



SIAIP

anno XXXIV numero 01 | 2020

# RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



Percorso  
Formativo  
**ECM FAD**  
10 crediti

## In questo numero

### EDITORIALE

#### SEZIONE: CONTRIBUTI SCIENTIFICI LIBERI

I bambini ai tempi del COVID-19

Le vaccinazioni di richiamo raccomandate  
nel PNPV 2017-2019

#### LETTERATURA IN PILLOLE

#### PERCORSO FORMATIVO ECM FAD

Immunità e sistema nervoso: le complicanze  
neurologiche delle immunodeficienze primitive  
(Parte 1)

#### NOTIZIE DALL'ITALIA

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

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

[www.riaponline.it](http://www.riaponline.it)

## RIAP diventa FAD ECM

I contenuti della rivista RIAP rientrano nel programma di Formazione a Distanza promosso dalla **SIAIP**



### 4 CORSI 2020 GRATUITI PER I SOCI SIAIP:

- Corso avanzato di immunologia pediatrica 1 e 2
- Corso avanzato di allergologia pediatrica 1 e 2

**Responsabili Scientifici:  
Marzia Duse, Giampaolo Ricci**

Info presto disponibili su [www.siaip.it](http://www.siaip.it)



**SIAIP**

anno XXXIV numero 01 | 2020

# RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso  
Formativo  
**ECM FAD**  
10 crediti

## **Co-Direttori**

Marzia Duse  
Giampaolo Ricci

## **COMITATO DI REDAZIONE**

### *Responsabili coordinamento*

Elena Galli (Roma)  
Giuseppe Pingitore (Roma)

### *Componenti*

Elena Carboni (Catanzaro)  
Rita Carsetti (Roma)  
Riccardo Castagnoli (Pavia)  
Pasquale Comberiatì (Pisa)  
Arianna Giannetti (Bologna)  
Alessandra Gori (Roma)  
Ahmad Kantar (Bergamo)  
Amelia Licari (Pavia)  
Carla Mastroianni (Bari)  
Domenico Minasi (Reggio Calabria)  
Luca Pecoraro (Verona-Mantova)  
Marianna Riccio (Roma)\*  
Alberto Tozzi (Roma)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP**

### *Presidente*

Gian Luigi Marseglia

### *Past President*

Marzia Duse

### *Vice Presidente*

Michele Miraglia Del Giudice

### *Segretario*

Amelia Licari

### *Tesoriere*

Fabio Cardinale

### *Consiglieri*

Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi,  
Mauro Calvani, Alberto Martelli

### *Revisori dei conti*

Elena Chiappini, Sara Manti

\* Infermiere pediatrico

## **Edizione**

Pacini Editore Srl  
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa  
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300  
info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

## **Direttore Responsabile**

Patrizia Alma Pacini

## **Divisione Pacini Editore Medicina**

### *Andrea Tognelli*

Medical Projects and Publishing Director  
Office: 050 3130255 • Mail: atognelli@pacinieditore.it

### *Fabio Poponcini*

Sales Manager  
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

### *Alessandra Crosato*

Junior Sales Manager  
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

### *Manuela Mori*

Advertising and New Media Manager  
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

## **Redazione**

### *Lisa Andreazzi*

Office: 050 3130285 • Mail: landreazzi@pacinieditore.it

## **Grafica e impaginazione**

### *Massimo Arcidiacono*

Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

## **Stampa**

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

www.riaponline.it

**1 EDITORIALE**

*M. Duse, G. Ricci, G.L. Marseglia*

**SEZIONE: CONTRIBUTI SCIENTIFICI LIBERI****2 I bambini ai tempi del COVID-19**

*L. Pecoraro*

**LETTERATURA IN PILLOLE****4 A cura della Commissione Asma della SIAIP**

**Targeted therapy for severe asthma in children and adolescents:  
current and future perspectives**

*A. Licari, S. Manti, R. Castagnoli, et al.*

**SEZIONE: CONTRIBUTI SCIENTIFICI LIBERI****7 Le vaccinazioni di richiamo raccomandate nel PNPV 2017-2019**

*G. Gabutti, F. Sandri, A. Stefanati*

**INSERTO****Percorso Formativo ECM FAD****I Immunità e sistema nervoso:  
le complicanze neurologiche delle immunodeficienze primitive  
(Parte 1)**

*A. Gori, L. Leonardi, A. Soresina, B. Martire, B. Cinicola, A. Spalice, M. Duse*

**NOTIZIE DALL'ITALIA****17 Le vaccinazioni nel soggetto con difetto della risposta immunitaria:  
raccomandazioni della Rete Italiana delle Immunodeficienze Primitive (IPINET)**

*B. Martire, C. Azzari, R. Badolato, C. Canessa, E. Cirillo, V. Gallo,*

*S. Graziani, T. Lorenzini, C. Milito, R. Panza, V. Moschese*

*in collaborazione con IPINET (Italian Primary Immunodeficiency Network)*

*in linea con la Commissione Vaccini della SIAIP*

## Editoriale

Marzia Duse  
Giampaolo Ricci  
Gian Luigi Marseglia

Avevamo anticipato e promesso che la Rivista avrebbe avuto una nuova veste editoriale e una rinnovata strutturazione con aggiunta di rubriche che via via compariranno nei prossimi numeri in corso d'anno.

Iniziamo però i Corsi di approfondimento, con un primo articolo del Corso di immunologia, oggetto di FAD, che permetterà di conseguire 10 crediti formativi. Argomento ambizioso e misconosciuto: i rapporti tra sistema nervoso e sistema immunitario che tante affinità hanno nel loro meccanismo di azione e le cui interazioni sono in realtà ancor più profonde e stupefacenti rispetto a quanto fino a ora avevamo pensato.

La neuroimmunologia è la punta avanzata degli studi immunologici, ma è poco conosciuta e ci apre prospettive di conoscenza molto affascinanti con introduzione di concetti del tutto rivoluzionari. Ad esempio, il concetto di barriera encefalica che è mutato profondamente: non sigilla il sistema nervoso centrale, come abbiamo tutti noi studiato, ma è strettamente connesso con il sistema immune e si limita a modularne l'influenza, proteggendo le strutture nervose da bruschi insulti endogeni o esogeni... un puzzle veramente complesso e avvincente. In questa ottica, appaiono ben più comprensibili le complicità neurologiche di molte immunodeficienze, le ricadute sulla psiche e sui comportamenti e si prospettano interessanti e promettenti risvolti anche terapeutici.

Perciò è nata l'idea di "costruire" uno schema orientativo che dal sintomo neuro-psicologi-

co guidasse il Pediatra al sospetto diagnostico di immunodeficienza o per converso che di fronte a una immunodeficienza si potesse prevedere (al limite, prevenire...) la comparsa di sintomi neurologici, o li si potesse interpretare correttamente, come campanelli di allarme di progressione di malattia.

Certamente, come tutte le sintesi, la tabella è riduttiva e molto semplicistica: non ci fornisce informazioni dettagliate, ma ci allerta sulla possibilità che possa coesistere un disturbo ignorato del sistema immune.

Da segnalare inoltre gli articoli particolarmente interessanti sulle vaccinazioni: se ne tratta ampiamente, sia per quanto concerne le vaccinazioni nel bambino immunocompromesso che per quanto riguarda il problema meno sentito e meno stressato che riguarda i richiami delle vaccinazioni. L'articolo di Gabutti ci fornisce dati epidemiologici aggiornati non solo sui tassi di vaccinazione, ma anche di copertura di protezione attraverso i richiami vaccinali. Ci richiama a non dimenticare di non cadere nell'errore di far ripetere i cicli a chi ritarda l'esecuzione delle vaccinazioni (inutile! Si prosegue tranquillamente con i richiami) e – soprattutto per la pertosse – ci richiama alle nostre responsabilità: dobbiamo vaccinare e richiamare tutti i nostri bambini (e noi stessi!) perché il contagio proviene soprattutto dagli adulti. Non avviene perché la vaccinazione non funziona bene, ma perché l'immunità decade rapidamente e non si effettuano i dovuti richiami! Si deve – certo – vaccinare la donna gravida,

ma la miglior protezione del nascituro prevede il richiamo vaccinale di tutti i possibili contatti del bambino. In modo complementare l'articolo di Martire ci risolve ogni dubbio sulle procedure vaccinali del bambino con immunodeficienza: un ottimo articolo di aggiornamento con risvolti pratici di grande pregio.

Infine, avremmo voluto ricordare a tutti il nostro prossimo appuntamento annuale perché il titolo del Congresso "Costruiamo il futuro" ne metteva in luce emblematicamente gli obiettivi: da ciò che sappiamo, dalle conoscenze EBM che l'esperienza scientifica ha costruito ad oggi, per arrivare a delineare i cambiamenti dei percorsi diagnostici e terapeutici che si prospettano nel prossimo futuro. Non solo! "Costruiamo il futuro" significava anche una totale apertura ai Giovani che si accostano alla Pediatria e che, di fatto, costituiscono una nuova energia vitale per le sfide che ci attendono. Tutto ciò rimarrà anche se, come ben sapete, il Congresso Nazionale previsto per maggio viene di fatto rinviato a data che – ora, al momento della stampa del fascicolo – non è ancora stata definita. L'attuale situazione epidemica speriamo sia presto controllata e ci consenta di riprendere le attività formative congressuali. Nel frattempo la SIAIP, Presidente, Direttivo, Web e Rivista non si fermano e possiamo perciò mantenere aggiornamento e formazione tramite il nostro inserto FAD.

A presto dunque e buon lavoro a TUTTI!

# I bambini ai tempi del COVID-19

Sezione:  
Contributi scientifici liberi

Luca Pecoraro

Clinica Pediatrica, ASST Mantova Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

Pandemia da COVID-19, situazione in Italia: al 9 marzo, 8342 soggetti positivi al COVID-19. Tra questi, 43 bambini con età compresa tra 0 e 9 anni (0,5%) e 85 ragazzi con età 10-19 anni (1%)<sup>1</sup>. Peraltro, tali dati sono in linea con la casistica rilevata nella popolazione cinese, dove la prevalenza ammonta a 0,9% e 1,2% rispettivamente nel primo e nel secondo gruppo di soggetti<sup>2</sup>. Sembra quindi evidente una minore suscettibilità da parte della popolazione pediatrica al COVID-19<sup>2</sup>. Le ragioni di tale evidenza sembrano essere ascrivibili sia a fattori esterni che a fattori legati al sistema immunitario di tale gruppo di popolazione<sup>2</sup>. In merito ai fattori esterni, la popolazione pediatrica, se confrontata alla popolazione adulta, è impegnata in un minor numero di viaggi e conseguentemente frequenta un minor numero di potenziali luoghi di assembramento che possono facilitare la diffusione del virus, quali treni, aerei, stazioni, aeroporti<sup>2</sup>. In merito ai fattori interni, la popolazione pediatrica sembrerebbe manifestare una "resistenza intrinseca" al COVID-19, legata verosimilmente a due evidenze<sup>2</sup>. In primo luogo, una maggiore espressione della risposta immunitaria innata, maggiormente efficace nei confronti di tale virus, rispetto alla popolazione adulta<sup>2</sup>. In secondo luogo, una minore espressione di recettori virali, aventi la funzione di punto di attracco a livello polmonare del COVID-19, nello specifico rappresentati dall'*Angiotensin Converting Enzyme-type 2* (ACE2)<sup>2</sup>. Tale recettore è presente a livello degli pneumociti ed esercita un effetto protettivo a livello polmonare contestualmente a esposizione a virus similari al COVID-19, come SARS Virus e Human Coronavirus NL-53<sup>2</sup>. L'assenza di mortalità nella popolazione con età inferiore ai 24 anni durante l'epidemia legata alla diffusione del virus SARS nel 2002 in Asia rappresenta un ulteriore indizio che avalla

l'ipotesi di una minore suscettibilità della popolazione pediatrica a tali virus<sup>2</sup>.

La risposta immunitaria "attenuata" nei confronti del COVID-19 rende arduo il suo riconoscimento in età pediatrica, in quanto spesso si manifesta con una sintomatologia simile ad altri virus che interessano le vie aeree<sup>3</sup>. Da una casistica derivante dal *Children Hospital* di Wuhan, l'infezione sintomatica da COVID-19 vede il suo sintomo predominante nella tosse (65%), seguito da febbre (60%), diarrea (15%) e scolo mucoso in retrofaringe (15%). In merito all'obiettività toracica, i rantoli sono presenti solo nel 15% dei casi, il distress respiratorio nel 5% dei casi<sup>3</sup>. Significativi i correlati laboratoristici: globuli bianchi nella norma nel 70% dei casi; alla formula leucocitaria, linfociti diminuiti nel 35% dei casi e aumentati nel 15% dei casi; alanina aminotransferasi (ALT) aumentata nel 15% dei casi<sup>3</sup>. Il dato più significativo riguarda gli indici infiammatori, dove la procaccitonina (PCT) appare più sensibile rispetto alla proteina-C-reattiva (PCR), con riscontro di elevazione della PCT nell'80% dei casi e di elevazione della PCR nel 40% dei casi<sup>3</sup>. Peculiarmente, infine, le caratteristiche radiologiche alla TC torace eseguita: nello specifico, nel "*Diagnosis and Treatment Protocol for 2019-nCoV. 5th*"<sup>4</sup> sono stati identificati 4 stadi di evoluzione della polmonite da COVID-19: stadio precoce, avanzato, critico, ascrivibile a remissione. Ebbene, le immagini radiologiche alla TC torace si sono rivelate simili a quelle riscontrate in età adulta, con presenza di aree di addensamento a livello subpleurico, con caratteristiche a vetro smerigliato, oppure di aree di addensamento caratterizzate da alone infiammatorio circostante<sup>3</sup>. La quasi totalità dei casi pediatrici è stata affetta da un quadro radiologico lieve. Il tempo medio di degenza è stato di 12,9 giorni<sup>3</sup>. A partire dal 10 marzo 2020, l'intera penisola italiana è divenuta zona rossa; quasi 10 milioni

## CORRISPONDENZA

Luca Pecoraro

luca.pecoraro@asst-mantova.it

Come citare questo articolo: Pecoraro L. I bambini ai tempi del COVID-19. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34:2-3.

© 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>

di soggetti in età pediatrica sono quindi sottoposti ad un isolamento domiciliario, che avrà il termine in data 3 aprile, salvo ulteriori indicazioni da parte del Ministero della Salute. L'ineluttabilità di tale misura ha già dato i suoi frutti in Cina, portando ad un decremento dei contagi, ma anche a potenziali conseguenze fisiche e psicologiche sulla salute dei pazienti in età pediatrica<sup>5</sup>. È noto che in contesti esterni alla frequentazione scolastica quotidiana, quali ad esempio le vacanze estive, i bambini sono soggetti a riduzione del tempo dedicato all'attività fisica, irregolarità dei ritmi sonno-veglia, maggior tempo trascorso davanti alla tv<sup>5</sup>. In ogni caso, tali contesti prendono luogo spesso all'aperto e in compagnia di altri coetanei; la situazione di quarantena in atto, stante l'impossibilità di uscire all'aperto e di frequentare i coetanei, potrebbe aggiungere una ripercussione psicologica, oltre che fisica, favorendo l'innescarsi di un circolo vizioso<sup>5</sup>. A questo proposito, appare oltremodo significativa l'analisi di Sprang e Silman, secondo la quale pazienti in età pediatrica soggetti a quarantena in occasione di un evento epidemico o pandemico, mostrano un aumento di 4 volte degli *scores* ascrivibili alla sindrome post-traumatica da stress<sup>6</sup>. Un intervento per scongiurare il rischio di ripercussioni fisiche e psicologiche nei pazienti in età pediatrica è possibile e può avvenire su tre livelli<sup>5</sup>. La prima figura coinvolta è rappresentata dai genitori che hanno il compito di rappresentare un modello di ottimale salute psico-fisica e che devono essere pronti a carpire i primi segni di ripercussioni psicologiche e fisiche nei figli stessi<sup>5</sup>. In secondo luogo, assumono grande importanza gli psicologi, che possono supportare i genitori nell'appianare le tensioni dovute a questa situazione mai sperimentata da bambini e adolescenti e continuamente citata dai *mass media* e dai *social network*<sup>5</sup>. Infine, da non dimenticare il ruolo degli

insegnanti e delle politiche sociali, il cui compito deve essere mirato alla promozione di messaggi motivazionali volti al perseguimento di un'ottimale salute psico-fisica, favorendo l'attività fisica, il mantenimento di una dieta bilanciata, regolari ritmi sonno-veglia e di una adeguata igiene personale<sup>5</sup>. In altre parole, l'impatto della pandemia da COVID-19 nei pazienti in età pediatrica non ha solo ripercussioni infettivologiche, ma anche a livello psico-fisico<sup>5</sup>. E questo aspetto non è assolutamente da sottovalutare<sup>5</sup>.

