



FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie
Medico responsabile: Prof. Franco Pandolfi
tel. 06 8880 5560 - malattierare.immunologia@policlinicogemelli.it
Largo Agostino Gemelli, 8 Roma (Ambulatorio di Immunologia presso Servizio di Allergologia, ala D, piano 9)



OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie
in età pediatrica

Medici responsabili: Prof.ssa Caterina Cancrini
Prof. Andrea Finocchi
Tel. 06 6859 2935 e 06 6859 2415 – caterina.cancrini@opbg.net – andrea.finocchi@opbg.net
Immuno-Infettivologia - Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO)
Diretto dal Prof. Paolo Rossi
Piazza S. Onofrio, 4 Roma - Viale di San Paolo, 15 Roma



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA



POLICLINICO UMBERTO I
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie
Medico responsabile: Prof.ssa Isabella Quinti
-tel. 06 49972007- isabella.quinti@uniroma1.it
UOD Immunologia Clinica
Viale del Policlinico, 155 Roma



Policlinico Tor Vergata (PTV)
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie
Medico responsabile: Prof.ssa Viviana Moschese
tel. 0620900520/- moschese@med.uniroma2.it
UOSD Immunopatologia ed Allergologia Pediatrica - Viale Oxford, 81, 00133 ROMA

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di Gennaio 2019 a cura dei Centri di: Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Policlinico Umberto I e Policlinico Tor Vergata.)

1. Inquadramento della malattia	3
2. Strumenti per la diagnosi	4
3. Terapia	5
4. Controlli di salute	6
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	7
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali	10
7. Transizione delle cure dai Centri Pediatrici ai Centri dell'Adulto	10
8. Rapporti con le Associazioni	11

1. Inquadramento della malattia

Con il termine Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) viene descritta una immunodeficienza primitiva caratterizzata da bassi livelli di immunoglobuline e da difetto di produzione anticorpale. La CVID è la più frequente immunodeficienza umorale sintomatica (incidenza stimata da 1:10.000 a 1:100.000 individui). Colpisce in eguale misura soggetti di sesso maschile e femminile con una età di esordio dei sintomi tra la seconda e la terza decade di vita. La notevole eterogeneità del quadro clinico e delle alterazioni immunitarie riscontrate nei pazienti con CVID consente di poter considerare la malattia come una sindrome clinica, ancora non completamente definita. Diverse classificazioni dei pazienti affetti da CVID sono state proposte, ma nessuna ha per ora trovato un consenso da tutti accettato.

1.1 Aspetti eziopatogenetici

La maggior parte dei pazienti affetti da CVID è rappresentata da casi sporadici. Circa il 25% dei pazienti ha una familiarità positiva per difetto selettivo di IgA. Non è stata ancora identificata la regione dove identificare la possibile mutazione(i) che predispone alla CVID e al difetto di IgA. È probabile che tale regione (locus IGAD1) sia localizzata nei loci dell'MHC, nella parte telomerica dei geni che codificano per la classe II o nella parte centromerica dei geni che codificano per la classe III. Soltanto il 10-20% dei pazienti con CVID presenta inoltre una storia familiare positiva e spesso la patologia risulta sporadica. In una percentuale inferiore di casi sono invece state identificate mutazioni genetiche a carico di ICOS (inducible T-cell costimulator), CD19, CD20, CD21, CD81, BAFFR (B-cell activating factor receptor), TACI (Transmembrane Activator and Calcium-modulator and cyclophilin-ligand Interactor) ed LRBA. La maggior parte di queste anomalie genetiche sono rare, con l'eccezione di mutazioni a carico di TACI che risultano presenti in circa il 10% dei pazienti. La presenza di mutazioni del gene TACI nei pazienti con CVID è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare manifestazioni di autoimmunità e linfoproliferazione. Il meccanismo responsabile del difetto maturativo dei linfociti B e del conseguente difetto di produzione anticorpale non è stato ancora identificato. I linfociti B sono di solito presenti, a volte in numero ridotto ma sono incapaci di differenziarsi correttamente in plasmacellule produttrici immunoglobuline anche se in alcuni pazienti sono in grado di produrre anticorpi, prevalentemente IgM, sia *in vivo* che *in vitro*. Il motivo della mancata differenziazione a plasmacellule produttrici immunoglobuline dei linfociti B dei pazienti affetti da CVID è tutt'ora sconosciuto e viene attribuito a diverse cause: difetto intrinseco dei linfociti B, difetto numerico o funzionale dei linfociti T che pertanto non sono in grado di fornire alle cellule B gli opportuni segnali di differenziazione a plasmacellule. Il difetto funzionale dei linfociti T è stato variamente ricondotto ad un difetto di produzione di citochine o a un difetto di attivazione dei linfociti T, meccanismi patogenetici che non necessariamente si escludono a vicenda. Infatti in alcuni pazienti il difetto patogenetico consiste in un difetto intrinseco dei linfociti B nel meccanismo dello switch delle immunoglobuline e nel processo di maturazione dell'affinità anticorpale. In altri pazienti il processo di ipermutazione somatica è invece normale, mentre sono numericamente o funzionalmente alterate molecole espresse sui linfociti B coinvolte nell'interazione con i linfociti T. In circa la metà dei pazienti affetti da CVID è presente un difetto dei linfociti T, con diminuita risposta proliferativa ai mitogeni e agli antigeni ed una alterata produzione di citochine, IL-2, IL-4, IL-5 e IFN gamma, TNF. È da segnalare che tutte le alterazioni soprariportate sono state riscontrate sempre solo in sottogruppi di pazienti, ulteriormente dimostrando la notevole eterogeneità della CVID.

