RIAP

rivista Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E.Tozzi

Comitato di Redazione
Giuseppe Baviera, Clementina Canessa, Bianca Lattanzi, Marina Macchiaiolo, Umberto Pelosi, Neri Pucci

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Editore
Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

SIAIP

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Luciana Indinnimeo

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Iride Dello Iacono

Consiglieri
Salvatore Barberi, Iride Dello Iacono, Umberto Pelosi, Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

www.riap.it

01

febbraio 2012 • anno XXVI

PACINI EDITORE MEDICINA

Sommario RIAP 01

EDITORIALE 1

L'Allergologia italiana all'American College of Allergy and Asthma Immunology 2

NEWS 3

ALLERGIE
ITS: quando e perché proporla anche nel bambino piccolo
a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Sergio Arrigoni, Salvatore Barberi, Annamaria Bianchi, Lucia Caminiti, Giovanna De Castro, Guglielmo Scala, Salvatore Tripodi

5

IMMUNOLOGIA
I meccanismi molecolari delle immunoglobuline per via endovenosa
Paola Pansa, Gabriella Giancane, Marzia Duse
11

PAI
Modern management of primary B-cell immunodeficiencies
Miriam Hoernes, Reinhard Seger, Janine Reichenbach
18

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2012 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Per la corrispondenza scientifica:
Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada
E-mail: redazioneriap@gmail.com

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:
Manuela Mori
Pacini Editore S.p.A.
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacinieditore.it

Abbonamenti
La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.
Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).
I prezzi di abbonamento per l'anno 2012 per i non soci sono i seguenti:
Italia: Euro 75; Estero: Euro 85;
Singolo fascicolo: Euro 30.
Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it
http://www.pacinimedicina.it

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione.
Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa).

Autori stranieri o argomenti internazionali

Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie

<40 Autore/i di età inferiore a 40 anni

Revisione sistematica

Materiale iconografico

Critical Appraised Topic

Contributo originale

Caso clinico

Commissione SIAIP

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
01/2012 • 1

Insieme

Sono ormai diversi anni che parliamo di decisioni cliniche prese insieme ai pazienti. Abbiamo cominciato agli albori della medicina basata sulle evidenze quando il concetto sembrava ancora azzardato. Prima di cominciare a vedere gruppi di lavoro per lo sviluppo di linee guida che ammettessero rappresentanti dei pazienti ce n'è voluta. E ancora il modello della medicina (e della pediatria) paternalistica è fortemente radicato. La tecnologia spinge forte verso lo strapotere del medico che ha ormai accesso a strumenti diagnostici e terapeutici inimmaginabili solo fino a qualche anno fa. Dall'ecografia eseguita con apparecchi tascabili alla sequenza del genoma dell'individuo in tempi brevissimi e a prezzi stracciati, agli anticorpi monoclonali e altro ancora. Ma un altro fenomeno sta prendendo rapidamente piede. Se entrate in alcune catene di supermercati americani, oltre agli scaffali pieni di farmaci da banco di ogni tipo, potrete trovare un numero crescente di prodotti per la diagnosi fai da te. Ventisette dollari e 99 per acquistare un test di screening che verifica se tuo figlio assume droghe. Circa venti dollari per ogni specie di test di gravidanza. Trenta dollari per acquistare un kit per eseguire un test di paternità (l'esame verrà poi effettuato inviando i campioni per posta per poco più di 100 dollari). L'azienda 23 and me consente di identificare alcuni aplotipi associati con un aumentato rischio di sviluppare malattie gravi inviando un campione di saliva per posta a circa 200 dollari. Un test per l'HIV: 60 dollari. Se questo è il trend, tra poco troveremo test assai più sofisticati al supermercato o su Internet e i pazienti, da soli, potranno (forse) autodiagnosticare una quantità di condizioni e di malattie. È un fenomeno attentamente sotto osservazione per il potenziale di mercato che può innescare. Ma come faremo a conciliare l'evidente paradosso che deriva da una sempre maggiore potenzialità esecutiva da parte del medico e del pediatra e l'autonomia dei pazienti e delle loro famiglie in termini diagnostici e probabilmente terapeutici? Se i pazienti sono in grado di accedere alle linee guida, se possono comprare da soli i test diagnostici e i farmaci, forse per alcune malattie non sarà più necessario andare dal medico. È evidente che è necessario accelerare il processo che vede la partecipazione dei pazienti alle decisioni cliniche. Non più a parole. Da pochissimo è nata una società scientifica che si chiama "Society for participatory medicine". L'associazione si definisce come un "…movimento nel quale i pazienti in rete passano dall'essere semplici spettatori della loro salute al diventare protagonisti e decisori, e nel quale i medici incoraggiano e riconoscono il loro valore come collaboratori a pieno titolo". L'associazione ha anche una rivista scientifica che è, appunto, *Journal of Participatory Medicine*. Leggere i contributi pubblicati (l'accesso è libero su Internet) è appassionante e istruttivo. Ogni medico potrà ritrovare una storia come quelle che vive ogni giorno con i propri pazienti vista dalla parte dei pazienti stessi e delle loro famiglie. Storie, così come sono vissute dalle persone comuni, comprese le emozioni, non solo dati scientifici. Forse non ci siamo abituati, ma molti dei pazienti che hanno voce sulle pagine di questa rivista sono caratterizzati da grande motivazione, voglia di imparare, talvolta competenza (il paziente conosce la propria malattia meglio di chiunque altro), e, quando possibile, da una vera e propria rete in cui lo scambio di informazioni è continuo. Non si tratta forse di risorse preziose? Certo, tra noi italiani le piattaforme collaborative per i pazienti come *patientslikeme* non sono ancora popolari. Ma la possibilità che i pazienti collaborino tra loro e con i propri medici è troppo stimolante perché non venga incoraggiata e perseguita. Ah, dimenticavo, nella pagina web c'è anche un blog dedicato agli e-patients, i pazienti connessi in rete. Forse bisognerebbe iscriversi. Costa solo 30 dollari l'anno.

Alberto E. Tozzi
redazioneriap@gmail.com

L'Allergologia italiana all'American College of Allergy and Asthma Immunology

Durante l'ultimo congresso annuale dell'ACAAI – American College of Allergy and Asthma Immunology – si è svolta la Premiazione (Awards Cerimony) di personalità che si sono distinte in USA e all'estero per la loro attività nel campo dell'Allergologia e dell'Immunologia.
Da sinistra a destra Ira Finegold (Gold Headed Cane Award), Giovanni Pajno (International Distinguished Fellow), Dana Wallace (Presidente dell'ACAAI), Bryan Martin (American Distinguished Fellow), Fares Zaitoun (International Ditinguished Fellow).
La cerimonia di premiazione ha avuto luogo a Boston il 4 Novembre 2011. La SIAIP si congratula con Giovanni Pajno per il traguardo raggiunto.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
01/2012 • 3-4

Asma: a che punto siamo?

Le novità dall'ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)

A parte l'affascinante storia del più grande studio mai condotto al mondo, a cui hanno partecipato dal 1991 a oggi 100 paesi e circa 2 milioni di bambini, e che ora è online, sul sito si trovano una serie di dati relativamente recenti, tra cui il link alla pagina del Global Asthma Report 2011, che comprende tabelle, mappe e dati relativi alla patologia nel bambino e nell'adulto. Queste invece le ultimissime pubblicazioni a cura dell'ISAAC Phase Three Study Group:

Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, García-Marcos L, Anderson HR; the **ISAAC** Phase Three Study Group. Changes over time in the relationship between symptoms of **asthma**, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the International Study of **Asthma** and Allergies in Childhood (**ISAAC**). Allergol Immunopathol (Madr) 2012 Jan 30. [Epub ahead of print]

Brunekreef B, Von Mutius E, Wong GK, Odhiambo JA, Clayton TO; the **ISAAC** Phase Three Study Group. Early life exposure to farm animals and symptoms of **asthma**, rhinoconjunctivitis and eczema: an **ISAAC** Phase Three Study. Int J Epidemiol 2012 Jan 27. [Epub ahead of print]

Gli Stati Uniti mancano l'obiettivo

In base a una nuova survey negli Stati Uniti l'asma è ancora ampiamente non controllata. Questo studio è degno di nota perché prende in considerazione sia il grado di controllo dell'asma sia il grado di severità dell'asma, con i metodi dell' Expert Panel Report III (EPR3). Nello studio, condotto su 1000 pazienti affetti da asma, il 49% dei partecipanti non stava facendo terapia di mantenimento nonostante la persistenza della patologia. Del 51% che faceva terapia, l'86% era trattato inadeguatamente. Negli Stati Uniti hanno l'asma 7 milioni di bambini.

Gene L. Colice, Nancy K. Ostrom, David E. Geller, Robert Anolik, Michael Blaiss, Philip Marcus, Jonathan Schwartz, Robert A. Nathan. The CHOICE survey: high rates of persistent and uncontrolled asthma in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:157-162.e1

Il Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) National Asthma Control Program rischia di non essere rifinanziato per il 2013. Per correre ai ripari l'ente ha chiesto aiuto all'American Lung Association e all'Asthma and Allergy Foundation. In particolare è stata creata una pagina web da cui sottoscrivere una petizione per chiedere che il fondo del CDC's National Asthma Control Program non sia inferiore a 25 milioni di dollari e che sia mantenuto come Programma indipendente.

Una notizia curiosa

Il sito web asthmaallergieschildren.com riporta un episodio accaduto in una scuola superiore americana, con protagoniste due studentesse colpevoli di uno scambio... di inalatori. Una delle due studentesse, asmatica e con inalatore con sé, ha offerto all'altra studentessa l'inalatore perché pensava che avesse un attacco di asma: l'amica così ha utilizzato il farmaco, il preside della scuola ne è stato informato e per tutta risposta le due studentesse, in base a una zero-tolerance drug policy della scuola, sono state sospese per due settimane, ed al rientro a scuola la ragazza che aveva usato l'inalatore espulsa.

Questo incidente pone alcune importanti domande: gli inalatori per l'asma possono essere condivisi? Nelle scuole, dove e quando dovrebbero essere somministrati i farmaci? Quali sono i confini di una politica di tolleranza zero?

Strumenti tecnologici

Tra le applicazioni utili a professionisti della salute e a pazienti, queste sono tra quelle più apprezzate per i-phone:
Blausen Respiratory Atlas: questa applicazione fornisce un set completo di animazioni 3D relative all'apparato respiratorio, e dettaglia 35 tra condizioni e procedure. Oltre ai 35 video, ideali per comunicare concetti di base, l'applicazione contiene anche figure umane in 3D ruotabili a 360°, un glossario medico incrociato con le animazioni e immagini dettagliate dalle animazioni. Ecco alcune delle animazioni: rinite allergica, allergie, antistaminici, asbestosi, asma, atelettasie e bronchiettasie... e molte altre. Costo: 4,99$.
Inhaler tracker: al paziente asmatico potrebbe interessare questa applicazione che riguarda l'uso degli inalatori. Uno dei problemi principali dell'uso degli inalatori è che spesso è difficile sapere quando l'inalatore è vuoto, poiché anche quando il principio attivo è esaurito, una parte di propellente ancora rimane: in questo caso scuotere l'inalatore è un metodo approssimativo per determinare se è il caso di sostituirlo. Testato da persone asmatiche, questo strumento permette di registrare l'inalatore utilizzato dal paziente e fornisce indicazioni su quanto farmaco è rimasto nell'inalatore, in modo da sapere quando va sostituito. Costo: 1,99$.
Fonte: http://www.webicina.com

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
01/2012 • 5-10

ITS: quando e perché proporla anche nel bambino piccolo

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Sergio Arrigoni[1], Salvatore Barberi[2], Annamaria Bianchi[3], Lucia Caminiti[4], Giovanna De Castro[5], Guglielmo Scala[6], Salvatore Tripodi[7] *(coordinatore)*

Parole chiave: ITS, età prescolare, prevenzione secondaria precoce

Abstract
Sebbene l'immunoterapia abbia ormai una documentata efficacia a breve e lungo termine nel trattamento dell'asma e della rinite allergica, riducendo lo sviluppo di nuove allergie, con documentata prevenzione della progressione dalla rinite all'asma, ancora si discute quanto sia utile e necessario l'utilizzo prima dei 5 anni di età (come stabilito dalle principali linee guida). In particolare tale limite di età non riflette l'attuale utilizzo nella pratica.

Introduzione

Ormai da qualche anno, durante l'esercizio della nostra attività ambulatoriale, ci troviamo nella situazione di pensare di proporre l'immunoterapia specifica anche a bambini in età prescolare.
Questa possibilità non è stata ancora definita in maniera precisa, ed anzi, in passato, varie argomentazioni ne scoraggiavano l'utilizzo sotto i cinque anni.
In particolare si riteneva difficile dimostrare la sicura correlazione fra l'allergene eventualmente causa di sensibilizzazione ed i sintomi, motivare ai piccoli pazienti lo scopo della terapia, con difficile compliance familiare ed inoltre riconoscere i segni precoci di una possibile reazione sistemica.

Ripercorrendo le indicazioni degli "statements" internazionali, possiamo notare che il position paper del WHO (World Health Organization) [1] recitava che "l'età inferiore ai 5 anni rappresenta una controindicazione relativa, necessitante di ulteriori valutazioni", ricollegandosi ad uno storico studio di Hejjaoui.
Rivalutandolo con attenzione, però, si può notare come in questo lavoro fosse stata impiegata un'immunoterapia sottocutanea "rush" per 3 giorni, senza premedicazione con antistaminici e/o steroidi, trattenendo i bambini in regime di ricovero.
Gli autori misero a confronto l'incidenza delle reazioni sistemiche in pazienti con età diverse, mettendo in luce che la differenza fra i gruppi (età

[1] U.O.C. di Pediatria, Ospedale M. Melloni, Milano; [2] U.O.C. di Pediatria, Ospedale Sant'Andrea, Seconda Facolta di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Roma; [3] U.O.C. di Pediatria, Ospedale Mazzoni, Ascoli Piceno; [4] U.O. Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario, Messina; [5] Clinica Pediatrica, Università "La Sapienza", Roma; [6] U.O.S.D. Allergologia, Loreto Crispi, Napoli; [7] Servizio Dipartimentale Allergologia Pediatrica, Ospedale Sandro Pertini, Roma

arrigonis@hotmail.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

prescolare, più del 40% - ed età scolare, 20%) risultava significativa dal punto di vista statistico. Dato importante, traspariva però che, indistintamente, era stata somministrata ai bambini fino ai 9 anni la stessa quantità di allergene, indipendentemente dal loro peso [2].

