

Notizie dall'Italia

Le vaccinazioni nel soggetto con difetto della risposta immunitaria: raccomandazioni della Rete Italiana delle Immunodeficienze Primitive (IPINET)

Baldassarre Martire¹, Chiara Azzari², Raffaele Badolato³, Clementina Canessa², Emilia Cirillo⁴, Vera Gallo⁴, Simona Graziani⁵, Tiziana Lorenzini³, Cinzia Milito⁶, Raffaella Panza⁷, Viviana Moschese⁵ in collaborazione con IPINET (Italian Primary Immunodeficiency Network) in linea con la Commissione Vaccini della SIAIP*

*Commissione Vaccini della SIAIP

Viviana Moschese (coordinatrice)

Loredana Chini

Rosy Dellepiane

Baldassarre Martire

Davide Montin

Giorgio Ottaviano

Caterina Rizzo

Maria Sangerardi

Mayla Sgrulletti

¹ UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Mons. Dimiccoli", Barletta Asl BT; ² Unità di Immunologia Pediatrica, Ospedale "Anna Meyer" Università di Firenze; ³ Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia; ⁴ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione Pediatrica, Università Federico II, Napoli; ⁵ UOSD di Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; ⁶ Dipartimento di Medicina Molecolare, Università Sapienza di Roma; ⁷ UOC di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale "Policlinico-Giovanni XXIII", Università di Bari

CORRISPONDENZA

Baldassarre Martire

baldo.martire@gmail.com

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Le vaccinazioni nel soggetto con difetto della risposta immunitaria: raccomandazioni della Rete Italiana delle Immunodeficienze Primitive (IPINET). Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34:17-35.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT

Evidenze scientifiche dimostrano come, in numerose forme di difetto della risposta immunitaria, la vaccinazione sia in grado di indurre un effetto protettivo a volte subottimale, altre volte adeguato. In ogni caso la decisione di vaccinare il soggetto immunocompromesso non può prescindere da una precisa valutazione dei rischi e dei benefici e dalla definizione di strategie vaccinali personalizzate per ogni paziente. La rete IPINET ha di recente prodotto un documento per fornire indicazioni sul programma vaccinale dei soggetti con disordini immunitari primitivi e secondari, sulla base dell'evidenza scientifica attualmente disponibile e dell'esperienza e la pratica clinica dei Centri afferenti alla rete. Ne sono nate raccomandazioni rivolte alla classe medica, in particolare medici di medicina generale e pediatri di famiglia, che possono facilitare la decisione di quando e quali vaccini somministrare nelle principali categorie di immunodeficienza per garantire la migliore protezione immunitaria con il minor rischio di eventi avversi. Il documento infine enfatizza l'importanza della "immunità solidale" cioè della vaccinazione della collettività come unico strumento di protezione in tutti quei casi in cui la somministrazione dei vaccini risulta essere controindicata per questi pazienti.

PAROLE CHIAVE: immunodeficienza, vaccinazioni, paziente immunocompromesso

INTRODUZIONE

Le infezioni sono una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti con difetti congeniti e acquisiti della risposta immunitaria, esse possono anche condizionare il de-

corso naturale della malattia di base, aumentando ad esempio il rischio di comorbilità per patologia neoplastica o autoimmune. D'altro canto la condizione di immunodeficienza può interferire con l'efficacia e la si-

curezza dei vaccini, in misura e modalità differenti secondo il tipo di difetto immunitario in causa, rendendo reale il rischio di insuccesso dell'intervento vaccinale. Attualmente si conoscono più di 350 forme di immunodeficienza geneticamente determinate, con differenti grado di compromissione immunologica, suscettibilità infettiva e grande eterogeneità dell'espressione fenotipica del difetto immunitario, anche in relazione alla singola immunodeficienza. La risposta immunitaria agli antigeni vaccinali è di conseguenza molto variabile, potendo risultare ottimale come nei soggetti immunocompetenti, insufficiente o del tutto assente¹. La decisione di vaccinare un paziente con un immunodeficit primitivo o secondario deve quindi prevedere una precisa valutazione dei rischi e dei benefici per garantire la massima protezione ed evitare eventi avversi. Gran parte dei dati presenti in letteratura riguardanti la sicurezza e l'immunogenicità delle vaccinazioni nei pazienti con ID è imprecisa o insufficiente. La validità degli studi è ulteriormente limitata dal fatto che il tipo e l'entità del deficit immunitario possono variare significativamente all'interno della stessa immunodeficienza. Le indicazioni relative all'uso dei vaccini nei pazienti immunocompromessi, non sono chiaramente definite anche in revisioni di alta qualità e nella maggior parte delle linee guida elaborate. Scopo di questo documento è di fornire raccomandazioni sul programma vaccinale dei soggetti con disordini immunitari primitivi e secondari, sulla base dell'evidenza scientifica attualmente disponibile e dell'esperienza e pratica clinica dei Centri della Rete Italiana delle Immunodeficienze Primitive (IPINET), al fine di facilitare la decisione del medico e garantire la migliore protezione immunitaria con il minor rischio per la salute del paziente. Ovviamente la loro applicazione deve tener conto della evoluzione delle conoscenze in questo campo.

VACCINAZIONI NEI DIFETTI DELL'IMMUNITÀ UMORALE (TAB. I)

Nell'ambito delle Immunodeficienze primarie (IDP), i difetti anticorpali primitivi (DAP) possono essere considerati la categoria più ampia, rappresentando più del 50% di tutte le forme, e si caratterizzano per un difetto nello sviluppo e/o funzionalità delle cellule B con relativa assenza di coinvolgimento delle altre componenti del sistema immunitario². Secondo l'ultima classificazione dell'*Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency*³ i DAP possono essere suddivisi, sulla base delle caratteristiche immunologiche e genetiche che li caratterizzano, in:

- DAP con marcata riduzione di tutti gli isotipi anticorpali e marcata riduzione o assenza delle cellule B;
- DAP con marcata riduzione di almeno due isotipi di immunoglobuline con valori normali o ridotti di cellule B;
- DAP con marcata riduzione delle IgG e delle IgA in presenza di valori normali/elevati di IgM e valori normali di cellule B;
- Difetto di isotipi delle catene leggere con valori normali di cellule B;
- Difetti anticorpali specifici con valori normali di Ig e di cellule B;
- Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (THI).

I difetti anticorpali presentano uno spettro clinico particolarmente

eterogeneo, variando in gravità, a seconda del grado di ipogammaglobulinemia e dei valori di linfociti B circolanti, da forme quasi/del tutto asintomatiche quali il deficit di IgA (SIgAD) e l'Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI), a condizioni estremamente severe, caratterizzate da infezioni gravi e ricorrenti, come accade nella Agammaglobulinemia X-Linked (XLA) e nella Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)⁴. Le infezioni ricorrenti, principalmente da batteri capsulati, quali lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*⁵, rappresentano la principale manifestazione clinica dei DAP⁴ e possono presentarsi in alcune forme nei primi anni di vita, in altre dopo la terza decade. I pazienti con DAP possono inoltre andare incontro ad infezioni del SNC causate da enterovirus ed infezioni gastrointestinali da *Giardia Lamblia* e da *Cryptosporidium*⁶, nonché ad artriti settiche ed infezioni cutanee^{7,8}.

La particolare suscettibilità dei pazienti con DAP alle infezioni respiratorie rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità⁹, con possibile sviluppo di complicanze respiratorie a lungo termine. Queste ultime possono essere correlate ai quadri infettivi acuti e cronici che inducono rimodellamento bronchiale con evoluzione in broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e in lesioni bronchiectasiche. Esistono tuttavia anche complicanze respiratorie immuno-mediate con evoluzione in un particolare tipo di malattia polmonare interstiziale (ILD) chiamata GLILD (granulomatous-lymphocytic ILD)¹⁰.

Infine i pazienti affetti da difetto anticorpale possono sviluppare segni di dis-regolazione immune con aumentato rischio di autoimmunità, atopia, enteropatia^{4,11-13} ed elevata frequenza di neoplasie, in particolare linfomi e carcinoma gastrico.

La gestione terapeutica dei difetti anticorpali è orientata dal quadro e dal decorso clinico. Considerando l'impatto della suscettibilità alle infezioni sulla prognosi di questi pazienti, la loro prevenzione rappresenta un elemento cardine del trattamento¹⁴. La terapia sostitutiva con gammaglobuline, somministrata per via endovenosa o sottocutanea, rimane il gold standard insieme alla terapia antibiotica da effettuare in corso di episodio infettivo acuto. In alcuni casi si rende tuttavia necessaria anche l'antibiotico-profilassi per un maggior controllo degli episodi infettivi, seppure occorra tener conto dei possibili fenomeni di antibiotico-resistenza.

Nei pazienti con DAP la vaccinazione rappresenta un prezioso strumento diagnostico di valutazione della risposta anticorpale specifica verso antigeni proteici e/o polisaccaridici. Tuttavia è anche un mezzo di prevenzione che suscita sempre maggiore interesse anche nel soggetto immunocompromesso. Infatti, il concetto di non vaccinare a priori i pazienti con difetto anticorpale risulta ampiamente superato. Una reale controindicazione alla vaccinazione è circoscritta solo ad alcuni tipi di vaccino sulla base della patologia umorale implicata, della sua gravità e delle eventuali comorbidità. Laddove non ci siano controindicazioni specifiche alla somministrazione del vaccino si consiglia di rispettare tempi e dosi come da calendario vaccinale^{15,16}.

La risposta all'immunizzazione attiva può d'altra parte essere estremamente variabile nei pazienti affetti da difetto anticorpale, da casi con una risposta adeguata come nei soggetti sani, a casi in cui risulta

TABELLA I. Vaccinazioni nelle immunodeficienze primitive (da Martire et al., 2018¹⁷, mod.).

	TDP	IPV	Hib	HBV	HPV	Influenza	Pneumococco	Meningococco	MPRV	Rotavirus	BCG, S. Typhi
Difetti anticorpali maggiori (XLA, CVID)	Si*	Si*	Si*	Si*	Si*	Si*	Si*	Si*	No	No	No
Difetti anticorpali minori (deficit di IgA, deficit isolato di sottoclassi di IgG, deficit di specifici anticorpi)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
SCID	No ^o	No ^o	Si [#]	No ^o	No ^o	No ^o	Si [#]	Si [#]	No	No	No
CID	Si [#]	Si [#]	Si	Si [#]	Si [#]	Si	Si	Si	No [§]	No [§]	No
MSMD	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	No	No	No
Infezioni batteriche invasive	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si	Si	No	No	No
CMCD	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	No	No	No
Deficit di TLR	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	No	No	No
Deficit del pathway IL-12/IFN-gamma	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	Si [#]	No	No	No
Deficit del complemento	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Dati non disponibili
Deficit congeniti dei fagociti (CGD, LAD, neutropenia MPO)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si [^]	Si [^]	No

* Può essere somministrato quando indicato: la risposta immunitaria può essere compromessa ed è incerto se dipenda solo dalla risposta umorale. ^o Non raccomandato: questi vaccini sono sicuri ma probabilmente inefficaci. [#] Può essere somministrato, la risposta a questi vaccini è probabilmente scarsa. [§] Generalmente controindicati ma potrebbero essere considerati in base alla funzione del sistema immunitario del paziente. [^] Non consigliato in LAD.

Note: vaccini anti-pneumococco

PCV13 (1 dose) seguito da PPV23 (1 dose almeno 8 settimane dopo PCV13 e un booster 3 - 5 anni dopo) nel caso di asplenia anatomica/funzionale e immunodeficienza congenita/acquisita.

PCV13 (1 dose) seguito da PPV23 (1 dose almeno 8 settimane dopo PCV13) nel caso di deficit del complemento, deficit di TLR-4 e deficit di properidina, trapianto di cellule staminali ematopoietiche, immunosoppressione dovuta a trapianto di organi, chemioterapia, steroidi ad alte dosi, leucemia, linfoma, mieloma multiplo e neoplasie diffuse.

ridotta o addirittura assente^{14,18-20}. Altra variabile da tenere in considerazione è l'intervallo che intercorre tra la somministrazione delle gammaglobuline e la vaccinazione²¹.

I vaccini attualmente disponibili possono essere distinti in due categorie: vaccini inattivati e vaccini vivi attenuati. I primi sono preparati biologici che consistono in antigeni purificati/sintetici o in microrganismi uccisi, completamente privati della capacità di indurre malattia mentre i secondi sono composti da microrganismi intatti, resi non patogeni mediante metodiche volte ad attenuare la capacità di indurre malattia. In entrambi i casi viene mantenuta intatta l'immunogenicità.