1.2 Quadro Clinico

L'esordio della malattia è variabile e raggiunge un picco di frequenza nella prima e nella terza decade di vita. All'esordio i pazienti presentano generalmente episodi infettivi ricorrenti, in particolare a carico delle alte e basse vie respiratorie (otiti, sinusiti, bronchiti e broncopolmoniti), causati generalmente da patogeni capsulati (*Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae*) o da patogeni atipici (*Mycoplasma* ed *Ureaplasma*). Sono inoltre frequenti le infezioni virali delle alte vie respiratorie causate da *Rhinovirus*. Le infezioni gastrointestinali ricorrenti sono generalmente sostenute da *Giardia Lamblia*, *Salmonella* e *Campylobacter Jejuni*. Si osserva un'alta incidenza di infezioni da *H. pylori* (41%), con gastrite cronica attiva ed infezioni del tratto urogenitale da *Mycoplasma Hominis* e *Ureaplasma Urealyticum*. Come conseguenza degli episodi infettivi recidivanti i pazienti possono sviluppare una broncopneumopatia cronica con bronchiectasie, fino all'insufficienza respiratoria ed una sindrome da malassorbimento con diarrea cronica. Le bronchiectasie sono particolarmente frequenti (10-20% dei casi) e possono essere riscontrate già alla prima osservazione nei pazienti con diagnosi tardiva. Una forma di patologia polmonare interstiziale cronica denominata GLILD (granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease) può complicare la CVID nel 10% dei pazienti. In circa il 20% dei pazienti l'esordio clinico può essere caratterizzato da patologie autoimmuni, quali le citopenie autoimmuni (anemia emolitica e trombocitopenia autoimmune) che sono le più frequenti (10-12%) e tendono ad essere più frequentemente associate a splenomegalia ed a mutazioni del gene TACI. Tra le complicanze gastrointestinali,

osservate nel 20-25% dei pazienti, si hanno la gastrite cronica atrofica con o senza anemia perniziosa, l'iperplasia linfoide nodulare, l'atrofia dei villi, le malattie infiammatorie croniche intestinali, la linfoangectasia intestinale e le malattie granulomatose intestinali. L'enteropatia cronica con iperplasia linfoide nodulare è la più frequente delle complicanze gastrointestinali della CVID. Circa il 40% dei pazienti presentano anomalie dei parametri di funzionalità epatica e possono sviluppare anomalie della circolazione portale, cirrosi biliare primitiva, epatiti nonché iperplasia nodulare rigenerativa con evoluzione in cirrosi. Infine al follow-up è necessaria un'attenta vigilanza per la possibile insorgenza di malattie linfoproliferative e neoplasie (soprattutto linfomi). Circa 1/3 dei pazienti sviluppano disordini linfoproliferativi che possono manifestarsi con splenomegalia, iperplasia linfoide intestinale, linfoadenopatia mediastinica, addominale o periferica e che sono associati ad un aumentato rischio di linfomi B e soprattutto di linfomi non Hodgkin. Circa il 20% degli adulti con CVID sviluppa nel tempo una neoplasia, che rappresenta una delle complicanze più temibili e la più frequente causa di morte. Vi è inoltre un aumentato rischio di adenocarcinoma gastrico, da 10 a 30 volte più frequente nei pazienti con CVID rispetto alla popolazione generale.

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Diagnosi clinica e genetica

I criteri diagnostici per le diverse forme di immunodeficienze primitive sono stati elaborati dal Gruppo Europeo per lo Studio delle Immunodeficienze (ESID - European Society for Immunodeficiencies).

I criteri diagnostici (la diagnosi si può effettuare dopo il 4 ° anno di vita) sono riportati di seguito:

- Marcata diminuzione delle IgG e delle IgA confermata almeno 2 volte, con valori al di sotto di 2 DS per età) con o senza bassi livelli di IgM
- Scarsa o assente risposta anticorpale ai vaccini proteici e polisaccaridici; basse cellule B switched-memory (<70% del valore normale età-correlato)
- Esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia secondaria.

