



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

AGAMMAGLOBULINEMIA X-LINKED

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	6
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

L'agammaglobulinemia X linked (XLA) o malattia di Bruton (da Odgen Bruton che la descrisse per la prima volta nel 1952) può essere considerata il principale modello di immunodeficienza umorale, con una prevalenza di 1: 200,000 nati vivi. Si caratterizza per la presenza di bassi o assenti livelli di immunoglobuline sieriche, con assenza di linfociti B circolanti (linfociti B < 2%) ed integrità dei linfociti T. Data la modalità di trasmissione X linked, i maschi sono affetti e le femmine possono essere portatrici.

1.1 Aspetti eziopatogenetici

L'XLA è causata da una mutazione a carico del gene BTK, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq21.3-Xq22). BTK è un gene di 19 esoni (37.5 kb di DNA genomico) con un peso molecolare di 77 kD e codificante per una proteina di 659 aminoacidi con attività tirosinchinasica denominata btk (Bruton tyrosine kinase). Questa proteina è espressa in diversi tipi cellulari tra cui linfociti B, mastociti, cellule eritroidi e mieloidi ma non nei linfociti T. Mutazioni in una qualsiasi delle regioni del gene comportano la codifica di una proteinchinasi difettiva che interrompe la differenziazione del linfocita B dallo stadio pro-B a quello pre-B. Questo fa sì che le cellule B periferiche siano estremamente ridotte, con un fenotipo immaturo ed incapaci di differenziare in plasmacellule anticorpo-secerenti. Non è chiaro invece perché il difetto di Btk causi un blocco nella maturazione/differenziazione dei soli linfociti B e non delle cellule mieloidi o eritroidi. Probabilmente queste cellule, a differenza dei B linfociti, possiedono altre proteinchinasi che vicariano la funzione della Btk difettiva. Nel gene Btk si riconoscono diverse regioni con funzioni differenti. Vi è una regione SH1 nella quale è localizzata l'attività chinasi; una regione SH2 che lega i residui di tirosina fosforilata; una regione SH3 che interagisce con sequenze ricche in prolina; regioni TH e PH implicate nelle interazioni proteina-proteina. In breve, queste proteine contengono da una parte sequenze aminoacidiche con attività chinasi in grado di fosforilare alcuni aminoacidi e dall'altra sequenze aminoacidiche in grado di riconoscere sequenze fosforilate. Questa struttura favorisce una interazione proteina-proteina del tipo a cascata: regioni SH2 di una proteina interagiscono con sequenze fosforilate presenti su un'altra proteina che a sua volta, attraverso la regione chinasi SH1 ne fosforila un'altra creando così la base per l'interazione con un'altra proteina. Attraverso questa interazione a cascata si realizza la trasduzione del segnale di attivazione del linfocito B al nucleo dove vengono attivati i geni che sono essenziali nei processi di maturazione e differenziazione degli stessi linfociti B. Mutazioni in una qualsiasi di queste regioni del gene Btk danno luogo ad una proteina difettiva che interrompe la trasduzione del segnale e dà origine al fenotipo clinico/immunologico della XLA. Sono state descritte più di 800 mutazioni, presenti nelle diverse regioni del gene. Circa un terzo delle mutazioni sono missenso (sostituzioni nucleotidiche che comportano modificazioni di un singolo aminoacido), un quinto sono delezioni, un sesto mutazioni al sito di "splicing" (sito di giunzione introne-esone), un settimo sono mutazioni nonsense (sostituzioni nucleotidiche che introducono un codone di stop) e un decimo inserzioni. Le mutazioni missenso sono risultate più frequenti nelle regioni SH1 e SH2, mentre nessuna mutazione missenso è stata a tutt'oggi riportata nelle regioni TH e SH3.

1.2 Quadro clinico

La patologia esordisce generalmente dopo i 6-12 mesi di vita, quando i livelli di IgG materne cominciano a ridursi, con **un'augmentata suscettibilità dei piccoli pazienti a sviluppare infezioni, prevalentemente batteriche**. In alcuni casi l'esordio può essere più tardivo, dopo i 5 anni o più tardi nelle forme con fenotipo clinico più modesto. I pazienti presentano generalmente una storia di **episodi infettivi ricorrenti delle vie aeree superiori (otiti e sinusiti) ed inferiori (broncopolmoniti e polmoniti)** causati prevalentemente da batteri piogeni capsulati (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* e lo *Staphylococcus aureus*). Se la diagnosi è tardiva e/o la compliance terapeutica è scarsa, gli episodi infettivi ricorrenti delle vie aeree provocano un remodeling delle stesse, con conseguente sviluppo di bronchiectasie, aree atelettasiche, fino alla Malattia Polmonare Cronica ed all'insufficienza respiratoria. Una complicanza respiratoria più frequente e meno grave dell'XLA è rappresentata dalla sinusopatia cronica con o senza poliposi nasale. La patologia può esordire anche con infezioni gravi quali **sepsi, osteomieliti, piodermiti, artriti settiche e meningoccefaliti, quest'ultime su base batterica o virale** (*Echovirus*, *Coxsackievirus*, o *herpes virus*). I pazienti con XLA possono inoltre presentare in circa l'8% dei casi artriti (preferenzialmente a carico dell'articolazione del ginocchio o della caviglia), causate talvolta da patogeni appartenenti alla famiglia dei micoplasmi (*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma species*). Non rare le **gastroenteriti acute** soprattutto da *Salmonella* e *Campylobacter*. Frequenti sono inoltre le infezioni da *Giardia Lamblia*. Raramente sono state invece riscontrate gastroenteriti croniche da *Rotavirus*. Ad eccezione della neutropenia, i pazienti con XLA sono generalmente considerati