Vaccini inattivati nei difetti anticorpali primitivi

I vaccini inattivati sono principalmente rappresentati dalla vaccinazione anti-tetano, anti-difterite, anti-pertosse, anti-Haemophilus influenzae, anti-pneumococco, anti-meningococco (sierotipi A, B, C, W 135, Y), anti-Salmonella typhi, anti epatite B, anti papillomavirus e anti-influenzale inattivato. Questi vaccini possono essere considerati sicuri e ben tollerati, non essendo stati riportati tassi incrementati di eventi avversi rilevanti nei soggetti con immunodeficienza primitiva rispetto ai soggetti sani²². La risposta alla vaccinazione anti-pneumococco polisaccaridico 23-valente (PPSV23) può essere talvolta scarsa, pertanto

l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) raccomanda l'esecuzione del vaccino anti-pneumococco coniugato 13-valente nei soggetti ad alto rischio di qualunque età inclusi i pazienti immunocompromessi. Per ottenere una protezione verso più sierotipi si possono combinare il PCV13 ed il PPSV23^{23,24} e l'ACIP, al fine di armonizzare la somministrazione di questi vaccini, ha recentemente stabilito un intervallo ≥ 8 settimane sia nella sequenza PCV13-PPSV23 sia nella sequenza PPSV23-PCV13 nei pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni. È stato dimostrato che nei pazienti con immunodeficienza comune variabile (ICV) la risposta anticorpale verso gli antigeni polisaccaridici (Meningococco C e Pneumococco) può essere appropriata e correlata positivamente con i valori delle cellule B *memory*²⁰. Nei pazienti con DAP il vaccino anti-influenzale inattivato è raccomandato dopo i sei mesi di età, in accordo con le linee guida della *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)¹⁵. Si è infatti evidenziato che i pazienti con ipogammaglobulinemia sono in grado di produrre una risposta specifica CD4-mediata dopo vaccinazione anti-influenzale²⁵. Questa vaccinazione, insieme a quella anti-pneumococco, è quindi consigliata anche nei pazienti in terapia sostitutiva con gammaglobuline in quanto la continua variabilità dell'antigene virale fa sì che esso non sia generalmente presente nei preparati di emoderivati e inoltre, nel caso di una funzionalità residua del sistema immune, potrebbe anche stimolare una risposta protettiva adeguata^{14,15}.

Come da indicazioni del *Morbidity and Mortality Weekly Report* del 2015²⁶, anche la vaccinazione anti-HPV è indicata nei pazienti con immunodeficienza primitiva, se non precedentemente vaccinati o che non abbiano completato il ciclo delle tre dosi. Anche la formulazione vaccinale costituita dal polisaccaride capsulare purificato Vi della *Salmonella typhi* sembrerebbe sicura nei pazienti con difetti anticorpali²⁷. Nell'ambito della vaccinazione anti-polio, il vaccino costituito dai ceppi inattivati di tipo 1 (ceppo Mahoney), tipo 2 (ceppo MEF-1) e tipo 3 (ceppo Saukett) è l'unico consigliato per la vaccinazione dei pazienti con difetto anticorpale e dei loro familiari. Peraltro, poiché la vaccinazione potrebbe essere stata eseguita prima della diagnosi di difetto anticorpale, come riportato nelle Raccomandazioni dell'ACIP, alcuni pazienti potrebbero essere già immuni al poliovirus ma una risposta immunitaria protettiva potrebbe non essere garantita in questi soggetti²⁸. Il vaccino inattivato anti-epatite A può infine essere somministrato nei pazienti con difetti anticorpali, anche se potrebbe non essere garantita una adeguata risposta anticorpale e potrebbero essere necessarie ulteriori dosi²⁹.

Dunque si può concludere che i vaccini costituiti da antigeni purificati possono essere somministrati ai pazienti con agammaglobulinemia (XLA) e ICV sebbene possano non indurre una risposta anticorpale protettiva. Nei pazienti con difetto selettivo di IgA e difetto delle sottoclassi IgG tali vaccini possono invece essere somministrati secondo il calendario vaccinale previsto per gli immunocompetenti.

Vaccini vivi attenuati nei difetti anticorpali primitivi

A differenza dei vaccini inattivati, quelli vivi attenuati non sono raccomandati nei pazienti affetti da XLA e ICV, per la possibile comparsa

di effetti collaterali^{30,31}. Attualmente non sono ancora disponibili dati sufficienti circa la sicurezza della vaccinazione anti morbillo, varicella e rotavirus nei pazienti con difetto anticorpale, pertanto secondo quanto riportato dal CDC in questi pazienti la vaccinazione con virus vivo attenuato può essere considerata sulla base del rischio di esposizione e dello stato immunologico^{21,31}. In particolare, nell'ambito della vaccinazione anti-rotavirus, recentemente inserita nel calendario vaccinale, sono attualmente disponibili solo due vaccini a virus vivo attenuato e nuovi vaccini sono in fase di realizzazione. Non essendoci dati certi in letteratura circa l'efficacia e la sicurezza di tale vaccino nei pazienti con difetto anticorpale, la vaccinazione risulta controindicata nei soggetti con storia familiare positiva per immunodeficienza primitiva almeno fino a quando non si sia escluso un DAP³². Di contro, nei pazienti con difetto selettivo di IgA e difetto delle sottoclassi IgG possono essere somministrati tutti i vaccini a virus vivo attenuato²¹. Data l'assenza di dati clinici circa l'effetto della vaccinazione anti febbre gialla nei pazienti con DAP, quest'ultima risulta controindicata. Infatti questi pazienti possono sviluppare con maggior frequenza eventi avversi, quali malattie d'organo, come riportato dai dati del CDC³³. Sebbene la vaccinazione anti-polio a virus vivo attenuato non sia più presente nel nostro calendario vaccinale nazionale, va sottolineato che essa risulta da sempre controindicata nei pazienti con difetto anticorpale e nei loro familiari, per rischio di gravi complicanze. Infatti in letteratura sono stati riportati casi di infezione del sistema nervoso centrale insorti dopo la somministrazione di tale vaccino in pazienti affetti da XLA³¹ e, anche se meno frequentemente, in alcuni pazienti affetti da ICV³⁴. Inoltre questo vaccino potrebbe determinare una infezione invasiva del sistema nervoso centrale nei pazienti con IDP non diagnosticata o in quei pazienti che non hanno iniziato la terapia sostitutiva³⁵. I pazienti affetti da DAP che viaggiano nei Paesi dove è ancora in uso l'OPV devono porre particolare attenzione poiché in circa il 10% dei soggetti con difetto anticorpale l'escrezione del virus può continuare anche dopo vari mesi dalla vaccinazione³⁶. Va anche sottolineato che questa vaccinazione è controindicata anche nei pazienti con difetto selettivo di IgA per l'aumentato rischio di progressione verso forme più complesse di immunodeficienza primitiva quali l'ICV¹⁴.

A differenza della vaccinazione anti-influenzale inattivata, il vaccino anti-influenzale a virus vivo attenuato (LAIV) è controindicato nei pazienti con XLA e ICV³⁷ ed è inoltre sconsigliato anche nei familiari dei pazienti per la possibile trasmissione del virus dopo la vaccinazione, anche se pochi sono i casi riportati in letteratura. Di contro, il LAIV sembrerebbe sicuro nei pazienti con difetti anticorpali minori, come il difetto selettivo di IgA o il difetto delle sottoclassi IgG. Nonostante ciò in questi pazienti la risposta immunologica potrebbe essere ridotta³¹. Tra i vaccini a batteri vivi attenuati sono compresi la vaccinazione anti tubercolare (BCG) e quella anti *Salmonella typhi*. I dati disponibili in letteratura circa gli effetti di tali vaccini nei pazienti con difetto anticorpale sono esigui, pertanto al momento tali vaccini sono controindicati nei pazienti affetti da DAP³⁷. In merito al possibile utilizzo della vaccinazione anti-tubercolare nei pazienti con XLA, uno studio su 50 pazienti sottoposti a vaccinazione con BCG ha dimostrato l'assenza

di reazioni sistemiche suggerendo quindi il suo possibile impiego in questo gruppo di pazienti³¹.

La vaccinazione anti-Salmonella costituita dal ceppo Ty21a attenuato per uso orale è controindicata nei pazienti con difetto anticorpale²⁷. Anche se il ceppo Ty21a può essere riscontrato nelle feci dei pazienti vaccinati, la trasmissione non è stata documentata e le emocolture sono risultate negative dopo vaccinazione. Nel modello murino è stato evidenziato che un moderato difetto del sistema immunitario non determina un'augmentata suscettibilità all'infezione dopo vaccinazione per la *Salmonella typhi*; tale vaccino tuttavia resta comunque controindicato¹⁴.

Vaccini e terapia sostitutiva con immunoglobuline

La terapia sostitutiva con immunoglobuline rappresenta uno dei capisaldi nel trattamento dei pazienti affetti dalle forme più severe di DAP. Gli effetti immunologici ed anti-microbici delle immunoglobuline sono molteplici. Esse agiscono infatti nella neutralizzazione delle tossine batteriche, nell'opsonizzazione finalizzata alla lisi complemento-mediata e al killing fagocitario, nel killing di patogeni mediato da cellule NK e fagociti¹. I vaccini contenenti antigeni inattivati non sono influenzati dalla infusione di immunoglobuline e possono essere somministrati prima, dopo o contemporaneamente alla terapia sostitutiva. La risposta immunitaria verso alcuni vaccini vivi attenuati può essere invece inficiata dalla terapia con immunoglobuline. In particolare questa può interferire con la risposta immunitaria verso gli antigeni vivi attenuati presenti nel vaccino per il morbillo, la rosolia e la varicella. L'effetto sul vaccino della parotite non è noto. Si raccomanda pertanto di somministrare questi vaccini dopo 3 e 12 mesi dalla infusione di immunoglobuline, a seconda della dose somministrata³⁷. Infine la somministrazione simultanea di immunoglobuline specifiche e vaccino è raccomandata per la profilassi post-esposizione di alcune malattie come l'epatite B, la rabbia e il tetano²¹.

VACCINAZIONI NEI DIFETTI MAGGIORI DEI T LINFOCITI (TAB. I)

Le immunodeficienze gravi combinate (SCID, *Severe Combined Immunodeficiencies*) sono un gruppo eterogeneo di patologie congenite del sistema immunitario, complessivamente caratterizzata da una marcata riduzione dei linfociti T; in alcune forme può essere presente anche un difetto dei linfociti B e NK. In conseguenza dell'alterata funzione T cellulare, i pazienti con SCID mostrano invariabilmente una marcata ipogammaglobulinemia, benché in alcuni casi la produzione di IgM sia almeno in parte conservata. I pazienti con SCID presentano una immunodeficienza grave che predispone ad infezioni potenzialmente letali. Per questo una diagnosi precoce di SCID è indispensabile per prevenire l'esposizione dei pazienti ai patogeni e per programmare il trapianto di cellule staminali ematopoietiche in tempo utile.

Nei pazienti con SCID tutti i vaccini a virus o batteri vivi attenuati possono causare gravi complicanze e non devono essere somministra-

ti³¹; tali pazienti devono invece essere sottoposti ad immunizzazione passiva tramite terapia sostitutiva con immunoglobuline. La maggior parte degli eventi avversi secondari alla somministrazione di vaccini nei soggetti con SCID riguarda la vaccinazione anti-tubercolare con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG)³⁸. Tale vaccinazione viene regolarmente somministrata in molti Paesi, in particolare del sudest asiatico, entro il primo mese di vita, epoca nella quale solo una piccola parte dei casi di SCID viene diagnosticata^{39,40}. In letteratura sono riportate complicanze secondarie alla somministrazione di BCG in 51% dei pazienti con SCID vaccinati prima della diagnosi, soprattutto entro il primo mese di vita: in due-terzi dei casi si trattava di reazioni disseminate e in un terzo dei casi localizzate³⁸. Questo dato suggerisce che il vaccino BCG dovrebbe essere evitato nei bambini con una storia familiare di immunodeficienza primitiva e sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce, anche mediante programmi di screening neonatale. I vaccini per rosolia e varicella sono in grado di indurre forme disseminate nei pazienti con SCID⁴¹, e pertanto vanno evitate; tuttavia occorre ricordare che nella pratica la vaccinazione MPRV viene somministrata a un'età in cui la diagnosi di SCID solitamente è già avvenuta, pertanto la rilevanza clinica di tale controindicazione è modesta. Analogo discorso vale per il vaccino orale anti-Poliiovirus (OPV), che è stato sostituito nella maggior parte dei Paesi dal vaccino inattivato (IPV). Tuttavia recentemente negli Stati Uniti è stato descritto un caso di poliomielite paralitica secondaria a vaccinazione in un paziente con SCID, a cui era stato precedentemente somministrato il vaccino OPV in India⁴². Il vaccino OPV è controindicato anche nei familiari per il rischio di trasmissione³¹. Il vaccino orale anti-rotavirus (RV) è un vaccino vivo raccomandato a partire dai due mesi di vita negli Stati Uniti ed in molti Paesi europei. Sono stati riportati diversi casi di pazienti a cui è stato somministrato il vaccino anti-RV prima della diagnosi di SCID; tutti hanno manifestato una grave gastroenterite con eliminazione protratta del RV nelle feci⁴³⁻⁴⁵. Sono stati descritti altresì casi di infezione disseminata⁴⁶. Come per gli altri vaccini vivi, la SCID rappresenta quindi una controindicazione per la vaccinazione anti-rotavirus. Questo vaccino va tuttavia somministrato precocemente per prevenire le infezioni più gravi, per cui anche in questo caso l'unica strategia per evitare eventi avversi nei pazienti con SCID è la diagnosi precoce tramite screening neonatale.