Il documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) 2001 sancì che l'ITS dovesse essere proposta precocemente, senza sbilanciarsi sulla definizione di un'età precisa [3]. Peraltro invece nell'Update del 2008 è stata riproposta la cautela nell'utilizzo dell'ITS nel bambino in età prescolare [4].

Contemporaneamente, nel Consensus PRACTALL (*PRACTical ALLergy*) del 2008 viene evidenziata la validità e la sicurezza della SLIT, con la possibilità che possa essere proposta dai 3 anni [5].

Per contro l'ultimo documento GINA (*Global INitiative of Asthma*), specifico per i bambini sotto i 5 anni, si è espresso negativamente riguardo all'utilizzo dell'ITS in questa fascia d'età [6].

Da ultimo, il documenti WAO (*World Allergy Organization*) del 2009 ha ribadito come la SLIT possa essere proposta con efficacia e sicurezza anche nei piccoli bambini [7].

Il Documento della Commissione ITS della SIAIP 2010 non si pronuncia specificamente sulla terapia nel piccolo bambino ma recita: "Se venisse confermata l'efficacia dell'ITS nella prevenzione dell'asma o della comparsa di nuove sensibilizzazioni, potrebbe cambiare radicalmente l'approccio al bambino allergico, e l'ITS troverebbe applicazione ed indicazione già nei primi anni di vita, quando ancora il numero di sensibilizzazioni è modesto e le manifestazioni respiratorie contenute" [8].

Nel 2011 la TASK Force dell'AAAI (*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*) ed ACAAI (*American College of Allergy, Asthma and Immunology*), nello statement 18 ribadisce che l'ITS può essere iniziata nei bambini piccoli e le indicazioni sono simili a quelle degli altri gruppi di età [9].

Le obiezioni sono così fondate?

Le difficoltà all'utilizzo dell'ITS nei piccoli bambini sono storiche e radicate, e traggono spunto da importanti lavori che hanno notevolmente influenzato il comportamento degli allergologi pediatri.

Nel 2007 il gruppo capitanato da Linda Cox, nel secondo "update" del *practice parameter* si è espresso piuttosto decisamente, enunciando alcune obiezioni all'utilizzo precoce dell'ITS.

Nello *statement 1* viene affermato che per il bambino prescolare sia più difficile comunicare i possibili sintomi all'insorgenza di una reazione sistemica anche grave *("there is difficulty in communicating with the child regarding sistemic reactions")* [10].

Questa affermazione, così categorica, sembra essere confutata da un importante lavoro compiuto in un dipartimento di emergenza pediatrica australiano.

Gli Autori hanno valutato gli accessi di pronto soccorso dovuti a 526 reazioni allergiche generalizzate e 57 casi di anafilassi.

Scorrendo la casistica è stato possibile considerare che circa un terzo dei pazienti era costituito da bambini con meno di 24 mesi, ma nonostante ciò i segni ed i sintomi erano chiaramente evidenti alla valutazione clinica con un'anamnesi ben definita [11].

È difficile trovare riscontro in letteratura anche allo *statement 2 ("injections can be traumatic to very young children")* considerando che il miglioramento fino alla risoluzione di una malattia cronica possa giustificare e far accettare lo stress di una terapia iniettiva anche a lungo termine.

La metodica di somministrazione sublinguale ha risolto negli ultimi anni tutte queste perplessità, azzerando la possibilità d'importanti effetti collaterali e dimostrandosi una modalità assolutamente non invasiva, ben accettata, e gestibile dalla famiglia a domicilio.

Vale la pena proporla nei piccoli bambini?

I fautori di una proposta precoce dell'immunoterapia specifica basano il proprio convincimento su una serie di fattori ormai universalmente riconosciuti.

Arresto dello sviluppo della malattia allergica

Dal momento in cui l'ITS è stata riconosciuta in grado di modificare il decorso della malattia allergica, si è ipotizzato che potesse in qualche misura arrestare la marcia atopica, riducendo il numero di ulteriori sensibilizzazioni, ed il rischio, per i soggetti rinitici, di sviluppare asma [12 13].

Questo in particolare in piccoli pazienti sensibilizzati ad allergeni perenni (acari), utilizzando l'ITS come prevenzione secondaria precoce della polarizzazione TH2 del sistema immunitario (Fig. 1).

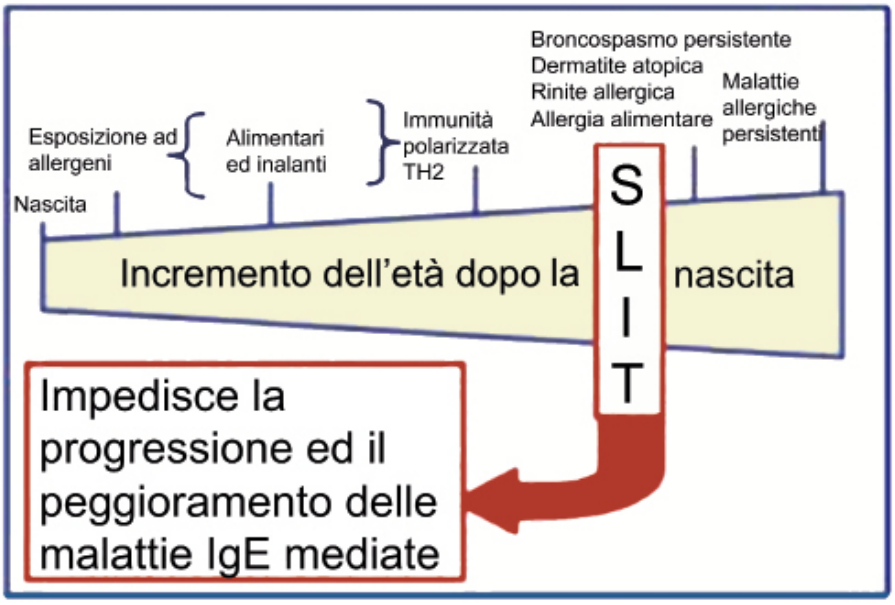


Fig. 1. Prevenzione secondaria precoce (da Pajno, 2007 [14], mod.).

Avvento della SLIT

Questa modalità di somministrazione, priva di effetti collaterali sistemici rilevanti, di facile assunzione e non dolorosa, è apparsa recentemente un mezzo ideale per prevenire l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni fino al punto da essere proposta quale terapia preventiva in soggetti ad alto rischio di sviluppare la malattia allergica, ancora prima della sensibilizzazione nei primi 3 anni di vita [15].
Inoltre due studi hanno dimostrato che è in grado di prevenire lo sviluppo d'asma in bambini affetti da rinite allergica [16 17].

Limiti della terapia farmacologica

L'utilizzo degli steroidi inalatori migliora il controllo dell'asma, ma non modifica la storia naturale della malattia, né riduce stabilmente l'iperreattività bronchiale, non prevenendo il declino della funzionalità respiratoria [18].

Implicazioni economiche

Si sta ormai affermando il convincimento che l'immunoterapia specifica (in particolare la sublinguale) possa avere importanti effetti sulla riduzione della spesa sanitaria e sul miglioramento della qualità di vita [19].
Possiamo concludere, alla luce della più recente letteratura, che l'ITS non sembra più proporsi come intervento curativo tardivo, ma come precoce prevenzione secondaria, quando i piccoli pazienti non presentano ancora asma grave e manifestano poche sensibilizzazioni ad inalanti.

Spulciando Pub Med

Nel 2011, sull'autorevole Immunol Allergy Clin North Am, Harold Nelson dichiara "… *are recent reports from Europe regarding the safety and efficacy of injection immunotherapy in young children …*" [20].
A ben guardare molte casistiche comprendono bambini dai 3 anni di età fino a tutta l'adolescenza, ma pochi invece i lavori che valutano efficacia e sicurezza solo in bambini in età prescolare.

Efficacia

Tralasciando una pionieristica segnalazione del 1968 [21], le prime indicazioni giungono all'inizio del nuovo millennio. Nel 2002 giunge la pubblicazione di un lavoro retrospettivo di ricercatori spagnoli che hanno valutato l'efficacia della SCIT in 22 piccoli bambini (4 sotto i 3 anni, 11 di 3 anni e 7 di 4 anni) con asma da acari. Dopo un periodo di osservazione, con valutazione degli accessi ospedalieri e delle crisi asmatiche, è stata proposta un'immunoterapia iniettiva. La durata media del trattamento è stata di 17 mesi (con un massimo di 37 ed un minimo di 2 mesi). Sono state osservate reazioni avverse locali in 5 bambini e moderate sistemiche in 7. Nei bimbi in cui il trattamento è stato proseguito per almeno 1 anno (15 pazienti), è stata osservata una riduzione del numero delle crisi, degli accessi ospedalieri e della terapia farmacologica. Certamente il lavoro, in assenza di gruppo di controllo, con una casistica esigua, presenta elementi di debolezza, ma lancia una pietra nello stagno [22].

Nello stesso anno, un gruppo italiano, ha valutato la SCIT per acari in piccoli pazienti con asma e rinite. È stato eseguito uno studio caso - controllo retrospettivo (28 bambini sottoposti a SCIT vs 28 trattati solo farmacologicamente, di età fra i 23 mesi ed i 5,2 anni). La durata media della terapia è stata di 35,3 mesi. È stata riscontrata una riduzione significativa dei punteggi dei diari relativi ai sintomi rinitici, asmatici ed al consumo di antistaminici del gruppo trattato rispetto ai controlli nel primo anno di terapia. La SCIT ha ottenuto una buona compliance, risultando ben tollerata, senza effetti collaterali sistemici [23].

Più recentemente uno studio clinico centroamericano ha valutato 138 bambini, fra i 2 ed i 5 anni, con asma e rinite, sensibilizzati agli acari. La metà sono stati sottoposti a SLIT mentre i restanti hanno assunto solo terapia farmacologica. I piccoli pazienti trattati con SLIT hanno presentato un minor numero di accessi ospedalieri ed un ridotto utilizzo di steroidi inalatori. Solo in 11 sono stati segnalati lievi effetti collaterali [24].

In generale questi lavori porgono il fianco ad alcune critiche metodologiche, ritornando soprattutto all'ormai annoso problema della grossa difficoltà di eseguire studi controllati in doppio cieco contro placebo nei bambini, con difficile accettazione da parte dei comitati etici.

Sicurezza

Lo storico lavoro del gruppo di Bousquet, avendo suscitato tanto allarme sulla sicurezza dell'ITS nei bambini in età prescolare, ha tarpato le ali per anni alle iniziative di studio in questa fascia di età.

Finalmente, nel 2005, in un lavoro osservazionale, 65 bambini di età compresa fra 38 ed 80 mesi sono stati trattati con SLIT per pollini o per acari per una media di 246 ± 161 giorni.

Dopo una fase iniziale di undici giorni a dosi crescenti, la dose di mantenimento prevedeva la somministrazione di una dose di 300 IR (indice di reattività) tre volte alla settimana (dose circa 300 volte più alta di quella raccomandata per la terapia sottocutanea).

La dose media cumulativa è stata di 36.900 IR.

Scopo dello studio era quello di valutare la reattività in rapporto all'età; pertanto i bambini furono divisi in due gruppi: trentatre bambini dai 38 ai 60 mesi e trentadue bambini dai 61 agli 80 mesi.

Furono segnalate sei reazioni avverse(quattro casi di orticaria, una reazione gastrointestinale ed un caso di prurito al cavo orale) in 5 (15%) pazienti nel gruppo di età inferiore ai 5 anni contro i 7 casi (2 orticarie, 3 reazioni gastrointestinali e 2 casi di prurito al cavo orale) in 6 (18%) pazienti nel gruppo di età superiore ai 5 anni. Sei episodi di reazioni avverse si sono verificati durante la fase d'induzione e 7 casi durante il mantenimento, con nessuna differenza fra i due gruppi sia per il numero, sia per l'entità delle reazioni. La gravità delle reazioni avverse variava da lieve a moderata e nessun paziente dovette interrompere il trattamento.

Da questo studio si evince come la SLIT ad alto dosaggio in una popolazione pediatrica al di sotto dei cinque anni non comporti reazioni avverse in numero ed entità superiore rispetto a quelle verificatesi in soggetti pediatrici di maggiore età [25].

Nello stesso anno, in un altro studio osservazionale, è stata valutata la sicurezza e la tollerabilità di un vaccino sublinguale allergoide monomerico in gocce in trentatre bambini, di età compresa da un anno ed undici mesi a tre anni e dieci mesi all'epoca dell'inizio dello studio, affetti da asma intermittente o lieve persistente o da rinite persistente.

Il trattamento prevedeva una fase iniziale di tre settimane; durante la fase di mantenimento lo schema contemplava la somministrazione quotidiana di quattro gocce di una soluzione pari a 3.000 AU/ml. La durata media del follow-up è stata di 22,3 mesi e sono state somministrate circa 25.200 dosi.

Nel complesso la terapia è stata ben tollerata; in 2 bambini (5% dei pazienti) si è avuto un episodio di addominoalgia (0,071 per 1.000 dosi) durante la fase di induzione. In un caso l'episodio si è risolto spontaneamente in meno di trenta minuti, mentre l'altro ha richiesto un transitorio aggiustamento della dose.