## Bibliografia

- 1 Epidemia COVID-19. Istituto Superiore di Sanità, Roma. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_09-marzo-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_09-marzo-2020.pdf) (accesso in data 11/03/2020).
- 2 Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Feb 25 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>
- 3 Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020 Mar 5 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
- 4 General Office of the National Health Commission of China. *Diagnosis and Treatment Protocol for 2019-nCoV*. 5<sup>th</sup> ed. Beijing, China: National Health Commission of China 2020.
- 5 Wang G, Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak 2020. *Lancet*. Mar 4. [Epub ahead of print]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30547-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30547-X)
- 6 Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after healthrelated disasters. *Disaster Med Public Health Prep* 2013;7:105-10. <https://doi.org/10.1017/dmp.2013.22>

**A cura della Commissione Asma della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP):** Amelia Licari, Maddalena Leone, Maria Elisa Di Cicco, Sara Bozzetto, Valentina De Vittori, Giulia Capata, Doriana Amato, Carlo Capristo, Dora Di Mauro, Maria Angela Tosca

## Letteratura in pillole

# TARGETED THERAPY FOR SEVERE ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CURRENT AND FUTURE PERSPECTIVES

A. Licari, S. Manti, R. Castagnoli, et al.

*Paediatr Drugs* 2019;21:215-37. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00345-7>

L'asma grave è una patologia molto eterogenea con una prevalenza del 5% nei bambini e del 7% negli adolescenti. I pazienti affetti da asma grave presentano frequenti riacutizzazioni, necessitano di terapie con corticosteroidi orali (CSO) ed inalatori (CSI) ad alto dosaggio, con un impatto elevato sul consumo di risorse sanitarie (più del 50%) destinate alla gestione globale dell'asma. È pertanto necessario un approccio specifico ed attento verso questo tipo di pazienti non solo nel valutare l'aderenza alla terapia, possibili diagnosi differenziali o la presenza di eventuali comorbidità, ma anche per instaurare un corretto trattamento. I pazienti nei quali l'asma è realmente grave e refrattaria alle terapie convenzionali, e non solamente "difficile da trattare", sono i veri candidati al trattamento con farmaci biologici.

L'asma è una malattia eterogenea che può presentare diversi fenotipi ovvero differenti presentazioni cliniche. I fenotipi clinici di asma grave nei bambini sono caratterizzati dalla precoce insorgenza, associati ad incremento delle IgE, polisensibilizzazioni ad aeroallergeni ed ipereosinofilia. Ogni fenotipo è correlato a diversi meccanismi patofisiologici sottostanti generalmente indicati come "endotipo". I due principali endotipi di asma grave sono caratterizzati da infiammazione di tipo 2 e non di tipo 2.

L'asma sotteso da infiammazione di tipo 2 è caratterizzato da infiammazione eosinofila, sensibilizzazione allergica IgE mediata e dalla presenza di citochine quali l'IL-4, l'IL-5 e l'IL-13. Sebbene meno frequente in età pediatrica, l'asma non di tipo 2 è caratterizzata dalla predominanza di infiammazione neutrofila o paucigranulocitica, sostenuta da citochine quali l'IL-8, l'IL-17 e l'IL-22.

Con una comprensione più completa dei meccanismi infiammatori coinvolti nella patogenesi dell'asma, sono stati studiati anticorpi monoclonali, principalmente rivolti all'asma di tipo 2.

In questo lavoro gli autori hanno analizzato le nuove terapie biologiche per il trattamento dell'asma grave e le prospettive future nel trattamento dell'asma pediatrica.

## Omalizumab

L'omalizumab è il primo anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro le IgE con indicazione al trattamento dell'asma grave in età pediatrica (a partire dai 6 anni di età). È raccomandato nel trattamento di pazienti con valori di IgE compresi tra 30 e 1500 IU/ml e con sensibilizzazione allergica ad allergeni perenni. La via di somministrazione è sottocutanea e il dosaggio dipende dal peso del paziente e dal valore delle IgE totali. L'omalizumab è in grado di legare le IgE circolanti e di impedire il legame con i recettori ad alta affinità presenti sulla superficie dei mastociti, dei basofili, delle cellule dendritiche e di altre cellule del sistema immunitario. Determina inoltre la *down regulation* dei recettori delle IgE e previene il rilascio di mediatori dell'infiammazione.

L'efficacia e la sicurezza di omalizumab sono state ampiamente dimostrate in tre studi registrati condotti in pazienti pediatrici affetti da asma allergico moderato-grave che hanno portato all'approvazione del farmaco circa 10 anni fa. Si è dimostrato efficace nel ridurre il numero

© 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>

delle riacutizzazioni asmatiche e le relative ospedalizzazioni, l'utilizzo di corticosteroidi orali e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti asmatici. Recenti studi hanno inoltre dimostrato che omalizumab è in grado di ridurre le esacerbazioni stagionali scatenate dai virus respiratori. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, le reazioni avverse più comunemente osservate negli studi registrativi sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione (edema, arrossamento, dolore e prurito). Il rischio di reazione anafilattica si attesta tra lo 0,1 e 0,2%; infine l'analisi della sicurezza a lungo termine non ha dimostrato alcun aumento di incidenza di patologie quali neoplasie o leucemie.

Nonostante la vasta esperienza clinica sull'utilizzo di omalizumab, rimangono ancora da definire alcuni aspetti. Uno di questi è la durata ottimale della terapia, per la quale al momento non esistono indicazioni precise in letteratura, così come gli effetti a lungo termine dopo la sospensione. Un altro aspetto importante è l'identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica, utili per il monitoraggio della terapia. Dagli studi disponibili in letteratura, i pazienti che rispondono meglio ad omalizumab sarebbero quelli con comorbidità (dermatite atopica, allergia alimentare e polisensibilizzazioni), con eosinofili sierici maggiori di 300 cell/μl e alti livelli di ossido nitrico esalato.

Ulteriori studi sono necessari per definire i limiti di questa terapia come l'utilizzo nei bambini di età inferiore ai 6 anni, pazienti con asma grave non allergico e bambini con valori di IgE > 1500 UI/ml. Esistono studi preliminari promettenti per i pazienti affetti da asma grave non allergico e per pazienti con valori di IgE > 1500 UI/ml. Un solo studio è in corso per valutare l'efficacia di questa terapia nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

La definizione di percorsi terapeutici mirati può rappresentare il punto di partenza per ottimizzare il rapporto costo-beneficio di questa terapia biologica nella popolazione pediatrica.

## Mepolizumab

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'IL-5 circolante, recentemente approvato come trattamento aggiuntivo in pazienti affetti da asma grave non controllato caratterizzato da infiammazione eosinofila.

Le indicazioni all'utilizzo di mepolizumab nella pratica clinica differiscono nel mondo. La FDA e l'Unione Europea hanno approvato l'utilizzo di questo farmaco biologico nel trattamento di pazienti asmatici di età superiore ai 12 anni con asma grave caratterizzato da frequenti riacutizzazioni e dal riscontro di eosinofili > 150 cell/μl. Nel Regno Unito e recentemente anche l'Agenzia Europea del farmaco (EMA) hanno approvato tale farmaco a partire dai 6 anni di età in pazienti affetti da asma grave non controllato da terapia, caratterizzato da frequenti riacutizzazioni ed utilizzo di CSO ed infiammazione eosinofila (eosinofili > 300 cell/μl). La somministrazione del farmaco avviene per via sottocutanea alla dose di 100 mg per adulti e bambini >12 anni di età e di 40 mg per bambini > 6 anni.

Gli studi DREAM, MENSA e SIRIUS hanno definito chiaramente il profilo di efficacia e sicurezza di mepolizumab documentando, nei soggetti trattati, una riduzione del numero delle riacutizzazioni asmatiche, della somministrazione di CSO e conseguente miglioramento della

qualità di vita. Non esistono indicazioni precise sulla durata del trattamento. Le linee guida NICE propongono di proseguire il trattamento quando si assiste ad una riduzione delle riacutizzazioni del 50% dopo un anno di terapia.

Mepolizumab è un farmaco ben tollerato, gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni locali nel sito di inoculo, mal di schiena, astenia, infezioni respiratorie e da HVZ.

Uno studio pediatrico di farmacodinamica e farmacocinetica, che coinvolge bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, è iniziato a settembre 2019 ed è stato recentemente pubblicato.

## Reslizumab

Reslizumab è un anticorpo monoclonale in grado di legare l'IL-5 circolante, approvato nel 2016 per il trattamento dell'asma grave con infiammazione eosinofila in pazienti affetti da asma grave non controllato caratterizzati da frequenti riacutizzazioni, eosinofili > 400 cell/μl. Reslizumab viene somministrato per via endovenosa al dosaggio di 3 mg/kg ogni 4 settimane.

Il programma di sviluppo clinico BREATH comprende quattro studi registrativi di fase III che confermano l'efficacia e la sicurezza di reslizumab in pazienti di età > 12 anni affetti da asma grave con infiammazione eosinofila, mostrando durante il trattamento un aumento della funzionalità respiratoria, una riduzione delle riacutizzazioni asmatiche, con conseguente miglioramento della qualità di vita.

Sono disponibili dati incompleti sugli effetti a lungo termine e dopo l'interruzione del trattamento, così come non è confermata l'efficacia di questo farmaco in età pediatrica.

Reslizumab risulta un farmaco ben tollerato, gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati dalle infezioni, peggioramento dell'asma e cefalea. Sono stati inoltre riscontrati casi di esofagite eosinofila e colecistite cronica. Mancano evidenze a sostegno dell'utilizzo di reslizumab nella popolazione pediatrica.

## Benralizumab

Benralizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante diretto contro la subunità recettoriale IL-5Rα. In US è stato recentemente approvato come terapia di mantenimento in pazienti di età > 12 anni affetti da asma grave con infiammazione eosinofila. In Europa è approvato come terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da asma grave non controllato ed infiammazione eosinofila. La somministrazione è per via sottocutanea al dosaggio di 30 mg ogni 4 settimane per le prime tre dosi, poi ogni 8 settimane.

I pazienti potenzialmente responsivi al trattamento con benralizumab sono i pazienti con asma grave, eosinofili > 300 cell/μl, storia di poliposi nasale e frequenti riacutizzazioni che richiedono l'utilizzo di CSO. Gli studi CALIMA e SIROCCO mostrano una riduzione significativa delle riacutizzazioni asmatiche, miglioramento del FEV1 e dei sintomi asmatici; la risposta al trattamento sembra migliore nei pazienti con più elevati valori di eosinofili.

Il trial BORA coinvolge tutti i pazienti prevalentemente arruolati negli studi SIROCCO, CALIMA e ZONDA ed è stato condotto per valutare la sicurezza di due differenti dosaggi, per pazienti adulti trattati per

**TABELLA I.** Terapie biologiche per il trattamento dell'asma grave

Farmaco	Meccanismo d'azione	Somministrazione	Utilizzo in età pediatrica
Omalizumab	Legame diretto contro le IgE libere Down-regulation dei recettori delle IgE	Sottocute ogni 2-4 settimane in base al peso corporeo e al valore di IgE	A partire dai 6 anni
Mepolizumab	Legame diretto con IL-5	Sottocute ogni 4 settimane	A partire dai 12 anni
Reslizumab	Legame diretto con IL-5	Endovena ogni 4 settimane	<i>Off-label</i>
Benralizumab	Legame con il recettore per IL-5	Sottocute ogni 4-8 settimane	<i>Off-label</i>
Dupilumab	Blocco attività IL-4 e IL-13	Sottocute a settimane alterne	A partire dai 12 anni

un anno e adolescenti trattati per due anni. Lo studio riporta risultati simili per tutti i gruppi di studio. Il peggioramento dell'asma è l'evento avverso più frequente descritto in entrambi i gruppi, meno frequente è la suscettibilità alle infezioni mentre non è stata osservata correlazione con l'insorgenza di tumori.

Altri studi sono in corso per valutare la sicurezza e l'efficacia di benralizumab. Uno studio condotto in adulti asmatici in terapia con CSI e LABA (MELTEMI) si concluderà a giugno 2020. I dati preliminari di un altro studio di fase III (MIRACLE) condotto in asmatici in terapia con CSI a medio dosaggio e LABA per valutare efficacia e sicurezza della terapia, documentano che benralizumab, determina una riduzione delle riacutizzazioni asmatiche nei pazienti trattati. Il trial AN-DHI oltre a valutare l'efficacia di benralizumab sulle riacutizzazioni, sulla funzionalità respiratoria e sulla qualità di vita, indaga anche gli effetti di questa terapia sulle comorbidità dell'asma quali rinosinusite e poliposi nasale. Infine lo studio SOLANA valuta l'impatto di benralizumab sulla qualità di vita, sulla funzionalità respiratoria e sul livello di eosinofili sierici.

## Dupilumab

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per l'IL-4, capace di bloccare sia la trasduzione del segnale mediato da IL-4 sia quello mediato dall'IL-13. La somministrazione è per via sottocutanea al dosaggio di 400 mg seguito da un dosaggio di 200 mg ogni 2 settimane oppure 600 mg seguito da un dosaggio di 300 mg ogni 2 settimane. Due studi clinici di fase III (QUEST e VENTURE) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di dupilumab in pazienti con asma grave persistente.

Lo studio QUEST ha arruolato 1902 soggetti di età > 12 anni affetti da asma moderato-severo mostrando una riduzione significativa del numero annuo di esacerbazioni asmatiche nei trattati. Una migliore risposta alla terapia è stata riscontrata in pazienti con eosinofili > 300 cell/ $\mu$ l e FeNO > 25 ppb.

Lo studio VENTURE è stato invece condotto in pazienti di età superiore a 12 anni affetti da asma grave in terapia con CSO, indipendentemente dal valore di eosinofili nel sangue periferico. In questi pazienti l'utilizzo di dupilumab riduce l'utilizzo degli steroidi orali, migliora significativamente il FEV1e riduce le riacutizzazioni asmatiche.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, in entrambi gli studi, gli eventi avversi più comunemente riportati sono le reazioni nel sito di iniezione, infezioni respiratorie e cefalea.

Non sono ancora a disposizione evidenze sull'efficacia e sicurezza di dupilumab in età pediatrica, tuttavia è in corso il trial VOYAGE in fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di dupilumab in pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni.

In conclusione gli sforzi della ricerca sono rivolti a chiarire l'ambito di utilizzo dei farmaci biologici attualmente disponibili anche in età pediatrica. Così come sono in varie fasi di sviluppo clinico studi su nuove terapie biologiche mirate verso altri target, quali l'IL-25, l'IL-33 e la linfopoietina timica stromale.

Per ottimizzare al meglio il trattamento con i farmaci biologici e ridurre i costi della spesa sanitaria per l'asma, sarà necessario eseguire ulteriori studi, al fine di ottimizzare le scelte terapeutiche, identificare e validare bio-marcatore predittivi di risposta clinica, definire con chiarezza la durata ottimale del trattamento ed eseguire studi farmaco-economici per le singole molecole.