I vaccini uccisi o inattivati sono sicuri, data l'incapacità di replicarsi, ma la loro efficacia è limitata e pertanto in generale non sono consigliati. I vaccini polisaccaridici coniugati batterici, quali i vaccini anti-pneumococco, meningococco ed *Haemophilus influenzae* di tipo B, sono raccomandati anche nei soggetti con difetto T-cellulare completo, benché possano dare origine ad una risposta subottimale¹⁵.

Le immunodeficienze combinate (*Combined Immunodeficiencies*, CID) sono caratterizzate da un difetto parziale dell'immunità cellulare e da alterazioni immunologiche meno gravi di quelle che caratterizzano le SCID. La diagnosi di CID è spesso ritardata perché le manifestazioni cliniche sono in genere meno gravi e i programmi di screening neonatale non sono sempre in grado di identificarle⁴⁷. Nei pazienti con un difetto T-cellulare i vaccini vivi sono in genere controindicati; in casi particolari potrebbero essere considerati dopo

aver valutato la funzionalità del sistema immunitario: in generale, possono essere somministrati con linfociti T CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$, linfociti T CD8 $\geq 200/\text{mm}^3$ e risposta ai mitogeni $> 50\%$ del controllo sano. Il CDC raccomanda livelli di CD4 più alti se si tratta di vaccinare bambini di età inferiore ai 6 anni: $> 1000/\text{mm}^3$ tra 1 e 6 anni, $> 1500/\text{mm}^3$ sotto l'anno di vita³⁷. I vaccini contro *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* di tipo B e *Neisseria meningitidis* sono raccomandati e possono essere somministrati anche gli altri vaccini inattivati virali e batterici sia pure con una possibile risposta vaccinale inadeguata^{48,49}.

VACCINAZIONI NEI DIFETTI SPECIFICI DELL'IMMUNITÀ INNATA (TAB. I)

La più recente classificazione degli errori congeniti dell'immunità suddivide i difetti dell'immunità innata in difetti congeniti di numero e/o funzione dei fagociti, difetti dell'immunità innata e dell'immunità intrinseca (cioè di cellule extra-ematopoietiche) e difetti del sistema del complemento⁵⁰.

Difetti dei fagociti

I difetti congeniti dei fagociti possono essere dovuti ad una alterazione quantitativa e/o qualitativa di neutrofili e monociti-macrofagi. Al primo gruppo appartengono le Neutropenie Congenite ed al secondo diversi tipi di patologie il cui prototipo è la Malattia Granulomatosa Cronica (CGD). I pazienti affetti da difetti ereditari dei fagociti mostrano un'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche, in particolare da *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia spp.*, *Burkholderia cepacia* e funghi come candida e aspergillo⁵¹. Sia pure in assenza di studi controllati, nella CGD l'immunizzazione attiva è fortemente consigliata, in particolare i vaccini con microrganismi inattivati sono considerati utili, sicuri e ben tollerati⁴⁵. Viceversa, per la somministrazione di vaccini con virus vivi dovrebbe essere eseguita una preventiva valutazione immunologica. I soggetti affetti da CGD e da neutropenia congenita sono in grado di rispondere correttamente alla stimolazione antigenica con antigeni virali vivi. D'altro canto l'aumentato rischio di sovrainfezioni batteriche in corso di infezioni virali (stafilococco su lesioni da varicella) dovrebbe essere tenuto in considerazione nei pazienti con neutropenia. Di recente, in pazienti con CGD è stato riportato un titolo anticorpale anti morbillo significativamente più basso e alterazioni del compartimento dei linfociti B *memory* che suggerirebbero un difetto della memoria immunologica a lungo termine⁵². Per quanto riguarda i vaccini batterici vivi attenuati un numero considerevole di infezioni da BCG è stato riportato nei pazienti affetti da CGD⁵³⁻⁶⁰. Uno studio mostra che fino a 75% dei pazienti con CGD presenta infezione da BCG, con un 18% di mortalità associata al bacillo stesso⁵⁵. Inoltre a causa della vaccinazione precoce, l'infezione da BCG è la prima manifestazione clinica nel 60% dei soggetti affetti da CGD, che spesso si presenta con linfadenite omolaterale al sito della vaccinazione^{55,60,61}. In letteratura è stato descritto inoltre un aumento del rischio di micobatteriosi disseminata an-

che molto tempo dopo la somministrazione di BCG^{62,63}, oltre che riattivazioni multiple del BCG stesso⁶⁴. La vaccinazione con BCG è pertanto controindicata e deve essere rinviata fino ad esclusione della diagnosi, anche nei fratelli neonati dei soggetti affetti. I vaccini vivi per *Salmonella typhi* dovrebbero essere evitati, per mancanza di dati in letteratura e a causa dell'elevata incidenza di infezioni sostenute da questo patogeno nei soggetti con CGD⁶⁵, al contrario possono essere usati i vaccini inattivati per *Salmonella typhi*. Il vaccino vivo con BCG e quello orale contro il tifo non sono altresì raccomandati nelle neutropenie congenite⁶⁶. *Aspergillus spp.* è una causa comune di infezione in questi pazienti, ma attualmente non esiste un vaccino specifico per questo patogeno. In un modello murino di CGD una protezione antifungina duratura è stata raggiunta con successo attraverso la vaccinazione con antigeni fungini purificati che possono attivare le cellule T CD4+, suggerendo un nuovo potenziale approccio preventivo per questa infezione⁶⁷. In alcuni pazienti affetti da deficit delle molecole di adesione leucocitaria (LAD) e da sindrome di Chediak-Higashi (CHs), caratterizzata da un difetto di degranolazione degli enzimi citolitici, sono stati segnalati gravi effetti collaterali in seguito alla somministrazione di vaccini virali vivi, che pertanto sono controindicati in queste due malattie^{68,69}.

Difetti dell'immunità innata e dell'immunità intrinseca

Difetti dei Toll-like receptors

Le immunodeficienze primitive associate ad un difetto di trasduzione del segnale mediato dal recettore *Toll-like* (TLR), sono causate da diversi difetti genetici che causano un'alterazione della produzione di citochine, dell'attivazione cellulare e in alcuni casi, della risposta immunitaria adattativa. Una predisposizione ad infezioni batteriche invasive, per lo più causate da *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* è associata a mutazioni ereditarie di *IRAK4*, *NEMO* e *MYD88*⁷⁰. Le raccomandazioni per il trattamento della suscettibilità ad infezioni batteriche invasive includono la profilassi antibiotica, la terapia sostitutiva con immunoglobuline e la vaccinazione con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV-13), polisaccaridico 23-valente (PPSV3), anti-*Haemophilus* di tipo B coniugato e anti-*Neisseria meningitidis* coniugato (Men A, C, W, Y) o polisaccaridico capsulare (MenB). I pazienti necessitano di ripetute vaccinazioni e una periodica valutazione della risposta anticorpale. Tuttavia, in una bambina di 7 anni con un difetto di *IRAK-4* è stato descritto un episodio di meningite pneumococcica fulminante nonostante una soddisfacente risposta anticorpale alla vaccinazione PCV-13⁷¹. Quindi la strategia vaccinale non è sufficiente a prevenire le infezioni batteriche invasive nei pazienti ad alto rischio dato che la risposta anticorpale contro gli antigeni vaccinali potrebbe non garantire la protezione contro l'esposizione naturale allo *Streptococcus pneumoniae*.

Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD)

La suscettibilità mendeliana alle infezioni da micobatteri (MSMD) è caratterizzata da una predisposizione ereditaria ad infezioni causa-

te non solo da micobatteri atipici scarsamente virulenti, ma anche da *Mycobacterium tuberculosis*. I pazienti affetti presentano inoltre un'aumentata suscettibilità ad infezioni da *Salmonella* e da altri batteri intracellulari (*Listeria*, *Nocardia* e *Klebsiella*), funghi (*Candida*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*), parassiti (*Leishmania*, *Toxoplasma*) e virus (Cytomegalovirus, Herpes virus di tipo 8 e virus Varicella Zoster)⁷². I geni associati a MSMD (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IRF8*, *GATA2*, *CYBB*, *IL12B*, *IL12RB1*, *ISG15* e *NEMO*) sono implicati nell'asse IL-12/IFN- γ che è coinvolto nella risposta immunitaria ai micobatteri⁷³. I soggetti con MSMD presentano tipicamente complicanze secondarie al vaccino BCG, sia localizzate (linfadenite e osteomielite) che sistemiche (febbre, perdita di peso, anemia, epato-splenomegalia)⁷⁴. In effetti, proprio un caso di infezione disseminata fatale da BCG ha condotto nel 1996 alla identificazione del primo difetto genetico responsabile di MSMD (*IFNGR1*)⁷⁵, mentre nel 1998 un difetto congenito di IL-12 è stato identificato in un paziente con una storia di linfadenite da BCG e un'infezione disseminata da *Salmonella enteritidis*⁷⁶. Come precedentemente discusso, l'assoluta controindicazione del vaccino BCG nei pazienti immunocompromessi non si è rivelata sufficiente a prevenire le complicanze; perciò, mentre è necessario sviluppare un vaccino più sicuro, è importante identificare i soggetti ad alto rischio, come i pazienti con storia familiare di consanguineità, immunodeficienza o complicanze post-vaccinali.

Difetti con aumentata suscettibilità all'infezione da HPV

Nella sindrome WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni, mielocitopenia) è stato descritto che il vaccino anti HPV è immunogenico e potenzialmente protettivo⁷⁷. In letteratura infatti sono descritti diversi casi di miglioramento delle verruche cutanee in pazienti immunocompromessi dopo somministrazione della vaccinazione^{78,79}. Ne deriva quindi un uso terapeutico insolito del vaccino stesso, utile nel trattamento della infezione da HPV piuttosto che nella profilassi³⁰.

Predisposizione alle infezioni virali gravi

Le forme di immunodeficit con predisposizione alle infezioni virali gravi sono associate a infezioni derivanti dal vaccino anti MPR. Sono riportati in letteratura casi di encefalite da vaccinazione MPR nei deficit di *STAT1* a trasmissione AR ed infezioni da virus vaccinale del morbillo che possono presentarsi in forma disseminata nei difetti di *STAT2* e *IFNAR2* ed in forma lieve nei deficit di *IRF7* e *IRF9*⁸⁰⁻⁸⁵. Questi geni sono implicati nella risposta immunitaria mediata dall'INF I che risulta quindi indispensabile nella risposta dell'ospite contro il virus del morbillo contenuto nel vaccino. Pertanto le vaccinazioni a virus vivi sono fortemente controindicate.

Candidiasi mucocutanea cronica

La candidiasi mucocutanea cronica (CMCD) è caratterizzata da un'alterata immunità IL-17-mediata, che causa un'aumentata suscettibilità ad infezioni ricorrenti cutanee, ungueali e mucosali da *Candida species*⁸⁶. La maggior parte dei casi di CMCD è causata da mutazioni in

eterozigosi di *STAT1* che risultano in un guadagno di funzione (gain-of-function, GOF). Altri geni sono stati descritti in pazienti con CMCD, quali *STAT3*, *CARD9*, *AIRE*, *IL17RA*, *IL17RC*, *IL17F*, *CLEC7A* e *TRAF3IP2*. Le mutazioni GOF di *STAT1* non solo sono associate ad infezioni fungine mucocutanee, ma anche ad infezioni batteriche e virali, infezioni fungine invasive, autoimmunità e neoplasie. In una coorte di 274 pazienti con mutazioni GOF di *STAT1*, Toubiana et al. hanno descritto casi di malattia localizzata e disseminata da BCG e di malattia grave dopo vaccinazione anti-varicella e anti-morbillo⁸⁷. Pertanto i vaccini vivi sono assolutamente controindicati, mentre i vaccini inattivati possono generalmente essere somministrati in sicurezza.