La presenza dei criteri illustrati consente di porre una diagnosi con un livello di accuratezza definito come "probabile". In caso di identificazione di una mutazione considerata causativa (finora identificate in meno del 5% dei pazienti) è possibile porre una diagnosi "certa".

Ad oggi, per la maggior parte dei pazienti non è possibile effettuare una diagnosi su base molecolare.

2.2 Protocollo diagnostico

I soggetti di sesso maschile e femminile di età superiore ai 4 anni che presentino:

1. sintomi suggestivi di immunodeficienza umorale (otiti, sinusiti, polmoniti ricorrenti, necessità frequente di ricorrere antibiotico terapia, soprattutto per via iniettiva, diarrea cronica, presenza di granulomi);
2. ridotti livelli di IgG sieriche (< 500 mg/dl), ridotti livelli di IgA (<30 mg/dl nei soggetti di età < 16 anni; < 60 mg/dl nei soggetti di età > 16 anni);
3. presenza di linfociti B circolanti superiori al 2% devono essere sottoposti a valutazione della risposta anticorpale mediante immunizzazione contro tossoide tetanico e contro antigeni capsulari di pneumococco.

In caso di riscontro di alterata risposta anticorpale i pazienti verranno sottoposti alle seguenti indagini, per escludere altre forme di immunodeficienza primitiva e secondaria e per valutare la presenza di complicanze alla diagnosi:

- Aspirato midollare (nel bambino solo in presenza di anomalie ematologiche, nell'adulto sempre)
- TC polmonare e ecografia addominale (o in alternativa TC total body)
- EGDS
- Espressione del CD40L e AID
- Indagine genetica per XLP (solo nei maschi)
- PCR per CMV, EBV, HIV
- Immunofissazione siero e urine
- Dosaggio Beta2 microglobulina e LDH
- Prove di funzionalità respiratoria

Tabella 3. Diagnosi differenziale delle ipogammaglobulinemie

Indotte da farmaci: - antimalarici - captopril - carbamazepina - glucocorticoidi - fenclofenac - sali d'oro - penicillamina - fentoina - sulfasalazina	Conseguenti a malattie infettive: - HIV - rosolia congenita - infezione congenita da CMV - infezione congenita da Toxoplasma - mononucleosi
Secondarie a disordini genetici: - sindrome da Iper IgM - deficit di transcobalamina II ed ipogammaglobulinemia - agammaglobulinemia legata al cromosoma X - sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X (EBV-associata)	Secondarie a neoplasie: - leucemia linfoide cronica - ipogammaglobulinemia con timoma (s. di Good) - linfoma non Hodgkin - neoplasie delle cellule B - Mielodisplasia associata ad ipogammaglobulinemia
Secondarie ad anomalie cromosomiche: - sindrome del cromosoma 18q - monosomia 22 - trisomia 8 - trisomia 21	Secondarie a malattie sistemiche: - immunodeficienza da ipercatabolismo delle immunoglobuline - immunodeficienza da eccessiva perdita di immunoglobuline (nefrosi, ustioni gravi, linfoangectasia, diarrea grave) - crioglobulinemia

Per approfondimenti:

http://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_cvid_2001.doc

<http://esid.org/Resources/Diagnostic-Criteria-PID>

3. Terapia

3.1 Terapia sostitutiva con immunoglobuline

La terapia sostitutiva con immunoglobuline rappresenta il gold standard per la gestione dei pazienti con ipogammaglobulinemia primitiva, come la CVID, e la sua efficacia è ormai nota da molti anni. Attualmente le vie di somministrazione utilizzate sono quella endovenosa (IVIG) e quella sottocutanea (SCIG). La scelta della via di somministrazione deve essere individualizzata sulla base di diverse condizioni quali: disponibilità di accessi venosi, dosaggio mensile totale, tollerabilità ed effetti collaterali dei preparati, patologie associate, terapie concomitanti, compliance del paziente e costi diretti o indiretti. Entrambe le vie di somministrazione garantiscono un'efficacia sovrapponibile nel prevenire gli episodi infettivi; tuttavia, ognuna delle due presenta vantaggi e svantaggi, pertanto la scelta deve essere personalizzata. La disponibilità delle IgG per via sottocutanea ha migliorato notevolmente la qualità della vita dei pazienti, grazie alla possibile gestione domiciliare della terapia. Nel caso dei pazienti sottoposti a terapia con immunoglobuline sottocute, i Centri di Riferimento addestrano il paziente od un suo familiare all'utilizzo delle pompe infusionali. Lo scopo della terapia è quello aumentare i livelli plasmatici di immunoglobuline fino al raggiungimento di un valore considerato protettivo nei confronti delle infezioni (> 500 mg/dl). Ogni paziente riceve 400 mg/kg/mese di immunoglobuline, che vengono somministrate generalmente ogni 21 giorni. In alcuni pazienti può essere necessario somministrare fino a 600 mg/kg/mese o diminuire l'intervallo tra le somministrazioni. Generalmente, le immunoglobuline sono un prodotto ben tollerato; tuttavia, dopo la loro somministrazione possono manifestarsi effetti collaterali immediati (comuni: mialgie, stanchezza, dolore lombare, cefalea; rossore e prurito nel sito di somministrazione delle immunoglobuline per via sc; rari: rash cutaneo, febbre, orticaria, broncospasmo, ipotensione fino allo shock anafilattico)