La ragione che più frequentemente ha determinato la sospensione momentanea della dose è stata la dimenticanza oppure episodi febbrili intercorrenti [26].

In un'altra rassegna post-marketing policentrica di 126 bambini di età compresa fra i 3 ed i 5 anni, affetti da rinite allergica e/o asma, trattati per 2 anni con SLIT per diversi allergeni, sono stati registrati dai genitori gli effetti collaterali insorti.

Il numero totale delle somministrazioni è stato circa 39.000.

In sette bambini si sono registrate nove reazioni collaterali (corrispondente al 5,6 % dei pazienti ed allo 0,2/1.000 dosi), tutte durante la fase d'induzione:due episodi di prurito al cavo orale e sette reazioni sistemiche con lievi dolori addominali [27].

Rodriguez Perez ha valutato in un lavoro prospettico una casisitica di 239 bambini asmatici messicani, fra uno e cinque anni, sottoposti ad ITS, per un totale di 6689 somministrazioni.
In particolare 18 bambini avevano meno di 2 anni, 29 fra i 2 ed i 3 anni, 33 fra i 3 ed i 4 anni e 52 fra i 4 ed i 5 anni.
Ha segnalato solo una reazione sistemica, in un bambino di 3 anni, con severa rinite allergica da acari.
L'insorgenza di orticaria e sintomi nasali 90 minuti dopo la somministrazione è stata risolta prontamente e senza complicazioni.
L'autore ha perciò concluso che "*we consider specific immunotherapy in patients less than five years of age to be a safe treatment that should increase research of its efficacy and preventive effects against asthma and new sensitizations*" [13].

Conclusioni

Come abbiamo visto la letteratura in merito a questo argomento è ancora scarna ed incompleta.
Sembra comunque chiaro che, laddove esistano i presupposti per garantirne l'efficacia, non vi siano limiti di età che possano sconsigliare la prescrizione di un'immunoterapia specifica.
Il recente documento SIAIP opportunamente non si pronuncia a tale proposito in modo definitivo, in attesa di studi su ampie casistiche, condotti secondo le più rigorose indicazioni recentemente condivise a livello internazionale [8-28].

Bibliografia

1 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen Immunotherapy. Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.* J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.

2 Hejjaoui A, Dhivert H, Michel F, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule.* J Allergy Clin Immunol 1990;85:473-9.

3 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; ARIA Workshop Group, World Health Organization. *Allergic Rhinitis and its impact on asthma.* J Allergy Clin Immunol 2001;108(suppl 5):S147-334.

4 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update.* Allergy 2008;63:8-160.

5 Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008;63:5-34.

6 *Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger.* www.ginasthma.org, 2009.

7 Bousquet PJ, Cox L, Durham SR, et al. *Sublingual Immunotherapy. WAO position paper 2009.* Allergy 2009;64(S91):1-59.

8 Duse M, Minasi D, Pajno G, et al. *ImmunoTerapia allergene–Specifica: se, quando, come eseguirla. Revisione della letteratura ed indicazioni. Documento della Commissione ITS della SIAIP.* RIAP 2010;24(Suppl 2):1-30.

9 Cox L, Nelson H, Lockey R. *Allergen Immunotherapy: a practice parameter third update.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:S1-S55.

10 Cox L, Li J, Nelson H, et al. *Allergen Immunotherapy: a practice parameter second update.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:S25-S85.

11 Braganza SC, Braganza JP, Acworth DRL, et al. *Paediatric emergency department anaphylacsis. Different patterns from adults.* Arch Dis Child 2006;91:159-63.

12 Jacobsen L, Niggeman B, Dreborg S, et al. *Specific Immunotherapy has long term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study.* Allergy 2007;62:943-8.

13 Rodriguez Perez N, De Jesus Ambriz Moreno M. *Safety of immunotherapy and cutaneous tests with allergens in children under 5 years of age.* Rev Alerg Mex 2006;53:47-51.

14 Pajno GB. *Sublingual immunotherapy: the optimism and the issues.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:796-801.

15 Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. *Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite.* J Investig Allergol Clin Immunol 2007;17:85-91.

16 Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis.* J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.

17 Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. *Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study.* Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.

18 Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled costicosteroids in preschool children at high risk for asthma.* N Eng J Med 2006; 354:1985-97.

[19] Canonica GW, Passalacqua G. *Disease-modifying effect and economic implications of sublingual immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:44-5.

[20] Nelson HS. *Subcutaneous injection immunotherapy for optimal effectiveness*. Immunol Allergy Clin N Am 2011;31:211-26.

[21] Johnstone DE, Dutton A. *The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children - a 14-year study*. Pediatrics 1968,42:793-802.

[22] Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, et al. *Immunoterapia con un extracto de acaros en niños menores de cinco años*. Allergol Immunopathol 2002;30:20-4.

[23] Di Berardino C, Di Berardino F, Colombo R, et al. *A case control study of dermatophagoides immunotherapy in children below 5 years of age*. Allerg Immunol 2002;34:56-9.

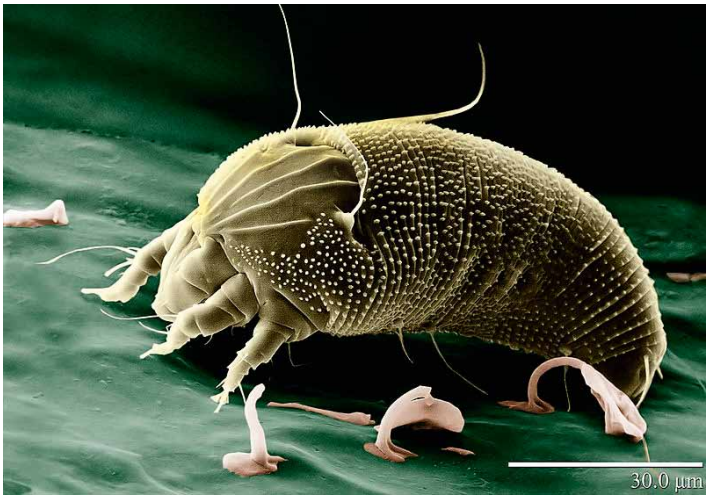
[24] Rodriguez Santos O. *Sublingual Immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year old children sensitized to mites*. Rev Alerg Mex 2008;55:71-5.

[25] Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:254-8.

[26] Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, et al. *Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children*. Allergy 2005;60:133.

[27] Di Rienzo V, Minelli M, Musarra A. *Post-marketing survey of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years*. Clin Exp Allergy 2005;35:560-4.

[28] Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. *Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce*. Allergy 2007;62:317-24.



Fotografia al miscroscopio elettronico di un acaro (*Aceria anthocoptes*). Da Wikimedia Commons.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
01/2012 • 11-17

I meccanismi molecolari delle immunoglobuline per via endovenosa

Paola Pansa, Gabriella Giancane, Marzia Duse

Parole chiave: intravenous immunoglobulin (IVIG), sialilazione, citochina, immunodeficienza

Abstract
L'utilizzo terapeutico delle immunoglobuline endovena (IVIG: IntraVenous ImmunoGlobulin) trova applicazione nelle patologie del sistema immunitario di tipo quantitativo, in termini di difetto (immunodeficienze) o eccesso (patologie autoimmuni), e di tipo qualitativo (infiammatorie). Le categorie descritte delimitano un ampio raggio d'azione delle IVIG, precedentemente appannaggio della sola figura dell'immunologo e attualmente esteso a molteplici ambiti. Il razionale che motiva la scelta terapeutica deriva dalla duplice funzione delle IVIG, sostitutiva da una parte e anti-infiammatoria/immunomodulante dall'altra. La definizione dei meccanismi molecolari specifici e degli elementi cellulari direttamente coinvolti apre nuove prospettive verso l'impiego ottimale e l'eventuale ampliamento delle indicazioni terapeutiche.

Introduzione

L'impiego delle immunoglobuline endovena (IVIG: IntraVenous ImmunoGlobulin) si è andato enormemente ampliando in questi decenni, a partire dalla constatazione che alte dosi di IVIG esercitavano una azione anti-infiammatoria/immunomodulante. Gli sforzi si sono concentrati in due direzioni: da un canto la definizione e comprensione dei meccanismi molecolari sottostanti e degli elementi cellulari coinvolti e dall'altro, la sperimentazione clinica in molte malattie autoimmuni o infiammatorie per definirne l'impiego ottimale. Le sperimentazioni cliniche iniziano negli anni '80 con l'osservazione che pazienti agammaglobulinemici affetti da Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI), trattati con IVIG ad alte dosi, presentavano inaspettatamente una normalizzazione dei livelli piastrinici [1]. Da allora, le proprietà regolatorie-immunonodulati delle IVIG sono state fino ad oggi largamente supportate da evidenze di efficacia clinica. La Malattia di Kawasaki, la PTI, la GVHD sono infatti solo alcune delle indicazioni in cui le IVIG costituiscono la terapia di prima linea, approvate dalla FDA e dalle agenzie regolatorie [2]. Non altrettanto rapida è stata la progressione delle nostre conoscenze sui meccanismi cellulari e molecolari che ne stanno alla base. Ora sappiamo che i target delle IVIG sono molteplici: Cellule Dendritiche, Linfociti B, Th2, NK, Polimorfonucleati, Macrofagi e Piastrine. Ciascun elemento effettore agisce sinergicamente (direttamente e indirettamente) in una cascata di eventi notevolmente complessa che si ripercuote infine sui meccanismi di amplificazione della risposta anti-infiammatoria.

Dipartimento di Pediatria e NPI, Università Sapienza, Roma

marzia.duse@gmail.com

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Meccanismi di azione delle IVIG

Notoriamente, le immunoglobuline (Ig) possiedono una porzione variabile chiamata Fab (*fragment antigen binding*) che si lega all'antigene (Ag) e una porzione costante costituita dalla regione Fc (*fragment crystallizable)* che lega specifici recettori cellulari (FcR), dando luogo alla risposta effettrice. L'interazione delle IgG (come tali o all'interno di immunocomplessi) con i recettori corrispondenti FcγR induce, normalmente, la cascata infiammatoria con innesco di molteplici processi: se le IgG sono dirette verso componenti del self, questo quadro infiammatorio configura malattie autoimmuni vere e proprie.

Tuttavia, quando IgG esogene vengono somministrate in terapia ad alte dosi, la loro funzione si inverte e finiscono con l'esercitare un potente effetto anti-infiammatorio. Inizialmente si pensava fosse dovuto ad un effetto quasi meccanico, di saturazione dei recettori FcγR che non si rendevano con ciò più disponibili per autoanticorpi o immunocomplessi e conseguente "spegnimento" della infiammazione. Più recentemente sembra che a questo meccanismo si associno funzioni più rilevanti, mediate da una piccola, ma fondamentale frazione delle IgG, caratterizzate dal possedere una particolare porzione Fc contenente un glicano con terminazione sialilata in corrispondenza della posizione α2,6 del penultimo galattosio. Il fatto che solo una piccolissima frazione delle IgG, non superiore al 3% (1-3%), abbia queste caratteristiche rende conto anche del perché l'azione anti-infiammatoria si esplichi solo a dosaggi molto alti, 3-6 volte superiori rispetto a quelli abituali utilizzati in terapia sostitutiva. Si è appurato che di fatto solo le Ig che hanno questo Fc, quindi che possiedono sia lo scheletro aminoacidico che il glicano associato, hanno questa proprietà, in quanto le Glicoproteine con struttura simile ma isolata non hanno alcuna attività. In modelli sperimentali animali (murini), è stato chiaramente dimostrato che la porzione Fc 2,6-sialilata delle Ig si lega ai macrofagi splenici attraverso una specifica lectina calcio-dipendente, chiamata SIGN-R1 (*specific ICAM-3 grabbing non integrin-related 1*) che è in grado di legare glicani (mannani e destrani). Infatti, la mancanza di cellule SIGN-R1+ nella milza, la splenectomia, l'alterazione o il blocco del suo dominio di riconoscimento dei carboidrati (*CRD – carbohydrate recognition domain*) o una delezione nel gene codificante per SIGN-R1 annullano l'attività anti-infiammatoria delle IgG. Vi sarebbero poi altri macrofagi peculiari (macrofagi metallofilici MOMA-1+), ricchi in esterasi non-specifiche che potrebbero contribuire alla azione anti-infiammatoria per interazione con le IgG, in quanto si è visto che topi *op/op,* privi di queste cellule, sono incapaci di montare una adeguata risposta anti-infiammatoria, anche dopo alte dosi di IVIG. Il gene ortologo (ovvero omologo tra specie diverse) di SIGN-R1 nell'uomo è chiamato DC-SIGN e codifica per una proteina con sequenza omologa al CRD e uguale specificità di legame, ma che differisce per espressione cellulare, essendo espresso sulle cellule dendritiche che si trovano in numerose regioni dell'organismo e non solo nella zona marginale della milza come nel topo. Questo dato spiegherebbe il perché le IVIG ad alte dosi riescono a sviluppare la loro azione anti-infiammatoria anche nei pazienti splenectomizzati, diversamente da quanto avviene nel topo. Peraltro il gene DC-SIGN *nell'uomo è probabilmente* coinvolto in diverse e molteplici fasi della risposta immune; il prodotto genico infatti è in grado di legare non solo le Ig-Fc sialilate, con effetto anti-infiammatorio, ma anche le Ig ipo/asialilate la cui produzione è indotta dai mannani virali o batterici. In questo caso l'effetto sarebbe pro-infiammatorio con lo scopo ultimo di indurre la distruzione del patogeno. Lo switching tra Ig-sialilate e Ig-non sialilate suggerisce quindi che il sistema immune è in grado di produrre IgG con struttura diversa e differenzia la struttura delle Ig standard da quelle generate in risposta a stimoli antigenici specifici, con finalità opposte. Nell'un caso protegge l'organismo dall'attivazione dell'infiammazione in condizioni fi-

L'interazione delle IgG con i recettori corrispondenti FcγR induce, normalmente, la cascata infiammatoria; tuttavia quando IgG esogene vengono somministrate ad alte dosi, la loro funzione si inverte e finiscono con l'esercitare un potente effetto anti-infiammatorio.