Difetti del sistema del complemento

Il deficit del complemento (CD) comprende un gruppo di immunodeficienze primitive rare caratterizzato da una elevata suscettibilità a infezioni batteriche invasive (principalmente causate da agenti patogeni capsulati come *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*), disregolazione immunitaria e autoimmunità⁸⁸, con espressione fenotipica diversa a seconda che il difetto interessi la via classica (CP), la via alternativa (AP) o la via della lectina (LP). Poiché i componenti del CP sono essenziali per la risposta contro i batteri capsulati, lo spettro delle infezioni osservate in questi pazienti è simile a quello osservato nei soggetti affetti da altri disordini primari delle cellule B. La carenza nella LP è generalmente asintomatica o responsabile di infezioni batteriche ricorrenti delle vie aeree o della cute. I pazienti con il deficit di ficolina soffrono di infezioni multiple delle basse vie respiratorie ad esordio precoce e di verrucosi ricorrente. Carenze dei fattori coinvolti nell'AP (cioè properdina, fattore B e D) o delle proteine coinvolte nella sequenza terminale (C5-C9) sono principalmente associate a un rischio significativo di sviluppare malattia da meningococco (rischio di infezione invasiva da meningococco da 7000 a 10000 volte più alto nei pazienti con deficit di C5-C8, e di 1400 volte superiore in quelli con deficit di C9, rispetto ai soggetti con sistema del complemento funzionante)⁸⁹. In particolare, è stato stimato che quasi il 50% dei soggetti privi dei componenti terminali del complemento ha avuto una malattia meningococcica invasiva nel corso della vita con alto rischio di recidiva entro un mese dalla prima infezione, suggerendo che l'infezione stessa non è in grado di fornire una protezione completa. Finora non sono stati segnalati eventi avversi significativi correlati ai vaccini nei pazienti con CD. La glomerulonefrite mediata da immunocomplessi post-vaccino è stata descritta in pazienti con carenza di C2 che avevano ricevuto la prima dose di vaccino combinato con antigeni purificati; tuttavia, non è stata rilevata la presenza di antigeni specifici negli immunocomplessi glomerulari⁹⁰. Inoltre, episodi di glomerulonefrite sono stati descritti anche in pazienti con carenza di C2, senza correlazione con una precedente vaccinazione. Per quanto riguarda l'efficacia della vaccinazione, sono disponibili pochi studi. L'attività battericida sierica e l'opsonofagocitosi di pazienti con CD, che avevano ricevuto un vaccino polisaccaridico tetravalente anti-meningococco (MPSV), erano simili o solo leggermente inferiori a quelli di soggetti sani. Tuttavia, negli anni successivi alla somministrazione del vaccino persisteva un

rischio significativamente aumentato di malattia meningococcica, soprattutto nella coorte di bambini che avevano sviluppato un minore titolo anticorpale^{91,92}. Uno studio successivo, eseguito su 22 pazienti C2-carenti, che avevano ricevuto il vaccino polisaccaridico tetravalente⁹³ ha riportato una normale risposta anticorpale contro i sierogruppi C, Y e W, accompagnata tuttavia da una risposta minore nei confronti del sierogruppo A. Sulla base di queste osservazioni, tutti i vaccini, compresi i vaccini virali, possono essere considerati sicuri e sufficientemente immunogenici. In particolare, i vaccini coniugati (pneumococcici, anti-*Haemophilus influenzae* e anti-meningococco) sono fortemente raccomandati nei pazienti con deficit dei componenti iniziali e terminali del complemento. L'ACIP raccomanda, nello specifico, di avviare la vaccinazione MenB a partire dai 10 anni di età senza prevedere richiami (prove insufficienti di sicurezza ed efficacia). Nel contempo, prevede una dose di richiamo del vaccino anti meningococcico coniugato tetravalente ogni 5 anni²¹. I dati suggeriscono che l'immunità derivante da entrambi i vaccini MenB disponibili in commercio, decade entro 1-2 anni nella popolazione sana e diversi casi di malattia da meningococco B occorrono in soggetti precedentemente vaccinati. La strategia in studio nei pazienti affetti da difetti del complemento è quella di somministrare una prima dose di richiamo un anno dopo aver completato il ciclo primario di vaccinazione MenB, e successive dosi ogni 2-3 anni^{21,94}. In aggiunta, il vaccino coniugato anti-pneumococco (PCV13) deve essere seguito, 8 settimane dopo, da una dose di vaccino polisaccaridico anti-pneumococco 23-valente (PPV23) per mantenere livelli di anticorpi protettivi^{1,95}.

VACCINAZIONI NELLE IMMUNODEFICIENZE SINDROMICHE (TAB. II)

Sindrome di Wiskott-Aldrich

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è una malattia X-linked recessiva caratterizzata da trombocitopenia con piastrine piccole, eczema, infezioni ricorrenti ed aumentato rischio di autoimmunità e tumori. È causata da mutazioni nel gene WAS che codifica per la proteina WASP espressa nelle cellule del tessuto ematopoietico, che partecipa alla risposta a segnali di attivazione, inducendo la riorganizzazione del citoscheletro. È descritto un aumento del rischio di infezioni da germi capsulati ma anche di infezioni virali e fungine⁹⁶. I vaccini uccisi, inattivati e ricombinanti sono tutti raccomandati, usando entrambe le forme coniugate e non. In particolare, i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni dovrebbero ricevere una dose di vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) se hanno ricevuto 3 dosi di PCV (PCV7 o PCV13) prima di 24 mesi di età, e 2 dosi di PCV13 (a 8 settimane di distanza l'una dall'altra) se hanno ricevuto 2 dosi o meno di PCV (PCV7 o PCV13) prima dei 24 mesi di età¹⁵. I vaccini virali e batterici vivi attenuati non dovrebbero essere somministrati, in quanto il numero o la funzione dei linfociti T sono spesso difettosi in questi pazienti⁹⁶.

Atassia-telangiectasia

L'atassia-telangiectasia è una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni del gene ATM, che codifica per una proteina coinvolta nei meccanismi di riparazione del DNA. Il difetto comporta frequenti traslocazioni, inversioni e rotture del DNA. La prima manifestazione è una progressiva atassia cerebellare che compare nel corso dei primi anni di vita; successivamente appaiono le teleangiectasie mucocutanee e oculari. I pazienti mostrano una aumentata suscettibilità alle infezioni respiratorie, con alto rischio di sviluppare bronchiectasie e malattia polmonare cronica ostruttiva. La predisposizione alle infezioni polmonari può inoltre essere dovuta a cause meccaniche (es. polmonite ab ingestis). Germi capsulati come l'*Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Pseudomonas aeruginosa*, sono responsabili di infezioni batteriche ricorrenti. Sono anche comuni le infezioni/infestazioni gastrointestinali. Il difetto immunologico è causato da errori nella ricombinazione VDJ del recettore dei linfociti T (TCR) e/o B (BCR)^{97,98}. I pazienti possono ricevere in sicurezza i vaccini uccisi, inattivati e ricombinanti. Nonostante la ridotta risposta anticorpale specifica contro i patogeni polisaccaridici, i vaccini coniugati contro *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* sono efficaci e quindi raccomandati. I vaccini virali vivi attenuati possono essere somministrati solo se i linfociti T CD4+ sono ≥ 500 cellule/ μ l, i linfociti T CD8+ ≥ 200 cellule/ μ l e la risposta T cellulare ai mitogeni è normale. Il vaccino MPR va somministrato separatamente da quello per la varicella³⁷.

Sindrome di DiGeorge

La sindrome di DiGeorge, denominata anche sindrome da delezione 22q11 è dovuta ad un disordine nell'embriogenesi della terza e quarta tasca branchiale. Può essere sporadica o a trasmissione autosomica dominante. La maggior parte dei casi sono sindromi "parziali", con residuo timico, lievi anomalie T cellulari e linfopenia. La risposta umorale è in genere normale. Solo l'1% dei pazienti mostra una forma "completa" caratterizzata dall'assenza del timo e quindi da linfopenia T di grado estremo assimilabile alla SCID. Dato che il fenotipo è quello di una immunodeficienza severa combinata, le forme complete condividono le stesse raccomandazioni. Tutti i vaccini vivi attenuati batterici e virali sono controindicati a causa del potenziale rischio di malattia legata al vaccino. Al contrario, sono raccomandati i vaccini contro i germi capsulati e il vaccino anti-influenzale inattivato (quest'ultimo, somministrato ai pazienti che ricevono terapia sostitutiva con immunoglobuline, solo se esiste una capacità residua di produzione degli anticorpi)^{37,99}. Nei casi di sindrome "parziale", vengono seguite le stesse raccomandazioni osservate nei difetti parziali dei linfociti T. Sono raccomandati i vaccini contro *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* e il vaccino anti-influenzale. I vaccini vivi attenuati possono essere somministrati se i linfociti T CD4+ sono ≥ 500 cellule/ μ l, i linfociti T CD8+ ≥ 200 cellule/ μ l e la risposta T cellulare ai mitogeni è normale. Il CDC indica valori anche più alti di CD4+ nei bambini di età inferiore ai 6 anni: CD4+ ≥ 1000 cellule/ μ l tra 1 e 6 anni e ≥ 1500 cellule/ μ l sotto l'anno di vita³⁷. Se tali criteri non sono soddisfatti, è consigliabile rimandare le vaccinazioni

TABELLA II. Vaccinazioni nelle immunodeficienze sindromiche (da Martire et al., 2018¹⁷, mod.).

	TDP	IPV	Hib	HBV	HPV	Influenza	Pneumococco	Meningococco	MPRV	Rotavirus	BCG, S. Typhi
Sindrome di DiGeorge completa	No ^o	No ^o	Si*	No ^o	No ^o	Si*	Si*	Si*	No	No	No
Sindrome di DiGeorge parziale	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si ^b	Si ^b	No
Atassia-atelettasia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si ^b	Dati non disponibili	No
Sindrome di Wiskott-Aldrich	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No
Sindrome da IperIgE	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si ^b	Si ^b	No
Sindrome IPEX	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Dati non disponibili	Dati non disponibili	Dati non disponibili
Sindrome APECED	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Dati non disponibili	Dati non disponibili	Dati non disponibili

^o Non raccomandato: questi vaccini sono sicuri ma probabilmente inefficaci. * Può essere somministrato, la risposta a questi vaccini è probabilmente scarsa. ^b Può essere somministrato solo se linfociti T CD4+> = 500 cellule/microlitro, linfociti T CD8+> = 200 cellule/microlitro e la risposta mitogenica dei linfociti T è normale. Il CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) indica livelli più alti di CD4+ se i bambini hanno meno di 6 anni: almeno 1000 cellule CD4+/microlitro tra 1 e 6 anni, almeno 1500 cellule/microlitro sotto l'anno di vita (*Red Book, 29th Edition 2012, Report of the Committee on Infectious Diseases*).

Note: vaccini anti-pneumococco

PCV13 (1 dose) seguito da PPV23 (1 dose almeno 8 settimane dopo PCV13 e un booster 3 - 5 anni dopo) nel caso di asplenia anatomica/funzionale e immunodeficienza congenita/acquisita.

PCV13 (1 dose) seguito da PPV23 (1 dose almeno 8 settimane dopo PCV13) nel caso di deficit del complemento, deficit di TLR-4 e deficit di properidina, trapianto di cellule staminali ematopoietiche, immunosoppressione dovuta a trapianto di organi, chemioterapia, steroidi ad alte dosi, leucemia, linfoma, mieloma multiplo e neoplasie diffuse.

e monitorare il profilo immunologico. Il vaccino MPR va somministrato separatamente da quello per la varicella.