o tardivi (comuni: mialgie, stanchezza, dolore lombare, cefalea; rari: rash cutaneo, febbre, orticaria). Gli effetti avversi di natura sistemica sono più frequenti nei pazienti che ricevono le immunoglobuline per via endovenosa, mentre le reazioni locali sono più comuni nei soggetti che ricevono le immunoglobuline per via sottocutanea. Le reazioni avverse sono solitamente controllate con la riduzione della velocità o la sospensione dell'infusione o, in caso di necessità, mediante l'uso di steroidi o di adrenalina. Per quanto riguarda la prevenzione del rischio di trasmissione di agenti virali, le immunoglobuline sono sottoposte a rigorosa applicazione della normativa vigente europea sugli emoderivati.

3.2 Terapia antibiotica

La terapia sostitutiva con immunoglobuline, pur riducendo il rischio infettivo, non lo annulla completamente. Per tale ragione, in caso di manifestazioni infettive, dovrà essere instaurata una tempestiva ed adeguata terapia antibiotica. Nei pazienti con infezioni ricorrenti, può essere utile instaurare terapia antibiotica secondo diversi schemi di terapia di profilassi in aggiunta alla terapia con le immunoglobuline.

3.3 Fisiokinesiterapia respiratoria e altri interventi sull'apparato respiratorio

Tutti i pazienti devono seguire un programma di fisiokinesiterapia al fine di prevenire o rallentare la compromissione polmonare. I pazienti adulti con manifestazioni croniche a carico dell'apparato respiratorio (bronchite cronica ostruttiva e/o interstiziopatie) possono necessitare dell'intervento dello specialista pneumologo e giovare del trattamento con farmaci quali steroidi e broncodilatatori per via inalatoria e sistemica.

3.4 Interventi terapeutici sullo stato nutrizionale

Nei pazienti con alterazioni dello stato nutrizionale, oltre alla terapia causale specifica (trattamento della infestazione da *Giardia lamblia*, delle infezioni, o delle patologie infiammatorie croniche intestinali) deve essere intrapreso un programma di nutrizione basato su un regime dietetico corretto e su una terapia enterale con integratori alimentari, secondo uno schema personalizzato da concordare con il nutrizionista dell'Ospedale di riferimento. Alcuni pazienti possono necessitare dell'intervento dello specialista gastroenterologo.

3.5 Trattamento delle complicanze autoimmuni

La presenza di CVID non rappresenta una controindicazione assoluta al trattamento delle manifestazioni autoimmuni con farmaci immunosoppressori. In considerazione dell'indicazione all'utilizzo delle immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi in numerose patologie autoimmuni, tale trattamento dovrebbe essere sempre preso in considerazione nei pazienti con CVID e patologie autoimmuni. Altri trattamenti con immunosoppressori possono essere presi in considerazione a seconda della specifica patologia.

4. Controlli di salute

Il percorso diagnostico e di follow-up prevede quanto segue:

- Alla **diagnosi** l'esecuzione di: emocromo, azotemia, creatininemia, transaminasi, elettroforesi proteica, sideremia, IgG, IgA, IgM, C3, C4, ANA, PCR, sottopopolazioni linfocitarie: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, HCV RNA, HIV RNA, Ab anti transglutaminasi.
Per le nuove diagnosi è opportuno eseguire: risposta anticorpale alle vaccinazioni, dosaggio delle isoemoagglutinine, analisi delle switched B cell memory, ecografia epatosplenica, EGDS (obbligatoria > 20 anni di età; su indicazione clinica < 20 anni di età) e TC torace e seni paranasali.
- **Ogni 3 mesi** l'esecuzione di: emocromo, dosaggio IgG pre-infusionali, IgA, IgM, transaminasi, azotemia, creatininemia, elettroforesi proteica, sideremia.
- **Ogni 12 mesi**: C3, C4, ANA, HCV RNA, ecografia epato-splenica, EGDS (per i pazienti adulti).
- **Ogni 5 anni, dopo i 10 anni** d'età (su indicazione clinica) TC polmonare ad alta risoluzione; TC dei seni nasali e paranasali.