Sezione:  
Contributi scientifici liberi

# Le vaccinazioni di richiamo raccomandate nel PNPV 2017-2019

Giovanni Gabutti<sup>1</sup>, Federica Sandri<sup>2</sup>, Armando Stefanati<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara; <sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Ferrara

## CORRISPONDENZA

Giovanni Gabutti  
giovanni.gabutti@unife.it

**Conflitto di interessi:** Giovanni Gabutti dichiara che negli ultimi cinque anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: GSK; Sanofi Pasteur MSD; Sanofi Pasteur Italia; MSD Italia; Pfizer; Seqirus; Emergent BioSolutions per partecipazione ad advisory boards, expert meetings, per essere stato relatore e/o organizzatore di congressi/convegni e come responsabile di UO nell'ambito di trial clinici.

Federica Sandri e Armando Stefanati dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Gabutti G, Sandri F, Stefanati A. Le vaccinazioni di richiamo raccomandate nel PNPV 2017-2019. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34:7-16.

© 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

*Negli ultimi decenni sono stati raggiunti importanti traguardi nella lotta contro le malattie infettive, in particolare per quelle prevenibili mediante vaccinazione, e le potenzialità dei nuovi vaccini sono state sfruttate nel modo più razionale sulla base dei dati epidemiologici disponibili. Anche in Italia, da tempo, sono stati fissati precisi obiettivi nel campo della lotta verso le malattie prevenibili mediante vaccinazione per il cui raggiungimento sono state delineate idonee strategie operative che hanno portato alla stesura del calendario vaccinale. A prescindere dal raggiungimento degli obiettivi prefissati in termini di copertura vaccinale, gli interventi operati hanno comunque avuto un impatto sull'epidemiologia delle diverse patologie con una riduzione della morbilità ed una ridotta circolazione degli agenti infettivi corrispondenti; inoltre esiste la problematica relativa alla durata della protezione conferita dai vaccini. Vi è quindi la necessità che all'ottimizzazione degli interventi vaccinali nell'età evolutiva venga affiancata la pianificazione di interventi di richiamo per evitare un ritorno alla suscettibilità di soggetti precedentemente vaccinati. Per quanto concerne la durata della protezione conferita dai vaccini e la conseguente necessità di ricorrere a dosi di richiamo, particolare attenzione è stata rivolta ai casi in cui sia noto un progressivo decadimento della protezione conferita dal ciclo primario effettuato in età pediatrica e quindi agli interventi da attuare nei confronti di tetano, difterite e pertosse, a cui si può aggiungere la poliomielite. In questo contesto si inserisce il PNPV 2017-2019 il cui obiettivo è anche quello di garantire la continuità della protezione vaccinale. Per quanto riguarda i vaccini disponibili, le formulazioni combinate impiegate per l'immunizzazione contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite sono in concentrazione antigenica piena, DTPa-IPV, e ridotta, dTpa-IPV. In Italia, i primi sono raccomandati per il richiamo pre-scolare, i secondi per il richiamo negli adolescenti. La formulazione per il richiamo decennale negli adulti e per la vaccinazione delle donne ad ogni gravidanza è il dTpa. In questo studio sono approfondite le relative indicazioni di impiego riportate in ciascuna scheda tecnica e le principali evidenze derivanti da trial clinici e riportate in letteratura, con lo scopo di fornire agli operatori sanitari un utile strumento per l'applicazione delle relative raccomandazioni nel vigente PNPV.*

**PAROLE CHIAVE:** richiami vaccinali, difterite, tetano, pertosse, poliomielite, strategie vaccinali

## INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni sono stati raggiunti importanti risultati in tutto il mondo nella lotta contro le malattie infettive, in particolare quelle prevenibili mediante immunizzazione, come difterite, tetano, pertosse e poliomielite. L'analisi dei dati epidemiologici disponibili, non solo in Italia ma anche a livello internazionale, ha progres-

sivamente dimostrato l'impatto degli interventi vaccinali adottati nel corso degli anni.

A prescindere dal raggiungimento dei livelli di copertura desiderati, ogni intervento vaccinale modifica l'epidemiologia dei diversi agenti etiologici comportando una riduzione della morbilità e, generalmente, della circolazione degli agenti infettivi<sup>1</sup>.

La necessità di indicazioni sui richiami vaccinali (*booster*) correla quindi con la riduzione o annullamento dei booster naturali e/o con il decadimento della protezione immunitaria conferita dall'infezione naturale o dalla vaccinazione<sup>2</sup>.

È opportuno ricordare che la vaccinazione ha l'obiettivo di rendere immuni i soggetti suscettibili evitando loro l'infezione e la malattia. In alcuni casi la protezione immunitaria non è di lunga durata e i soggetti, pur immunizzati con successo, ritornano ad essere nuovamente suscettibili dopo un certo tempo.

L'obiettivo di mantenere elevata la protezione immunitaria conferita dalle vaccinazioni dell'infanzia era già presente nel Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 e nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 in cui si sottolineava come esistessero raccomandazioni per l'utilizzo di richiami vaccinali per tetano, difterite, pertosse ed anche per poliomielite, per evitare la creazione di coorti di soggetti parzialmente o totalmente suscettibili, individuando tre gruppi di età in cui intervenire: bambini in età prescolare, a 5-6 anni, per tetano, difterite, pertosse e poliomielite; adolescenti, a 11-15 anni, per tetano, difterite e pertosse; adulti, dai 19 anni in poi, con vaccinazione di richiamo per tetano e difterite da ripetersi ogni 10 anni<sup>3,4</sup>.

Occorre considerare che la distinzione tra calendari vaccinali dell'infanzia, dell'adolescente, dell'adulto e dell'anziano è ormai superata ed occorre ragionare nei termini di un unico calendario vaccinale che copre le diverse fasi della vita<sup>5</sup>.

L'adozione di interventi vaccinali ben organizzati e condotti a livello capillare nella popolazione ha permesso di raggiungere risultati fondamentali nella lotta nei confronti di molte malattie infettive, modificando in modo sostanziale l'epidemiologia delle patologie e la circolazione degli agenti etiologici. Oggi occorre consolidare i successi raggiunti, valutare le conseguenze della pressione immunologica esercitata con la vaccinazione sugli agenti patogeni e garantire la continuità vaccinale. Quest'ultima consiste nel garantire nel tempo la protezione di un soggetto vaccinato con successo ma esposto a nuovi rischi di acquisizione di infezione e/o malattia a causa della non persistenza della protezione immunitaria indotta dalla vaccinazione e/o della ridotta possibilità di richiami (*booster*) naturali e/o della reintroduzione da aree endemiche di patogeni ormai eliminati nel nostro territorio<sup>6</sup>.

Il Decreto del Presidente della Repubblica (DPR) n. 464 del 7 novembre 2001 ha stabilito che:

- "le rivaccinazioni, mediante somministrazione di anatossina tetanica, eventualmente in combinazione con l'anatossina difterica e/o con altri antigeni, vengono eseguite a periodi intervallari di 10 anni;
- nei nuovi nati e nei soggetti in età pediatrica che inizino la vaccinazione antitetanica prima del compimento del 7° anno di vita (6° anno di età), la prima rivaccinazione viene eseguita, mediante somministrazione di anatossina tetanica, eventualmente in combinazione con anatossina difterica e/o con altri antigeni, a distanza di 4-5 anni dall'ultima dose del ciclo primario di vaccinazione; i successivi richiami vengono eseguiti a periodi intervallari di 10 anni<sup>7</sup>."

Nel PNPV 2017-2019, tuttora vigente, l'opportunità dei richiami vaccinali contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite è ampiamente rimarcata con specifici riferimenti nelle parti del documento relative alle vaccinazioni per:

- l'infanzia, al 6° anno di età, con vaccino DTPa-IPV, in concentrazione piena (pediatrica);
- l'adolescenza, tra l'11° e il 18° anno, con vaccino dTpa-IPV, a ridotto contenuto antigenico;
- l'età adulta, dal 19° e il 64° anno, da ripetersi ogni 10 anni, con vaccino dTpa, a ridotto contenuto antigenico;
- gli over 65 anni, da ripetersi ogni 10 anni, con dTpa;
- le donne in età fertile e in gravidanza;
- i soggetti a rischio professionale, come ad esempio gli operatori sanitari.

Oltre alla necessità di richiamare la memoria immunitaria e alle specifiche condizioni epidemiologiche del contesto nazionale, il calendario vaccinale del PNPV tiene conto anche degli obiettivi fissati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che nel caso della poliomielite, ha raccomandato che vengano eseguite almeno 5 dosi di anti-polio nel corso della vita, al fine di mantenere lo stato *polio-free* e contribuire al programma globale di eradicazione di questa malattia<sup>8</sup>. E infatti, la novità del PNPV 2017-2019 è stata quella di raccomandare, come richiamo per tutti gli adolescenti, il vaccino combinato a ridotto contenuto antigenico dTpa-IPV che, rispetto a quello raccomandato nel PNPV precedente, include anche l'anti-polio. Allo stesso modo, per tutti gli adulti è stato raccomandato come richiamo il vaccino combinato a ridotto contenuto antigenico (dTpa), che rispetto a quello raccomandato nel PNPV precedente, include anche le componenti pertussiche.

Analoghe indicazioni sono state infine incluse nell'ultima edizione (2019) del Calendario Vaccinale per la Vita, in cui è stato fortemente raccomandato l'impiego dei vaccini combinati ed è stato auspicato il ritiro del vaccino monovalente per il tetano, poiché non solo non trova alcun riscontro tra le raccomandazioni ufficiali del calendario del PNPV 2017-2019, ma non presenta alcun rationale scientifico di impiego, considerata l'importanza e la necessità di dover svolgere richiami vaccinali anche per difterite e pertosse e talvolta anche per la poliomielite<sup>5</sup>.

## AGGIORNAMENTO EPIDEMIOLOGICO

### Tetano

Il tetano è la sola malattia infettiva prevenibile con vaccino non contagiosa, per la quale pertanto non è applicabile il concetto di immunità di gregge (*herd immunity*).

La tossina tetanica, prodotta da *Clostridium tetani* e neurotropica, è estremamente potente (dose letale < 2,5 ng/kg). La malattia, legata all'estrema tossicità della tossina, non conferisce immunità.

A livello mondiale, le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riportano relativamente al 2018 un tasso di copertura vaccinale con ciclo a 3 dosi pari a 86%, 15.103 casi e 72.600 decessi (riferiti al 2011) nei soggetti di età < 5 anni<sup>9</sup>.

In Europa (UE/EEA), i dati pubblicati nel 2019 e riferiti al 2017 evidenziano che sono stati segnalati 82 casi (inclusi 46 casi confermati). Gli adulti di età  $\geq 65$  anni sono stati la fascia di età più colpita, con la maggior parte dei casi a carico della popolazione femminile<sup>10</sup>.

Tra il 2013 e 2017, l'Italia ha riportato il 44% (231) di tutti i casi dei 26 Paesi membri dell'UE/EEA. Dei 231 casi riportati in Italia, il 78% si sono verificati in soggetti di età  $\geq 65$  anni. Anche nel nostro Paese, grazie alla vaccinazione, i casi di tetano in età pediatrica o adolescenziale sono diminuiti considerevolmente negli anni, mentre molti casi si verificano ancora in persone anziane, soprattutto donne, che non hanno beneficiato della vaccinazione di richiamo durante l'età adulta<sup>10,11</sup>.

## Difterite

La difterite è una malattia infettiva acuta altamente contagiosa provocata da ceppi tossigenici del batterio *Corynebacterium diphtheriae* e raramente da altre specie meno comuni di *Corynebacterium*.

*C. diphtheriae* produce una tossina pantropa (tossina difterica) che causa necrosi tessutale locale ed è in grado di raggiungere numerosi organi vitali.

A livello mondiale, le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riportano relativamente al 2018 un tasso di copertura vaccinale con ciclo a 3 dosi pari a 86% e 7.097 casi (nel 2016)<sup>12</sup>.

In Europa (UE/EEA), nel 2017 sono stati segnalati 39 casi di difterite dovuti a *Corynebacterium diphtheriae* o *C. ulcerans* tossigenici. La percentuale più alta di casi di *C. ulcerans* è stata registrata tra gli adulti di età  $\geq 45$  anni, mentre i casi di *C. diphtheriae* sono stati più comuni nei gruppi di età più giovane. Il 50% dei casi di *C. diphtheriae* è stato segnalato come importato<sup>13</sup>.

Per quanto concerne l'Italia, nel periodo 2000-2014 sono stati confermati due casi di difterite (da *C. ulcerans*) e sono stati segnalati anche cinque casi di infezione dovuti a ceppi di *C. diphtheriae* non produttori di tossina. Nel periodo 2016-2017 l'Italia ha segnalato 2 casi, di cui quello del 2017 da *C. diphtheriae*<sup>13</sup>.

## Pertosse

La pertosse è una malattia infettiva acuta causata dal batterio *Bordetella pertussis*; un altro batterio della stessa famiglia, la *Bordetella parapertussis*, è all'origine di una malattia simile, la parapertosse, che ha manifestazioni cliniche più lievi.

Analogamente a quanto accade per tetano e difterite, l'immunità contro la pertosse, sia essa naturale o acquisita con la vaccinazione, non dura per tutta la vita e tende a decadere nel tempo.

Si ritiene che gli anticorpi prodotti verso i diversi antigeni della *B. pertussis* abbiano un ruolo fondamentale nella protezione dalla malattia. Tuttavia, attualmente non si conoscono livelli anticorpali, contro un singolo antigene o una combinazione di antigeni, correlabili con certezza con la protezione clinica. Anche l'immunità cellulo-mediata sembra rivestire un ruolo fondamentale nella protezione dall'infezione da *B. pertussis*<sup>14</sup>.

A livello mondiale, l'OMS, a fronte di un tasso di copertura vaccinale pari a 86% per il ciclo a 3 dosi, stima relativamente al 2018 151.074 casi e 89.000 decessi (nel 2008)<sup>15</sup>.

In Europa (UE/EEA), nel 2017 sono stati segnalati 42.242 casi. Cinque paesi (Germania, Paesi Bassi, Polonia, Spagna e Regno Unito) hanno segnalato il 76% di tutti i casi notificati.

Gli individui di età  $\geq 15$  anni hanno rappresentato il 62% di tutti i casi segnalati: i neonati di età  $< 1$  anno, troppo giovani per essere vaccinati, sono stati la fascia di età più colpita, con il tasso di incidenza più elevato (53,9 per 100.000 abitanti e tre decessi segnalati), seguiti dai bambini di età compresa tra 10 e 14 anni. I dati europei confermano inoltre che la presentazione clinica della pertosse negli adolescenti e negli adulti può essere lieve e spesso misconosciuta; questo comporta un rischio di trasmissione per i bambini troppo piccoli per aver iniziato o completato il ciclo primario di vaccinazione<sup>16</sup>.

In Italia il quadro epidemiologico si è modificato in seguito alla raccomandazione della vaccinazione anti-pertosse da parte del Ministero della Sanità nel 1962. Successivamente, l'introduzione del vaccino acellulare, in combinazione con gli antigeni per difterite e tetano, ha facilitato l'ulteriore riduzione di casi notificati fino a circa 500 casi/anno nel periodo 2013-2015; tuttavia, dal 2016 i casi di pertosse sono incrementati (965 nel 2016 e 964 nel 2017). Il confronto con gli altri Paesi, che hanno condizioni epidemiologiche di infezioni respiratorie e socio-economiche simili alle nostre, fa ipotizzare che la pertosse in Italia sia notevolmente sottostimata<sup>16-18</sup>.

La maggior parte dei casi si verifica durante il primo anno di vita e un secondo picco si ha in età adolescenziale, espressione del calo della protezione immunitaria.