Sindromi con iper IgE

Le sindromi con iper IgE sono caratterizzate da eczema, che si manifesta soprattutto alla nascita o entro i primi anni di vita, gravi infezioni e ascessi cutanei, polmoniti da piogeni con tendenza a formare pneumatocele e candidiasi mucocutanea. Sono comuni anche linfadenite, sinusiti, otiti, artriti, osteomieliti e sepsi. La maggior parte dei casi è sporadica, ma esistono forme autosomiche dominanti e recessive dovute rispettivamente a mutazioni del gene Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) e del gene Dedicator of Cytokines 8 (DOCK8) o fosfoglucomutasi 3 (PGM3). Sono stati identificati anche casi a trasmissione autosomica recessiva dovuti a mutazioni di tirosin-chinasi 2 (Tyk2)^{100,101}. Il signaling mediato da STAT3 è richiesto per la differenziazione delle cellule T naive in linfociti Th17, che difendono l'ospite da patogeni extracellulari e da funghi: ciò spiega la suscettibilità dei pazienti a tali patogeni. La proteina DOCK8 è coinvolta a più livelli nello sviluppo dei linfociti T; in tali pazienti si osservano spesso

infezioni virali, soprattutto dovute a Herpes simplex. Patogeni comuni sono *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* gruppo A, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. È frequente la candidiasi cronica del cavo orale e delle unghie, oltre ad infezioni invasive da *candida*, *aspergillus*, *criptococcus*. Sono stati descritti anche casi di polmonite da *Pneumocystis jiroveci* e nocardiosi. In uno studio condotto sui topi si è visto che le polmoniti ricorrenti da pneumococco nella sindrome con iper IgE AD dipendono prevalentemente dalla colonizzazione nasofaringea del paziente, nella quale la risposta adattativa Th17-mediata sembra svolgere un ruolo critico¹⁰². Nei pazienti con questa sindrome tutti i vaccini uccisi, inattivati e ricombinanti sono raccomandati. Molti autori hanno dimostrato una capacità variabile di generare una risposta anticorpale protettiva in tali pazienti^{103,104}. In particolare, potrebbe essere utile la somministrazione di due dosi di vaccini coniugati (antipneumococcico 13valente e antimeningococcico tetravalente ACWY) a distanza di 12 mesi l'una dall'altra. I vaccini vivi attenuati possono essere usati senza rischi nei pazienti con forme autosomiche dominanti. Al contrario, non devono essere somministrati nei pazienti con mutazioni di DOCK8 o PGM3

con di difetto T cellulare, indicato da una conta totale dei linfociti T CD4+ inferiore a 500 cellule/ μ l, di linfociti T CD8+ inferiori a 200 cellule/ μ l o da una risposta dei linfociti T ai mitogeni ridotta. I vaccini batterici vivi attenuati (BCG e *Salmonella typhi*) sono controindicati per la comune associazione con un difetto funzionale della risposta anti-batterica.

Sindrome IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked)

La sindrome IPEX è una malattia X-linked recessiva, caratterizzata da disregolazione immunitaria, poliendocrinopatia, dermatite ed enteropatia con esordio fin dai primi mesi di vita. È causata da mutazioni del gene FOXP3, che ha un ruolo chiave nello sviluppo delle cellule T regolatorie. I pazienti possono essere più suscettibili alle infezioni (sepsi, meningite, osteomielite, polmonite) causate da Stafilococco, Candida e CMV, probabilmente dovute ad alterazioni delle barriere cutanee ed intestinali. Nei pazienti con sindrome IPEX i vaccini uccisi, inattivati e ricombinanti possono essere somministrati¹⁰⁵. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi sulla risposta immunitaria ai vaccini. Non ci sono dati riguardo ai vaccini vivi attenuati, pertanto ogni paziente richiede una valutazione immunologica specifica prima della somministrazione.

Sindrome APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectoderm dystrophy)

La sindrome APECED è conosciuta anche come sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 (APS1). È dovuta alla mutazione del gene AIRE (Autoimmune Regulator), che è localizzato sul cromosoma 21 ed è ereditato in maniera autosomica recessiva. Il prodotto del gene regola la trascrizione nucleare responsabile della tolleranza al self. Nella sindrome APECED è quindi abolita la soppressione timica dei cloni linfocitari specifici per le molecole self, ne deriva un alto rischio di patologie autoimmunitarie. Oltre alla candidiasi muco-cutanea cronica, i pazienti sono suscettibili ad infezioni virali e batteriche. La maggior parte ha normali livelli di immunoglobuline e una buona risposta ai vaccini. Tutti i vaccini uccisi, inattivati e ricombinanti sono sicuri¹⁰⁶. Al momento quelli vivi attenuati sono controindicati per mancanza di studi sulla sicurezza e la immunogenicità.

VACCINAZIONI NELLE IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE (TAB. III)

Le immunodeficienze secondarie sono un gruppo vasto ed eterogeneo di malattie che colpiscono il sistema immunitario come conseguenza primaria di specifiche patologie, ad esempio malattie infettive (principalmente infezione da HIV), neoplasie ematologiche e tumori solidi, disordini metabolici, o come effetto iatrogeno di trattamenti con farmaci immunosoppressori, antinfiammatori o biologici. Sia

l'immunità innata che quella adattiva possono essere compromesse con un diverso grado di intensità e a vari stadi, portando conseguentemente ad una suscettibilità aumentata ad infezioni causate da diversi patogeni. Sono stati definiti dei criteri per definire il livello del deficit immunitario nelle varie forme di immunodeficienza secondaria (*Advisory Committee on Immunization Practices; Infectious Diseases Society of America*)^{21,37}. Numerosi studi di piccole e medie dimensioni, nonché meta-analisi, mostrano chiaramente che la somministrazione di vaccini inattivati può essere considerata sicura ed efficace e può ridurre i costi relativi di assistenza sanitaria. Tuttavia, nella maggior parte dei casi non sono disponibili studi randomizzati controllati su casistiche numerose. La maggior parte degli autori consiglia la vaccinazione dopo aver valutato il rapporto rischio/beneficio sulla base della storia clinica del paziente e dei test di laboratorio.

HIV

La malattia da HIV è la più frequente tra le immunodeficienze secondarie e dal punto di vista patogenetico è caratterizzata da grave linfopenia conseguente a meccanismi citopatici e citotossici virus-correlati e di apoptosi. Il profilo immunologico legato all'infezione da HIV è piuttosto peculiare poiché, se da un lato si osserva una condizione di ipergammaglobulinemia, dall'altro il difetto qualitativo e quantitativo dei linfociti T determina un'alterata risposta anticorpale ad antigeni T-dipendenti, in particolare verso batteri capsulati¹⁰⁷. Nei pazienti HIV-positivi, in particolar modo quando il numero assoluto dei linfociti T CD4+ si riduce a valori < 200 cellule/ μ l, le infezioni opportuniste quali la polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, l'istoplasmosi, la toxoplasmosi e la coccidiomicosi, sono molto comuni. Le raccomandazioni vaccinali differiscono in base alla gravità clinica della malattia di ciascun paziente. In particolare, i vaccini vivi andrebbero somministrati a pazienti HIV-positivi asintomatici, con conta dei linfociti T CD4+ > 200 cellule/ μ l se di età > 5 anni o in bambini di età < 5 anni, se la percentuale di linfociti è \geq 15%. Al contrario, i vaccini vivi sono controindicati in pazienti HIV-positivi con una profonda immunosoppressione: CD4+ < 200 cellule/ μ l, se di età > 5 anni, o percentuale di linfociti < 15%, in bambini di età inferiore a 5 anni. Tutti i vaccini inattivati andrebbero somministrati seguendo le stesse indicazioni utilizzate per i pazienti immunocompetenti; pertanto sono raccomandate le vaccinazioni per *Haemophilus influenzae*, PCV, PPSV23 inattivato, epatite B e *Neisseria meningitidis*³⁷.

Vaccinazione e asplenia

Gli individui con asplenia anatomica o funzionale (anemia falciforme, post-radioterapia, talassemia, malattia di Gaucher, ecc.) presentano un aumentato rischio di batteriemia fulminante associato a un elevato tasso di mortalità. Lo *Streptococcus pneumoniae* è l'agente causale più comune di setticemia nei bambini con asplenia, seguito da *Haemophilus influenzae* di tipo b, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e bacilli gram-negativi come *Salmonella spp.*, *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa*. Il rischio di infezione batterica invasiva è maggiore nei primi anni dopo la splenectomia chirurgica e nei bambini più piccoli rispetto a quelli più grandi. Tutti i vaccini sono

TABELLA III. Vaccinazioni nelle immunodeficienze secondarie (da Martire et al., 2018¹⁷, mod.).

	TDP	IPV	Hib	HBV	HPV	Influenza	Pneumococco	Meningococco	MPRV	Rotavirus	BCG, S. Typhi
Pazienti pediatrici onco-immunologici durante la chemioterapia	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Dati non disponibili	Si ¹	Si ¹	Si ¹	No	No	No
Pazienti pediatrici onco-immunologici dopo la chemioterapia	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Si ¹	Dati non disponibili	Dati non disponibili
Riceventi trapianto di cellule staminali ematopoietiche (autologo o allogenico)	Si ²	Si ²	Si ²	Si ²	Si ²	Si ²	Si ²	Si ²	Si ⁶	No	No
Asplenia anatomica o funzionale	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Dati non disponibili
Farmaci biologici	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si ³	Dati non disponibili	Dati non disponibili
HIV	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No ⁴	No ⁴	No

* Non somministrare in caso di conta dei linfociti $<1,0 \times 10^9/L$. ¹ Somministrare una dose di richiamo 6 mesi dopo la fine della chemioterapia. ² Somministrare il vaccino della varicella solo nei pazienti in remissione per almeno 1 anno. ³ Somministrare 6 mesi dopo l'interruzione di una terapia immunosoppressiva. ⁴ Non somministrare per i primi 24 mesi dopo SCT, fino a 3 mesi dopo la terapia immunosoppressiva o nel caso di GVHD. ⁵ Da considerare almeno un mese dopo l'interruzione della terapia in base alla funzione del sistema immunitario del paziente. ⁶ Da considerare in pazienti HIV asintomatici con CD4+ > 200 cellule/microlitro, se di età superiore a 5 anni, o il 15% di linfociti se bambini di età inferiore a 5 anni.

Note: vaccini anti-pneumococco

PCV13 (1 dose) seguito da PPV23 (1 dose almeno 8 settimane dopo PCV13 e un booster 3 - 5 anni dopo) nel caso di asplenia anatomica/funzionale e immunodeficienza congenita/acquisita.

PCV13 (1 dose) seguito da PPV23 (1 dose almeno 8 settimane dopo PCV13) nel caso di deficit del complemento, deficit di TLR-4 e deficit di properidina, trapianto di cellule staminali ematopoietiche, immunosoppressione dovuta a trapianto di organi, chemioterapia, steroidi ad alte dosi, leucemia, linfoma, mieloma multiplo e neoplasie diffuse.

sicuri e probabilmente efficaci e nessuno è controindicato tranne il vaccino influenzale vivo attenuato nei pazienti con anemia falciforme¹⁵. Questi pazienti sono inoltre a maggior rischio di malaria fatale e babesiosi grave. I vaccini pneumococcici coniugati e i vaccini polisaccaridici (vaccino Hib e meningococco coniugato) sono essenziali per tutti i bambini con asplenia e devono essere eseguiti secondo il programma dei soggetti immunocompetenti. In generale, quando si pianifica una splenectomia elettiva tutti questi vaccini devono essere somministrati (se non già praticati) almeno 2 settimane prima dell'intervento³⁷. Il PPSV23 deve essere somministrato a pazienti asplenicici di età ≥ 2 anni almeno 8 settimane dopo PCV13 e una seconda dose di PPSV23 eseguita 5 anni dopo. Il vaccino anti-meningococco qua-

drivalente MCV4 deve essere somministrato a pazienti di età ≥ 2 mesi con ri-vaccinazione ogni 5 anni¹⁵.

Vaccinazione e terapia steroidea

I bambini che ricevono una dose di prednisone (o equivalente di altri steroidi) uguale o superiore a 2 mg/kg/die o una dose totale di 20 mg/die se pesano meno di 10 kg, possono essere vaccinati con virus vivi dopo 2 settimane dalla sospensione se sottoposti a terapia per meno di 14 giorni; oppure dopo 4 settimane, se la terapia viene eseguita per più di 14 giorni. Negli individui trattati con steroidi a dosi basse o moderate (< 2 mg/kg) per meno di 2 settimane, dosi di mantenimento fisiologiche (terapia sostitutiva), steroidi topici, intra-articolari,

congiuntivali o aerosol steroideo tutte le vaccinazioni possono essere eseguite durante il trattamento, comprese quelle con virus vivi attenuati ³⁷.