Lo switching tra Ig-sialilate e Ig-non sialilate suggerisce che il sistema immune è in grado di produrre IgG con struttura diversa e differenzia la struttura delle Ig standard da quelle generate in risposta a stimoli antigenici specifici.

siologiche e nell'altro contribuisce fattivamente alla infiammazione per favorire e rendere efficiente la risposta alle infezioni.
Parenteticamente alcuni virus come l'HIV, hanno sviluppato strategie di sopravvivenza sovvertendo questi meccanismi e inducendo la produzione di Ig che ingannano il sistema immune e lo spingono a indurre uno stato anti-infiammatorio permanente, con mancata clearance virale [3].
Una delle principali conseguenze della interazione tra IVIG-Fc sialilate e recettore SIGN-R1/DC-SIGN (e tra i più efficaci meccanismi anti-infiammatori) è rappresentato dall'espressione del recettore inibitorio FcγR (FcγRIIB), presente sulla superficie di macrofagi, cellule B, neutrofili, mastcellule ed eosinofili [3 4]. Il ruolo

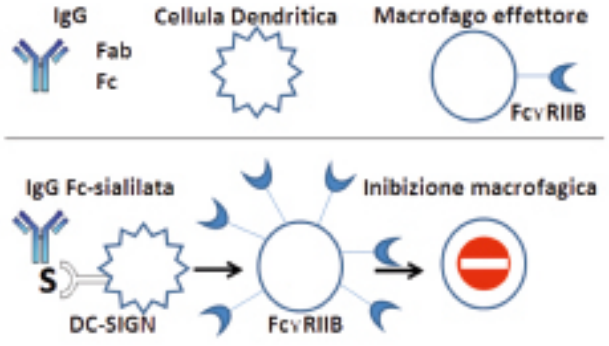


Fig. 1. L'interazione tra il recettore DC-SIGN delle cellule dendritiche e la porzione Fc-sialilata delle IgG potenzia l'espressione del recettore inibitore FcγRIIB espresso dai macrofagi effettori, responsabili dell'azione pro-infiammatoria e, nella PTI, della clearance piastrinica.

chiave di questo recettore nella tolleranza immunologica e nella risposta anticorpo-mediata è stato ampiamente dimostrato in modelli animali: i topi knock out (FcγRIIB-/-), ovvero totalmente incapaci di esprimere il recettore, sviluppano spontaneamente autoanticorpi e presentano malattie quali lupus, artriti e malattia di Goodpasture in associazione a una più bassa soglia di attivazione dei macrofagi. Ebbene, in questi topini FcγRIIB-/- la somministrazione di IVIG ad alte dosi risultava totalmente inefficace al controllo della/e malattia/e, sostenendo il ruolo cruciale del recettore inibitorio FcγRIIB nei meccanismi molecolari di interazione con le IVIG nella immunosoppressione/regolazione dell'infiammazione [4] (Fig. 1).
Al contrario, nei topi normali (wild type) per il recettore FcγRIIB, precedentemente condizionati con anticorpi anti-PLT per riprodurre sperimentalmente la Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI) *in vivo*, l'infusione di IVIG ad alte dosi era in grado di ridurre in misura significativa la clearance piastrinica mediata dai fagociti e misurata come numero di complessi CD41+/CD14+, marcatori linea-specifici rispettivamente di piastrine e macrofagi [5].
Questi dati sono peraltro stati confermati da ulteriori esperimenti. Da topi donatori sono stati prelevati leucociti e cellule dendritiche, successivamente incubati e attivati con IVIG *in vitro,* e infusi separatamente in topi riceventi. Indotta sperimentalmente la PTI nei riceventi, i livelli piastrinici erano più alti nei topi infusi con leucociti contenenti cellule dendritiche CD11c+ rispetto a quelli infusi con cellule CD11c-, documentando

Una delle principali conseguenze della interazione tra IVIG-Fc sialilate e recettore SIGN-R1/DC-SIGN è l'espressione del recettore inibitorio FcγR (FcγRIIB), presente sulla superficie di macrofagi, cellule B, neutrofili, mastcellule ed eosinofili.

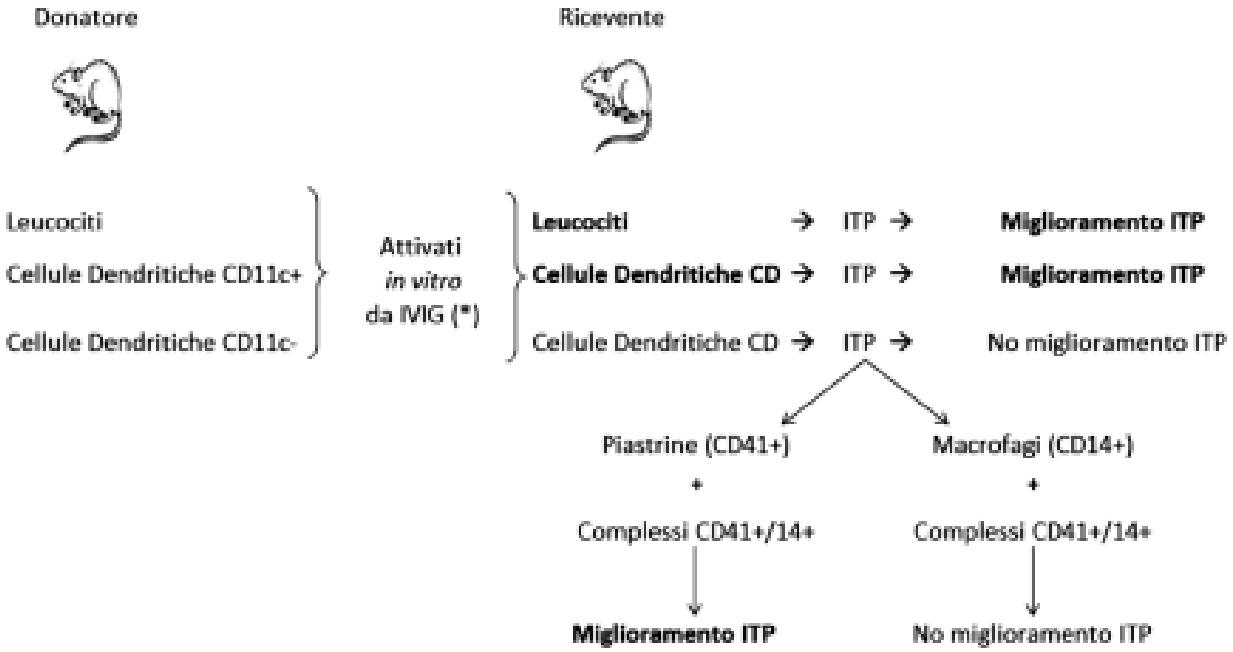


Fig. 2. Ruolo delle IVIG nel modello sperimentale di Porpora Trombocitopenica Autoimmune.

così che il principale target di azione delle IVIG è rappresentato dalle cellule dendritiche. A conferma, piastrine e macrofagi sono stati prelevati dai topi riceventi e incubati separatamente con i complessi cellulari CD41+/CD14+ che rappresentano la fase di clearance piastrinica responsabile della PTI. La riduzione dei complessi si è osservata esclusivamente con l'incubazione di piastrine, e non con macrofagi, dimostrando che le cellule dendritiche direttamente attivate da IVIG, a loro volta, direttamente agiscono sulle piastrine [4] (Fig. 2).

Un'altra cellula target delle IVIG è rappresentata dal linfocita B e l'effetto anti-infiammatorio si esplica sia per mezzo dei recettori FcγRIIB, sia attraverso i Toll-like Receptors 7 e 9 (TLR7-TLR9). Questi ultimi in particolare sono espressi sulla membrana cellulare dei B linfociti maturi e una volta stimolati, inducono la produzione di citochine pro-infiammatorie, come l'IL-6. Questi recettori vengono inibiti dalle IVIG, probabilmente ad opera delle Ig Fc-sialilate che legano il CD22 che a sua volta attiva la chinasi SHP-1, regolatore negativo della via dell'NFkB, con in ultima analisi una riduzione della produzione di citochine infiammatorie come l'IL6 ma non delle anti-infiammatorie come l'IL10 [6].

Recentemente, si è anche visto che le IVIG agiscono anche sui linfociti T; sono infatti in grado di indurre la produzione di un altra citochina, l'IL33, a sua volta stimolante la produzione di IL-4 da parte delle cellule Th2, col conseguente aumento dell'espressione dell'FcγRIIB sui monocito-macrofagi ed effetto inibitorio sull'infiammazione [7]. Ed è proprio in base a queste evidenze che alcuni autori hanno sperimentato alte dosi di IVIG nelle malattie respiratorie allergiche, supponendo che l'azione anti-infiammatoria potesse realizzarsi per inibizione delle cellule NK di tipo I attraverso il recettore inibitorio FcγRIIIA, con riduzione della produzione principalmente di IL-4 [8].

Più recentemente si è osservata e documentata un'azione delle IVIG anche sui polimorfonucleati (PMNs), di cui modulerebbero il reclutamento. È stata infatti documentata una inibizione dose-dipendente della migrazione transendoteliale dei PMNs attraverso le cellule endoteliali della vena ombelicale umana stimolate da citochine come IL1α e β, TNFα, o IL1β+TNFα. Dal momento che le IVIG non inibiscono al contrario la migrazione transendoteliale dei PMNs indotta da fattori chemotattici (C5a o IL8), è probabile che la interferenza delle IVIG con i meccanismi di migrazione dei PMNs si esplichi solo sulle cellule endoteliali attivate e non quelle a riposo. Infine le IVIG non inibiscono l'adesione

Tab. I. Principali meccanismi di azione anti-infiammatoria/immunomodulante delle IVIG.

Autore	Target cellulare	Recettore	Ipotesi meccanismo d'azione
Anthony et al., 2008 [3]	Macrofagi della zona marginale della milza (modello murino) Cellule dendritiche (nell'uomo)	SIGN-R1 (modello murino) DC-SIGN (ortologo umano)	La sialilazione della porzione Fc-IgG ne favorisce il legame con il recettore SIGN-R1/ DC-SIGN espresso sulle cellule dendritiche. Queste ultime, stimolate, mediano un'azione anti-infiammatoria sovra-regolando l'espressione del recettore inibitorio FcγRIIB
Issekutz et al., 2011 [9]	Polimorfonucleati		Le IVIG inibiscono la migrazione transendoteliale dei PMN, attraverso le cellule endoteliali stimolate da citochine (IL1α e β, TNFα, o IL1β+TNFα), ma non da chemochine (C5a o IL8)
Séité et al., 2011 [6]	Linfociti B attivi	FcγRIIB, TLR7, TLR9	Blocco della produzione di chitochine pro-infiammatorie, come l'IL-6
Huang et al., 2010 [5]	Cellule dendritiche CD11c+ Leucociti Macrofagi Piastrine	FCγRIII FcγRIIB	Cellule dendritiche CD11c+ e leucociti, attivati da IVIG, inducono, se reinfusi, un miglioramento della PTI I macrofagi in seguito a infusione di IVIG subiscono una sovra regolazione del recettore inibitorio, con conseguente riduzione della clearance piastrinica Le piastrine rappresentano il bersaglio delle cellule dendritiche, responsabili del miglioramento della PTI
Araujo et al., 2011 [8]	Linfociti NK	FcγRIIIA	Inibizione delle cellule NK
Anthony et al., 2011 [7]	Linfociti Th2	FcγRIIB	Le IVIG aumentano la produzione di IL-33 e, di conseguenza, IL-4 (Th2 correlata) in grado di stimolare l'espressione del recettore FcγRIIB

Un'altra cellula target delle IVIG è il linfocita B e l'effetto anti-infiammatorio si esplica sia per mezzo dei recettori FcγRIIB, sia attraverso i Toll-like Receptors 7 e 9.

dei PMNs all'endotelio attivato da IL1-β o TNFα, ma interferiscono con gli eventi post-adesione. L'inibizione sembra attribuibile alla porzione F(ab)2 delle Ig ed è scorrelata dai contaminanti del preparato. Queste osservazioni sono tuttavia preliminari e devono essere ancora chiariti molti punti oscuri, ma, se confermate da altri studi, potrebbero portare alla conclusione che gli effetti delle IVIG sui PMNs si esplicano in corso di flogosi cronica, ma non durante la flogosi acuta, in cui il reclutamento dei PMNs è indotto da fattori chemotattici [9].

Tab. II. Indicazioni delle IVIG nella terapia sostitutiva.

Indicazioni delle IVIG nella terapia sostitutiva			
Immunodeficienze	Primitive*	Agammaglobulinemia Ipogammaglobulinemia Normogammagloblinemia	A.R., X-Linked CVID IPER IgM THI Deficit di risposta anticorpale specifica Deficit di risposta anticorpale specifica Deficit sottoclassi IgG
	Secondarie	Infettive Onco-ematologiche Neonatali	HIV* Sepsi, shock settivo, s. Da shock tossico Polmonite Gastroenterocolite Leucemia a cellule B* Trapianto di midollo osseo* Prematurità

* Approvate dalla FDA (Food and Drugs Administration) [2].