Poiché l'immunità indotta dal vaccino o dall'infezione naturale decade sensibilmente nel corso degli anni (circa 10 anni), adolescenti e adulti giocano un ruolo importante nelle dinamiche dell'infezione<sup>19,20</sup>.

I sistemi di sorveglianza hanno importanti limiti e la sottostima dei dati epidemiologici sulla pertosse negli adolescenti, giovani adulti e adulti è da attribuire alle caratteristiche cliniche aspecifiche dei casi e alla mancanza di conferma laboratoristica. Numerosi studi sieroepidemiologici hanno peraltro dimostrato come la *B. pertussis* circoli ampiamente nella popolazione adulta e che, anche in età pediatrica, non sempre venga eseguita una corretta diagnosi differenziale<sup>17,18</sup>.

## Poliomielite

La certificazione ottenuta anche a livello nazionale nel giugno 2002 si basava sulla consolidata assenza di casi clinici e di circolazione del poliovirus selvaggi sia a livello umano che ambientale. In questa situazione epidemiologica, la pressione immunologica esercitata mediante vaccinazione ha eliminato o ridotto enormemente la possibilità di booster naturali e quindi il livello degli anticorpi neutralizzanti della popolazione è progressivamente diminuito. L'utilizzo ormai esclusivo del vaccino inattivato IPV comporta un livello di protezione mucosale nettamente inferiore rispetto a quello presente nei soggetti che avevano ricevuto il ciclo completo o almeno 2 dosi di vaccino orale attenuato OPV<sup>8</sup>. Già nel PNV 2005-2007 veniva sottolineato che "attualmente il problema dei richiami sussiste, oltre che per il tetano, per la difterite e la pertosse, ma vi sono indicazioni che anche la poliomielite possa entrare nel novero"<sup>3</sup>. Le informazioni sulla durata

della protezione indotta dal vaccino IPV indicano che gli anticorpi circolanti persistono per decenni e probabilmente per l'intera vita. A 5 anni, nella quasi totalità dei vaccinati dopo le prime 3-4 dosi, persiste la presenza di anticorpi. Tuttavia, dal momento che i titoli anticorpali decrescono con il passare del tempo, in alcuni soggetti adulti i livelli anticorpali possono essere non titolabili. Una recente indagine sieropidemiologica condotta in soggetti italiani (12-50 anni) ha evidenziato un progressivo decremento della sieropositività con l'avanzare dell'età dei soggetti esaminati<sup>21</sup>.

## I RICHIAMI VACCINALI

I dati scientifici disponibili dimostrano che occorre pensare in termini di un unico programma di vaccinazione che copra le varie fasi della vita. È altrettanto evidente che l'adozione di schemi di vaccinazione ben organizzati con elevata copertura della popolazione ha permesso di ottenere risultati fondamentali nella lotta contro molte patologie infettive, modificando sostanzialmente l'epidemiologia delle malattie e la circolazione degli agenti eziologici.

Le vaccinazioni di richiamo (booster) rappresentano la risposta operativa alla necessità di garantire la continuità vaccinale, cioè la protezione a lungo termine dei soggetti vaccinati con successo, ma che in alcuni casi possono essere esposti a nuovi rischi di contrarre l'infezione e/o la malattia a causa del decadimento della protezione immunitaria fornita dalla vaccinazione, della minore possibilità di booster naturali o della reintroduzione di un agente patogeno da aree endemiche<sup>22</sup>.

Per quanto concerne tetano, difterite e pertosse, la raccomandazione di eseguire richiami vaccinali ad intervalli decennali a partire dall'adolescenza permette di mantenere l'efficacia della vaccinazione precedentemente acquisita con il ciclo primario dell'età pediatrica. È opportuno sottolineare che eventuali interruzioni del ciclo vaccinale o ritardi nell'esecuzione del richiamo vaccinale prevista ad intervalli decennali non rappresentano mai un'indicazione alla ripetizione del ciclo vaccinale di base (3 dosi) o alla somministrazione di dosi aggiuntive<sup>5</sup>.

L'ECDC (Centro Europeo di Controllo delle malattie infettive, Stoccolma) riporta che i dati disponibili dimostrano che l'attuale epidemiologia del tetano nell'UE/SEE può essere spiegata da una minore copertura vaccinale o dal decadimento dell'immunità nelle popolazioni più anziane e sottolinea che, a causa della gravità di questa malattia infettiva, è necessario mantenere elevati tassi di vaccinazione in tutte le fasce di età e proteggere specifici gruppi di soggetti, in particolare gli anziani<sup>10</sup>.

Anche nel caso della difterite, il mantenimento di elevati tassi di copertura vaccinale è essenziale per la prevenzione di questa temibile malattia infettiva<sup>15</sup>.

Per quanto concerne la pertosse, occorre tenere presente che l'epidemiologia di questa malattia infettiva è radicalmente cambiata in conseguenza degli elevati tassi di copertura vaccinali raggiunti e che, dal punto di vista operativo, l'interruzione della trasmissione dell'infezione è perseguibile solo conseguendo elevati livelli di immunità in tutte le fasce di età della popolazione. In particolare, l'OMS indica come obiettivo primario dell'immunizzazione la riduzione del rischio di forme pertussiche severe

nell'infanzia ed il conseguimento del livello minimo di copertura vaccinale pari al 90% da raggiungere con 3 dosi nei lattanti; più recentemente, oltre all'obiettivo di prevenire la patologia nella prima infanzia e le forme clinicamente severe ad esse correlate, si è posta attenzione al controllo anche della trasmissione dell'infezione<sup>23</sup>.

Nei paesi industrializzati, a fronte della significativa riduzione dell'incidenza è stata registrata una diversa distribuzione dei casi per fascia di età della malattia ed un importante ruolo degli adolescenti e degli adulti nelle dinamiche di trasmissione. La pertosse continua ad essere un problema sanitario rilevante per i soggetti più vulnerabili, come neonati e bambini, non vaccinati, o non completamente immunizzati, ed esposti al contatto con adolescenti e adulti che fungono da sorgente di infezione spesso non identificata. La prevenzione della pertosse richiede un approccio integrato; per aumentare e mantenere alti livelli di coperture vaccinali, differenti strategie di immunizzazione sono state definite e/o già adottate in diversi paesi europei. Queste strategie prevedono la vaccinazione di: nuovi nati, bambini in età pre-scolare, adolescenti e adulti, operatori sanitari, operatori per l'infanzia, donne in gravidanza e *cocoon strategy* (strategia del bozzolo)<sup>14</sup>.

Per quanto concerne la vaccinazione in gravidanza, la somministrazione del vaccino dTpa (con contenuto antigenico ridotto) è raccomandata al terzo trimestre di ogni gestazione, indipendentemente dall'anamnesi vaccinale e dall'intervallo temporale rispetto a precedenti gestazioni. Qualora la vaccinazione in gravidanza non venisse eseguita, rimane importante la somministrazione del vaccino dTpa immediatamente dopo il parto, estendendo l'intervento oltre che alla madre anche al padre ed ai contatti familiari più stretti del neonato (*cocoon strategy* o strategia del bozzolo)<sup>24,25</sup>.

Infine, occorre ricordare che i richiami vaccinali sono indicati per tutti, comprese le persone fragili ed i pazienti affetti da patologie cronico-degenerative, che sono comunque a rischio aumentato di complicanze post-infettive<sup>26</sup>.

Per quanto concerne la poliomielite, le recenti recrudescenze in aree dalle quali tale patologia era stata eliminata e il richiamo ad una particolare vigilanza da parte dell'OMS rendono l'aggiunta della componente IPV al richiamo previsto in età adolescenziale dTap particolarmente importante, come già raccomandato nel vigente PNPV. Infine, la rilevanza della vaccinazione anti-polio è ulteriormente ribadita dal Board del Calendario per la Vita, che la raccomanda a tutte le età in caso di necessità di recupero, come per i viaggiatori ed i gruppi vulnerabili<sup>5,8</sup>.

## I VACCINI DISPONIBILI

L'approccio moderno in vaccinologia implica che le potenzialità dei nuovi prodotti disponibili siano sfruttate al massimo garantendone un uso razionale basato sulle evidenze epidemiologiche e focalizzato sugli obiettivi che si intende raggiungere.

Il calendario vaccinale italiano prevede un ciclo primario a tre dosi di vaccino esavalente (D, T, Pa, HBV, Hib, IPV) con la somministrazione della terza dose all'11° mese. Dopo il ciclo primario è previsto una dose di richiamo al 6° anno di età per tetano, difterite, pertosse e po-

liomielite, utilizzando preferenzialmente vaccini combinati (DTPa-IPV, a concentrazione piena) ed una dose di richiamo nell'adolescente con vaccino combinato (dTpa-IPV, contenuto antigenico ridotto). Nel corso dell'età adulta è raccomandata ogni 10 anni la vaccinazione difterite-tetano-pertosse (dTpa, contenuto antigenico ridotto), che deve essere offerta in modo attivo, sfruttando ogni occasione opportuna per proporla (accessi al medico curante, visita per idoneità o rinnovo patente di guida, ecc.)<sup>5,8</sup>.

Oltre a questi presupposti tecnico-scientifici, la valenza della raccomandazione dei richiami vaccinali nel calendario è legata anche all'accettazione da parte degli utenti. L'adesione ad un intervento vaccinale raccomandato è strettamente correlata ad una serie di fattori, tra cui risultano molto importanti: tollerabilità, efficacia, numero di iniezioni. In questo contesto, la disponibilità di vaccini combinati, che consentono di ridurre il numero di iniezioni, ha un ruolo fondamentale per raggiungere coperture vaccinali elevate<sup>6</sup>.

È opportuno evidenziare che, in accordo al PNPV 2017-2019, "è possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale"<sup>8</sup>.

Attualmente in Italia per i richiami vaccinali sono commercialmente disponibili diversi vaccini combinati:

- DTPa-IPV o dTpa-IPV, comprendenti la componente antigenica specifica della poliomielite;
- dTpa, privi della componente IPV.

In base a quanto precedentemente illustrato, i primi sono raccomandati nel calendario vaccinale previsto dal PNPV 2017-2019 fino a 11-18 anni di età, mentre i secondi sono raccomandati per i richiami vaccinali decennali negli adulti e per le donne in gravidanza per la prevenzione della pertosse nel neonato<sup>8,28-34</sup>.

La composizione dei vaccini DTPa-IPV e dTpa-IPV descritta nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) è sintetizzata nella Tabella I, mentre la composizione dei vaccini dTpa descritta in RCP è sintetizzata nella Tabella II. Inoltre, le indicazioni generali e specifiche di impiego dei vaccini dTpa descritte in RCP sono sintetizzate in Tabella III.

Le raccomandazioni del PNPV 2017-2019 trovano riscontro nelle indicazioni e nei dati clinici riportati nei rispettivi RCP che rispondono ai requisiti richiesti in termini di immunogenicità, efficacia, tollerabilità e sicurezza.

Dal punto di vista operativo è opportuno ricordare che quella relativa alla necessità di richiami vaccinali ad intervalli decennali rappresenta una indicazione di intervallo temporale ideale. In ogni caso è possibile sfruttare ogni occasione opportuna per procedere alla somministrazione e quindi è possibile anticipare la stessa<sup>5</sup>. Secondo le linee guida CDC, dTpa può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica dell'ultima dose ricevuta di vaccino contenente il tossoide tetanico o difterico<sup>27</sup>. Non è neppure necessario verificare se il soggetto abbia o meno avuto la pertosse o se abbia ricevuto o meno la vaccinazione pertussica; in ogni caso è prevista la somministrazione di una dose di dTpa. Il ciclo vaccinale di base non deve mai essere ripetuto o riiniziato, neppure quando risulti incompleto; in quest'ultimo caso si conclude il ciclo con le dosi mancanti, a prescindere da qualsiasi intervallo temporale sia intercorso rispetto alle/dalle dosi precedenti. Anche l'eventuale allungamento dell'intervallo decennale non implica la necessità di ricominciare il ciclo<sup>5</sup>.

Il richiamo vaccinale è di fondamentale importanza per tutti ed in particolare per i soggetti con co-morbosità, che risultano particolarmente esposti al rischio di complicanze post-infettive<sup>8</sup>.

In accordo alla Circolare del Ministero della Salute pubblicata nel 2018 e relativa alle indicazioni in merito alla vaccinazione anti-tetanica, è opportuno sottolineare che:

- l'uso dei vaccini combinati contenenti anche la componente tetanica

**TABELLA I.** Composizione dei vaccini DTPa-IPV e dTpa-IPV commercialmente disponibili in Italia e riportate in scheda tecnica (numero componenti per pertosse)<sup>28-31</sup>.

Antigene	DTPa(3)-IPV GSK	dTpa(3)-IPV GSK	DTPa(2)-IPV Sanofi Pasteur	dTpa(5)-IPV Sanofi Pasteur
Tossoide difterico	Non meno di 30 UI	Non meno di 2 UI	Non meno di 30 UI	Non meno di 2 UI
Tossoide tetanico	Non meno di 40 UI	Non meno di 20 UI	Non meno di 40 UI	Non meno di 20 UI
Tossoide pertussico (PT)	25 µg	8 µg	25 µg	2,5 µg
Emaogglutinina filamentosa (FHA)	25 µg	8 µg	25 µg	5 µg
Pertactina (PRN)	8 µg	2,5 µg	---	3 µg
Fimbrie di tipo 2 e 3	---	---	---	5 µg
Poliovirus inattivato tipo 1		40 unità		
Poliovirus inattivato tipo 2		8 unità		
Poliovirus inattivato tipo 3		32 unità		

**TABELLA II.** Composizione dei vaccini dTpa commercialmente disponibili in Italia e riportate in scheda tecnica (numero componenti per pertosse)<sup>32-34</sup>.

Antigene	dTpa (1) AJ Vaccines	dTpa (3) GSK	dTpa (5) Sanofi Pasteur
Tossoide difterico	Non meno di 2 UI	Non meno di 2 UI	Non meno di 2 UI
Tossoide tetanico	Non meno di 20 UI	Non meno di 20 UI	Non meno di 20 UI
Tossoide pertussico (PT)	20 µg	8 µg	2,5 µg
Emaogglutinina filamentosa (FHA)	---	8 µg	5 µg
Pertactina (PRN)	---	2,5 µg	3 µg
Fimbrie di tipo 2 e 3	---	---	5 µg

**TABELLA III.** Indicazioni di impiego dei vaccini dTpa commercialmente disponibili in Italia, come riportato in scheda tecnica, inclusi ulteriori studi e raccomandazioni internazionali (numero componenti per pertosse)<sup>32-39</sup>.

RCP punto n.	dTpa (1) AJ Vaccines	dTpa (3) GSK	dTpa (5) Sanofi Pasteur
4.1 Indicazioni terapeutiche generali	Vaccinazione di richiamo a partire dai 4 anni di età		
4.2 Posologia e specifiche modalità di impiego indicate	Come antitetanica per ferite a rischio  La sicurezza e l'efficacia nelle persone di età superiore a 55 anni non sono state studiate	Come antitetanica per ferite a rischio	Come antitetanica per ferite a rischio
4.5 Co-somministrazione con altri vaccini	Non studiata  Quando necessaria, può essere presa in considerazione	Studiata con vaccino per HPV e MenACYW coniugati  Quando necessaria, può essere presa in considerazione anche con altri vaccini.	Studiata con vaccino per HPV, influenza, epatite B, polio  In accordo a linee guida, può essere co-somministrato anche con altri vaccini
5.1 Età soggetti in studi clinici e principali risultati	Da 5 a 55 anni  Rischio di non risposta maggiore tra le persone di età compresa tra 40 e 55 anni rispetto agli individui più giovani	Da 4 a 76 anni  Studi in soggetti anziani > 65 <sup>36,37</sup> Raccomandato da CDC in tutti i soggetti ≥ 65 anni <sup>38</sup>	Da 4 a 64 anni  Studi in soggetti anziani fino a 79 anni <sup>39</sup>  Raccomandato da CDC in tutti i soggetti ≥ 65 anni <sup>38</sup>

- nica è preferibile rispetto al vaccino anti-tetano monocomponente;
- qualunque accesso al Servizio Sanitario Nazionale che implichi una profilassi anti-tetanica pre- o post-esposizione deve essere sfruttata come occasione opportuna per i richiami vaccinali;
  - l'uso dei vaccini combinati previsti per i richiami è sicuro anche

- in soggetti con stato vaccinale ignoto o che abbiano già ricevuto in precedenza (5-10 anni) una dose di vaccino per pertosse e/o difterite;
- una eventuale dose recente di vaccino anti-tetano non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di una dose di richiamo con dTpa;

- la somministrazione di una dose di dTpa post-esposizione è gratuita in quanto compresa nei LEA.