In caso di conferma della diagnosi, il paziente riceverà:

- Il certificato di esenzione per patologia rara (RCG160)
- Il piano terapeutico per i farmaci prescritti
- La relazione per il medico di medicina generale e per gli eventuali accessi in pronto soccorso

Una volta confermata la diagnosi, viene iniziata la terapia con le immunoglobuline. I familiari del paziente vengono informati delle possibilità terapeutiche, delle possibili reazioni avverse e dei benefici della terapia e firmano il consenso informato alla terapia con emoderivati. I familiari riceveranno inoltre indicazioni circa i controlli da effettuare nei mesi successivi.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

5.1 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell'Immunodeficienze primarie in età pediatrica

Il percorso diagnostico può essere iniziato sulla base del sospetto clinico dal medico di medicina generale, dal pediatra di base e dal medico specialista. Il sanitario può inviare il paziente presso il servizio ambulatoriale (prenotazione visite ambulatoriali tel. 06 68181), il Day Hospital di Immuno-Infettivologia e di Immunodeficienze Primitive e, per le forme più gravi, direttamente a ricovero in regime ordinario presso la Divisione di Immuno-Infettivologia- Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO), (Direttore Prof. Paolo Rossi).

Medici responsabili:

Prof.ssa Caterina Cancrini

Responsabile dell'Unità di Diagnosi e Follow-up Immunodeficienze Primitive

Immuno-Infettivologia Pediatrica DPUO

caterina.cancrini@opbg.net

Prof. Andrea Finocchi

Immuno-Infettivologia Pediatrica DPUO

andrea.finocchi@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Giovanni Paolo II, piano 1)

Riferimenti Telefonici:; 06 6859 2415 / 2935;immunoinfettivologia@opbg.net

Per le caratteristiche della malattia, l'approccio clinico è multidisciplinare e prevede il coinvolgimento di diversi specialisti che afferiscono alle seguenti aree:

Strutture coinvolte e relativi responsabili:

- Allergologia (Alessandro Fiocchi)
- Cardiologia e Aritmologia pediatrica (Fabrizio Drago)
- Chirurgia Digestiva (Luigi Dall'Oglio)
- Dermatologia (Maya El Hachem)
- Endocrinologia (Marco Cappa)
- Educazione Alimentare (Giuliano Torre)
- Ematologia (Franco Locatelli)
- Malattie rare e Genetica Medica (Andrea Bartuli - M.Cristina Digilio)
- Laboratorio di Immunologia (Rita Carsetti)
- Laboratorio di Immunologia Pediatrica, DPUO (Paolo Rossi)
- Laboratorio di Genetica (Antonio Novelli)
- Neurologia (Federico Vigevano)
- Nefrologia (Francesco Emma)
- Odontoiatria (Angela Galeotti)
- Otorinolaringoiatria (Giovanni Carlo De Vincentiis/Sergio Bottero)
- Psicologia Clinica (Simonetta Gentile)
- Pediatria Generale e Malattie infettive (Alberto Villani)
- Pneumologia (Renato Cutrera)
- Reumatologia (Fabrizio de Benedetti)

5.2 Policlinico Umberto I - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie

Il percorso diagnostico può essere iniziato sulla base del sospetto clinico dal medico di medicina generale e dal medico specialista o del paziente stesso. L'appuntamento può essere programmato per via telefonica contattando lo sportello Malattie Rare al numero 06 49976914.

Il centro si trova presso la clinica dermatologica, piano terra. Gli appuntamenti hanno un tempo di attesa inferiore ad una settimana. Una volta confermato il sospetto diagnostico al paziente il paziente viene inviato per ulteriori accertamenti e per l'inizio delle terapie al Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e la Terapia delle Immunodeficienze Primarie

Medico responsabile: Prof.ssa Isabella Quinti -

UOD Immunologia Clinica, isabella.quinti@uniroma1.it tel. 06/49972007 -

(DAI Medicina Traslazionale e di Precisione, Palazzina A, piano 2) Viale dell'Università, 37 - Roma

Medici coinvolti e relative discipline:

- Andrea Ciofalo (Otorinolaringoiatria)
- Sandra Giustini (Dermatologia)
- Paolo Palange (Pneumologia)
- Alessandro Laviano (Centro Nutrizione Domiciliare)
- Roberto Caronna (Chirurgia Generale)
- Maurizio Martelli (Ematologia)
- Giuseppe Donato (Endoscopia)
- Oliverio Riggio (Gastroenterologia/Epatologia)
- Antonio Pizzuti (Genetica Medica)
- Fabrizio Maniero (Laboratorio di Immunologia)
- Ivano Mezzaroma (Malattie Infettive)

5.3 Policlinico Tor Vergata - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze primarie

Il percorso diagnostico viene iniziato sulla base del sospetto clinico del pediatra di famiglia, del medico di medicina generale e/o del medico specialistico, operante sia all'interno del Policlinico Tor Vergata sia in strutture esterne intra ed extraregionali. Presso il Policlinico Tor Vergata (PTV) è attivo dal lunedì al venerdì il servizio ambulatoriale e di Day Hospital della UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica. Gli appuntamenti per la prima valutazione o per le visite di follow-up possono essere prenotati recandosi direttamente presso il Centro, dal lunedì al venerdì, dalle ore 8.00 alle ore 13.00, oppure mediante prenotazione telefonica diretta, contattando lo staff infermieristico al numero 0620900520.