Vaccinazioni e chemioterapia

Uno dei principali effetti collaterali della chemioterapia è l'immunosoppressione del paziente, che persiste per l'intero periodo di trattamento fino a 6-12 mesi dopo la sospensione. Ciò comporta la scomparsa dell'immunità vaccinale nei soggetti che avevano completato il programma di vaccinazione prima di iniziare la chemioterapia ¹⁰⁸. In base al tipo di vaccino, l'incidenza della negatività di titoli anticorpali protettivi, misurata 6-12 mesi dopo la chemioterapia, può variare: è maggiore per HBV (circa il 50% dei pazienti), mentre è inferiore per morbillo, parotite, rosolia (tra 20% e 40%) e difterite-tetano-polio (tra il 10% e il 30%) ¹⁰⁹⁻¹¹¹. Inoltre i livelli di immunoglobuline si normalizzano entro poche settimane dalla fine della chemioterapia, mentre la risposta funzionale delle cellule T contro antigeni come Citomegalovirus, Herpes Simplex Virus 1, Varicella-Zoster, Candida, Tetano e Difterite si ripristina in circa un anno o più dopo il trattamento ¹¹¹. La correlazione tra la scomparsa dell'immunità vaccinale e il tipo di tumore non è chiara. La ricostituzione di nuove cellule B transizionali e linfociti B e T naïve si verifica rapidamente, mentre quella delle cellule B e T di memoria è più lenta e può essere incompleta fino a 5 anni dopo la fine del trattamento, specialmente nel caso di regimi di chemioterapia ad elevata intensità ¹¹². Appropriate strategie di vaccinazione possono ridurre le complicazioni derivanti da infezioni prevenibili con i vaccini, tuttavia, in relazione allo stato di compromissione immunologica del paziente oncologico dovrebbero essere adottate alcune precauzioni. In particolare, per ogni vaccino devono essere considerati il rapporto rischio/beneficio ed il giusto timing, al fine di evitare l'insorgenza di malattie vaccinali e di consentire al sistema immunitario del paziente di montare un'adeguata risposta anticorpale.

Vaccinazioni durante la chemioterapia

Il principale svantaggio della somministrazione di vaccini durante la chemioterapia è rappresentato da una risposta anticorpale potenzialmente subottimale, con conseguente riduzione dell'efficacia protettiva da un lato e aumento del rischio associato ai vaccini vivi dall'altro. Tuttavia, in questa fase i pazienti mostrano una maggiore suscettibilità alle infezioni prevenibili con vaccini. Per quanto riguarda l'indicazione alle vaccinazioni, la qualità delle evidenze a sostegno delle raccomandazioni è piuttosto bassa a causa della mancanza di studi metodologicamente forti. In generale, durante la chemioterapia, i vaccini contenenti microrganismi inattivati o antigeni purificati non sono controindicati ¹¹³⁻¹²⁰, in particolare quello per l'epatite B, il vaccino pneumococcico coniugato (da eseguire al momento della diagnosi), e l'anti influenzale con virus inattivato (che va somministrato annualmente) ¹⁵. In ogni caso, la vaccinazione dei pazienti, se ritenuta utile, dovrebbe essere eseguita solo durante la fase di bassa intensità del regime chemioterapico, come indicato da una conta linfocitaria > 1000/mm³, che consenta al paziente di ottenere un'adeguata risposta immunitaria e/o ridurre il rischio di effetti collaterali. La vaccina-

zione con virus vivi attenuati è controindicata per evitare il rischio di malattia vaccinale e/o per mancanza di dati di efficacia ^{121,122}.

Vaccinazioni dopo chemioterapia

Maggiore e migliore evidenza è disponibile per quanto riguarda l'indicazione alle vaccinazioni dopo l'interruzione della chemioterapia. L'immunità acquisita in precedenza non sembra essere completamente persa ^{111,123,124} e la maggior parte degli autori concorda che un intervallo di 6-12 mesi dal termine delle terapie è adeguato per ottenere un sufficiente recupero immunologico, consentendo ai pazienti di essere protetti e di contribuire alla immunità di gregge. La ri-vaccinazione o la somministrazione di una dose di richiamo a 6 mesi dalla fine della chemioterapia per vaccini con proteine purificate o ottenuti da DNA ricombinante o dopo 6-12 mesi per vaccini vivi attenuati a base di virus si sono dimostrate efficaci nel raggiungere valori protettivi di titolo anticorpale in quasi tutti i pazienti, senza significativi effetti collaterali ^{121,125-127}. Per quanto riguarda il virus della varicella zoster, la vaccinazione può essere presa in considerazione nei pazienti non più in trattamento da almeno 12 mesi ¹²². Per quanto riguarda i batteri capsulati (meningococco, Haemophilus influenzae e pneumococco), la vaccinazione è indicata nei soggetti con asplenia funzionale, chirurgica o post-chemioterapia (ad es. radioterapia splenica) per prevenire meningite e sepsi ^{119,125,128}. A differenza di altre vaccinazioni, il vaccino influenzale inattivato è già raccomandato a partire da 3 mesi dopo la fine della chemioterapia ¹²⁹. Non è necessario valutare i titoli anticorpali prima o dopo il programma di ri-vaccinazione.

Vaccinazione e trapianto di cellule staminali (TCS)

La perdita dell'immunità vaccinale che si verifica dopo trapianto di cellule staminali (TCS) dipende da diversi fattori: le caratteristiche dell'immunità pre-trapianto del ricevente e dello stato immunitario del donatore; l'età del paziente al momento del trapianto; la combinazione di regimi chemioterapici pre-trapianto e/o radioterapia; la presenza di malattia di trapianto verso l'ospite (GVHD); la terapia immunosoppressiva dopo il trapianto.

Sia dopo TCS allogenico che dopo TCS autologo l'immunità vaccinale può essere persa. I dati ad oggi disponibili, seppure limitati, riguardano solamente l'efficacia dei vaccini in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche. Il titolo anticorpale verso gli antigeni del vaccino (ad esempio tetano, poliomielite, morbillo, parotite, rosolia) si riduce in un periodo di tempo compreso tra 1 e 10 anni dopo TCS. La risposta immunitaria al vaccino è solitamente bassa nei primi 6 mesi dopo TCS e il numero dei linfociti B torna ai valori normali entro 3-12 mesi. Inoltre, le cellule B di recente generazione spesso mostrano una risposta antigene-specifica ridotta durante il primo anno dopo il trapianto, a causa della ridotta capacità di queste cellule di andare incontro a switch isotipico e mutazioni somatiche ¹³⁰. La maggior parte delle cellule T circolanti nel corso del primo anno, è costituita da cellule T memoria/effetttrici, derivate dal trapianto stesso, in grado di rispondere agli antigeni verso i quali il donatore era

immune. Al contrario, i linfociti T naïve capaci di rispondere ai nuovi antigeni vengono generati solo 6-12 mesi dopo il trapianto e questo si verifica più precocemente nei bambini di età inferiore, rispetto a quelli di età più avanzate. Una migliore risposta alla vaccinazione è stata dimostrata nei casi in cui i donatori stessi sono stati immunizzati contro l'epatite B, il tetano, l'Hib e con vaccino pneumococcico coniugato¹³¹. I vaccini contenenti microrganismi inattivati o antigeni purificati hanno un buon profilo di sicurezza e non sono associati ad aumentato rischio di effetti collaterali rispetto ai soggetti immunocompetenti, per cui devono essere considerati in ogni singolo caso ed essere somministrati 6 mesi dopo l'interruzione di qualsiasi terapia immunosoppressiva. Dovrebbero essere eseguite tre dosi di DTP-Polio-Hib-HBsAg, separatamente o in associazione secondo l'età (esavalente può essere utilizzata fino al settimo anno), 2 dosi di vaccino pneumococcico coniugato, 2 dosi di MenB e 2 dosi di Meningococco coniugato ACWY. Il vaccino influenzale inattivato deve essere somministrato annualmente¹⁵. I vaccini contenenti organismi vivi possono causare una malattia vaccinale grave nei pazienti immunocompromessi e sono controindicati entro 24 mesi dal TCS o in pazienti con GVHD o terapia immunosoppressiva in corso¹³². Due dosi di vaccino MPRV devono essere somministrate 24 mesi dopo il TCS, a condizione che l'ultima infusione di immunoglobuline sia stata effettuata almeno 3-12 mesi prima, non sia presente GVHD e la terapia immunosoppressiva sia stata interrotta da almeno 3 mesi^{15,133}. Il vaccino influenzale inattivato è raccomandato per tutti i pazienti almeno 4-6 mesi dopo il TCS^{15,21,133}. Tutte le vaccinazioni sono raccomandate per il donatore di cellule staminali o midollo osseo; la vaccinazione del donatore finalizzata al beneficio del ricevente non è raccomandata. La vaccinazione del donatore con vaccini vivi (MPR, varicella, zoster) deve essere evitata entro 4 settimane dalla donazione¹⁵.

Trapianto di organi solidi

Gli individui con patologie croniche o malattie d'organo allo stadio terminale e candidati al trapianto di organi solidi dovrebbero ricevere tutte le vaccinazioni appropriate per l'età e lo stato immunitario in base al programma annuale di immunizzazione dei soggetti immunocompetenti, prima di entrare nella lista d'attesa per il trapianto. I pazienti trapiantati dovrebbero ricevere 2 dosi di PCV13 2-6 mesi dopo il trapianto, se non somministrato prima. Da 2-6 mesi dopo il trapianto d'organo devono essere somministrati i vaccini inattivati, secondo il programma di vaccinazione e in considerazione dello stato di immunosoppressione. Considerando i vaccini vivi, è attualmente disponibile evidenza solamente per i pazienti pediatrici riceventi trapianto di fegato o rene. I dati sulla sicurezza e l'efficacia sono estremamente limitati, tuttavia la vaccinazione MPR e anti-varicella può essere considerata sicura in pazienti a più di un anno da trapianto o a più di due mesi da un rigetto, e che non presentano segni di immunosoppressione¹³⁴.

Malattie linfoproliferative

I pazienti con malattie linfoproliferative, quali la leucemia linfoide cronica (LLC) e il mieloma multiplo (MM), presentano un più elevato rischio di sviluppare infezioni (osservate in circa il 50% dei pazienti) e

una mortalità del 20-25%¹³⁵. Sia difetti immunologici intrinseci alla malattia stessa (ipogammaglobulinemia, difetti delle cellule T e NK, alterazioni dell'immunità innata) che secondari alla chemio e immunoterapia contribuiscono alla aumentata suscettibilità alle infezioni, che rimane un fenomeno ad eziologia multifattoriale. L'ipogammaglobulinemia, la cui prevalenza è stimata tra il 20% e il 70%, è il difetto immunologico più comune nei pazienti affetti da leucemia linfoide cronica e tende a peggiorare anche in assenza di progressione di malattia¹³⁶. In maniera simile a quanto accade per i difetti dei linfociti B, anche i difetti delle cellule T sono correlati allo stadio di malattia e tendono a diventare più gravi nelle fasi più avanzate della malattia¹³⁷. La maggior parte delle infezioni batteriche sono causate da *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* e colpiscono l'apparato respiratorio (bronchiti e polmoniti), la cute, l'apparato genito-urinario e il tratto gastroenterico. L'utilizzo di analoghi delle purine e di anticorpi monoclonali quali rituximab e alemtuzumab ha cambiato profondamente lo spettro dei patogeni coinvolti. Pertanto, sono state documentate anche infezioni da protozoi, funghi e virus. Le attuali strategie utilizzate in pazienti con ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti si basano sull'utilizzo di antibiotico profilassi e di terapia sostitutiva con immunoglobuline^{136,138,139}, mentre non sono disponibili linee guida riguardo la strategia vaccinale¹⁴⁰. Sono stati proposti differenti schemi vaccinali, mutuati però da studi clinici condotti su piccole coorti di pazienti. La risposta immunologica è maggiormente adeguata se il paziente riceve vaccini proteici, coniugati e con adiuvanti. Peraltro non è noto se la risposta alla vaccinazione differisca nei pazienti con malattia attiva rispetto ai pazienti in remissione^{141,142}. I vaccini purificati o inattivati, quali il vaccino antipneumococcico ed antinfluenzale, hanno un buon profilo di sicurezza e non sono associati ad un rischio di effetti collaterali più elevato rispetto a quello riportato nei soggetti sani. Pertanto, tali vaccini andrebbero raccomandati. I vaccini vivi sono invece generalmente controindicati e andrebbero presi in considerazione solo durante la remissione, al termine della chemioterapia e in pazienti con basso grado di immunosoppressione.