IVIG nella terapia sostitutiva: le immunodeficienze

Ben diverso e più intuibile è il meccanismo d'azione dell'IVIG nell'ambito della terapia sostitutiva, equivalendo a quello fisiologicamente svolto dalle Immunoglobuline IgG, unica classe realmente sostituita dai preparati di IVIG che contengono una percentuale superiore al 95% di IgG. Attraverso la infusione di IVIG, si somministrano dosi consistenti di anticorpi ad attività antibatterica e antivirale con conseguente "protezione passiva" da infezioni, si attiva il sistema del complemento e si potenzia la fagocitosi. L'obiettivo della terapia sostitutiva è di mantenere nel paziente ipo-agammaglobulinemico comunque livelli sierici di IgG non inferiori a un determinato cut-off, fissato precedentemente a 500 e attualmente a 700 mg/dL, in base alle evidenze scientifiche di efficacia. Studi recenti dimostrano infatti che IgG sieriche pre-infusionali maggiori/uguali a 700 mg/dL garantiscono una concentrazione ampiamente protettiva di anticorpi specifici anti-Pneumococco e anti-Haemophilus e si accompagnano a una migliore prognosi, documentata dall'assenza di ospedalizzazione per complicanze polmonari [10]. La dose standard raccomandata è pari a 400 mg/Kg con intervallo tra le infusioni di 21-28 giorni [11]. Le indicazioni all'utilizzo di IVIG come terapia sostitutiva sono elencate in Tabella II. Tra quelle citate, l'Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI: Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy) non è, ad oggi, elettivamente inclusa tra le indicazioni all'utilizzo di IVIG sancite dalle Linee Guida [12]. Tuttavia, in una coorte di pazienti affetti da THI gravemente sintomatici, è stato dimostrato che un numero limitato di infusioni di IVIG riduce significativamente (circa 10 volte) l'incidenza di infezioni, con conseguente prevenzione di possibili complicanze e quindi, un documentato beneficio a breve e a lungo termine [13]. Nel valutare l'appropriatezza dell'impiego delle IVIG è necessario effettuare sempre un bilancio rischio-beneficio nell'ambito di ciascuna malattia, considerando che i preparati di IVIG si confermano a tutt'oggi sicuri ed efficaci [2].

Bibliografia

1. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. *High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood.* Lancet 1981;1:1228-31.
2. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. *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(4 Suppl):S525-53.
3. Anthony RM, Wermeling F, Karlsson MC, et al. *Identification of a receptor required for the anti-inflammatory activity of IVIG.* Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:19571-8.
4. Anthony RM, Ravetch JV. *A novel role for the IgG Fc glycan: the anti-inflammatory activity of sialylated IgG Fcs.* J Clin Immunol 2010;30(Suppl. 1):S9-14.
5. Huang H-S, Sun D-S, Lien T-S, et al. *Dendritic cells modulate platelet activity in IVIg-mediated amelioration of ITP in mice.* Blood 2010;116:5002-9.
6. Séité JF, Guerrier T, Cornec D, et al. *TLR9 responses of B cells are repressed by intravenous immunoglobu-*

lin through the recruitment of phosphatase. J Autoimmun 2011;37:190-7.

7 Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, et al. *Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway.* Nature 2011;475:110-3.

8 Araujo LM, Chauvineau A, Zhu R, et al. *Cutting edge: intravenous Ig inhibits invariant NKT cell-mediated allergic airway inflammation through FcγRIIIA-dependent mechanisms.* J Immunol 2011;186:3289-93.

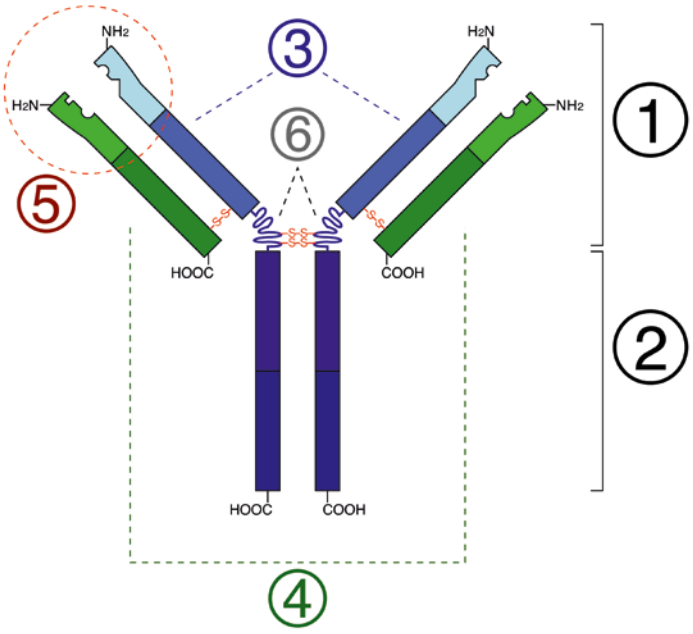
9 Issekutz AC, Rowter D, Macmillan HF. *Intravenous immunoglobulin G (IVIG) inhibits IL-1- and TNF-α-dependent, but not chemotactic-factor-stimulated, neutrophil transendothelial migration.* Clin Immunol 2011;141:187-96.

10 Chua I, Lagos M, Charalambous BM, et al. *Pathogen-specific IgG antibody levels in immunodeficient patients receiving immunoglobulin replacement do not provide additional benefit to therapeutic management over total serum IgG.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:1410-1.

11 Toubi E, Etzioni A. *Intravenous immunoglobulin in immunodeficiency states: state of the art.* Clin Rev Allergy Immunol 2005;29:167-72.

12 Sacher R.A. *Intravenous immunoglobulin consensus statement.* J Allergy Clin Immunol 2001;108;S139-46.

13 Duse M, Iacobini M, Leonardi L, et al. *Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy.* Int J Immunopathol Pharmacol 2009;23:349-53.



Schema dell'unità di base di una immunoglobulina (anticorpo)

1. Porzione Fab
2. Porzione Fc
3. Catena pesante (consiste delle regioni VH, CH1, hinge, CH2 and CH3, dove VH sta per catena pesante variabile e CH sta per catena pesate costante)
4. Catena leggera (consiste delle regioni VL and CL, dove VL sta per catena leggera variabile e CL sta per catena leggera costante)
5. antigen binding site (sito di legame con l'antigene)
6. Regioni hinge

(*) -S-S: ponti disolfuro.

Le IgG sono composte, come tutte le immunoglobuline, di una coppia di catene leggere e una di catene pesanti. Le catene leggere sono uguali in tutte le immunoglobuline e contengono ognuna due domini Ig, uno variabile e uno costante; le catene pesanti sono invece di tipo γ, peculiari di questo tipo di immunoglobuline, e contengono ognuna un dominio Ig variabile (VL o Vγ) e tre domini costanti (CH1/2/3 o Cγ1/2/3).
Le catene γ, inoltre, possono essere prodotte in quattro sottotipi diversi: γ1, γ2, γ3 e γ4. Perciò, le immunoglobuline G si distinguono in altrettante sottofamiglie, IgG1, IgG2, IgG3 ed IgG4.

(L'immagine è scaricata da Wikimedia Commons e utilizzata con licenza Creative Commons)

Modern management of primary B-cell immunodeficiencies

Miriam Hoernes, Reinhard Seger & Janine Reichenbach

Division of Immunology, Haematology and BMT, Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiencies, University Children's Hospital Zurich, Zürich, Switzerland

To cite this article: Hoernes M, Seger R, Reichenbach J. Modern management of primary B-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunology* 2011: **22**: 758–769.

Keywords
B cell immunodeficiencies; agammaglobulinaemia; class switch recombination defects; hyper IgM syndromes; common variable immunodeficiency; immunoglobulin substitution; IVIg; SCIg; Modern Management B cell defects.

Correspondence
Janine Reichenbach,
Division of Immunology, Haematology and BMT, University Children's Hospital Zurich, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich, Switzerland.
Tel.: +41 44 266 7311
Fax: +41 44 266 7914
E-mail: janine.reichenbach@kispi.uzh.ch

Accepted for publication 5 October 2011

DOI:10.1111/j.1399-3038.2011.01236.x

Abstract

B-cell defects constitute the majority of primary immunodeficiencies. Although a heterogeneous group of diseases, all are characterized by the reduction in or absence of immunoglobulins and/or specific antimicrobial antibodies. Substitution of immunoglobulin G (IgG) is therefore the mainstay of treatment. While from the late 1970s, the intravenous route of administration was the most common, in the past decades, subcutaneous immunoglobulin replacement therapy has become more popular among patients and physicians. Independently of the optimal route of administration, dosage and IgG trough level remain subjects of debate. Higher IgG trough levels seem to improve the protection against recurrent infections and thus better prevent complications such as bronchiectasis. Some patients, however, achieve protection with IgG trough levels on the lower IgG limit of healthy persons. Therefore, an individual protective IgG trough level needs to be defined for each patient. Use of additional prophylactic antibiotics and immunosuppressive drugs differs amongst specialized immunodeficiency centres and clearly requires future investigation in multi-centre trials. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is to date indicated as curative treatment in certain patients with B-cell defects associated with cell deficiencies, for example in two class-switch recombination defects and in selected severe forms of common variable immunodeficiency.

B-cell defects are a heterogeneous group of disorders with variable reduction in B-cell numbers and function, sharing the reduction in or absence of serum immunoglobulins (Ig) and/or specific antimicrobial antibodies. Antibody deficiency is frequent among primary immunodeficiency diseases (PID), accounting for more than half of the known PIDs (7482 of 13,444 patients; i.e., 55.65%), according to the PID registry of the European Society for Immunodeficiencies (May 2011, http://www.esid.org, Fig. 1). Affected patients present first in early childhood up to young adulthood, mainly with increased susceptibility to bacterial infections (1). Most infections are caused by encapsulated bacteria, particularly *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* (2). Both recurrent or chronic bronchitis and pneumonia, resulting in chronic lung disease such as bronchiectasis and interstitial lung disease following inflammatory and fibrotic infiltration of the respiratory interstitium, are the most frequent manifestations. Small children may additionally suffer from recurrent otitis media, and adults from chronic sinusitis (3). Also common are gastrointestinal infections with *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium* spp. (the later mainly in patients with certain class-switch recombination defects), or CNS infection with enteroviruses. In contrast to T-cell defects, most B-cell defects are associated with an otherwise normal response to viral infection.

Numerical or functional B-cell defects can be divided into three major categories: (i) defects in early B-cell development (agammaglobulinaemias), (ii) class-switch recombination defects (hyper-IgM syndromes) and (iii) common variable immunodeficiency (CVID) (2). Residual amount of immunoglobulin production as well as B-cell function depend on the stage at which B-cell development is blocked (Fig. 2). In this review, we will not discuss antibody deficiencies such as selective IgA

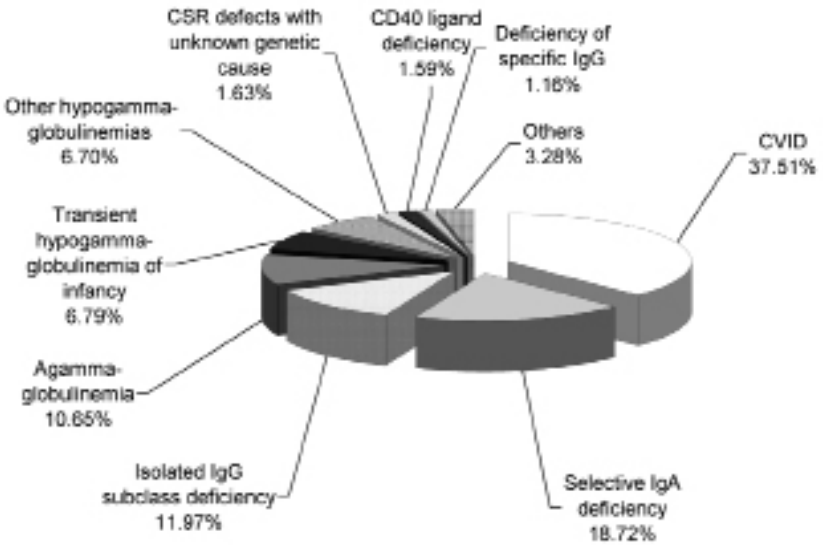


Figure 1 Distribution of antibody deficiencies in Europe. Based on the registry of the European Society for Immunodeficiencies (ESID), May 2011 (http://www.esid.org) (CVID, common variable immunodeficiency; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; CSR defects, Class-switch recombination defects; CD40, Cluster of differentiation 40).

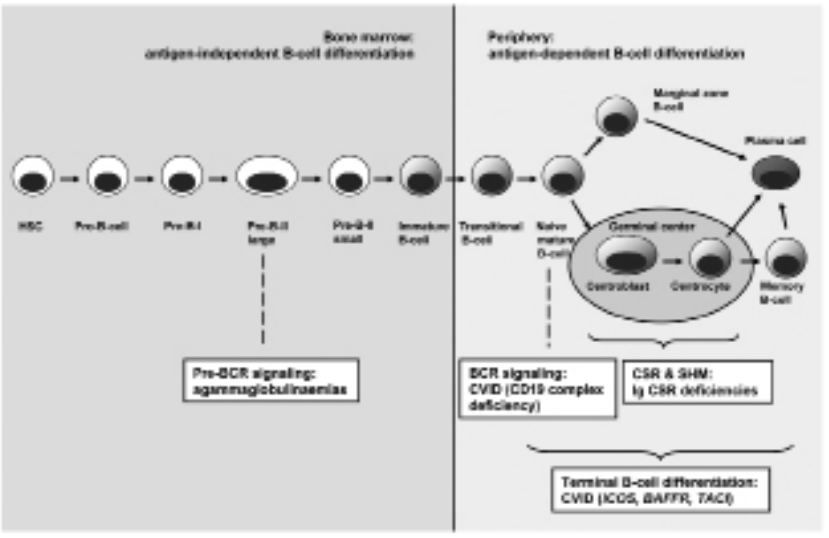


Figure 2 Complete or incomplete blocks in B-cell development in patients with agammaglobulinemia, CD19-complex deficiency, Ig class-switch recombination (CSR) deficiencies and common variable immunodeficiency (CVID). HSC, haematopoietic stem cell; BCR, B-cell antigen receptor; SHM, somatic hypermutation; ICOS, inducible costimulator; BAFFR, B-cell activating factor receptor; TACI, transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor.

deficiency, isolated IgG subclass deficiency, specific antibody deficiency or transient hypogammaglobulinaemia of infancy, which are all characterized by normal B-cell counts.