Medico responsabile: Prof.ssa Viviana Moschese.

moschese@med.uniroma2.it

UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Ambulatorio Immunologia Torre 6 - 9° piano – stanza 74. Viale Oxford, 81, 00133 Roma, 0620900520/33

Strutture e medici/operatori coinvolti

- Ematologia (Maria Cantonetti)
- Broncopneumologia (Paola Rogliani/Gabriella Pezzuto)
- Reumatologia (Roberto Perricone)
- Malattie infettive (Massimo Andreoni/Loredana Sarmati)
- Genetica Medica (Giuseppe Novelli/Federica Sangiuolo/Mario Bengala)

- Ginecologia (Adalgisa Pietropoli)
- Dermatologia (Luca Bianchi)
- Gastroenterologia (Giovanni Monteleone/Laura Di Iorio)
- Neuropsichiatria Infantile (Cinzia Galasso)
- Radiologia (Gianluigi Sergiacomi)
- Psicologia (Raffaella Di Napoli)
- Laboratorio di Immunologia Pediatrica (Paolo Rossi, Gigliola Di Matteo/Silvia Di Cesare)

Presso la UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica è presente la figura del Case Manager Infermieristico al fine di:

- Identificare le problematiche esistenti e potenziali del paziente, valutando le condizioni psico-fisiche, sociali e il contesto familiare e collaborare con gli altri membri del team multidisciplinare allo sviluppo di un piano assistenziale personalizzato
- Intervenire nel training e nel monitoraggio dell'aderenza del paziente e/o dei familiari alla terapia domiciliare con immunoglobuline sottocute

Identificare e gestire, anche a distanza, attraverso il servizio di Telenursing, le criticità a breve, medio e lungo termine incluso il processo di transizione.

5.4 Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze primarie

Medico responsabile: Prof. Franco Pandolfi

Il percorso diagnostico può essere iniziato sulla base del sospetto clinico sia dal medico di medicina generale, sia dal pediatra di base, sia dal medico specialistico. Il sanitario può inviare il paziente ai centri/presidi identificati dalla regione Lazio. Il Policlinico A. Gemelli ha attivato un Ambulatorio per la diagnosi e terapia delle malattie rare immunologiche presso il Servizio di Allergologia, piano 9°, ala D, a cui si accede telefonando per l'appuntamento al n° 06 88805560 - e-mail: malattierare.immunologia@policlinicogemelli.it

Per le caratteristiche della malattia, l'approccio clinico è multidisciplinare e prevede il coinvolgimento di diversi specialisti che afferiscono alle seguenti aree:

- Ematologia/unità trapianto cellule staminali
- Otorinolaringoiatria
- Pneumologia/Fisioterapia respiratoria
- Medicina sportiva
- Gastroenterologia
- Endocrinologia
- Dermatologia
- Radiologia
- Chirurgia pediatrica
- Odontoiatria

5.4 Aspetti socio-assistenziali

In base al D.M 279/2001 dopo l'accertamento della diagnosi, per il paziente affetto da Immunodeficienza, è prevista l'esenzione delle spese sanitarie attraverso l'attribuzione del codice RCG160, in quanto nel su citato decreto è inclusa nelle Immunodeficienze Primitive. Tale codice consente al paziente di usufruire dell'esenzione al costo della spesa sanitaria per tutti gli accertamenti, le indagini, le visite specialistiche necessarie al follow-up clinico, biochimico e strumentale. Sulla base della patologia, potrà essere altresì richiesta l'invalidità civile e la possibilità di usufruire dei benefici previsti dalla legge 104/1992 per il paziente (o per suoi i genitori, in caso di paziente minorenni) a seconda delle condizioni cliniche. Tali diritti saranno riconosciuti in seguito ad un accertamento con visita collegiale ed idonea certificazione medico-specialistica prodotta dal Centro della Rete M.R.

L'invalidità civile non è determinata dalla patologia in sé, ma dalle condizioni generali di salute e dalle eventuali complicanze legate al coinvolgimento dei diversi organi ed è valutata individualmente. Infatti l'invalidità civile è una condizione di salute che comporta una riduzione significativa delle capacità lavorative, a causa di una menomazione

fisica, di un deficit psichico o intellettivo o sensoriale. Il riconoscimento dello status di invalido civile può dar luogo, a seconda del grado d'invalidità riscontrato, a prestazioni di tipo socio-sanitario, di tipo economico e agevolazioni nell'inserimento lavorativo.

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

6.1 Rapporti con la medicina territoriale

I Centri di Riferimento sono in contatto con i Medici di Medicina Generale che hanno in carico i pazienti affetti da CVID, al fine di migliorare e completare la rete di assistenza extra-ospedaliera. I medici di medicina generale o gli specialisti impiegati in altre strutture sanitarie che necessitino di delucidazioni in merito al trattamento o la gestione dei pazienti con CVID possono incontrare l'equipe di riferimento utilizzando i recapiti dei Centri.

