVIg). Per un'ottimale assistenza dei pazienti che necessitano di terapia con immunoglobuline è fondamentale conoscere i più corretti schemi terapeutici⁸⁻¹⁰. Da pochi anni, inoltre, la terapia sostitutiva con immunoglobuline può essere

effettuata oltre che con preparati per via endovenosa anche con preparati per via sottocutanea (IGSC) al dosaggio di 100-150 mg/kg/settimana¹¹. È dimostrato ormai che i livelli minimi delle IgG sono stabili in entrambi i regimi e che l'efficacia protettiva è sovrapponibile. Riguardo alla tollerabilità, in letteratura numerosi sono i lavori con diversa incidenza e gravità di eventi avversi a seconda delle casistiche studiate, della metodologia dello studio e della numerosità del campione. Mediamente gli eventi avversi sistemiche sono l'1% con i preparati SC vs. 4% con i preparati IV. Le reazioni locali ovviamente sono frequenti nella somministrazione sottocutanea, ma transitori. Abbiamo quindi a disposizione due diverse opzioni terapeutiche: le IVIG che possono essere somministrate solo in ambiente ospedaliero e le IGSC che possono essere somministrate sia in ospedale che a domicilio. Facilmente intuibili sono i vantaggi della terapia domiciliare in termini di risparmio di tempo, di autonomia e quindi di qualità di vita. Tuttavia, nella scelta dei pazienti idonei a ricevere le immunoglobuline per via sottocutanea, vanno considerati alcuni fondamentali parametri, quali: la tollerabilità nei confronti del preparato somministrato, le ottimali condizioni cliniche del paziente, la compliance del paziente e della famiglia oltre che l'affidabilità e la capacità del paziente / famiglia a gestire la terapia a domicilio. Proprio per questo è previsto per i pazienti che scelgono la via di somministrazione sottocutanea un periodo di "addestramento" da parte del personale

sanitario qualificato, della durata mediamente di 4-8 settimane, oltre che il coinvolgimento del pediatra/medico di famiglia.

Citochine e fattori di crescita

A partire dagli anni '70, con la scoperta dell'interleuchina 2, sono state identificate numerose citochine immunologicamente attive e dalla fine degli anni '80 sono stati intrapresi trial clinici di utilizzo terapeutico delle citochine.

Delle sei citochine attualmente approvate dall'*US Food and Drug Administration* (FDA), cinque sono state utilizzate nella terapia di soggetti con IDP. In alcuni casi, l'efficacia è stata ben dimostrata, mentre in altri casi gli effetti terapeutici sono risultati marginali. Ad oggi, l'uso di due citochine è autorizzato dall'FDA nelle IDP: il G-CSF nella neutropenia severa e l'Interferon γ (IFN- γ) nella malattia granulomatosa cronica (CGD).

I migliori risultati sono stati ottenuti con l'impiego di fattori di crescita emopoietica, come il *Granulocyte colony stimulatoin factor* (G-CSF) nella Neutropenia Severa¹².

Numerosi studi hanno confermato l'efficacia di G-CSF nella Neutropenia severa congenita. Sono stati condotti anche trials con l'utilizzo di G-CSF nella condizione di neutropenia ciclica, ottenendo un netto incremento di neutrofili e la riduzione di problemi infettivi, e nelle forme di netropenia associate ad altre IPD, come l'Immunodeficienza da Iper IgM e l'Agammaglobulinemia X-recessiva.

Oggi, sono disponibili in commercio diversi prodotti, con diverse caratteristiche chimiche e diversa emivita: si rimanda a testi specialistici per maggiori informazioni per quanto

riguarda le indicazioni, i dosaggi e i possibili effetti collaterali.

Per quanto riguarda l'IFN- γ , tale citochina è stata utilizzata nella Sindrome da Iper IgE e nel CGD. Nella Sindrome da Iper IgE pochi sono i dati disponibili¹² ed il suo utilizzo va riservato in casi particolarmente selezionati. Invece, l'IFN- γ ha ricevuto l'autorizzazione dell'FDA nella profilassi antinfettiva del CGD. Diversi sono gli studi condotti per dimostrarne l'efficacia nella profilassi delle infezioni, con risultati discordanti^{12,13}. In attesa di risultati definitivi l'utilizzo di IFN- γ costituisce un'opzione terapeutica da associare alle terapie antinfettive necessarie nella gestione delle gravi infezioni che possono colpire i pazienti con CGD.

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il Trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) costituisce attualmente l'unica terapia "curativa" e definitiva per numerose delle forme di IDP.