a basso rischio di sviluppare patologie autoimmuni rispetto ai pazienti con altre PID, tuttavia, dati recenti provenienti dal "United States Immune Deficiency Network Registry" (USIDNET), indicano che una porzione significativa di questi pazienti presenta sintomi suggestivi di artriti, malattie infiammatorie croniche intestinali o altre condizioni che meritano indagini diagnostiche appropriate al singolo caso. Le neoplasie rappresentano una delle più temibili complicanze della XLA. Pertanto questi pazienti meritano un'adeguata sorveglianza per l'aumentato rischio di sindromi linfoproliferative e linfomi, adenocarcinoma gastrico ed adenocarcinoma del colon retto e carcinoma a cellule squamose del polmone.

In passato sono stati descritti casi di **Poliomielite Paralitica Associata al Vaccino (VAPP)** nei pazienti affetti da XLA, dopo la somministrazione del vaccino anti-polio orale (Vaccino Sabin con virus vivo attenuato) o meno comunemente dopo stretti contatti con individui che sono stati sottoposti a tale vaccinazione.

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Diagnosi clinica e genetica

La diagnosi di agammaglobulinemia di Bruton deve essere considerata nei bambini di sesso maschile con:

- Infezioni ricorrenti insorte prima dei 5 anni di età o storia familiare materna positiva per casi di agammaglobulinemia
- Ridotti livelli di linfociti B circolanti (<2%) e normali livelli di linfociti T
- Ridotti livelli di Immunoglobuline sieriche: IgG <200 mg/dl per bambini < 12 mese o <500 mg/dl per bambini >12 mese; marcata diminuzione delle IgA con o senza bassi livelli di IgM (misurati almeno due volte; <2SD dei livelli normali per la loro età)

La diagnosi di certezza di XLA può essere posta sulla base del solo fenotipo clinico/immunologico in presenza di una storia familiare positiva (presenza di maschi affetti anche in altre generazioni della linea materna). Nel caso invece di pazienti con storia familiare negativa e quindi a presentazione sporadica (circa il 70% dei casi), la diagnosi di certezza di XLA può essere posta soltanto con l'analisi di mutazione del gene Btk. L'85% dei pazienti con agammaglobulinemia presenta la forma X-linked. Una forma di agammaglobulinemia autosomica recessiva deve essere sospettata nei pazienti maschi in assenza di mutazioni di BTK o nelle femmine affette. Distinguere le forme X-recessive dalle autosomiche recessive è di estrema importanza per un corretto counseling genetico. Sono in fase di sviluppo studi volti alla possibile identificazione allo screening neonatale di neonati affetti da agammaglobulinemia attraverso la misurazione di KRECs (circoli di DNA prodotti nel processo di ricombinazione della catena Kappa delle immunoglobuline, durante il processo di maturazione delle cellule B) (Borte S, Blood. 2012).

2.2 Identificazione dello stato di portatore

Una volta che sia stata identificata la mutazione del gene Btk deve essere verificato se la madre del paziente è portatrice della malattia, cioè se presenta anche lei la mutazione. Lo stato di portatore di malattia non si associa ad alcuna sintomatologia clinica né ad alcuna alterazione dei parametri immunologici. L'identificazione dello stato di portatore della malattia è di estrema importanza: se portatrice, la madre presenta un rischio del 50% di trasmettere la malattia nelle gravidanze successive ai feti di sesso maschile; se non è portatrice - e quindi la malattia potrebbe essere insorta per una mutazione de novo nelle cellule germinali - il rischio di ricorrenza di prole affetta può essere considerato pressoché nullo. A questo fa eccezione il solo caso del mosaicismo germinale, condizione nella quale, a livello ovarico, la mutazione è presente in una quota più o meno rilevante delle cellule della linea germinale. L'identificazione dello stato di portatore di malattia va esteso anche agli altri collaterali di sesso femminile del ramo materno (zie materne, sorelle del paziente) in età fertile (età superiore ai 14 anni).

3. Terapia

3.1 Terapia sostitutiva con immunoglobuline

La terapia sostitutiva con immunoglobuline rappresenta il gold standard per la gestione dei pazienti con ipogammaglobulinemia primitive, come la XLA, 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 ipogammaglobulinemia (XLA) 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 XLA 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, creatinemia, 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, creatinemia, 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 Pietropolli)
- Dermatologia (Luca Bianchi)
- Gastroenterologia (Giovanni Monteleone/Laura Di Iorio)
- Neuropsichiatria Infantile (Cinzia Galasso)
- Radiologia (Gianluigi Sergiacomi)
- Psicologa (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 intellettuale 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 XLA, 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 di un paziente affetto da XLA 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