La Circolare indica chiaramente anche su quali basi occorre prendere in considerazione la profilassi mista passiva ed attiva, cioè in quali casi è indicata, oltre alla vaccinazione, la somministrazione di gamma-globuline<sup>35</sup>.

Un approfondimento particolare richiede la somministrazione di dTpa in corso di gravidanza. Il razionale di questo intervento, previsto dal PNPV 2017-2019 vigente, deriva dal fatto che la pertosse contratta nei primi mesi di vita può costituire un serio pericolo per la salute del neonato

che non ha ancora iniziato o completato il ciclo vaccinale di base. I casi di pertosse nei neonati, in particolare nei primi mesi di vita, sono gravati da un elevato tasso di complicanze anche severe e di decessi. Inoltre, spesso la madre rappresenta la sorgente di infezione. Risulta quindi fondamentale vaccinare la gestante, idealmente alla 28<sup>a</sup> settimana di gravidanza (range 27<sup>a</sup>-32<sup>a</sup> settimana), in modo che possa trasmettere passivamente una quota dei propri anticorpi verso la pertosse in modo da proteggere il neonato fino al momento dell'inizio del ciclo vaccinale<sup>5,8</sup>. Le caratteristiche descritte in RCP dei vaccini dTpa relativamente all'uso in gravidanza sono sintetizzate nella Tabella IV<sup>32-34</sup>.

**TABELLA IV.** Vaccini dTpa commercialmente disponibili in Italia: focus sulle specifiche relative all'uso in gravidanza riportate in RCP<sup>32-34</sup>.

RCP punto n.	dTpa (1) AJ Vaccines	dTpa (3) GSK	dTpa (5) Sanofi Pasteur
4.1 Indicazioni	-	-	Protezione passiva contro la pertosse nella prima infanzia a seguito dell'immunizzazione materna durante la gravidanza
4.2 Posologia	-	Può essere preso in considerazione durante il terzo trimestre di gravidanza	Può essere somministrato a donne in gravidanza durante il secondo o il terzo trimestre per conferire protezione passiva al nascituro contro la pertosse
4.6 Gravidanza	I dati relativi all'uso in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva. Come con altri vaccini inattivati, non si prevedono danni al feto. Il vaccino deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario e quando i possibili benefici superano i rischi potenziali per il feto	Dati di sicurezza emersi da uno studio prospettico osservazionale in cui è stato somministrato a donne in gravidanza durante il terzo trimestre (793 esiti di gravidanza) come anche dati derivanti dalla sorveglianza passiva non hanno dimostrato il verificarsi di effetti indesiderati correlati al vaccino sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato	Dati di sicurezza derivanti da 4 studi controllati randomizzati (310 esiti da gravidanza), 2 studi prospettici osservazionali (2.670 esiti da gravidanza), 4 studi retrospettivi osservazionali (81.701 esiti da gravidanza), e dalla sorveglianza passiva di donne che avevano ricevuto il vaccino durante il 2° o il 3° trimestre di gravidanza non hanno mostrato effetti avversi correlati al vaccino sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato
5.1 Proprietà farmacologiche	-	Tabella di studi clinici sull'efficacia della vaccinazione al terzo trimestre di gravidanza nel prevenire la pertosse nei neonati	Tabella di studi clinici sull'efficacia della vaccinazione al secondo e terzo trimestre di gravidanza nel prevenire la pertosse nei neonati, lattanti e bambini nella prima infanzia
5.3 Studi pre-clinici	Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo	I dati non-clinici ottenuti rivelano l'assenza di un rischio specifico per la specie umana sulla base degli studi convenzionali di sviluppo embrionofetale ed anche di tossicità al parto e di tossicità postnatale in animali	I dati non-clinici non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale

**Tabella V.** Sintesi degli studi di efficacia/efficienza (*efficacy/effectiveness*) della vaccinazione dTpa in gravidanza, disponibili in letteratura esclusivamente con dTpa a 3 o 5 componenti pertussiche<sup>25,40-42</sup>.

Paese	Periodo valutato	VE %	VE% per ospedalizzazione	VE% per decessi	Anno pubblicazione
UK <sup>40</sup>	2012-2015	> 90% nel triennio esaminato nei nati da madri vaccinate prima del parto	90,5% nei nati da madri vaccinate al terzo trimestre	95% nel triennio esaminato nei nati da madri vaccinate prima del parto	2016
USA <sup>25</sup>	2011-2014	77,7% nei nati da madri vaccinate al terzo trimestre	90,5% nei nati da madri vaccinate al terzo trimestre	---	2017
USA <sup>41</sup>	2010-2015	91,4% nei primi 2 mesi di vita del neonato  69% nel primo anno di vita del neonato  Evidenza di protezione aggiuntiva durante il primo anno di vita	---	---	2017
Argentina <sup>42</sup>	2012-2016	80,7% in neonati di età < 2 mesi di vita nati da madre vaccinata nel 2 o 3 trimestre di gestazione	---	---	2019

I dati disponibili indicano una elevata efficacia della vaccinazione in gravidanza con dTpa nel prevenire la pertosse nel neonato nei primi mesi di vita. I dati più recenti e significativi a supporto dell'efficacia/efficienza (*efficacy/effectiveness*) della vaccinazione in gravidanza sono sintetizzati nella Tabella V, e sono disponibili esclusivamente per i vaccini dTpa contenenti 3 o 5 componenti pertussiche.

## CONCLUSIONI

Relativamente all'epidemiologia, e in particolare in Italia:

- il tetano risulta ben controllato in bambini e adolescenti, mentre è più frequente negli anziani; negli ultimi anni l'Italia ha riportato quasi la metà del totale di tutti i casi notificati dai paesi UE/EEA;
- la difterite risulta ben controllata in tutte le età, anche se un abbassamento delle coperture può comprometterne il controllo;

- la pertosse è sottostimata in Italia a causa di un imperfetto sistema di sorveglianza che, soprattutto in adolescenti e adulti, non permette una più attendibile stima della sua incidenza;
- la poliomielite è stata eliminata dall'Italia nel 2002. Tuttavia, risulta necessario continuare l'immunizzazione ed i richiami per mantenere lo status *polio-free* anche in caso di possibili importazioni e per contribuire all'obiettivo globale di eradicazione della polio.

Sulla base delle generali e specifiche indicazioni di impiego riportate in ciascun RCP, delle principali evidenze derivanti dagli studi disponibili in letteratura, e delle raccomandazioni del PNPV 2017-2019 sulle vaccinazioni di richiamo per difterite, tetano, pertosse e poliomielite:

- i vaccini DTPa-IPV a concentrazione antigenica piena sono la formulazione più appropriata per la vaccinazione di richiamo nei bambini al 6° anno di età;
- anche i vaccini dTpa-IPV a concentrazione ridotta possono essere

- impiegati per il richiamo pre-scolare al 6° anno di età, nel caso in cui siano raggiunte adeguate coperture vaccinali in adolescenza;
- i vaccini dTpa-IPV a concentrazione ridotta sono la formulazione da impiegare per il richiamo negli adolescenti, il cui utilizzo va considerato anche per i viaggiatori e per gli adulti con un ciclo incompleto per la vaccinazione contro la polio;
- i vaccini dTpa a concentrazione ridotta sono la formulazione da impiegare per il richiamo ogni 10 anni negli adulti;
- sebbene ci siano alcune differenze sulla disponibilità di studi clinici in RCP, il CDC raccomanda l'impiego senza alcun limite di età di dTpa, risultando fondamentale per la prevenzione del tetano, il cui rischio in Italia risulta proprio tra i grandi adulti e anziani;
- dTpa a 3 o 5 componenti antigeniche per la pertosse sono indicati in gravidanza e presentano solide evidenze in letteratura che ne hanno dimostrato l'efficacia nel prevenire la pertosse nel neonato;
- tutti i vaccini combinati descritti in questo studio possono essere impiegati per la profilassi anti-tetanica nel caso di ferite a rischio; la formulazione in concentrazione piena o ridotta andrà scelta in base all'età del soggetto.

## Bibliografia

- 1 Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine* 2018;36:1435-43.
- 2 Shetty VU, Chaudhuri P, Sabella C. Rationale for the immunization schedule: why is it the way it is? *Pediatrics in Review* 2019;40:26-36.
- 3 Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Disponibile online al link: [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=543](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=543)
- 4 Ministero della Salute. Piano nazionale prevenzione vaccinale 2012-2014. Disponibile online al link: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_1721\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1721_allegato.pdf)
- 5 Calendario vaccinale per la vita. 4° Edizione 2019. Disponibile online al link: <http://www.igiensionline.it/docs/2019/21cvplv.pdf>
- 6 Gabutti G, Trucchi C, Conversano M, et al. Booster vaccination: the role of reduced antigen content vaccines as a preschool booster. *Biomed Res Int* 2014;214:541319.
- 7 Decreto del Presidente della Repubblica 7 novembre 2001, n. 464. Regolamento recante modalità di esecuzione delle rivaccinazioni antitetaniche, a norma dell'articolo 93, comma 2, della legge 23 dicembre 2000, n. 388. GU Serie Generale n.7 del 09-01-2002.
- 8 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile online al link: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf)
- 9 WHO. Tetanus. Disponibile online al link: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/tetanus/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/tetanus/en/)
- 10 European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- 11 Filia A, Bella A, Hunolstein C, et al. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine* 2014;32:639-44.
- 12 WHO. Diphtheria. Disponibile online al link: <https://www.who.int/immunization/diseases/diphtheria/en/>
- 13 European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- 14 Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, et al. Pertussis. Current perspectives on epidemiology and prevention. *Human Vacc Immunother* 2015; 11:108-17.
- 15 WHO. Pertussis. Disponibile online al link: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/)
- 16 European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- 17 Vittucci AC, Tozzi AE, Villani A, et al. Pertussis in infants: an underestimated disease. *BMC Infect Dis* 2016;16:414.
- 18 Palazzo R, Fedele G, Rizzo C, et al. Evidence of increased circulation of Bordetella pertussis in the Italian adult population from seroprevalence data (2012-2013). *J Med Microbiol* 2016;65:649-57.
- 19 Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *PIDJ* 2017;26:293-9.
- 20 Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics* 2015;136:635-42.
- 21 Lupi S, Stefanati A, Baldovin T, et al. Assessment of seroprevalence against poliovirus among Italian adolescents and adults. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:677-82.
- 22 Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clin Exp Immunol* 2017;187:93-9.
- 23 WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper-August 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:433-60.
- 24 Gabutti G, Conforti G, Tomasi A, et al. Why, when and for what diseases pregnant women "should" be vaccinated. *Hum Vaccin Immunther* 2017; 13:283-90.
- 25 Skoff TH, Blain AE, Watt J, et al. Impact of the US maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination program on preventing pertussis in infants < 2 months of age: a case-control evaluation. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1977-83.
- 26 Blasi F, Bonanni P, Braido F, et al. The unmet need for pertussis prevention in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Italian context. *Hum Vaccin Immunother* 2019;1-9.
- 27 Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1-44.
- 28 PolioInfanrix. RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=037157>
- 29 PolioBoostrix. RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=036752>
- 30 Tetravac. RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=034127>
- 31 Triaxis Polio (Repevax). RCP. Disponibile sul sito EMC al link: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5580/smpc>
- 32 Boostrix. RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=034813>
- 33 Triaxis. RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=039760>

- <sup>34</sup> Tribaccine. RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=042607>
- <sup>35</sup> Ministero della Salute. Circolare "Indicazioni in merito alla vaccinazione antitetanica". 2018. Disponibile online al link: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64975&parte=1%20&serie=null>
- <sup>36</sup> Van Damme P, McIntyre P, Grimprel E, et al. Immunogenicity of the reduced-antigen-content dTpa vaccine (Boostrix<sup>®</sup>) in adults 55 years of age and over: a sub-analysis of four trials. *Vaccine* 2011;29(35):5932-9
- <sup>37</sup> Weston WM, Friedland LR, Wu X, et al. Vaccination of adults 65 years of age and older with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Boostrix<sup>®</sup>): results of two randomized trials. *Vaccine* 2012;30:1721-8.
- <sup>38</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6125a4.htm>.
- <sup>39</sup> Pawloski LC, Kirkland KB, Baughman AL, et al. Does tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination interfere with serodiagnosis of pertussis infection? *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:875-80.
- <sup>40</sup> Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63(suppl 4):S236-43.
- <sup>41</sup> Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics* 2017; 139:e20164091.
- <sup>42</sup> Romanin V, Acosta AM, Juarez MDV, et al. Maternal vaccination in Argentina: Tdap vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants less than 2 months of age. *Clin Infect Dis* 2019:ciz217.

Questionario ECM FAD  
 disponibile su: [www.siaip.it](http://www.siaip.it)

# Immunità e sistema nervoso: le complicanze neurologiche delle immunodeficienze primitive (Parte 1)

Alessandra Gori<sup>1</sup>, Lucia Leonardi<sup>1</sup>, Annarosa Soresina<sup>2</sup>, Baldassarre Martire<sup>3</sup>, Bianca Cinicola<sup>1</sup>, Alberto Spalice<sup>1</sup>, Marzia Duse<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Università Sapienza, Roma; <sup>2</sup> Clinica Pediatrica, Unità di Immunologia Pediatrica, Università di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>3</sup> Dipartimento Materno-Infantile ASL BAT Ospedale "Monsignor Dimiccoli", Barletta

## ABSTRACT

La maturazione dei sistemi immunitario e neurologico, così come la colonizzazione microbica, inizia nel periodo fetale e evolve nel tempo attraverso i primi mesi e primi anni di vita. Qualunque alterazione, difetto o interferenza in questa fase può causare cambiamenti nello sviluppo e nella plasticità cerebrale con alterazioni comportamentali. In questa ottica, le Immunodeficienze Primitive (IDP) possono costituire un *experimentum naturae* e un modello ideale in cui valutare se il difetto immunologico è in qualche misura responsabile delle alterazioni neurologiche eventualmente associate. Il coinvolgimento del sistema nervoso, centrale e periferico, può causare sintomi ad esordio precoce o tardivo, che si associano all'IDP in maniera sfumata, oppure caratterizzandone il decorso con un grande impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Nella pratica clinica, si devono affrontare a volte bambini con immunodeficienze maggiori o minori o con problemi neurologici o comportamentali difficilmente inquadrabili. Si è tentato quindi di rispondere documentatamente ai seguenti quesiti: 1. Quali sono le relazioni tra SI e SN? 2. In che modo il sistema immunitario influenza il neuro sviluppo? 3. È possibile sistematizzare le complicanze neurologiche delle immunodeficienze? 4. Ci sono dati sulle relazioni tra sistema immunitario e sistema nervoso periferico? Le ricadute assistenziali di queste nuove acquisizioni interessano e interesseranno sempre di più il Pediatra che ha in primis la responsabilità non solo di diagnosticare precocemente queste condizioni, ma anche di prevenirne le complicanze e gli esiti a distanza, se possibile.

## CORRISPONDENZA

**Maria Duse**

[marzia.duse@fondazione.uniroma1.it](mailto:marzia.duse@fondazione.uniroma1.it)

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

**Come citare questo articolo:** Gori A, Leonardi L, Soresina A, et al. Immunità e sistema nervoso: le complicanze neurologiche delle immunodeficienze primitive (Parte 1). Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34:I-XVI.