Infatti, il TCSE grazie ai continui miglioramenti sia nella qualità delle fonti di CSE che nelle strategie di condizionamento ha permesso di ottenere risultati molto buoni e di portare a guarigione la maggior parte dei pazienti con Immunodeficienze combinate gravi, Sindrome di Wiskott-Aldrich ed alcune forme di difetti gravi della funzione fagocitica^{14,15}.

Nella Tabella VIII sono schematizzate le IDP, divise per principale difetto immunologico, per le quali è posta attualmente l'indicazione al TCSE.

Per ciascuna categoria di IDP sono stati sperimentati e sono in corso valutazioni sulla efficacia del TCSE, comparando i diversi regimi di condizionamento, le fonti di TCSE, le

TAB. VIII.

IDP con indicazione al TCSE (da Dvorak et al., 2008¹⁴; Griffith et al., 2009¹⁵, mod.).

Difetto Immunologico	Patologia
Difetto totale di B e T linfociti	SCID
Difetto parziale di B e T linfociti	WAS Immunodeficienza con Iper IgM da difetto di CD40L (HIGM1) IPEX
Difetto di T linfociti con predisposizione ad emofagocitosi	Emofagocitosi familiare Sindrome di Chediak-Higashi Sindrome di Griscelli tipo 2 XLP
Difetto completo o parziale di granulociti	Neutropenia severa congenita LAD CGD

complicanze a lungo termine e non ultimo la qualità di vita post-TCSE. Numerosi sono i lavori disponibili in letteratura da parte di singoli Centri, ma sempre di più sono i risultati raccolti in studi multicentrici internazionali, che ovviamente permetteranno in tempi relativamente brevi di migliorare ulteriormente le strategie nel TCSE ^{15 16}.

Terapia genica

Nel 1990 il primo tentativo di terapia genica fu realizzato da parte di Michael Blaese e collaboratori su una bimba di 4 anni con SCID negli Stati Uniti. Ad oggi molti sono i progressi raggiunti e la terapia genica, cioè la possibilità di curare la patologia di base attraverso la somministrazione di cellule staminali autologhe contenenti una copia sana del gene alterato, rappresenta una nuova strategia terapeutica promettente. Buoni risultati sono già stati ottenuti nella forma di SCID con deficit di ADA. La terapia genica è stata sperimentata anche nella forma di SCID-X1 e nella Malattia granulomatosa cronica ¹⁷, ma la sicurezza di questo approccio è stata messa in discussione dallo sviluppo di proliferazione leucemica in 5 pazienti affetti da X SCID e di espansione clonale in 2 pazienti affetti da CGD ¹⁸. Numerosi studi preclinici sono stati condotti anche per un'altra forma di IDP, la Sindrome di Wiskott-Aldrich e molto recentemente è stato avviato il primo trial clinico di terapia genica nella WAS in Germania: i risultati preliminari dei primi due pazienti WAS trattati con terapia genica sembrano promettenti ¹⁹. Sulla base di queste "premesse" si stanno avviando nuovi trials clinici.

La profilassi e terapia delle infezioni

Altro cardine della terapia nelle IDP è la prevenzione delle infezioni: si va dalla sterilizzazione dell'ambiente (flusso laminare sterile) per i bambini con SCID in attesa di trapianto, all'uso di misure di profilassi ambientale e di schemi di antibiotico-profilassi e profilassi antifungina continuativa in patologie come il CGD, la Sindrome da Iper IgE e la Candidiasi mucocutanea cronica ^{1 2}. Non meno importanti sono le vaccinazioni, cioè la profilassi attiva contro le infezioni.

VACCINAZIONI

La somministrazione di vaccini costituiti da patogeni uccisi o inattivati o da singole proteine non è controindicato in nessun deficit

immunitario: questi vaccini possono risultare inefficaci, ma non dannosi ^{2 3}.

Invece, la somministrazione di vaccini con microrganismi vivi attenuati (vaccino anti Morbillo- parotite-rosolia, BCG, antivaricella) è controindicata nei bambini con difetto umorale severo, con deficit dei T linfociti e nelle ID combinate, ma non nei bambini con deficit dell'immunità aspecifica, come il CGD e i deficit del complemento ².

I vaccini anti-influenzali, preparati con virus inattivati o a subunità, così come i vaccini recentemente sviluppati contro il papillomavirus (HPV), vaccini a subunità, non sono controindicati nei soggetti con IDP: naturalmente a seconda del grado di immunocompromissione, la risposta della vaccinazione potrà essere ridotta rispetto a quella che si ottiene nei soggetti immunocompetenti ²⁰.