Defects in early B-cell development (agammaglobulinaemias)

Due to a block in early B-cell development, affected patients have markedly reduced or absent B cells, resulting in absent IgG, IgA and IgM (agammaglobulinaemia). Onset of bacterial infections is usually in the first 5 yr of life. Infants typically present first bacterial infections once maternal IgG have disappeared, that is between 3 and 18 months of age (2, 4). There may be a history of common respiratory viral infections, but as soon as T-cell immunity has developed, severe viral infections are no longer a problem (2). Exceptions are infections with enteroviruses, such as *Polio*, *Coxsackie* and *Echo* viruses, which may cause serious disease in certain but not in all patients (5–7). In addition to typical infections with *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Giardia lamblia*, which may occur in all patients with antibody deficiency, there is a higher incidence of infections with *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp. (8, 9) and *Helicobacter* spp. (10) in patients with agammaglobulinaemia.

The most common genetic defect (85%) is a mutation in the BTK gene encoding *Bruton's tyrosine kinase (Btk)*, causing X-linked agammaglobulinaemia (XLA; see Table 1). All of the known mutations cause leaky defects in B-cell development, leading to differences in the amount of residual circulating B-cells and immunoglobulins (10, 11): Mild mutations with residual Btk expression result in higher amount of B-cells and serum IgM, accounting for first disease manifestations and diagnosis at a later age (12). About half of the remaining 15% of patients have different

Table 1 Classification of primary B-cell defects. Abbreviated IUIS-classification of PIDs 2011 ('primary immunodeficiency diseases: an update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency' Al-Herz et al. Frontiers in Primary Immunodeficiencies. doi: 10.3389/fimmu.2011.00054.)

Disease (cellular phenotype)	Associated features	Inheritance
Agammaglobulinaemias (severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells)		
BTK deficiency	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	XL
μ heavy chain deficiency	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR
λ5 deficiency*	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR
Igα deficiency*	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR
Igβ deficiency*	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR
BLNK deficiency*	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR
Class switch recombination defects (severe reduction in serum IgG and IgA with normal/elevated IgM and normal numbers of B cells)		
CD40L deficiency	Opportunistic infections, neutropenia, autoimmune disease	XL
CD40 deficiency*	Opportunistic infections, neutropenia, autoimmune disease	AR
AID deficiency	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR
UNG deficiency	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR
CVID (Severe reduction in at least two serum immunoglobulin isotypes with normal or low number of B cells)		
Common variable immunodeficiency disorders	Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have lymphadenopathy, splenomegaly, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease	Variable
ICOS deficiency*		AR
CD19 deficiency*	May have glomerulonephritis	AR
CD81 deficiency*	May have glomerulonephritis	AR
CD20 deficiency*		AR
TACI deficiency	Variable clinical expression	AD or AR or complex
BAFF receptor deficiency*	Variable clinical expression	AR

XL, X-linked inheritance; AR, autosomal recessive inheritance; AD, autosomal dominant inheritance; BTK, Bruton tyrosine kinase; BLNK, B cell linker protein; AID, activation-induced cytidine deaminase; UNG, uracil-DNA glycosylase; ICOS, inducible costimulator.
*Ten or fewer unrelated cases reported in the literature.

forms of autosomal-recessive agammaglobulinaemia (see Table 1). All patients with autosomal-recessive agammaglobulinaemia show similar clinical findings as XLA patients, but have more severe infections within the first year of life because of complete absence of CD19 + B cells (13).

All patients with agammaglobulinaemia require IgG replacement. Additional antibiotic prophylaxis is utilized by some centres (in 80–90% of agammaglobulinaemia patients in the USA (14) and in 14% in Europe (http://www.esid.org)). In the absence of curative therapy, IgG substitution has to be lifelong. Preliminary preclinical results on the development of gene therapy, aiming to reconstitute Btk expression in B-cells without overexpression of the kinase, might offer a promising curative approach in the more distant future (15).

Class-switch recombination defects (Hyper-IgM syndromes)

The common feature of hyper-IgM syndromes (HIGM) is a defect in class-switch recombination (16) resulting in normal or elevated IgM, low IgG, IgA and IgE, which leads to recurrent bacterial respiratory or gastrointestinal infections mainly by encapsulated bacteria (*Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*), or opportunistic infections (*CMV, Pneumocystis jirovecii* and *Cryptosporidium* spp.) (see Table 1).

Lifelong IgG replacement is the mainstay of treatment in all HIGM patients. Patients presenting severe chronic neutropenia should be treated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) In CD40L and CD40 deficiencies, patients must drink only bottled water for prophylaxis against infections with *Cryptosporidium* spp. (tap water is prohibited). All patients should receive Trimethoprim/sulfamethoxazole as prophylaxis against pneumocystis (75–80% of HIGM patients in USA (14) and 31% in Europe (http://www.esid.org) received this prophylaxis), and some centres use additional antibiotic prophylaxis to prevent cryptosporidium infection, for example paromomycin. Because of the risk of sclerosing cholangitis (19.6% in Europe (17), 6% in North America (18), respectively) in CD40L and CD40 deficiency, eventually leading to biliary cirrhosis, a more aggressive therapeutic approach is proposed to these patients, including haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (19).

Common variable immunodeficiency

Common variable immunodeficiency accounts for the majority of antibody deficiencies and for ~30% of all PIDs. This heterogeneous group of disorders (20–22) should always be a diagnosis of exclusion. Diagnostic criteria are recurrent infections, reduction in IgG and at least one other immunoglobulin isotype, as well as failure to mount a protective specific antibody response after challenge with vaccines or natural infection (23, 24). Symptoms may start at any age, a few patients presenting in mid-childhood but most in early to mid-adulthood (21). About 10–20% of patients have a family history of immunodeficiency and/or autoimmunity. Secondary hypogammaglobulinaemia by protein loss should be excluded in all patients before diagnosis of CVID. In children < 10 yr of age constitutive delay in immunoglobulin production, as well as single gene defects of the immune system (e.g. hypomorphic SCID variants) should be excluded. In adults malignancies such as chronic lymphoid leukaemia, B-cell lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma are important differential diagnoses. However, lymphoid malignancy can also develop on the basis of CVID. Underlying genetic defects have been identified only in a minority of CVID patients (see Table 1).

All patients with CVID suffer from infections, predominantly sinopulmonary infections with *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma* spp., as well as gastrointestinal infections with *Giardia lamblia* (20, 25). There have been several attempts to subdivide CVID patients into different groups according to clinical and immunological phenotypes (26, 27): Depending on non-infectious complications, five distinct clinical phenotypes have been described (27) – no complications, autoimmunity, enteropathy, polyclonal lymphocytic infiltration and lymphoid malignancy.

Bronchiectasis caused by recurrent pneumonias and non-infectious complications are challenges for attending immunologists and need a more intense treatment besides IgG replacement, including prophylactic antibiotics, immunosuppressive agents or even HSCT (28).

Current treatment options of primary B-cell defects

Immunoglobulin (IgG) replacement

IgG replacement is the mainstay of treatment of antibody deficiencies (29). The first IgG replacement was performed in 1952 by subcutaneous route in a patient with agammaglobulinaemia (30). In the following decades, intramuscular injection became the preferred route of administration, replaced in the late 1970s by intravenous infusion. In 1980, the advent of a portable syringe for subcutaneous therapy was reported (31). A decade later subcutaneous IgG administration by an infusion pump for home therapy has been widely established (32).

To date, 4462 of 10,039 patients with PID listed in the ESID registry (http://www.esid.org) receive IgG replacement (74% intravenous, IVIg; 26% subcutaneous, SCIg; and < 0.5% intramuscular, IMIg). The frequency of subcutaneous IgG replacement differs widely amongst individual countries in Europe. In Sweden, which started first to administer IgG via the SC route, more than 80% of all patients with antibody deficiencies receive SCIg (33). The current indications for IgG replacement therapy for children > 6 yr and adults are (34):

IgG < 2 g/l: all patients

IgG 2–5 g/l: patients with antibody deficiency and frequent bacterial infections

IgG > 5 g/l: patients with antibody deficiency and severe bacterial infections

For children < 6 yr, the indication for IgG replacement therapy depends on their IgG levels, clinical symptoms and the kind of B-cell defect. The overall aim should be to protect them from future organ damage. For example, infants or children diagnosed with XLA should immediately be started on IgG replacement therapy.

Intravenous IgG replacement (IVIg)

Indications

Intravenous IgG replacement has been thoroughly reviewed, proving its efficacy in antibody deficiencies (35, 36). Intravenous IgG replacement can improve frequency and severity of recurrent bacterial infections, pneumonia and lung damage in

patients with CVID (37, 38), agammaglobulinaemia (39), or class-switch recombination defects (18, 40).

Safety

Following adverse reactions can occur: Milder reactions are more frequent and include headache, nausea, malaise, myalgia, arthralgia, abdominal cramps, chills, low-grade fever, rash and flushing. These phlogistic reactions can often be prevented by slower infusion rate. Caution is mandatory, however, as some of these symptoms can herald more severe adverse reactions, such as anaphylaxis (41), stroke (42), myocardial infarction (43), deep venous thrombosis (44) or pulmonary embolization (45), aseptic meningitis (46) and in insufficiently hydrated patients or in those using sucrose-stabilized products acute renal failure (47). The prevalence of anaphylaxis may be increased in patients with the presence of high-titre IgG anti-IgA antibodies (48), but the role of anti-IgA antibodies in causing anaphylaxis in IgA-deficient patients receiving IgG replacement therapy remains controversial (49). For these patients and for patients with other serious adverse reactions, a change of administration route is recommended, as in SCIg only local side effects have been reported so far.

Subcutaneous IgG replacement (SCIg)

Indications

The rapid administration of SCIg was first described in Sweden in 1991 (32); since then an increasing number of patients from all over Europe and the USA (50) changed their IgG replacement from IVIg to SCIg. Current indications for SCIg are severe side effects on IVIg, difficult venous access, long distance from hospital, or a full diary. The convenience of home SCIg therapy has been demonstrated in adult patients and in children (50, 51). The efficacy of SCIg is comparable to IVIg (52).

Cost

While a theoretical model in an economic evaluation from a French PID study group showed little difference between home-based SCIg and hospital-based IVIg costs, the authors concluded from field data that SCIg appeared to be 25% less expensive if one accounts that lower doses were necessary to achieve the same IgG trough levels (53). In a Swedish analysis, savings of $10'000 per patient per year have been observed on change from IVIg to SCIg (54); similar results have been reported from other countries (55, 56).

Advantages of SCIg over IVIg

An advantage of SCIg vs. IVIg is the more physiological, constantly high IgG level, when smaller doses are given more frequently (33, 57, 58) (see Fig. 3). The higher peak of total serum IgG by IVIg vs. SCIg has been hypothesized to result in increased catabolism of IgG and subsequent rapid decline of IgG serum levels after infusion (59). In CVID patients with enteropathy, a high peak of IgG serum level may cause higher protein loss (personal communication H. Chapel, University of Oxford, United Kingdom). In some CVID patients with enteropathy, improvement of IgG trough levels resulted after change from IVIg to SCIg; an ongoing multi-centre study analyses this issue further (K. Warnatz, personal communication, University of Freiburg, Germany).

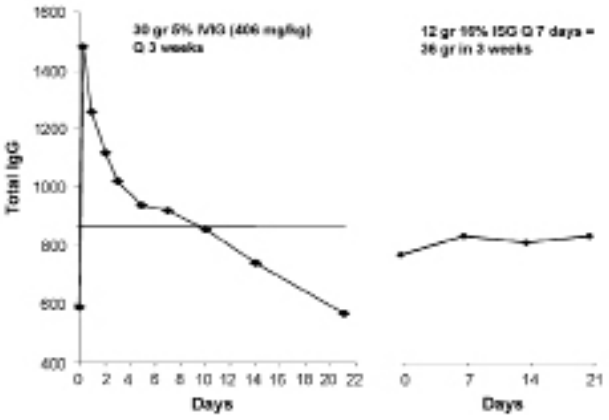


Figure 3 Pharmacokinetics of Iv vs. Sc administration of IgG. Serum IgG concentrations in a 34-year-old men with X-linked agammaglobulinaemia receiving a single IV infusion of 30 g (406 mg/kg) of 5% IVIg Left: Solid horizontal line shows average of daily concentrations over a 21-day period, calculated by interpolation from the graph shown, which equals 850.6 ± 43 mg/dl (mean ± s.e.m.). Right: Serum IgG concentrations in the same patient receiving 12 g of 16% IgG subcutaneously every 7 days. Average equals 816 ± 16 mg/dl. With permission: Berger M. (69).

Safety

Safety with regard to serious side effects is superior in all SCIg preparations compared to IVIg (60–62). Only a few moderate and no severe adverse reactions have been reported (32, 52, 54, 55, 57, 60, 63, 64). Mild local side effects are infusion-site reactions involving swelling, redness and itching, reported in up to 91% of the patients at initial treatment; incidence of these side effects, however, decreases over time to < 20% (60).

Recent advances

More concentrated SCIg products [e.g. 20% stabilized by L-proline (65)] have been developed, which are stable at room-temperature; other advances are addition of hyaluronidase to increase infusion-volume per injection-site by dissolution of the subcutaneous tissue (66, 67), or the rapid-push technique with an infusion time of only 5–20 minutes per infusion, because of smaller volumes applied, however, necessitating a higher infusion frequency (daily or every second day) (68, 69).