© 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>

## Introduzione

La clinica è nata e si è sviluppata applicando il metodo riduzionista ovvero dividendo un sistema complesso (il corpo umano) in parti più semplici (organi e apparati) e studiandone separatamente le proprietà. La moderna medicina è sostanzialmente una medicina d'organo che vede gli apparati isolati, ulteriormente scomponibili e diversamente connessi.

Questo approccio ha enormi pregi perché consente uno studio sempre più analitico anche del minimo dettaglio, ottenendo dati che andranno poi riportati nel sistema generale per avere la visione d'insieme e studiarne le interconnessioni. Il processo è relativamente semplice quando si studiano patologie acute e brevi perché il rapporto causa effetto è in genere identificabile ma diviene assai più difficile nelle patologie croniche soprattutto se congenite in cui i rapporti tra causa ed effetto, o più specificatamente tra genotipo e fenotipo, sono molto meno evidenti; ne sono un esempio le immunodeficienze e le malattie neurodegenerative. Sono malattie altamente complesse in cui risultano o possono risultare alterati diversi organi e sistemi o per mera associazione o perché mutualmente interferenti. In particolare il sistema immunitario risulta essere un sistema estremamente complesso, costituito da moltissimi protagonisti che continuano a essere identificati, basti pensare alla cellula epiteliale, che fino a qualche anno fa non era considerata cellula immunologicamente attiva e che ora sappiamo rivestire un ruolo cruciale nella infiammazione. Le componenti

cellulari e molecolari agiscono attraverso molteplici interazioni locali e a distanza, in maniera non lineare ma con meccanismi ridondanti e a feedback. Una qualunque alterazione del sistema immunitario (SI) si traduce in effetti a cascata – e quindi in quadri clinici – estremamente eterogenei e si comprende quindi la difficoltà di trovare una relazione causa-effetto tra i difetti del sistema immune, le Immunodeficienze, e le manifestazioni neurologiche eventualmente associate.

Adirittura è stato dimostrato che alterazioni quantitative o qualitative del sistema immunitario già evidenti durante lo sviluppo cerebrale precoce, possono avere ripercussioni sulla funzione neurale che si rendono manifeste clinicamente in età più avanzate della vita. Il filone scientifico della neuro-immunologia studia proprio la comunicazione bidirezionale tra sistema nervoso (SN) e il SI e la interdipendenza tra funzione cerebrale e immunitaria, valutandone le possibili conseguenze sul neurosviluppo e sulla strutturazione della psiche. Il campo è molto affascinante sia dal punto di vista speculativo sia traslazionale perché può aprire la strada allo sviluppo di strategie efficaci per migliorare la diagnosi, la terapia e in qualche misura anche la prevenzione delle patologie immunomediata del SN. Le ricadute cliniche di queste acquisizioni interessano e coinvolgono sempre più il Pediatra che ha in primis la responsabilità e l'opportunità di osservare il bambino in tutte le fasi di crescita e di sviluppo e che ne rappresenta il case manager a livello territoriale e ospedaliero.

Nella pratica clinica, spesso ci si trova di fronte a bambini con immunodeficienze maggiori o minori o, per converso, a bambini con problemi neurologici o comportamentali difficilmente inquadrabili. In considerazione dell'alta frequenza con cui si presentano disturbi del SI e del SN, viene qui affrontata una revisione della letteratura mirata a rispondere in modo aggiornato e documentato ai seguenti quesiti:

1. Quali sono le relazioni tra SI e SN?
2. In che modo il sistema immunitario influenza il neurosviluppo?
3. È possibile sistematizzare le complicità neurologiche delle immunodeficienze?
4. Ci sono dati sulle relazioni tra sistema immunitario e sistema nervoso periferico?

## 1. Quali sono le relazioni tra SI e SN?

### 1.1 Il Sistema immunitario è il nostro settimo senso: nuove funzioni oltre la difesa dalle infezioni

Nella sua definizione classica, il sistema immunitario è costituito da una complessa rete di fattori umorali e cellulari altamente specializzati, estremamente mobili e interattivi, che sono responsabili della difesa dell'ospite dagli agenti patogeni infettivi e dalle cellule tumorali<sup>1,2</sup>. Ma le conoscenze sul sistema immunitario si sono molto approfondite in questi ultimi 20 anni e questa definizione pur corretta risulta riduttiva e semplicistica perché non tiene conto di altre importanti funzioni che riguardano la regolazione, sviluppo, riparazione, mantenimento

e ripristino dell'omeostasi tissutale in condizioni fisiologiche e in corso di infezione<sup>3</sup>.

Si vanno infatti via via chiarendo i ruoli cruciali giocati dal sistema immunitario nella riproduzione, nello sviluppo embrionale<sup>4,6</sup>, angiogenesi<sup>7</sup>, crescita, modellamento, riparazione e rigenerazione tissutale<sup>3,8</sup>.

Se queste funzioni riguardano tutti i tessuti del nostro organismo, i rapporti tra SI e SN appaiono privilegiati, ancor più evidenti e stretti: è ad esempio sorprendente quanto sia sovrapponibile il linguaggio chimico per la comunicazione intra e inter cellulare del sistema nervoso e del sistema immune, con ampia condivisione di ligandi e recettori, tanto da configurare un sistema di comunicazione bidirezionale<sup>9</sup>.

Negli anni '80 Blalock dimostrò che l'IFN mimava tra l'altro gli effetti di alcuni agenti adrenergici, neurotrasmettitori e ormoni peptidici; era infatti in grado di aumentare la frequenza cardiaca, la frequenza di scarica neuronale e di attivare la steroidogenesi nelle cellule surrenali<sup>10</sup>.

A seguire si vide che l'IL-1 era un prodotto endogeno anche dei neuroni e che molte altre interleuchine, così come gli IFN, erano prodotte sia dal SN centrale che periferico<sup>9,11</sup>. Per converso, i linfociti esprimono anche m-RNA per la depro-opiomelanocortina (POMC, un proormone comune a molti ormoni peptidici, tra cui l'ACTH) e le sequenze amminoacidiche e nucleotidiche di ACTH e POMC splenici e pituitari sono identiche<sup>12-14</sup>.

Ad oggi sono riconosciuti come prodotti endogeni del sistema immunitario numerosi neurotrasmettitori e ormoni neuroendocrini, elencati in Tabella I, tra cui l'acetilcolina, la adrenalina, le endorfine e la melatonina<sup>9,15</sup>.

Il termine "sinapsi immunologiche" è entrato oggi lessico proprio per porre l'accento su questi nuovi aspetti del SI e le sue somiglianze con il SN. In effetti il SN, così come il SI, integra gli stimoli dall'ambiente e ne coordina le risposte reclutando cellule altamente specializzate; entrambi rispondono, si adattano e hanno memoria dei cambiamenti omeostatici a cui sono sottoposti ed usano citochine e neurotrasmettitori per la comunicazione a distanza e le "sinapsi" per le interazioni cellula-cellula. Tutto ciò ha portato a formulare la ipotesi che il SI costituisca una sorta di sesto senso<sup>9</sup> o settimo senso, considerando come sesto la propriocezione mediata dal nervo vago<sup>16</sup>, aprendo la strada a nuovi, straordinari scenari, che vedono il SI capace di mandare al SNC stimoli in grado di influenzare i circuiti neurali e attraverso questi adirittura i comportamenti sociali.

Ad esempio, sia l'IFN- $\gamma$  che la IL-17, così come altre interleuchine (IL-1, TNF- $\alpha$ ) influenzando direttamente gli strati neuronali inibitori I/II e regolano i circuiti alla base del comportamento sociale<sup>17</sup>. Un esempio di tale rapporto, di comune esperienza nella pratica clinica, è il cosiddetto *sickness behavior* – "comportamento di malattia" – ovvero l'insieme delle risposte comportamentali all'infezione o alla infiammazione che vanno dalla letargia, sonnolenza, depressione/anedonia fino alla anoressia, ansia/irritabilità, diminuzione delle interazioni sociali, calo della libido o diminuzione della concentrazione, dell'apprendimento e della memoria<sup>18</sup>. Il comportamento di malattia, almeno a breve termine, è adattativo in quanto riorganizza le priorità dell'ospite per far fronte all'infezione o infiammazione, ma apre la strada alla comprensione dei proces-

**TABELLA I.** Tabella I. Neurotrasmettitori ed ormoni prodotti dalle cellule del Sistema Immunitario (adattato da Blalock 2005<sup>9)</sup>).

Tipo cellulare	Neurotrasmettitori/Ormoni
Linfociti T	ACTH, endorfine, TSH, gonadotropina corionica, GH, PRL, Met-enkefalina, PTHrP, IGF-1, VIP
Linfociti B	ACTH, endorfine, GH, IGF-1
Macrofagi	ACTH, endorfine, GH, IGF-1, sostanza P, peptide natriuretico atriale
Splenociti	LH, FSH, CRH, adrenalina, endorfine
Timociti	CRH, LHRH, AVP, OT, adrenalina
Polimorfonucleati e mastociti	VIP, somatostatina
Megacariociti	Neuropeptide Y

ACTH: ormone adrenocorticotropo; AVP: Arginin-vasopressina; CRH: *Corticotropin releasing hormone*; FSH: ormone follicolo-stimolante; GH: ormone della crescita; IGF-1: fattore di crescita insulina simile; LH: ormone luteinizzante; LHRH: *LH-releasing hormone*; OT: ossitocina; PRL: prolattina; PTHrP: peptide correlato al paratormone; TSH: ormone tireostimolante; VIP: peptide intestinale vasoattivo

si psico-neuroimmuni che lo sottendono<sup>18,19</sup>. Come dimostrato in molti modelli animali, un sistema immunitario compromesso o disregolato può innescare risposte somatiche e comportamentali alterate a causa di un impatto negativo sulla funzione cerebrale<sup>16,20-23</sup> e per converso molte condizioni neurodegenerative<sup>24</sup> sono associate a disfunzione o danneggiamento delle cellule immunitarie residenti nel SNC (microglia).

Comprendere appieno i circuiti e i meccanismi sottesi al funzionamento dell'asse neuro-immunitario potrebbe spiegare l'origine di alcune manifestazioni neurologiche e psichiatriche delle immunodeficienze e fornire nuove prospettive di terapia.

### Box riassuntivo

Il SI regola l'omeostasi tissutale in condizioni di sterilità oltre che durante le infezioni.

Esiste un linguaggio chimico/citochinico comune tra SI e SN che consente una interazione bidirezionale tra i due sistemi.

Le risposte immunitarie periferiche in salute e in malattia possono modulare le frequenze di scarica neuronale.

Alterazioni comportamentali possono suggerire alterazioni del SI e viceversa.

Il SI può essere visto come settimo senso in quanto fornisce al SN stimoli in grado di alterare il comportamento sociale.

## 1.2 Barriera ematoencefalica e immunoprivilegio: dogmi da rivalutare

Con la nascita di questa nuova visione del SI e con le nuove prove del suo rapporto diretto con il SN, ci si è ovviamente chiesto come i due sistemi comunicassero e se i dogmi riguardanti il privilegio immunitario di quest'ultimo e l'impenetrabilità della barriera emato-encefalica (BEE) da parte del SI, andassero rivisitati.

Il privilegio immunitario era considerato assoluto e il suo superamento associato solo a stati patologici che portano conseguenze disastrose per il sistema nervoso centrale<sup>18</sup>.

Ben sappiamo che la BEE svolge un ruolo fondamentale per lo svolgimento delle normali funzioni del SNC. Le diverse componenti della BEE, come endotelio microvascolare, astrociti, membrana basale e periciti, costituiscono una "unità neurovascolare" in grado di proteggere il sistema nervoso centrale dalle fluttuazioni di nutrienti, ormoni, metaboliti e composti endogeni o esogeni presenti nel sangue<sup>25,26</sup>. Per svolgere questa funzione le cellule endoteliali della BEE presentano caratteristiche morfologiche e proprietà fisiologiche peculiari, rispetto alle altre cellule endoteliali dell'organismo, che si possono riassumere nella significativa diminuzione di permeabilità intercellulare e cellulare, in quanto le cellule esprimono livelli molto bassi di trasportatori non specifici<sup>27</sup>.

Inoltre la barriera ematoencefalica appariva priva di un sistema di drenaggio linfatico, con relativamente poche cellule presentanti l'antigene che oltre a tutto avevano scarsa espressione di MHC sia di Classe I che di Classe II<sup>28</sup>. Per questo il sistema nervoso centrale è stato sempre considerato ermeticamente sigillato, senza alcun legame con il sistema immunitario periferico. E questo dogma – l'immunoprivilegio – ha retto ogni nostra conoscenza fino a pochissimi anni fa. È nel 2015 infatti che Jonathan Kipnis e Antoine Laveau, con sofisticate tecniche di *neuroimaging*, dimostrano in via definitiva che il sistema nervoso centrale è anatomicamente collegato al sistema immunitario periferico, identificando i vasi linfatici drenanti il liquido cerebrospinale<sup>29</sup>. La presenza di vasi linfatici classici a livello meningeo conferma quindi l'esistenza di una sorveglianza immunitaria del sistema nervoso centrale<sup>29,30</sup>.

Queste osservazioni non solo vengono confermate, ma viene dimostrato anche che questa fino ad allora ignota rete linfatica è collegata ai linfonodi cervicali profondi<sup>31</sup>, quindi decisamente inserita nella rete linfatica sistemica e non confinata localmente. A partire da queste osservazioni, gli studi si sono moltiplicati e si è accumulata una mole considerevole di dati in letteratura che hanno confermato come non solo le cellule del sistema immune, ma anche moltissime interleuchine e citochine attraversino la BEE come la IL-1, IL-6, IL-15, TNF, CCL2, CCL11, CXCL-13, CCL-19, fattore di crescita epidermica e altri fattori di crescita<sup>28,32</sup>.

Pertanto sistema immune e sistema nervoso centrale comunicano regolarmente con fattori solubili e cellule immunologicamente attive che possono entrare nel sistema nervoso centrale attraverso il plesso coroidale, risiedere negli spazi perivascolari o spostarsi<sup>28</sup>. Il privilegio immunitario del SN non è quindi assoluto e la BEE avrebbe il compito non di impedire ma semmai di modulare il passaggio di elementi immunitari (umorali o cellulari) lungo l'asse neuro immune e con ciò l'impatto degli eventi immunitari periferici sul SNC<sup>18</sup>. Va sottolineato che gli studi sono recentissimi, per la maggior parte in progress e che di questo speciale sito di controllo immune sono ancora in gran parte oscuri i meccanismi regolatori.

Tuttavia già solo la considerazione del SN come "organo immunologicamente attivo" anziché immunoprivilegiato, stravolgendo i vecchi dogmi, permette di vedere e interpretare in modo molto più preciso le connessioni tra patologie immuni e complicanze neurologiche e di comprendere meglio la patogenesi – e quindi anche le prospettive terapeutiche – delle patologie neurodegenerative. Merita ricordare infatti che moltissime malattie neurologiche – ad esempio la malattia di Alzheimer, molte epilessie, il morbo di Parkinson, ma le stesse infezioni del SNC – **vedono le attuali e le future – in fase di studio** – strategie terapeutiche basate soprattutto su agenti antinfiammatori, immunoglobuline intravenose, anticorpi monoclonali e vaccinazioni<sup>2</sup>.

### Box riassuntivo

L'immunoprivilegio del SN è relativo e non assoluto.

La BEE modula l'impatto degli eventi immunitari periferici su SNC.

Esiste un sistema di drenaggio linfatico classico a livello meningeo che collega anatomicamente SI e SNC.

Il SN andrebbe considerato immunologicamente attivo, come "special immune-controlled site".