Pazienti in trattamento con farmaci biologici

I farmaci anti-TNF alfa (etanercept, infliximab, adalimumab) sono utilizzati per il trattamento di numerose malattie immunomediate o auto-infiammatorie, spesso in combinazione con altri farmaci immunosoppressori, quali metotrexate e corticosteroidi. Il loro effetto immunomodulante può durare per settimane o mesi anche dopo la sospensione della terapia. A causa della nota associazione fra anti-TNF e riattivazione tubercolare, la vaccinazione con BCG è controindicata. In caso di somministrazione accidentale del BCG è necessario sottoporre la persona a chemioprophilassi antibiotica per tubercolosi latente. I vaccini vivi non devono essere somministrati con terapia in corso. L'intervallo necessario per il ripristino della risposta immunitaria è dipendente dal tipo di farmaco, dalla dose, da altri trattamenti immunosoppressori associati e dalla malattia sottostante¹⁴³⁻¹⁴⁵. Per quanto riguarda i farmaci biologici anti-IL-1 (anakinra, canakinumab)

o anti-IL-6 (tocilizumab) non vi sono evidenze di letteratura riguardo alla sicurezza e all'efficacia dei vaccini vivi, per cui a scopo prudenziale si consigliano le stesse indicazioni valide per gli anti-TNF^{143,145}. Altri farmaci biologici quali gli anticorpi monoclonali anti CD-20 (rituximab) e anti CD-52 (alemtuzumab) sono stati utilizzati per il trattamento di neoplasie ematologiche. Successivamente il loro utilizzo si è esteso a patologie autoimmuni refrattarie e ai disordini infiammatori. Tali farmaci però sono in grado di indurre immunodeficienza secondaria: la deplezione della popolazione B CD20+ determina un'alterazione della funzione regolatoria dei linfociti B a cui può seguire una severa ipogammaglobulinemia iatrogena. L'ipogammaglobulinemia acquisita insorge precocemente dopo l'inizio della terapia e interessa circa il 15-40% dei soggetti trattati, solitamente è transitoria ma in alcuni casi può persistere anche per anni¹⁴⁶. Alemtuzumab induce neutropenia e riduce il numero assoluto dei linfociti T e B e delle cellule NK subito dopo l'inizio della terapia^{146,147}. Alcune alterazioni immuno-ematologiche possono perdurare anche oltre un anno dopo la sospensione della terapia¹⁴⁸. I pazienti trattati con farmaci biologici presentano un rischio infettivo aumentato, sono suscettibili a differenti tipi di patogeni in relazione al meccanismo d'azione del farmaco: infezioni virali, batteriche e/o opportunistiche possono essere molto frequenti¹⁴⁹. Lo stato vaccinale dei pazienti dovrebbe essere valutato prima dell'inizio della terapia con farmaci biologici e i vaccini raccomandati dovrebbero essere somministrati. Questi includono il vaccino antinfluenzale inattivato e il vaccino antipneumococcico 23-valente per pazienti di età ≥ 2 anni che abbiano eseguito le dosi del vaccino 13-valente come previsto delle schede vaccinali, o il vaccino 13-valente per pazienti di età ≥ 6 anni che non abbiano mai ricevuto questo vaccino. I vaccini inattivati sono raccomandati durante la terapia in accordo alle schede vaccinali annuali, quelli con virus vivi sono controindicati durante la terapia e per alcuni mesi dopo la sospensione della stessa^{15,37}. Il vaccino anti-varicella è fortemente raccomandato per i pazienti in cui viene programmato l'utilizzo di alemtuzumab, prima del trattamento.

VACCINAZIONI PER VIAGGIATORI INTERNAZIONALI

Rabbia

Il vaccino contro la rabbia è un vaccino inattivato, sicuro nei pazienti immunocompromessi sia per la profilassi pre-esposizione in professioni ad alto rischio, che per quella post-esposizione a un animale infetto (insieme alle immunoglobuline specifiche) o quando si viaggia verso un'area endemica²¹. È indicato anche nei riceventi trapianto di cellule staminali, in questo caso la vaccinazione antirabbica pre-esposizione deve essere ritardata fino a 12-24 mesi dopo il TCS, mentre la somministrazione post-esposizione insieme con le immunoglobuline umane anti-rabbia può essere fatta in qualsiasi momento dopo il trapianto¹³³.

Encefalite B giapponese

Sebbene non ci siano dati riguardanti la sicurezza o l'immunogenicità del vaccino inattivato contro l'encefalite giapponese in soggetti immunocompromessi, si ritiene che questo vaccino possa essere usato così come avviene per la maggior parte dei vaccini inattivati²⁹.

Febbre gialla

I dati di sicurezza ed efficacia di questo vaccino composto da virus vivi attenuati sono limitati. Non dovrebbe essere somministrato a pazienti con gravi difetti dell'immunità umorale, cellulare e dei fagociti e sottoposti a terapia immunosoppressiva³⁷. Nei pazienti con deficit anticorpali minori o infezione da HIV con immunocompromissione minima, il vaccino può essere preso in considerazione quando il rapporto rischio-beneficio è favorevole¹⁵.

VACCINAZIONI DEI CONTATTI FAMILIARI DEL PAZIENTE IMMUNOCOMPROMESSO

L'immunizzazione dei familiari e di coloro che prestano cura al paziente immunocompromesso spesso rappresenta l'unica possibilità per questi soggetti di ottenere una protezione verso le malattie prevenibili da vaccini. È quindi fondamentale verificare che tutti i contatti siano vaccinati, se non già protetti. In particolare, i soggetti più anziani dovrebbero ricevere una dose di richiamo del vaccino anti-pertosse, dal momento che la protezione ottenuta attraverso l'infezione naturale può diminuire nel tempo; il richiamo deve essere poi ripetuto ogni dieci anni²⁹. Nel caso di infezioni batteriche, come pertosse o meningite, si consiglia di isolare il paziente e se possibile eseguire la profilassi antibiotica. Per quanto riguarda i vaccini vivi attenuati, è importante adottare alcune precauzioni: se l'immunosoppressione è alta, il rischio di trasmissione del virus vaccinale e di sviluppo della malattia è reale. Come raccomanda l'ACIP, la vaccinazione antinfluenzale dei contatti dei soggetti con immunodeficienza, deve essere eseguita con il virus ucciso e deve essere somministrata annualmente³¹, mentre il vaccino vivo attenuato è controindicato¹⁵⁰. È anche controindicato il vaccino vivo attenuato contro la polio, sebbene questo non sia più usato in Europa. Morbillo, parotite, rosolia, varicella e rotavirus possono essere somministrati, dal momento che il rischio di trasmissione ambientale del virus vaccinale è estremamente basso³¹. In particolare, gli adulti con immunodeficit primario dovrebbero evitare di cambiare il pannolino ai bambini vaccinati con rotavirus nelle 4 settimane successive alla vaccinazione¹⁵. È consigliato anche verificare lo stato immunitario contro la varicella nei contatti adulti, poiché potrebbero non essere stati vaccinati o protetti da immunizzazione naturale. Se un membro della famiglia sviluppa un'eruzione cutanea dopo il vaccino contro la varicella, il rischio di trasmissione dell'infezione a un soggetto immunocompromesso è comunque molto basso. Nel caso in cui le vescicole comparissero in corrispondenza del sito di inoculazione, occorre isolare il paziente e trattarlo con immunoglobuline specifiche (una singola dose entro 96 ore dopo l'esposizione) e tratta-

re il contatto con terapia antivirale. Nel caso di morbillo in un membro della famiglia, il paziente deve ricevere immunoglobuline specifiche entro 6 giorni dall'esposizione¹⁵.

In sintesi:

- non ci sono controindicazioni per i membri della famiglia e gli altri contatti per eseguire le vaccinazioni raccomandate dal sistema sanitario. Non ci sono evidenze di trasmissione inter-umana del ceppo vaccinale vivo attenuato MPR;
- si raccomanda la vaccinazione antinfluenzale con vaccino inattivato; il vaccino vivo attenuato è controindicato;
- la vaccinazione contro il virus della varicella zoster è raccomandata per i familiari con anamnesi negativa per questa infezione;
- la vaccinazione con virus della polio vivo è controindicata: deve essere somministrato solo il vaccino inattivato IPV.

CONCLUSIONI

- I soggetti con difetto della risposta immunitaria rappresentano un gruppo estremamente ampio ed eterogeneo di possibili condizioni patologiche, che rendono il livello di sicurezza e di immunogenicità delle vaccinazioni molto variabile.
- La decisione di vaccinare un paziente con immunodeficienza primitiva o secondaria e il relativo programma vaccinale, devono quindi prevedere una precisa valutazione dei rischi e dei benefici che tenga in considerazione la malattia di base, il livello di immunocompromissione, il tipo di vaccino da somministrare e l'eventuale stato vaccinale del singolo paziente, al fine di garantire la massima protezione ed evitare eventi avversi. La vaccinazione è spesso possibile e a volte raccomandata.
- In generale non sono necessari test atti a verificare l'avvenuta risposta immunologica al vaccino.
- La vaccinazione dei contatti è fondamentale, poiché spesso, per questi pazienti, essa rappresenta l'unica possibilità di protezione verso le malattie infettive prevenibili dai vaccini.

Bibliografia

- 1 Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy* 2015;7:1273-92.
- 2 Emmaneel A, Bogaert DJ, Van Gassen S, et al. A computational pipeline for the diagnosis of CVID Patients. *Front Immunol* 2019;10:2009.
- 3 Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for primary immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35:696-726.
- 4 Marsh RA, Orange JS. Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:444-53. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.08.012>
- 5 Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 2009;27:199-227.
- 6 Hoernes M, Seger R, Reichenbach J. Modern management of primary B-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:758-69.
- 7 Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* 2006;85:193-202.
- 8 Schussler E, Beasley MB, Maglione PJ. Lung disease in primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1039-52.
- 9 Hampson FA, Chandra A, Srean NJ, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol* 2012;67:587-95.
- 10 Cinetto F, Scarpa R, Rattazzi M. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev* 2018;27. <https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2018>
- 11 Maglione PJ. Autoimmune and lymphoproliferative complications of common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:19.
- 12 Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency and other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol* 2014;34:444-51.
- 13 Chapel H, Lucas M, Patel S, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1197-8.e9.
- 14 Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine* 2014;32:3725-31.
- 15 Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-18.
- 16 Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (accessed December 14, 2019).
- 17 Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Vaccination in immunocompromised host: recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine* 2018;36:3541-54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.061>
- 18 Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2007;124:294-303.
- 19 Rezaei N, Siadat SD, Aghamohammadi A, et al. Serum bactericidal antibody response 1 year after meningococcal polysaccharide vaccination of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:524-8.
- 20 Ko J, Radigan L, Cunningham-Rundles C. Immune competence and switched memory B cells in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2005;116:37-41. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.03.019>
- 21 National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-64.
- 22 Ballou M. Vaccines in the assessment of patients for immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:283-4.e5.
- 23 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-9.
- 24 Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee

- on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:944-7.
- 25 Pedersen G, Halstensen A, Sjrursen H. Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4 Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports. *Scand J Immunol* 2011;74:210-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02561.x>
- 26 Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:300-4.
- 27 Jackson BR, Iqbal S, Mahon B; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for the use of typhoid vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:305-8.
- 28 Prevots DR, Burr RK, Sutter RW, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices. Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-22; quiz CE1-7.
- 29 Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases*. Public Health Foundation Publications 2011.
- 30 Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205.e1-78.
- 31 Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:961-6.
- 32 Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
- 33 Brunette GW. *CDC Health Information for International Travel 2016: The Yellow Book 2016*.
- 34 MacLennan C, Dunn G, Huissoon AP, et al. Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent poliovirus infection in an immunodeficient man. *Lancet* 2004;363:1509-13. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16150-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16150-3)
- 35 Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:38-59.
- 36 Silva R de, de Silva R, Gunasena S, et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine* 2012;30:7561-5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.035>
- 37 American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 2015*.
- 38 Marciano BE, Huang C-Y, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1134-41.
- 39 Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371:434-46.
- 40 Cirillo E, Cancrini C, Azzari C, et al. Clinical, Immunological, and molecular features of typical and atypical severe combined immunodeficiency: report of the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Front Immunol* 2019;10:1908.
- 41 Bayer DK, Martinez CA, Sorte HS, et al. Vaccine-associated varicella and rubella infections in severe combined immunodeficiency with isolated CD4 lymphocytopenia and mutations in IL7R detected by tandem whole exome sequencing and chromosomal microarray. *Clin Exp Immunol* 2014;178:459-69.
- 42 Trimble R, Atkins J, Quigg TC, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and BCG-osis in an immigrant child with severe combined immunodeficiency syndrome - Texas, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:721-4.
- 43 Klinkenberg D, Blohm M, Hoehne M, et al. Risk of rotavirus vaccination for children with SCID. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:114-5.
- 44 Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010;28:6609-12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.039>
- 45 Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010;362:314-9.
- 46 Rosenfeld L, Mas Marques A, Niendorf S, et al. Life-threatening systemic rotavirus infection after vaccination in severe combined immunodeficiency (SCID). *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:841-3.
- 47 Roifman CM, Somech R, Kavadas F, et al. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:177-85.
- 48 Foster RA, Carlring J, Lees A, et al. Functional T-cell deficiency in adolescents who experience serogroup C meningococcal disease despite receiving the meningococcal serogroup C conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1104-10. <https://doi.org/10.1128/cvi.00481-09>
- 49 Moinho R, Brett A, Ferreira G, et al. Pneumococcal vaccine failure: can it be a primary immunodeficiency? *BMJ Case Rep* 2014;2014. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204714>
- 50 Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018;38:96-128.
- 51 Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008;126:155-64.
- 52 Cotugno N, Finocchi A, Cagigi A, et al. Defective B-cell proliferation and maintenance of long-term memory in patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:753-61.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.012>
- 53 Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, et al. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995;346:581.
- 54 Ying W, Sun J, Liu D, et al. Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study. *PLoS One* 2014;9:e94485.
- 55 Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:241-8.e5.
- 56 Bustamante J, Aksu G, Vogt G, et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:32-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.034>