6.2 Collaborazione con altri centri italiani e con le società internazionali

I Centri di Riferimento sono inseriti in una rete di collaborazione con il gruppo AIEOP/IPINET nazionale e con i Centri Europei nell'ambito del network dell'ESID (European Society for Immunodeficiencies - <http://esid.org/>), con la quale partecipano ad iniziative educazionali, alla produzione di documenti scientifici e alla compilazione dei registri europei.

6.3 Piano economico delle spese sostenute

Fino ad oggi tutte le spese sono state sostenute con i costi del sistema sanitario nazionale (prestazioni ambulatoriali, e schede RAD) e in alcuni Centri con il supporto della Jeffrey Modell Foundation for Primary Immunodeficiencies..

7. Transizione delle cure dai centri pediatrici ai centri dell'Adulto

Nella popolazione generale, la transizione è il passaggio dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto per il progressivo superamento delle problematiche infantili (nutrizione, infezioni, crescita e sviluppo neuromotorio) e la contemporanea comparsa di quelle proprie dell'età dell'adulto (autonomia, vita sessuale, riproduzione, prevenzione delle malattie cardiovascolari ed oncologiche, invecchiamento).

Diverso è il significato della transizione se lo rapportiamo ad una popolazione di bambini affetti da malattie croniche, rare e genetiche.

Durante questo periodo delicato, i ragazzi si trovano a dover affrontare oltre ai cambiamenti fisiologici, sociali anche la transizione delle cure.

In questi, la transizione è, di fatto, la sopravvivenza, nell'età adulta di condizioni che possono essere state caratterizzate anche dal rischio di mortalità in epoca pediatrica e di assenza di notizie sulla futura storia clinica naturale della malattia.

La transizione delle cure può essere considerata come "un processo deciso e pianificato per indirizzare i bisogni medici, psicofisici, educativo/vocazionali dell'adolescente e del giovane adulto con patologia cronica dal reparto pediatrico ai centri di cura per l'adulto.

Il passaggio dalla gestione del Centro Pediatrico e del Pediatra di libera scelta al Centro dell'adulto ed al medico di Medicina Generale è un evento critico nella vita degli adolescenti con patologia cronica e rara. La transizione deve essere introdotta fin dall'infanzia. La preparazione psicologica inizia intorno ai 14 anni e comprende:

- l'incoraggiamento all'indipendenza nella gestione della propria salute e nelle relazioni con il personale (fornendo informazioni riguardo alla malattia, ai centri adulti ed ai servizi di cura, compresa una programmazione delle tempistiche)

- il supporto del paziente e dei familiari ad affrontare i problemi legati all'adolescenza,
- l'adeguamento della gestione da parte del personale in relazione ai cambiamenti del paziente.

La presa in carico di questi pazienti ha come protagonisti il paziente stesso e un team multidisciplinare, che riesca ad identificare e gestire ogni aspetto relativo sia alla malattia che alla vita del soggetto. Il team pediatrico, che ha in carico il paziente sin dalla nascita, potrà coadiuvare il team degli adulti nell'identificare le criticità e i punti di forza di ogni soggetto, al fine di una presa in carico individualizzata.

Sono esclusi da tale processo di transizione i pazienti in fase critica e/o terminale della malattia, in lista di trapianto d'organo presso il Centro Pediatrico, in condizioni psicosociali critiche, pazienti con fratelli/sorelle ancora seguiti nel Centro Pediatrico (in questi ultimi il passaggio è rimandato al momento della transizione di tutto il gruppo familiare). I pazienti che rifiutano l'attivazione del programma e non rientrano nelle precedenti criticità, avranno un supporto psicologico ed informativo per il periodo ritenuto necessario. I colloqui con i pazienti, i familiari e tutto il team continuano fino a che viene effettuata una scelta adatta del centro di adulti. In alcuni casi potrebbe essere necessario mantenere dei controlli in entrambi i Centri per competenze specifiche.

L'età di inizio della fase di transizione è compresa tra i 16 e i 18 anni. Il periodo di follow-up condiviso tra il team pediatrico e quello degli adulti dovrebbe iniziare idealmente tra i 16-17 anni e durare circa 2-4 anni a seconda dei casi .

La disponibilità del paziente al trasferimento è essenziale ed è legata ad una corretta valutazione delle condizioni del paziente, della gestione del programma terapeutico ed infine della propensione psicologica del paziente ad eseguire la transizione. Un primo incontro, in assenza del paziente, sarà necessario per discutere della storia clinica, delle modalità di transizione e del follow-up specifico. In un ambulatorio dedicato nel Centro Pediatrico verrà introdotto l'argomento in presenza del paziente e della famiglia. Successivamente saranno programmati gli incontri anche in presenza degli specialisti di riferimento del Centro dell'Adulto per la transizione. Una valutazione a distanza del trasferimento verrà fatta in ulteriori incontri.