## 2. In che modo il sistema immunitario influenza il neurosviluppo?

### 2.1. Lo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale e le Interazioni con il Sistema Immunitario

**È ben noto che la maturazione** e lo sviluppo del sistema nervoso sono regolati anche dagli stimoli dell'ambiente in cui il bambino cresce e molti di questi sono mediati proprio dal sistema immunitario<sup>33</sup>.

Tuttavia gran parte degli studi in merito sono in corso e le informazioni sono ancora frammentarie e basate su studi in modelli animali o, per l'uomo, su autopsie. Per praticità si riportano solo alcuni spunti che fotografano una estrema complessità di relazioni, ancora in gran parte da spiegare

#### Linfociti T

Nel topo e nell'uomo i T linfociti sono stati localizzati negli spa-

zi meningei e nel plesso coroidale. Gli studi sul loro ruolo nello sviluppo neurologico embrionale e neonatale sono scarsi e limitati ai modelli murini, ma i risultati di questi esperimenti dimostrerebbero che i T linfociti sono inaspettatamente implicati nell'apprendimento spaziale, nella memoria, nel comportamento emotivo e nella risposta allo stress. Studiando i topi con immunodeficienza combinata grave, è stato osservato che i topi RAG-knockout oltre alla linfopenia presentavano una sorta di perdita di memoria sociale, in quanto risultavano incapaci di riconoscere i propri simili, con pesanti ripercussioni sul comportamento e scarsa risposta allo stress. Straordinario è il fatto che reintegrando il patrimonio immunologico con T linfociti di topi immunocompetenti, veniva riattivata la memoria sociale e lo stesso risultato si otteneva iniettando intracranialmente IFN gamma<sup>34</sup>. Analogamente, topi con immunodeficienza da difetto di espressione degli antigeni HLA di classe II – che pertanto non riescono a produrre linfociti CD4 positivi, quindi T helper – dimostravano di non avere memoria spaziale e capacità di apprendimento quando sottoposti al test di Morris-Water-Maze (MWM), un test comportamentale usato per valutare l'apprendimento e la memoria spaziale<sup>35</sup>.

Si è speculato che i linfociti T helper CD4 + vengano selezionati per popolare gli spazi meningei e, una volta reclutati, stimolino – attraverso la produzione di IL-4 – macrofagi e microglia ad assumere il fenotipo M2 (antinfiammatorio) e nel contempo gli astrociti a produrre fattore neurotrofico cerebrale, favorendo lo sviluppo dell'apprendimento spaziale e della memoria<sup>33,36</sup>.

#### Linfociti B:

le cellule B abbondano nel SNC neonatale e diminuiscono in numero con l'avanzare dell'età. Si ipotizza che vengano reclutate nello spazio meningeo e nel ventricolo laterale in risposta al CXCL13 secreto dal plesso coroidale; in gran parte presentano fenotipo B-1a<sup>36</sup>. Le cellule B-1a secernono anticorpi naturali IgM che promuovono la proliferazione e la maturazione delle cellule progenitrici della oligodendroglia (OPCs: *Oligodendrocyte Progenitor Cells*) che esprimono il recettore per l'Fc delle IgM (Fc $\alpha$ / $\mu$ R), contribuendo così al mantenimento dell'omeostasi tissutale<sup>33</sup>.

Quando infatti si depletano le cellule B-1a in modelli murini, si osserva la riduzione consensuale del numero di oligodendrociti con conseguente riduzione degli assoni mielinizzati nel SNC neonatale e del numero di macrofagi della microglia nella zona sub ventricolare<sup>36</sup>.

#### MHC di classe I

L'espressione delle molecole di istocompatibilità di classe I (MHCI), fondamentali per la presentazione/riconoscimento dell'antigene, è stata evidenziata già nei primi giorni di vita sui neuroni a livello assonale, dendritico e sinaptico e nelle cellule gliali. Queste molecole sembrano essere coinvolte nella plasticità del sistema visivo, nella regolazione della plasticità sinaptica e dell'apprendimento motorio a livello cerebellare, ma ne sono ancora ignoti i meccanismi. Se svolgano funzioni prettamente immunologiche, ovvero se realmente presentino l'antigene ed eventualmente quali antigeni, rimane tutt'ora oscuro<sup>33</sup>.

### Il complemento

I fattori del complemento vengono prodotti dai neuroni e dalle cellule gliali, in particolare da microglia e astrociti, fin dalla nascita e contestualmente sono espressi nella microglia residente i recettori per il CR3 e CR5 del complemento (CD11b/CD18, Mac-1 e integrina  $\alpha M\beta 2$ ). Le proteine del complemento sono coinvolte nel raffinamento sinaptico delle proiezioni delle cellule gangliari retiniche (RGC), nella neurogenesi, nella migrazione e nella sopravvivenza neuronale durante lo sviluppo e l'età adulta. Tuttavia poco/nulla si sa sui meccanismi, sui segnali che attivano/controllano la cascata enzimatica e sulle molecole critiche che potrebbero costituire bersagli farmacologici nei deficit dello sviluppo neurale e nelle patologie neurodegenerative<sup>36,37</sup>.

### Microglia

La microglia, ovvero le cellule dell'immunità innata residenti del SNC, contribuisce virtualmente a tutte le fasi dello sviluppo cerebrale, dalla angiogenesi alla proliferazione, migrazione e morte cellulare programmata di neuroni e cellule gliali; dalla formazione e mielinizzazione di sinapsi alla creazione di nuovi circuiti neuronali<sup>38</sup>. In particolare giocherebbe un ruolo fondamentale nel "pruning", un sistema di sfoltimento sinaptico che esita nella sopravvivenza delle sinapsi che vengono utilizzate con frequenza ed efficienza. In pratica i fagociti della microglia fagocitano le sinapsi inutilizzate o difettose.

In conclusione e in estrema sintesi, si può affermare che praticamente tutte le componenti del sistema immunitario, sia cellulari che solubili sono state dimostrate essere presenti nel SNC in via di sviluppo, comprese le cellule natural killer (NK)<sup>39</sup>, tutte le citochine e chemochine e i TLRs<sup>33</sup> e che sono più o meno attivamente coinvolte nella funzione cerebrale. Nella misura in cui il SI influenza o modula direttamente i processi di sviluppo neurologico in un SN altamente plastico come quello del feto/neonato/bambino, è facilmente immaginabile come una disfunzione del SI possa costituire un potenziale innesco di condizioni patologiche cognitivo-comportamentali e neurologiche dell'età evolutiva e come queste si possano manifestare in modo clinicamente evidente anche in età adulta<sup>33</sup>. Ovviamente l'estrinsecazione clinica potrà essere diversa in funzione del background genetico e dei fattori epigenetici individuali<sup>40</sup>.

### Box riassuntivo

Tutte le componenti del SI hanno ruoli specifici nello sviluppo del SN.

Le cellule B promuovono l'oligodendrogenesi, le cellule T modulano la plasticità neuronale dei neuroni inibitori, la microglia regola le sinapsi, la sopravvivenza neuronale e lo sviluppo neurovascolare cerebrale.

I linfociti T helper sono implicati nell'apprendimento e nella memoria spaziale.

Alterazioni funzionali o numeriche del SI potrebbero influenzare il neuro sviluppo ed essere il potenziale innesco di alterazioni comportamentali e neurologiche dell'età evolutiva.

Un sistema immunitario competente e ben regolato è necessario per una corretta funzione cerebrale.

## 3. È possibile sistematizzare le complicanze neurologiche delle immunodeficienze?

Come si è visto, la complessità e le ancora limitate conoscenze sulla interconnessione dei due sistemi, immune e nervoso, rendono estremamente difficile legare con un rapporto di causa-effetto le complicanze o le comorbidità neurologiche e psichiatriche ai singoli quadri di immunodeficienza primitiva (IDP). Tuttavia conoscerle e/o prevederle può aiutare il Pediatra nella gestione di questi pazienti complessi o può allertarlo al sospetto diagnostico di immunodeficienza a fronte di manifestazioni neurologiche anche modeste. Per questo si è pensato di sistematizzare, per quanto possibile, i sintomi o le malattie neuro-psichiatriche più frequentemente riscontrate in alcune IDP.

Le immunodeficienze primitive (IDP) costituiscono un eterogeneo gruppo di malattie, caratterizzate da deficit quantitativi e/o qualitativi del sistema immunitario<sup>1</sup>. Il numero di IDP riconosciuto è aumentato considerevolmente nel corso degli ultimi 30 anni, parallelamente all'aumento delle nostre conoscenze sulle molteplici funzioni del sistema immune e sui sofisticati meccanismi di regolazione. Grazie allo studio molecolare dei fenotipi clinici già noti e alla caratterizzazione di nuovi, ad oggi conosciamo le basi molecolari di oltre 350 IDP<sup>41</sup>. I difetti genetici individuati comportano alterazioni dello sviluppo o della funzione del sistema immunitario o ancora della regolazione della risposta/infiammazione, ma i tentativi di darne una classificazione basata sul genotipo o sul fenotipo sono falliti in quanto la stessa mutazione genica può dare quadri clinici differenti e difetti genetici diversi possono dare lo stesso quadro clinico<sup>1</sup>. Ancora oggi dunque la miglior classificazione delle IDP è rimasta quella su base funzionale, con un'ulteriore sotto stratificazione sulla base dei fenotipi immunologici, genetici o clinici. Per adeguarla alle via via emerse nuove acquisizioni sulla patogenesi della malattia e sulle componenti molecolari e cellulari coinvolte viene continuamente aggiornata e rivista, in genere ogni due anni<sup>(42 p. 41)</sup>.

Tuttavia la sua complessità può essere disorientante e rendere difficoltosa la ricerca di correlati clinici, soprattutto per il medico non immunologo, dando almeno in parte ragione della difficoltà di diagnosticare – e quindi del ritardo di diagnosi – che caratterizza molte IDP. A questo va aggiunto che nonostante i progressi delle tecniche diagnostiche e della conoscenza delle basi genetiche, sono ancora relativamente poche le PID identificabili alla nascita mediante screening neonatale.

Per superare le difficoltà di consultazione, potrebbe essere di grande utilità disporre di classificazioni sistematiche basate sulle manifestazioni cliniche o d'organo/apparato delle IDP che potrebbero guidare il pediatra non immunologo e portarlo, attraverso il sintomo, alla diagnosi o al sospetto diagnostico precoce. Questo sarebbe un vantaggio non irrilevante in quanto le IDP pur essendo singolarmente malattie rare, globalmente sono relativamente frequenti. I registri nazionali e il Jeffrey Modell Network stimano che nel mondo siano all'incirca sei milioni i pazienti affetti da IDP e in particolare in Europa la stima si attesta intorno ai 638.000 casi, con una prevalenza di 1/1.200 persone<sup>43,44</sup>.

Nell'ambito delle PID, il coinvolgimento del sistema nervoso centrale – e periferico – è relativamente frequente e responsabile di sintomi quanto mai eterogenei, ad esordio precoce o tardivo, più o meno sfumati, ma tutti con pesanti interferenze su decorso e prognosi della malattia e con significativo impatto su qualità e prospettiva di vita dei pazienti<sup>45-47</sup>.

È stata perciò elaborata la Tabella II, che seppur grossolanamente, dovrebbe orientare il pediatra dal sintomo neurologico-psichiatrico-comportamentale alla/e immunodeficienza/e. Per facilitare il compito di consultazione e reperire informazioni dettagliate sulla caratterizzazione clinica e immunologica della PID, si è fatto riferimento alla attuale classificazione IUIS (*International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity*<sup>42</sup>: che pur nella sua complessità ha il pregio di raggruppare le PID a seconda del difetto funzionale e secondariamente genetico, che ne sta alla base. Il numero tra parentesi in Tabella fa riferimento al raggruppamento classificativo che di seguito si ricorda:

- I. Immunodeficienze dell'immunità cellulare e umorale
- II. Immunodeficienze associate a sindromi
- III. Immunodeficienze principalmente anticorpali
- IV. Malattie da immunodisregolazione
- V. Difetti congeniti della fagocitosi: numerici, funzionali o entrambi
- VI. Difetti dell'immunità innata
- VII. Difetti autoinfiammatori
- VIII. Deficit di complemento
- IX. Fenocopie di immunodeficienze

#### Immunodeficienze dell'immunità cellulare e umorale

Le immunodeficienze combinate sono caratterizzate da difetti sia dell'immunità umorale che cellulare e vengono sottoclassificate per gravità in SCID (*Severe Combined Immuno Deficiency*, le più gravi) e CID (*Combined Immuno Deficiency*, meno gravi). Nelle SCID i gravi difetti quantitativi e/o funzionali dei linfociti T e B, con o senza difetto delle cellule NK, si manifestano con linfopenia che quindi rappresenta il miglior indicatore di sospetto di SCID. La linfopenia (in genere marcata) si associa alla assenza di risposta proliferativa a mitogeni in vitro e ad elevato rischio di infezioni da virus, batteri, funghi e germi opportunisti. L'esordio è molto precoce, nei primi giorni/mesi di vita con diarrea cronica, deficit di accrescimento, candidiasi muco cutanea e infezioni delle basse vie respiratorie. Le infezioni possono assumere caratteristiche granulomatose soprattutto a livello della cute e del polmone. Clinicamente sono evidenti distrofia, linfoadenopatia diffusa ed epatosplenomegalia. Il quadro clinico può rapidamente complicarsi con manifestazioni autoimmuni (soprattutto citopenia autoimmune) o degenerare in forme linfoproliferative. In alcune forme con specifico difetto genetico, sono evidenziabili displasia ectodermica, miopia congenita, verruche e/o grave allergia. La prognosi è invariabilmente infausta se non si interviene con trapianto di cellule staminali o con terapia genica. Difetti genetici che riducono, ma non abrogano, la differenziazione linfocitaria sono invece responsabili di CID caratterizzate da alterazioni meno gravi di numero e/o funzione dei linfociti circolanti

e da quadri clinici più tardivi e sfumati. Spesso questi difetti si ritrovano nel contesto di forme sindromiche più complesse<sup>1</sup>. Per l'esito rapidamente infausto delle SCID, le complicanze neurologiche vengono descritte principalmente nelle forme a insorgenza tardiva o nelle forme combinate meno gravi. Di seguito vengono descritte due forme la cui componente neurologica complessa è più frequente.