Dosing and IgG trough levels

Dosing/administration

A total IgG dose of at least 400 mg IgG/kg bodyweight/month is recommended for patients with B-cell defects (70). SCIg is usually administered at 100 mg IgG/kg/wk (33) or at 200 mg IgG/kg/2 wk (59, 71). For a 16% SCIg preparation,

the necessary infusion volume can be calculated as follows: bodyweight (kg) × 0.6 = *x* ml/wk. Different groups have demonstrated that mean trough levels increased after changing from IVIg to SCIg using 100% of the previous monthly IVIg dose (53, 57, 69). In an efficacy and safety multi-centre study, North American patients received weekly subcutaneous doses of 126% of the previous weekly equivalent IVIg doses because the FDA required an IgG systemic exposure similar to the previous IVIg dose. European and Brazilian patients received a weekly SCIg dose that equalled their previous weekly equivalent IVIG dose, also leading to higher median serum IgG trough levels as compared with previous intravenous therapy (72).

To switch from IVIg to SCIg, a starting dose of 100 mg SCIgG/kg/wk 2 wk after the last IVIg dose administered is recommended, as at this time point IgG trough levels should still be > 700 mg/dl (see Fig. 3), which should offer sufficient anti-infectious protection over the following 2 wk. Provided initial substitution is to be started with SCIg, and the IgG serum level of the patient is very low, rapid IgG increase can only be achieved by administering 100 mg SCIgG/kg/day over 5–10 consecutive days (58, 73).

The first dose of IVIg and/or SCIg should always be given in a safe setting, such as a day care clinic of a hospital equipped with an ICU. Afterwards the patient and/or his parents can be trained by a nurse to carry out SCIg infusions at home. On average, 3–5 training visits are necessary. The majority of patients improve under home SCIg with regard to health-related quality of life and treatment satisfaction. However, elderly people (50) or adolescents (74) should be trained more intensively to achieve the same results as other patient groups with regard to safety, efficacy and compliance.

IgG trough levels

Mean IgG trough levels have increased in most studies over the past three decades (75). Even with an IgG trough level of > 400 mg/dl, however, some patients suffer recurrent infections of the upper and lower respiratory tract, including severe bacterial infections that require intravenous antibiotic therapy. Discussion about the ideal protective IgG trough level is therefore ongoing.

In the UK, a large single-centre study including 90 CVID patients over a study period of 22 yr (with a total of 741 patient-years) investigated infection outcome with regard to IgG replacement (76): All 90 patients received individualized IgG substitutions, adapted to the occurrence of infection under IVIg, doses ranging from 200 to 1200 mg IgG/kg/month, resulting in IgG trough levels of 500–1700 mg/dl. Necessary trough IgG levels to prevent infections were higher in CVID patients with complications such as bronchiectasis, as were the trough levels of a smaller comparison group of XLA patients. This study concludes that substitution therapy should be oriented at the clinical outcome and that IgG trough levels to prevent bacterial infections are individual.

An Italian 5-year multi-centre prospective study on 201 CVID and 101 XLA patients (with altogether 1.365 patient years) (77) showed a higher risk for pneumonia in patients with IgG trough levels < 400 mg/dl, but no correlation with

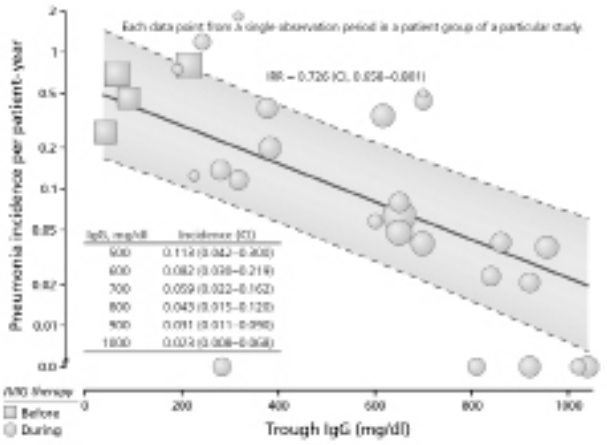


Figure 4 Effect of trough IgG level (mg/dl) on pneumonia incidence per patient-year. Each data point corresponds to a single observation period in a patient group of a particular study. Data points labelled by preference citation and scaled in proportion to log-transformed patient-years of observation. Observations before start of IVIg replacement shown as squares and after start as circles. Solid line shows multilevel model predictions, and dashed lines indicate CI of metaregression. CI, 95% confidence interval; IRR, incidence rate ratio per 100 mg/dl increase in trough IgG level. With permission: Orange JS et al. (78).

pneumonia incidence for patients with higher IgG trough levels. Risk factors for pneumonia in CVID patients in this study were bronchiectasis and IgA < 7 mg/dl, or IgG < 400 mg/dl and IgA < 7 mg/dl at diagnosis. The only risk factor for pneumonia in XLA patients was bronchiectasis. Therefore, higher IgG trough levels are mandatory in patients with bronchiectasis and in patients with XLA.

A recent meta-analysis of 17 studies, comprising 676 patients with antibody deficiencies (2.127 patient-years), investigated the impact of IgG trough levels on pneumonia incidence (78) and demonstrated lower incidence of pneumonia with increasing IgG trough levels (see Fig. 4): pneumonia incidence declined by 27% with each 100 mg/dl increment in trough IgG level; pneumonia incidence under a maintenance IgG trough level of 500 mg/dl was 5-fold that with a level of 1000 mg/dl.

In conclusion, there is convincing evidence that *IgG trough levels should approach or exceed the lower limit of IgG concentration for healthy adults*, that is 700 mg/dl, as already suggested in evidence-based practice guidelines from Canada (70). An *individualized IgG trough* or 'biological IgG' level should then be defined for each patient with the aim of *prevention of bacterial infections and infectious complications* (see Fig. 5), which might in some cases be as high as > 1000 mg/dl. The necessary trough levels in children are still a matter of debate.

Treatment of bronchiectasis

The best prevention of recurrent pneumonia and bronchiectasis is an early diagnosis of B-cell defects and early start of

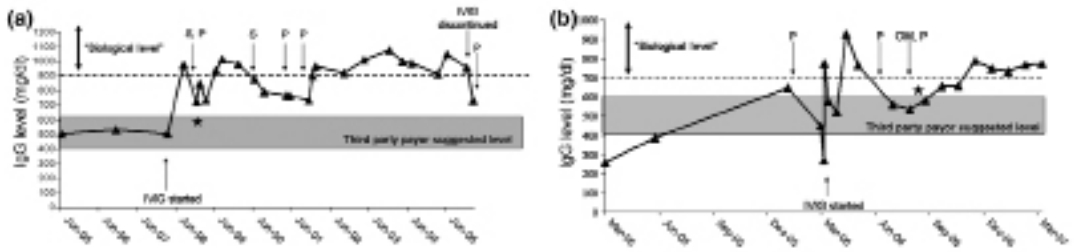


Figure 5 Determination of biological IgG trough levels. IgG trough levels in patients A and B before, during and after initiating IVIg therapy and associated infection history. *Time at which the practice of the authors assumed the care of this patient. S, acute sinusitis; P, pneumonia; OM, otitis media. With permission, adapted from: Bonagura VR et al. (116).

adequate IgG replacement therapy (37, 79). Although early IVIg and IgG trough levels of >500 mg/dl decrease the incidence of bacterial infections and bronchiectasis, they cannot fully prevent this complication in patients with XLA (39, 79, 80) and CVID (80).

Patients with existing bronchiectasis may need up to twice the IgG dose than patients without bronchiectasis to achieve the same trough levels (76, 81).

IgG trough levels >600 mg/dl improved HR-CT images and pulmonary lung function in all nine adult patients with CVID and bronchiectasis followed in a 2-year prospective study (38). IgG trough levels between 800 and 1100 mg/dl resulted in a slower decline of lung function tests in adults with primary B-cell defects (82). In a cohort of 18 children with primary B-cell defects and bronchiectasis, eight children showed a stable or improved HR-CT score but 10 deteriorated despite 2 yr of intensive IVIg treatment, antibiotic prophylaxis with amoxicillin and clavulanic acid or azithromycin, and chest-physiotherapy (83).

Antibiotic treatment

Antibiotic treatment of infections

The choice and dosage of antibiotics for specific infections are identical to those used in patients without PID, for example infections of the upper and lower respiratory tract should be treated first line with amoxicillin and clavulanic acid due to likely infection with *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae*. If *Mycoplasma ssp.* are suspected, macrolides or, in children >12 yr, tetracyclines should be used. Antibiotic treatment must start early after vigorous search of the causative organism by bacterial culture or PCR. Diagnosis of infectious agents by the determination of specific antibodies is useless in patients with B-cell defects.

Antibiotic prophylaxis

IgG replacement is not sufficient to completely prevent recurrent infections of the upper and lower respiratory tract (84) or bronchiectasis (39) in all patients with B-cell defects. In patients with recurrent infections despite high IgG trough levels antibiotic prophylaxis has been used in addition to IVIg. (85). The most frequently used antibiotics for prophylaxis are amoxicillin and clavulanic acid or ciprofloxacin. Long-term prophylaxis with ciprofloxacin has been claimed to offer enhanced protection from chronic pulmonary *Haemophilus influenzae* infection, as it is a bacterial DNA gyrase inhibitor with additional immunomodulatory properties (86).

There are no published data yet to compare the outcome of patients with B-cell defects under IgG replacement with or without prophylactic antibiotics. In view of the development of bronchiectasis despite IgG trough levels >500 mg/dl (39), some centres are regularly administering prophylactic antibiotics (M. E. Conley, personal communication, University of Tennessee, USA). Additional prophylactic antibiotics should always be administered around each dental or surgical procedure: Amoxicillin and gentamycine should be given IV 1 h before, 8 and 18 h after major surgery, or 3 days of oral broad-spectrum antibiotics can be used for less serious manipulation (e.g., dental procedures) (87).

Vaccinations

Patients with B-cell defects show variable responses to vaccinations (88–91). Killed vaccinations are safe in patients with B-cell defects and are able to induce some specific memory T cells in XLA patients (88), as well as a protective antibody responses in a small percentage of CVID patients with class-switched memory B cells >0.4% of peripheral blood mononuclear cells (89–91). Especially the pandemic influenza vaccination should be given to all patients with B-cell defects, as there is no protection in IgG preparations against the rapidly changing viral antigens. An influenza-specific $CD4^+$ Th1-cell response has recently been demonstrated in one patient with XLA and three patients with CVID after vaccination (92). In addition, as in all patients with PID, close contact persons should be vaccinated against seasonal and pandemic influenza to protect the patient indirectly. Full prevention of other vaccine preventable infections in the patient should be achieved by using IgG preparations from at least 10'000 donors from the same geographical region as the patient.

Treatment of immunologic complications

Especially patients with CVID often develop autoimmune, granulomatous or lymphoproliferative complications (27). Under IgG replacement, a lower incidence (93), but not complete prevention (93, 94) of *autoimmune cytopenias* has

been reported. Treatment of autoimmune cytopenias in CVID is based on corticosteroids (95). Rituximab, a chimeric monoclonal antibody against CD20, has also been reported to improve autoimmune thrombocytopenia (96–99) and autoimmune haemolytic anaemia (100) in CVID patients. To date, there are no treatment recommendations for *lymphoproliferative complications* involving splenomegaly, hepatomegaly and/or abdominal lymphadenopathy, or lymphoid interstitial pneumonitis. There is currently also no evidence of efficacy of splenectomy in the treatment of cytopenias in CVID (101). The indication for any immunosuppressive therapy in PID patients has to be considered very carefully, as opportunistic infections like *Pneumocystis jirovecii* pneumonia may result (20).

There are no conclusive data showing an influence of IgG replacement on *granulomatous complications* in CVID (20, 102). Corticosteroids are effective (21), but their long-term use is limited because of infectious risk. Steroid sparing agents, such as cyclosporine A, methotrexate, 6-mercaptopurine, azathioprine or mycophenolate mofetil, have been used successfully in anecdotal reports, but controlled or open trials are lacking (95). Alternative or additional immunosuppressive agents such as hydroxychloroquine have demonstrated a certain benefit (103). New treatment options like the monoclonal antibodies Infliximab directed against soluble and membrane-bound TNF-α (104, 105), and Etanercept, a TNF-α (106), can be effective in some cases, and cyclosporin A has been demonstrated to be effective in CVID patients with lymphoid interstitial pneumonitis (106) and Etanercept in CVID patients with inflammatory enteropathy (107). Patients with enteropathy may also benefit from treatment with enteric-coated oral budesonide or low-dose immunomodulators such as 6-mercaptopurine or azathioprine (95, 108).

In conclusion, the use of immunosuppressive therapy in patients with B-cell defects is severely limited by the lack of scientific studies with sufficiently large patient cohorts. An ongoing multi-centre study will help to improve the situation and elucidate the question of increased risk of opportunistic infections (oral communication H.H. Peter, Freiburg/Germany). Full resolution of autoimmune complications ultimately depends on complete immune reconstitution which is potentially only provided by HSCT (101).

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

The indication for HSCT should be evaluated in two groups of patients:

1 Patients with severe CVID presenting with malignancy or therapy-resistant inflammatory complications: Only four cases of HSCT for severe CVID have been documented so far (28): two patients suffered from malignancy (T-cell lymphoma and large granular lymphocyte syndrome, respectively) and two from intractable complications (deterioration of respiratory function with high-dose steroid dependence and massive splenomegaly with cytopenia). Two patients achieved cure of their malignancy and one reduction in steroid dependence. The fourth patient died on day 100 after HSCT because of multi-organ failure following reactivated infections. Only one of the four patients was cured of CVID and could discontinue IgG replacement. These results underline that HSCT in CVID is experimental and should only be proposed for therapy-refractory life-threatening complications. Careful donor selection is vital, especially if sibling donors are available, in whom silent CVID has to be carefully excluded (e.g. slight reduction in serum Ig together with low memory B cells).