Coordinamento I coordinatori nel processo di transizione sono i medici e/o gli infermieri. Il loro ruolo è di identificare chi si avvicina all'età della transizione, programmare gli appuntamenti in ambulatorio dedicato alla transizione, assicurarsi che le famiglie ricevano informazioni circa tale processo e mantenere i contatti con i coordinatori del centro adulti.

8. Rapporti con le Associazioni

I Centri di Riferimento collaborano con l'AIP (Associazione Immunodeficienze Primitive) con la quale hanno contribuito alla elaborazione delle linee-guida nazionali disponibili sul sito: www.aieop.org in lingua italiana ed inglese.

In collaborazione con l'AIP vengono organizzati due incontri l'anno per tutti i medici, infermieri, pazienti con lo scopo di discutere ed aggiornare i percorsi diagnostici e terapeutici.

L'AIP è stata fondata nel 1991 da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione ed alla promozione della ricerca in questo campo. È un'Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (onlus) iscritta nel Registro Generale Regionale del Volontariato della Regione Lombardia.

L'AIP è diretta e gestita da un Consiglio direttivo e da alcune famiglie di riferimento a livello locale ed è supportata, sul piano scientifico, da un Comitato Scientifico del quale fanno parte alcuni tra i più accreditati Clinici e Ricercatori italiani.

Bibliografia

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014; 5:162.
2. Hoernes M, Seger R, Reichenbach J. Modern management of primary B-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(8):758-69.
3. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin Immunol.* 2015 ;136(5):1186-1205.
4. Driessen G, van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr.* 2011;170(6):693-702.
5. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Nov;35(4):599-623.
6. Moschese V, Orlandi P, Plebani A, Arvanitidis K, Fiorini M, Speletas M, Mella P, Ritis K, Sideras P, Rossi P and the Italian XLA Collaborative Group. "X-Chromosome Inactivation and mutation pattern in the Bruton's tyrosine kinase gene in patients with X-linked agammaglobulinemia. Italian XLA Collaborative Group". *Molecular Medicine* 6 (2): 104-13, 2000.
7. A. Plebani, A.R. Soresina, R Rondelli, G. M. Amato, C Azzari, F Cardinale, G Cazzola, R Consolini, D De Mattia, G Dell'Erba, M Duse, M Fiorini, S Martino, B Martire, M Masi, V Monafo, V Moschese, LD. Notarangelo, P Orlandi, P Panei, A Pession, MC. Pietrogrande, C Pignata, I Quinti, V Ragno, P Rossi, A Sciotto, A Stabile, AG. Ugazio; Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. "Clinical, immunological and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian Multicentric Study". *Clin Immunol.* 104 (3):221-30, 2002.
8. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A; Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007 May;27(3):308-16.
9. Barroeta Seijas A.B., Graziani S., Cancrini C., Finocchi A., Ferrari S., Miniero R., Conti F., Zuntini R., Chini L., Chiarello P., Bengala M., Rossi P., Moschese V. and Di Matteo G. "The impact of TACI mutations: from hypogammaglobulinemia in infancy to autoimmunity in adulthood". *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* Apr-Jun 25(2):407-14, 2012.
9. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. 1993. *J Immunol.* 2012;188:2936-47.
10. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, et al. The gene involved in Xlinked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993;361:226-33.
11. Primary immunodeficiency Diseases Report of a WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 159: 6236-41, 1997
12. European Society of Immunodeficiency. <http://esid.org>
13. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94: S1-63, 2005.
14. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). Comitato strategico e di studio immunodeficienze. "Immunodeficienza Comune Variabile: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia", 2001.
15. www.aieop.org
16. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood.* 2012;119:2552-5
17. Suri D, Rawat A, Singh S. X- Linked Agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr.* 2016 Apr;83(4):331-7.
18. Dellepiane RM, Dell'Era L, Beilis LV, Pavesi P, Raimondi M, Soresina A, Lougaris V, Carrabba M, Martire B, Martino S, Russo G, Patuzzo G, Pignata C, Spadaro G, Gallizzi R, Duse M, Specchia FG, Moschese V, Marseglia GL, Pietrogrande MC, Bedogni G, Agostoni C. Nutritional Status in Agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study. *J Clin Immunol.* 2015 Oct; 35(7):595-7.
18. Soresina A, Nacinovich R, Bomba M, Cassani M, Molinaro A, Sciotto A, Martino S, Cardinale F, De Mattia D, Putti C, Dellepiane RM, Felici L, Parrinello G, Neri F, Plebani A; Italian Network for Primary Immunodeficiencies. "The quality of life of children and adolescents with X-linked agammaglobulinemia". *J Clin Immunol* 29(4):501-7, 2009