Un'altra importante conquista nel campo della profilassi attiva è rappresentata dallo sviluppo di vaccini anti-pneumococco, antimeningococco e anti-H. influenzae, in particolare dei vaccini coniugati che sono consigliati anche nei soggetti con IDP ^{2 21}.

TERAPIA E PROFILASSI ANTI-INFETTIVA

Come precedentemente descritto, l'abnorme suscettibilità alle infezioni costituisce la principale caratteristica clinica della maggior parte delle IDP e per molte di esse ancora oggi, non essendo possibile la guarigione, il controllo e la prevenzione delle infezioni costituisce la miglior strategia terapeutica disponibile.

La diffusione nell'ambito di network nazionali ed internazionali di raccomandazioni e linee guida con la indicazione di precisi schemi di profilassi antibiotica, antifungina, antivirale o antiparassitaria, insieme allo sviluppo e alla disponibilità di molecole sempre più efficaci e con minori effetti collaterali hanno permesso di ottenere un significativo miglioramento della prognosi quoad vitam e quoad valitudinem. Ad esempio, nel CGD fondamentale è stato lo sviluppo di nuove formulazioni di vecchi farmaci come le nuove formulazioni lipidiche dell'amfotericina B, o di nuove molecole di una vecchia classe come la famiglia degli azoli o ancora di nuove classi di farmaci con nuovi targets come le echinocandine ²².

Accanto a tutto questo, poiché ogni Immunodeficienza può avere complicanze diverse, come la broncopneumopatia cronica o la si-

nusopatia, è necessario associare alla terapia di fondo ulteriori strategie, ad es. la fisioterapia respiratoria, così da offrire ad ogni paziente il trattamento più efficace e completo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyland CM. *Clinical Immunology: principles and practice*. 3ª edizione. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier 2008.
- 2 Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta F. *Il bambino immunodepresso: perché lo è e come va difeso*. 2ª edizione. Milano: CEA 1995.
- 3 International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *Primary immunodeficiencies: 2009 update*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
- 4 *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: s525-s553.
- 5 Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. *Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients*. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
- 6 Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azari C, Cardinale F, et al. *A clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study*. *Clin Immunol* 2002;104:221-30.
- 7 WHO Model List of Essential Medicines, March 2007 -<http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>
- 8 AIEOP Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze. *Agammaglobulinemia X-recessiva: protocollo diagnostico e terapeutico*. (AIEOP, 1999) (https://www.aieop.org/stdoc/prot/racc_xla_2004.doc).
- 9 AIEOP Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze. *Immunodeficienza Comune Variabile: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia* (AIEOP, 2001) (https://www.aieop.org/stdoc/prot/racc_cvid_2004.doc).
- 10 AIEOP Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze. *Sindrome di Wiskott-Aldrich e Piastripenia X-recessiva: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia* (AIEOP, 2004) (https://www.aieop.org/stdoc/prot/racc_was_2004.doc).
- 11 Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, et al. *Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous Ig self-infusions at home*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:936-42.
- 12 Ghanta SR, Orange JS. *Use of cytokine therapy in primary immunodeficiency*. *Clin Rev Allergy Immunol*, on line 16 May 2009.
- 13 Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Brocchetti T, Finocchi A, et al. *Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study*. *Clin Immunol* 2008;126:155-64.
- 14 Dovorak CC, Cowan MJ. *Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease*. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:119-26.
- 15 Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F et al. *Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis and management*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1152-60.
- 16 Filipovich AH. *Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies*. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42:S49-S52.
- 17 Kohn DB. *Gene therapy for childhood immunological diseases*. *Bone Marrow transplantation* 2008;41:199-205.
- 18 Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Strin S, Siler U, Koehl U, et al. *Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVII, PRDM16 or SETBP1*. *Nat Med* 2006;12:401-9.
- 19 Boztug K, Klein C, Avedillo-Diez I, Dewey R, Schwarzer A, Diestelhorst J, et al. *Hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome*. XIIIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, October 2008, s-Hertogenbosch, The Netherlands.
- 20 La Commissione Vaccini della SIAIP. *Papillomavirus (HPV)*. RIAP 2007;21 (Suppl. 2):1-24.
- 21 Bartolozzi G, Tozzi AE, Chiamenti G. *Manuale delle vaccinazioni*. Roma: Editore Cuzzolin 2006.
- 22 AIEOP Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze. *Malattia granulomatosa cronica: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia* (AIEOP, 2007) (https://www.aieop.org/stdoc/prot/racc_cgd_aggiornamento2007.doc)