2 Patients with CD40L and CD40 deficiency (because of combined humoral and cellular immunodeficiency with lifelong increased susceptibility for opportunistic infections) (19, 109): Even on conventional immunoglobulin substitution, cotrimoxazole prophylaxis and avoidance of cryptosporidium exposure long-term survival rate of patients with CD40L deficiency remains poor (17, 18). The main complications are opportunistic infections, for example with pneumocystis leading to severe pneumonia and with *Cryptosporidium* ssp. leading to sclerosing cholangitis and biliary cirrhosis. The largest reported HSCT series (19) included 38 patients with CD40L deficiency. A cure was achieved in 58%, the cure rate being better in patients without liver disease (72%). All 12 fatal cases (32%) were associated with infection, in six cases with severe cryptosporidial infection. While fully Human leucocyte antigen (HLA)-matched unrelated donors did as well as matched siblings (preferable because of identity of other minor HLA groups), mismatched unrelated donors correlated with poorer survival.

Early HSCT after myeloablative conditioning is therefore recommended in CD40L/CD40 deficiencies, if an HLA identical donor is available. If a fully matched donor cannot be found, watchful waiting and monitoring on supportive treatment is adopted with transplantation at the first sign of hepatic disease or lung damage, possibly using a reduced-intensity conditioning regimen (110).

Outlook

Newborn screening

The kappa-deleting recombination circles (KRECs) are co-products during B-cell formation. Their detection by PCR allows the estimation of the average number of B-cell divisions (111); they are possible targets for neonatal screening for defects of B-cell formation in Guthrie cards (112). While KREC concentration in CVID patients has been found to be lower than in controls (111), specificity and sensitivity of KREC screening in neonates still has to be further evaluated in CVID and other B-cell defects. This would enable an earlier diagnosis and earlier IgG substitution, providing better clinical outcome, especially improved prevention of chronic lung disease.

Gene therapy

For two B-cell defects, namely for CD40L deficiency (113) and X-linked agammaglobulinemia (15), gene therapies are

currently being developed. These are two diseases for which the gene of interest has to be tightly regulated. CD40 ligand is only expressed by activated CD4 T cells. The constitutive expression of CD40 ligand, for example in mice induces lymphoma (114). Kinases involved in cell activation are also potentially toxic, as shown for overexpression of Btk, leading to myeloproliferation (115). These important obstacles have to be overcome, before embarking on clinical gene therapy studies in the more distant future.

Acknowledgments

We thank the members of our division for helpful discussions. JR was supported by the Gebert Rüf Stiftung, Programme 'Rare Diseases – New Approaches'.

References

1. Van der Burg M, van Zelm MC, Driessen GJ, van Dongen JJ. Dissection of B-cell development to unravel defects in patients with a primary antibody deficiency. *Adv Exp Med Biol* 2011: **697**: 183–96.
2. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 2009: **27**: 199–227.
3. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002: **141**: 566–71.
4. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985: **64**: 145–56.
5. Davis LE, Bodian D, Price D, Butler IJ, Vickers JH. Chronic progressive poliomyelitis secondary to vaccination of an immunodeficient child. *N Engl J Med* 1977: **297**: 241–5.
6. McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987: **9**: 334–56.
7. Hertel NT, Pedersen FK, Heilmann C. Coxsackie B3 virus encephalitis in a patient with agammaglobulinaemia. *Eur J Pediatr* 1989: **148**: 642–3.
8. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, Lavi S, Quinn P, Gelfand EW. Increased susceptibility to Mycoplasma infection in patients with hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1986: **80**: 590–4.
9. Taylor-Robinson D, Furr PM. Protection of mice against vaginal colonisation by *Mycoplasma pulmonis*. *J Med Microbiol* 1994: **40**: 197–201.
10. Cuccherini B, Chua K, Gill V, et al. Bacteremia and skin/bone infections in two patients with X-linked agammaglobulinemia caused by an unusual organism related to Flexispira/Helicobacter species. *Clin Immunol (Orlando, FL)* 2000: **97**: 121–9.
11. Nonoyama S, Tsukada S, Yamadori T, et al. Functional analysis of peripheral blood B cells in patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Immunol* 1998: **161**: 3925–9.
12. Broides A, Yang W, Conley ME. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol (Orlando, FL)* 2006: **118**: 195–200.
13. Lopez Granados E, Perpiglia AS, Hogan MB, et al. Clinical and molecular analysis of patients with defects in micro heavy chain gene. *J Clin Invest* 2002: **110**: 1029–35.
14. Yong PL, Boyle J, Ballow M, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: a working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol* 2010: **135**: 255–63.
15. Hendriks RW, Bredius RG, Pike-Overzet K, Staal FJ. Biology and novel treatment options for XLA, the most common monogenetic immunodeficiency in man. *Expert Opin Ther Targets* 2011: **15**: 1003–21.
16. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010: **149**: 167–80.
17. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997: **131**: 47–54.
18. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003: **82**: 373–84.
19. Gennery AR, Khawaja K, Veys P, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993–2002. *Blood* 2004: **103**: 1152–7.
20. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical immunology (Orlando, FL)* 1999: **92**: 34–48.
21. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008: **372**: 489–502.
22. Yong PF, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R. Common variable immunodeficiency: an update on etiology and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008: **28**: 367–86, ix–x.
23. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009: **124**: 1161–78.
24. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol (Orlando, FL)* 1999: **93**: 190–7.
25. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med* 1976: **61**: 221–37.
26. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008: **111**: 77–85.
27. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008: **112**: 277–86.
28. Rizzi M, Neumann C, Fidding AK, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* doi:10.1016/j.jaci.2011.07.055.
29. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005: **94**: S1–63.
30. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952: **9**: 722–8.
31. Berger M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion. *Ann Intern Med* 1980: **93**: 55–6.
32. Gardulf A, Hammarstrom L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991: **338**: 162–6.
33. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007: **21**: 105–16.
34. Wahn V. Klinischer Einsatz von Immunglobulinen, 4th edn. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag, 2007.

35. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984: **101**: 435–9.
36. Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, Stein LD, Levison H, Gelfand EW. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* 1985: **79**: 171–4.
37. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002: **109**: 1001–4.
38. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004: **4**: 745–53.
39. Quartier P, Debre M, De Blic J, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999: **134**: 589–96.
40. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol (Orlando, FL)* 2004: **110**: 22–9.
41. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Eng J Med* 1986: **314**: 560–4.
42. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE Jr. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology* 2003: **60**: 1822–4.
43. Stamboulis E, Theodorou V, Kilidireas K, Apostolou T. Acute myocardial infarction following intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in association with a monoclonal immunoglobulin G paraprotein. *Eur Neurol* 2004: **51**: 51.
44. Go RS, Call TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *Mayo Clin Proc* 2000: **75**: 83–5.
45. Alliot C, Rapin JP, Besson M, Bedjaoui F, Messouak D. Pulmonary embolism after intravenous immunoglobulin. *J R Soc Med* 2001: **94**: 187–8.
46. Kato E, Shindo S, Eto Y, et al. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA* 1988: **259**: 3269–71.
47. Sati HI, Ahya R, Watson HG. Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol* 2001: **113**: 556–7.
48. Rachid R, Castells M, Cunningham-Rundles C, Bonilla FA. Association of anti-IgA antibodies with adverse reactions to gamma-globulin infusion. *J Allergy Clin Immunol* 2011: **128**: 228–30 e1.
49. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* doi:10.1016/j.jaci.2011.06.047.
50. Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol* 2008: **126**: 81–8.
51. Bhole MV, Burton J, Chapel HM. Self-infusion programmes for immunoglobulin replacement at home: feasibility, safety and efficacy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008: **28**: 821–32, ix.
52. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000: **20**: 94–100.
53. Beaute J, Levy P, Millet V, et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* 2010: **160**: 240–5.
54. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995: **345**: 365–9.
55. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child* 1998: **79**: 48–51.
56. Hogy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 2005: **6**: 24–9.
57. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies – a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006: **26**: 177–85.
58. Waniewski J, Gardulf A, Hammarstrom L. Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994: **14**: 90–7.
59. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004: **112**: 1–7.
60. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006: **26**: 265–73.
61. Stein MR, Nelson RP, Church JA, et al. Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009: **29**: 137–44.
62. Skoda-Smith S, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Ther Clin Risk Manag* 2010: **6**: 1–10.
63. Thomas MJ, Brennan VM, Chapel HH. Rapid subcutaneous immunoglobulin infusions in children. *Lancet* 1993: **342**: 1432–3.
64. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2003: **112**: 630–3.
65. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2010: **30**: 734–45.
66. Thomas JR, Yocum RC, Haller MF, von Gunten CF. Assessing the role of human recombinant hyaluronidase in gravity-driven subcutaneous hydration: the INFUSE-LR study. *J Palliat Med* 2007: **10**: 1312–20.
67. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 2007: **4**: 427–40.
68. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010: **30**: 301–7.
69. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clin Exp Immunol* 2009: **158** (Suppl 1): 51–9.
70. Shehata N, Palda V, Bowen T, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010: **24** (Suppl 1): S28–50.
71. Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* 2008: **152**: 274–9.
72. Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement

therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2011: **164**: 357–64.
73. Ugazio AG, Duse M, Re R, Mangili G, Burgio GR. Subcutaneous infusion of gammaglobulins in management of agammaglobulinaemia. *Lancet* 1982: **1**: 226.
74. Gardulf A, Bjorvell H, Andersen V, et al. Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs* 1995: **21**: 917–27.
75. Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. *Allergy* 2005: **60**: 385–90.
76. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010: **125**: 1354–60 e4.
77. Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol* 2011: **31**: 315–22.
78. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010: **137**: 21–30.
79. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. 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.
80. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999: **104**: 1031–6.
81. Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, Soresina A, Bondioni MP. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration* 2007: **74**: 264–75.
82. Rich AL, Le Jeune IR, McDermott L, Kinnear WJ. Serial lung function tests in primary immune deficiency. *Clin Exp Immunol* 2008: **151**: 110–3.
83. Haidopoulou K, Calder A, Jones A, Jaffe A, Sonnappa S. Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function. *Pediatr Pulmonol* 2009: **44**: 669–75.
84. Lindberg K, Gustafson R, Samuelson A, Rynnel-Dagoo B. Impact of IgG replacement therapy and antibiotic treatment on the colonization of non-encapsulated Haemophilus influenzae in the nasopharynx in patients with hypogammaglobulinaemia. *Scand J Infect Dis* 2001: **33**: 904–8.
85. Sewell WA, Buckland M, Jolles SR. Therapeutic strategies in common variable immunodeficiency. *Drugs* 2003: **63**: 1359–71.
86. Shalit I. Immunological aspects of new quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991: **10**: 262–6.
87. Ochs HD, Smith CI, Puck J (eds). Primary Immunodeficiency Diseases. A Molecular and Genetic Approach. Oxford: Oxford University Press, 2007.
88. Plebani A, Fischer MB, Meini A, Duse M, Thon V, Eibl MM. T cell activity and cytokine production in X-linked agammaglobulinemia: implications for vaccination strategies. *Int Arch Allergy Immunol* 1997: **114**: 90–3.
89. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2007: **124**: 294–303.
90. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, et al. Serum bactericidal antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccination as a basis for clinical classification of common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol* 2008: **15**: 607–11.
91. Ko J, Radigan L, Cunningham-Rundles C. Immune competence and switched memory B cells in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2005: **116**: 37–41.
92. Pedersen G, Halstensen A, Sjursen H, Naess A, Kristoffersen EK, Cox RJ. Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4(+) Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports. *Scand J Immunol* 2011: **74**: 210–8.
93. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005: **25**: 57–62.
94. Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine* 2004: **83**: 254–63.
95. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009: **145**: 709–27.
96. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008: **28** (Suppl 1): S42–5.
97. Carbone J, Escudero A, Mayayo M, et al. Partial response to anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann N Y Acad Sci* 2005: **1051**: 666–71.
98. El-Shanawany TM, Williams PE, Jolles S. Response of refractory immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency to treatment with rituximab. *J Clin Pathol* 2007: **60**: 715–6.
99. Mahevas M, Le Page L, Salle V, et al. Efficiency of rituximab in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura associated with common variable immunodeficiency. *Am J Hematol* 2006: **81**: 645–6.
100. Wakim M, Shah A, Arndt PA, et al. Successful anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe autoimmune hemolytic anemia due to warm reactive IgM autoantibody in a child with common variable immunodeficiency. *Am J Hematol* 2004: **76**: 152–5.
101. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 139–43.
102. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997: **127**: 613–7.
103. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev* 2006: **5**: 156–9.
104. Hatab AZ, Ballas ZK. Cutaneous granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *J Allergy Clin Immunol* 2005: **116**: 1161–2.
105. Thatayatikom A, Thatayatikom S, White AJ. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005: **95**: 293–300.
106. Smith KJ, Skelton H. Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *Br J Dermatol* 2001: **144**: 597–600.
107. Chua I, Standish R, Lear S, et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2007: **150**: 306–11.
108. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009: **9**: 347–52.

109. Mazzolari E, Lanzi G, Forino C, et al. First report of successful stem cell transplantation in a child with CD40 deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2007: **40**: 279–81.
110. Jacobsohn DA, Emerick KM, Scholl P, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant for X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome with cholangiopathy. *Pediatrics* 2004: **113**: e122–7.
111. Serana F, Airo P, Chiarini M, et al. Thymic and bone marrow output in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2011: **31**: 540–9.
112. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, et al. Quantification of kappa-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol* 2011: **128**: 223–5 e2.
113. Tahara M, Pergolizzi RG, Kobayashi H, et al. Trans-splicing repair of CD40 ligand deficiency results in naturally regulated correction of a mouse model of hyper-IgM X-linked immunodeficiency. *Nat Med* 2004: **10**: 835–41.
114. Brown MP, Topham DJ, Sangster MY, et al. Thymic lymphoproliferative disease after successful correction of CD40 ligand deficiency by gene transfer in mice. *Nat Med* 1998: **4**: 1253–60.
115. Ng YY, Baert MR, Pike-Overzet K, et al. Correction of B-cell development in Btk-deficient mice using lentiviral vectors with codon-optimized human BTK. *Leukemia* 2010: **24**: 1617–30.
116. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008: **122**: 210–2.