- 57 Deffert C, Cachat J, Krause K-H. Phagocyte NADPH oxidase, chronic granulomatous disease and mycobacterial infections. *Cell Microbiol* 2014;16:1168-78.
- 58 Baba LA, Ailal F, El Hafidi N, et al. Chronic granulomatous disease in Morocco: genetic, immunological, and clinical features of 12 patients from 10 kindreds. *J Clin Immunol* 2014;34:452-8.
- 59 Oliveira-Junior EB de, de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, et al. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: first report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2101-7. <https://doi.org/10.1002/pbc.25674>.
- 60 Zhou Q, Hui X, Ying W, et al. A cohort of 169 chronic granulomatous disease patients exposed to BCG Vaccination: a retrospective study from a single center in Shanghai, China (2004–2017). *J Clin Immunol* 2018;38:260-72. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0486-y>
- 61 van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009;4:e5234.
- 62 Norouzi S, Aghamohammadi A, Mamishi S, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *J Infect* 2012;64:543-54.
- 63 Oyachi N, Obana K, Suzuki T, et al. Costal BCG osteomyelitis developing 1 year after BCG vaccination. *Pediatr Int* 2013;55:641-3. <https://doi.org/10.1111/ped.12072>.
- 64 Lee PP. Disseminated bacillus Calmette-Guérin and susceptibility to mycobacterial infections-implications on bacillus Calmette-Guérin vaccinations. *Ann Acad Med Singapore* 2015;44:297-301.
- 65 Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-69. <https://doi.org/10.1097/00005792-200005000-00003>
- 66 Lanini LLS, Prader S, Siler U, et al. Modern management of phagocyte defects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:124-34.
- 67 Luca AD, De Luca A, Iannitti RG, et al. CD4 T cell vaccination overcomes defective cross-presentation of fungal antigens in a mouse model of chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 2012;122:1816-31. <https://doi.org/10.1172/jci60862>.
- 68 Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008;15:22-9.
- 69 Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S182-94.
- 70 Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine* 2010;89:403-25.
- 71 McKelvie B, Top K, McCusker C, et al. Fatal pneumococcal meningitis in a 7-year-old girl with interleukin-1 receptor activated kinase deficiency (IRAK-4) despite prophylactic antibiotic and IgG responses to streptococcus pneumoniae vaccines. *J Clin Immunol* 2014;34:267-71. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-9996-4>
- 72 Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol* 2014;26:454-70.
- 73 Al-Muhsen S, Casanova J-L. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1043-51; quiz 1052-3.
- 74 Feinberg J, Fieschi C, Doffinger R, et al. Bacillus Calmette Guérin triggers the IL-12/IFN- γ axis by an IRAK-4- and NEMO-dependent, non-cognate interaction between monocytes, NK, and T lymphocytes. *Eur J Immunol* 2004;34:3276-84. <https://doi.org/10.1002/eji.200425221>
- 75 Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al. Interferon- γ -Receptor Deficiency in an Infant with Fatal Bacille Calmette-Guérin Infection. *N Engl J Med* 1996;335:1956-62. <https://doi.org/10.1056/nejm199612263352604>
- 76 Altare F, Lammas D, Revy P, et al. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis disseminated infection. *Journal of Clinical Investigation* 1998;102:2035-40. <https://doi.org/10.1172/jci4950>.
- 77 Varada S, Posnick M, Alessa D, et al. Management of cutaneous human papillomavirus infection in immunocompromised patients. *Curr Probl Dermatol* 2014;45:197-215.
- 78 MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE, et al. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* 2016;34:4343-50.
- 79 Smith SP, Baxendale HE, Sterling JC. Clearance of recalcitrant warts in a patient with idiopathic immune deficiency following administration of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:306-8. <https://doi.org/10.1111/ced.13038>.
- 80 Burns C, Cheung A, Stark Z, et al. A novel presentation of homozygous loss-of-function STAT-1 mutation in an infant with hyperinflammation - a case report and review of the literature. *Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:777-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.02.015>.
- 81 Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, et al. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:3053-8.
- 82 Duncan CJA, Mohamad SMB, Young DF, et al. Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. *Sci Transl Med* 2015;7:307ra154.
- 83 Moens L, Van Eyck L, Jochmans D, et al. A novel kindred with inherited STAT2 deficiency and severe viral illness. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1995-7.e9.
- 84 Ciancanelli MJ, Huang SXL, Luthra P, et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science* 2015;348:448-53.
- 85 Hernandez N, Melki I, Jing H, et al. Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med* 2018;215:2567-85. <https://doi.org/10.1084/jem.20180628>.
- 86 Dotta L, Scomodoni O, Padoan R, et al. Clinical and immunological data of nine patients with chronic mucocutaneous candidiasis disease. *Data Brief* 2016;7:311-5.
- 87 Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016;127:3154-64. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679902>
- 88 Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:740-80.
- 89 Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359-95.
- 90 Levart TK. Post-vaccine glomerulonephritis in an infant with hereditary C2 complement deficiency: case study. *Croat Med J* 2013;54:569-73. <https://doi.org/10.3325/cmj.2013.54.569>
- 91 Schlesinger M, Kayhty H, Levy R, et al. Phagocytic killing and antibody response during the first year after tetravalent meningococcal vaccine

- in complement-deficient and in normal individuals. *J Clin Immunol* 2000;20:46-53.
- 92 Fijen, Fijen, Kuijper, et al. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1998;114:362-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00738.x>
- 93 Brodzski N, Skattum L, Bai X, et al. Immune responses following meningococcal serogroups A, C, Y and W polysaccharide vaccination in C2-deficient persons: Evidence for increased levels of serum bactericidal antibodies. *Vaccine* 2015;33:1839-45. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.025>
- 94 O'leary ST, Maldonado YA, Kimberlin DW. Update From the Advisory Committee on Immunization Practices. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8:495-500. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz058>
- 95 Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:307-22. <https://doi.org/10.1586/erv.11.8>
- 96 Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2011;18:42-8.
- 97 Giovannetti A, Mazzetta F, Caprini E, et al. Skewed T-cell receptor repertoire, decreased thymic output, and predominance of terminally differentiated T cells in ataxia telangiectasia. *Blood* 2002;100:4082-9.
- 98 Staples ER, McDermott EM, Reiman A, et al. Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene. *Clin Exp Immunol* 2008;153:214-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03684.x>
- 99 Sarmiento JD, Villada F, Orrego JC, et al. Adverse events following immunization in patients with primary immunodeficiencies. *Vaccine* 2016;34:1611-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.047>
- 100 Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:277-91. <https://doi.org/10.1016/j.jac.2008.01.005>
- 101 Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.013>
- 102 Moffitt K, Cheung E, Manis J, et al. Evaluation of the role of stat3 in antibody and TH17-mediated responses to pneumococcal immunization and infection by use of a mouse model of autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Infect Immun* 2018;86(5). <https://doi.org/10.1128/iai.00024-18>
- 103 Sheerin KA, Buckley RH. Antibody responses to protein, polysaccharide, and phi X174 antigens in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:803-11. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(91\)90126-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90126-9)
- 104 Leung D, Ambrosino D, Arbeit R, et al. Impaired antibody responses in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1082-7. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(88\)90873-1](https://doi.org/10.1016/0091-6749(88)90873-1)
- 105 Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Sindrome IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche* 2009 https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjO76e_4b3mAhVFMewKHZb0AE-0QfjAAegQIAxAC&url=http%3A%2F%2Fwww.aieop.org%2Fweb%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F02%2Fipe-x-raccomandazio-ni-2009.pdf&usq=AOvVaw1AhqBgrNTlf-Ro1vfJ2AE (accessed December 17, 2019).
- 106 Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Fifth edition. Philadelphia: Saunders 2005.
- 107 Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S195-203.
- 108 Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-10. <https://doi.org/10.1155/2014/70769>.
- 109 Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:451-7. <https://doi.org/10.1097/00043426-199809000-00008>
- 110 van Tilburg CM, Sanders EAM, Rovers MM, et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 2006;20:1717-22. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404326>
- 111 Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2004;101:635-41. <https://doi.org/10.1002/cncr.20384>
- 112 van Tilburg CM, van Gent R, Bierings MB, et al. Immune reconstitution in children following chemotherapy for haematological malignancies: a long-term follow-up. *Br J Haematol* 2011;152:201-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08478.x>
- 113 Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:967-72.
- 114 Köksal Y, Varan A, Aydin GB, et al. Comparison of accelerated and rapid schedules for monovalent hepatitis B and combined hepatitis A/B vaccines in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:587-94.
- 115 Bektas O, Karadeniz C, Oguz A, et al. Assessment of the immune response to trivalent split influenza vaccine in children with solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:914-7.
- 116 Chisholm J, Howe K, Taj M, et al. Influenza immunisation in children with solid tumours. *Eur J Cancer* 2005;41:2280-7.
- 117 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
- 118 Feldman S, Malone W, Wilbur R, et al. Pneumococcal vaccination in children with acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:69-72.
- 119 Yu JW, Borkowski A, Danzig L, et al. Immune response to conjugated meningococcal C vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:918-23.
- 120 Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.
- 121 Ercan TE, Soycan LY, Apak H, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:273-7.

- 122 Sartori AMC. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis* 2004;8:259-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2003.09.006>.
- 123 Nilsson A, De Milito A, Engström P, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002;109:e91.
- 124 Reinhardt D, Houliara K, Pekrun A, et al. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer. *Scand J Infect Dis* 2003;35:851-7.
- 125 Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2007;44:635-42.
- 126 Lehrnbecher T, Schubert R, Behl M, et al. Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;147:700-5.
- 127 Yeung CY, Liang DC. Varicella vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:29-34.
- 128 Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J. Avidity of tetanus and Hib antibodies after childhood acute lymphoblastic leukaemia - implications for vaccination strategies. *Acta Paediatr* 2006;95:701-6.
- 129 Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006484.
- 130 Ilkinuora H, Käyhty H, Davidkin I, et al. Immunity after (re)vaccination of paediatric patients following haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paediatr* 2012;101:e373-7.
- 131 Kennedy LB, Li Z, Savani BN, et al. Measuring immune response to commonly used vaccinations in adult recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1614-21.
- 132 Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011;29:2825-33.
- 133 Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:521-6.
- 134 Suresh S, Upton J, Green M, et al. Live vaccines after pediatric solid organ transplant: Proceedings of a consensus meeting, 2018. *Pediatr Transplant* 2019;23:e13571.
- 135 Visentin A, Compagno N, Cinetto F, et al. Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Protective role of immunoglobulin replacement therapy. *Haematologica* 2015;100:e515-8.
- 136 Dhalla F, Lucas M, Schuh A, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014;34:277-82.
- 137 Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood* 2015;126:573-81.
- 138 Blot M, Boyer P, Samson M, et al. Should mild hypogammaglobulinemia be managed as severe hypogammaglobulinemia? A study of 389 patients with secondary hypogammaglobulinemia. *Eur J Intern Med* 2014;25:837-42.
- 139 Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, et al. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol* 2014;5:626.
- 140 Sinisalo M, Aittoniemi J, Käyhty H, et al. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:649-52.
- 141 Hartkamp A, Mulder AHL, Rijkers GT, et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001;19:1671-7. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00409-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00409-6)
- 142 Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology* 2001;114:107-10. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02882.x>
- 143 Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704-12.
- 144 van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70:414-22. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137216>
- 145 Guida alle Controindicazioni alle Vaccinazioni 2018 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.pdf (accessed December 14, 2019).
- 146 Khojah AM, Miller ML, Klein-Gitelman MS, et al. Rituximab-associated Hypogammaglobulinemia in pediatric patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:61.
- 147 Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH). Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018;24:S71-82. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.003>
- 148 Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European multiple sclerosis experts. *CNS Drugs* 2017;31:33-50.
- 149 Buonomo AR, Zappulo E, Viceconte G, et al. Risk of opportunistic infections in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:709-17.
- 150 Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season. *Am J Transplant* 2015;15:2767-75.