**Deficit di ADA:** Il deficit di adenosinadeaminasi è un raro disordine autosomico recessivo del metabolismo delle purine responsabile del 10-15% delle SCID<sup>48</sup> e caratterizzato da linfopenia, scarso accrescimento, infezioni opportunistiche, potenzialmente fatali. La carenza dell'enzima ADA causa l'accumulo sia extracellulare che intracellulare di metaboliti tossici dell'adenosina (deossadenosina e deossadenosina trifosfato) che non viene catabolizzata a adenina con compromissione della funzionalità e morte cellulare<sup>49</sup>. Si assiste perciò a una progressiva perdita di linfociti T, B e di cellule NK, con precoce (già nelle prime settimane di vita nei difetti totali) o tardiva (nei primi anni di vita nei difetti parziali responsabili delle forme late-onset) compromissione della immunità cellulare e umorale. L'accumulo dei metaboliti interessa tutti i tipi cellulari, dando conto delle alterazioni anche non immunologiche che caratterizzano il quadro clinico dei pazienti con ADA-SCID, dalle alterazioni scheletriche alle alterazioni della funzionalità polmonare, epatica e renale<sup>48,49</sup>. Con il successo delle terapie attuali (sostitutiva con PEG-ADA, trapianto e terapia genica) e l'aumento della sopravvivenza di questi pazienti, i problemi neurologici sono emersi come tratto quasi dominante della malattia perché le manifestazioni sono raramente presenti all'esordio della malattia e compaiono tardivamente, anche dopo anni e anche nei soggetti trattati con successo con terapia genica o trapianto. Sono descritte soprattutto anomalie cognitive, comportamentali e neurologiche, in particolare ritardo mentale, iperattività, deficit di attenzione, comportamento aggressivo e problemi sociali, tanto più gravi quanto peggiore è la capacità mentale, oltre che alterazioni degenerative<sup>50,51</sup>. In uno studio retrospettivo<sup>50</sup> su 21 pazienti ADA-SCID – in trattamento o meno con PEG-ADA – la risonanza magnetica cerebrale ha evidenziato leucoencefalopatia, dilatazione dei ventricoli e degli spazi subaracnoidali in tutti i gruppi di pazienti indipendentemente dal trattamento (Tab. II). Inizialmente la causa di queste lesioni/manifestazioni venne attribuita al regime terapeutico, all'isolamento da trapianto e alle limitazioni ambientali dettate dalla immunodeficienza<sup>52,53</sup>, ma in seguito Rogers et al. valutarono le capacità cognitive dei bambini con SCID, comparandole tra gruppi di malattia e osservarono che tutti i pazienti con SCID raggiungevano punteggi di QI inferiori alla media – e questo poteva essere compatibile con le cause ambientali –, ma quelli con ADA-SCID ottenevano i risultati significativamente peggiori suggerendo l'effetto additivo di altre cause<sup>54</sup>. Attualmente l'etiologia è ancora controversa: alcuni ipotizzano una tossicità diretta da accumulo di ADA che nel SNC ha azione neuromodulatoria, influenzando la trasmissione sinaptica e integrando diversi pathways di segnalazione<sup>54</sup>. Altri ricercatori sostengono invece che le manifestazioni neurologiche siano effetto di accumulo dei metaboliti tossici, come sembrerebbe accreditato dalla dimostrazione di una signifi-

**TABELLA II.** Principali manifestazioni neurologiche delle IDP (adattata e integrata da Picard et al., 2018 <sup>41</sup>, Bou-sfiha et al., 2018 <sup>42</sup>).

Manifestazioni neurologiche	Principali immunodeficienze primitive
Atassia	Atassia-telangectasia (II) Atassia-telangectasia-like disorder (II) Aciduria mevalonica (II) Discheratosi congenita X-linked (II) Disordine congenito della glicosilazione (III) Linfocitopenia emofagocitica familiare (IV) PNP-SCID* (I) ICF (II) Sindrome Iper-IgE (II) Sindrome da Iper-IgD (VII) Sindrome di Griscelli tipo 2 (IV) Sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 (IV) Sindrome di Roifman (II) Sindrome di Chediak-Higashi (IV) XLP-1 (IV)
Disturbi psichiatrici e del comportamento Deficit di attenzione/ iperattività, fobie, ansia, isolamento sociale, disordini dello spettro autistico, disordine bipolare, schizophrenia	CVID (III) Sindrome di DiGeorge (II) Neutropenia congenita grave (V) ADA- SCID (I) LAD-2 (V) Displasia immuno-ossea di Schimke (II) PNP-SCID (I) Sindrome di Nijmegen (II) Sindrome di Shwachman-Diamond (V)
Epilessia	CVID (III) Aciduria mevalonica (II) ADA- SCID (I) LAD-2 (V) Discheratosi congenita X-linked (II) Disordini congenito della glicosilazione (III) Displasia immuno-ossea di Schimke (II) FHL (IV) Neutropenia congenita severa (V) Purnina nucleoside fosforilasi (PNPasi) SCID (I) Sindrome CINCA (VII) Sindrome da instabilità centromerica, immunodeficienza e dismorfismi (ICF) (II) Sindromi da Iper-IgE (II) Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (VII) Sindrome di Chediak-Higashi (IV) Sindrome di DiGeorge (II) Sindrome di Griscelli tipo 2 (IV) Sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 (IV) Sindrome di Roifman (II) Sindrome di Vici (II) Sindrome linfoproliferativa X-linked tipo 1 (IV)
Ipotonia	Aciduria mevalonica (II) CID da disfunzione del canale del Ca <sup>2+</sup> (CRAC) Disordine congenito della glicosilazione (III) Sindrome da instabilità centromerica, immunodeficienza e dismorfismi (ICF) (II) Sindrome di Griscelli syndrome tipo 2 (IV) Sindrome di Vici (II)



Tabella II. (continua)

Manifestazioni neurologiche	Principali immunodeficienze primitive
Malformazioni del SNC (difetti del tubo neurale, difetti migrazione, riduzione volumetrica sostanza grigia/bianca, malformazioni del corpo calloso etc..)	Disordine congenito della glicosilazione (III) Sindrome da instabilità centromerica, immunodeficienza e dismorfismi (ICF) (II) Sindrome da rotture cromosomiche tipo Nijmegen (II) Sindrome di DiGeorge (II) Sindrome di Shwachman-Diamond (V) Sindrome di VICI (II)
Microcefalia	Aciduria mevalonica (II) Deficit di adesione leucocitaria tipo-II (LAD-2) (V) Deficit di Cernunnos (I) Deficit di DNA ligasi IV (I) Discheratosi congenita X-linked (II) Disordini congeniti della glicosilazione (III) Sindrome di Nijmegen (II) Sindrome di Aicardi-Goutieres tipo 1 (VII) Sindrome di Riddle (II) Sindrome di Vici (II)
Movimenti involontari (tremore, corea, distonia, etc)	Atassia-telangectasia (II) Atassia-telangectasia-like disorder (II) PNP- SCID (I) Sindrome di Aicardi-Goutieres tipo 1 (VII) Sindrome di Chediak-Higashi (IV) Sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 (IV)
Neuropatia centrale /periferica	Atassia-telangectasia (II) Atassia-telangectasia-like disorder (II) Disordine congenito della glicosilazione (III) Displasia immuno-ossea di Schimke (II) FHL (IV) Sindrome CINCA (VII) Sindrome da iper-IgE (II) Sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 (IV) Sindrome di Blau (VII) Sindrome di Chediak-Higashi (IV) Sindrome di Griscelli tipo 2 (IV) XLP tipo 1 (IV)
Ritardo dello sviluppo neurocognitivo	Aciduria mevalonica (II) ADA-SCID (I) LAD-2 (V) Deficit di Cernunnos (I) Deficit di DNA ligasi IV (I) Deficit di $\beta$ -Actina (V) Discheratosi congenita X-linked (II) Disordini congeniti della glicosilazione (III) Displasia immuno-ossea di Schimke (II) CVID (III) Neutropenia congenita grave (V) Purnina nucleoside fosforilasi (PNPasi) SCID (I) Sindrome CINCA (VII) Sindrome da instabilità centromerica, immunodeficienza e dismorfismi (ICF) (II) Sindromi da Iper-IgE (II) Sindrome da iper IgD (VII) Sindrome da rotture cromosomiche tipo Nijmegen (II) Sindrome di Aicardi-Goutieres tipo 1 (VII)

Tabella II. (continua)

Manifestazioni neurologiche	Principali immunodeficienze primitive
Ritardo dello sviluppo neurocognitivo	Sindrome di Chediak-Higashi (IV) Sindrome di DiGeorge (II) Sindrome di Griscelli tipo 2 (IV) Sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 (IV) Sindrome di Riddle (II) Sindrome di Roifman (II) Sindrome di Shwachman-Diamond (V) Sindrome di Vici (II)
Ritardo nello sviluppo del linguaggio	Deficit di ADA (I) Disordine congenito della glicosilazione (III) Neutropenia congenita severa (V) Purina nucleoside fosforilasi (PNPasi) SCID (I) Sindrome da instabilità centromerica, immunodeficienza e dismorfismi (ICF) (II) Sindromi da Iper-IgE (II) Sindrome di DiGeorge (II) Sindrome di Roifman (II)
Sordità neurosensoriale	Deficit di ADA (I) Deficit di TNFRSF11A (VI) Deficit di CLCN7 (VI) Deficit di OSTM1 (VI) Disordine congenito della glicosilazione (III) Neutropenia congenita severa (V) Purina nucleoside fosforilasi (PNPasi) SCID (I) Sindrome CINCA (VII) Sindrome da Iper-IgE (II) Sindrome di Blau (VII)
Stroke	Deficit di DOCK8 (I) Disordini congeniti della glicosilazione (III) Displasia immune-ossea di Schimke (II) Sindrome CINCA (VII) Sindrome di Blau (VII) Sindrome da Iper-IgE (II)

ADA-SCID: immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosin deaminasi; CVID: immunodeficienza comune variabile; FHL: linfoistocitosi emofagocitica familiare; ICF: *Immunodeficiency, Centromeric instability and Facial dysmorphism*; LAD2: Deficit di proteine di adesione tipo 2; PNP-SCID: immunodeficienza combinata grave da deficit di purina nucleoside fosforilasi; XLP-1: Sindrome linfoproliferativa X-linked di tipo 1

cativa correlazione inversa tra i livelli di dATP alla diagnosi e il QI totale<sup>55</sup>; tanto più alti (e tossici) i metaboliti nelle prime età della vita (alla diagnosi) tanto peggiore il danno cerebrale. Inoltre con crescente frequenza vengono segnalati danni neurosensoriali e sordità. I report di due coorti di pazienti seguiti in due grandi centri trapiantologici, a Londra e a Ulm, danno risultati pressochè sovrapponibili. In un periodo di follow up medio di 12 anni, i bambini ADA-SCID trapiantati con successo, presentavano la comparsa nel tempo di sordità neurosensoriale, ritardo mentale e disturbi motori nel 50-58% dei casi<sup>56</sup> (p. 55) per cui sembrerebbe che neppure la correzione immunologica sia in grado di bloccare l'evoluzione neurologica della malattia. Ma l'inefficacia potrebbe essere dovuta al ritardo nell'inizio della terapia sostitutiva o molecolare, come sembrerebbe emergere da studi di modelli ani-

mali. Xu et al. hanno recentemente segnalato che la terapia sostitutiva può migliorare significativamente la sordità. Topini ADA-SCID con sordità, dopo terapia con PEG-ADA mostravano un recupero non solo immunologico, ma anche neurosensoriale, a patto che fosse iniziata nei primissimi giorni di vita. La stessa terapia instaurata più tardivamente non sortiva alcun effetto<sup>57</sup>. Se è vero che elevati livelli di dATP possono essere neurotossici sia nell'embrione che nel feto e nel neonato – e quindi le possibili lesioni non si possono prevenire adeguatamente – si può in ogni caso sperare che riducendo il ritardo di diagnosi – che grava soprattutto sulle forme late onset – e instaurando una precoce terapia sostitutiva questi danni possano essere limitati e addirittura evitati. Anche alla luce di questi dati i diviene straordinariamente rilevante la diagnosi precoce, meglio ancora lo screening neonatale.

**Deficit di Dock8:** delezioni o mutazioni puntiformi di DOCK8 sottendono una delle forme di sindrome da iper IgE autosomica recessiva (AR-HIES) caratterizzata dal difetto combinato dell'immunità umorale e cellulare. Il gene DOCK8 (*Dedicator of Cytokines 8*) codifica per una proteina che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del citoscheletro e controlla perciò la corretta migrazione delle cellule dendritiche e dei fagociti, con diminuzione dei T linfociti e scarsa produzione di IFN gamma. Caratteristico è l'aumento dei livelli sierici di IgE<sup>58,59</sup>.

Il quadro clinico è condizionato dalla abnorme suscettibilità alle infezioni virali e allo sviluppo di tumori: più della metà dei pazienti presenta infezioni ricorrenti e gravi da Herpes virus compresi HSV, VZV, CMV e EBV; più di un terzo presenta infezioni gravi e ricorrenti da Mollusco contagioso e da HPV<sup>58-61</sup>. Le infezioni sono localizzate soprattutto a livello delle vie aeree (polmoniti e sinusiti) e a livello della cute, spesso nel contesto di un quadro di grave dermatite atopica complicata da colonizzazione da *Staphylococcus aureus* e allergia a trofoallergeni ed inalanti<sup>60</sup>.

Patologie psichiatriche e disturbi del comportamento sono segnalati con una certa frequenza: disabilità intellettive, ritardo nello sviluppo neuro cognitivo, disturbi dello spettro autistico, comportamento aggressivo, spesso associati a dimorfismo facciale. La frequenza di queste complicanze non è nota: un recente studio retrospettivo su una corte di 82 pazienti affetti da deficit di DOCK8 di età 6 mesi-45 anni, riporta che di questi, 20 presentavano coinvolgimento del SNC (vasculiti, meningiti, encefaliti virali e encefalopatie, ascessi cerebrali, stroke, emiparesi e diplegia, linfomi)<sup>61</sup>. Queste manifestazioni sono forse imputabili al fatto che il gene viene espresso anche a livello del SNC, principalmente nel nucleo caudato, dove appare regolare la formazione di sinapsi e la trasduzione del segnale, risultando fondamentale per il corretto funzionamento cognitivo<sup>62</sup>. Peraltro microdelezioni e riarrangiamenti a carico del gene DOCK8, sono state riportate anche in pazienti con sintomi esclusivamente psichiatrici<sup>62-64</sup>.

### Immunodeficienze umorali

Le immunodeficienze umorali sono le più frequenti immunodeficienze primitive. Nell'ambito dell'ampio spettro di difetti umorali, le forme più impegnative ovvero la XLA e la CVID sottendono la abnorme suscettibilità alle infezioni batteriche che tendono a ricorrere soprattutto a carico delle vie aeree e del tratto gastrointestinale. I pazienti in genere non presentano infezioni gravi fino al secondo semestre di vita, quando le IgG acquisite per via transplacentare dalla madre vengono perse e i livelli di immunoglobuline sieriche scendono sotto livelli protettivi. Tuttavia, nelle forme ad esordio più tardivo, i quadri immunologici possono essere eterogenei ed accompagnarsi ad autoimmunità. La maggior parte dei pazienti con carenza anticorpale può condurre una vita normale se protetta con terapia sostitutiva con Immunoglobuline e pronta aggressione antibiotica degli episodi infettivi, soprattutto a carico delle vie respiratorie. Ritardi nella diagnosi e inadeguata gestione possono causare lesioni polmonari permanenti, come bronchiectasie e fibrosi polmonare. Molte manifestazioni neurologi-

che delle IDP umorali hanno patogenesi infettiva, autoimmune e autoinfiammatoria, tuttavia nella maggior parte dei casi il nesso immunodeficienza umorale-coinvolgimento neurologico non è stato chiarito<sup>1</sup>. Qui di seguito la descrizione delle due forme di più frequente osservazione.

### Agammaglobulinemia X-recessiva o XLA

L'agammaglobulinemia legata all'X o XLA è sostenuta da mutazioni del gene Btk che codifica per una proteina citoplasmatica che guida la maturazione delle cellule B<sup>65</sup>. La mutazione causa l'arresto della differenziazione nella fase pre-B a livello midollare, per cui vengono a mancare linfociti B maturi e le immunoglobuline sieriche di tutti gli isotipi immunoglobulinici<sup>66</sup>. Numero e funzione dei T linfociti sono conservati. Dal momento che non si formano – o sono ipoplasici – i centri germinativi nel tessuto linfatico, linfonodi e tonsille sono fortemente ipoplasici e questo segno clinico è molto indicativo e va valorizzato in diagnosi differenziale con le altre ipogammaglobulinemie<sup>66</sup>. Il quadro clinico è dominato dalla abnorme suscettibilità alle infezioni, soprattutto da batteri capsulati (come *Streptococcus p.*, *Staphylococcus a.* e *Haemophilus i.*) oltre ad una ancor non ben spiegata suscettibilità agli enterovirus (ad es. Poliovirus, coxsackievirus, echovirus). L'esordio è in genere dopo i 6 mesi-anno di età e il registro italiano (IPInet) segnala una età media alla diagnosi di 2,5 anni<sup>67-70</sup>.

I sintomi neurologici che classicamente caratterizzano la XLA erano legati soprattutto alle encefaliti da Echovirus, con infiammazione cronica, progressiva atrofia cerebrale, perdita delle funzioni cognitive e cambiamenti comportamentali che portavano infine ad un esito fatale. Fortunatamente, il rischio è attualmente minimo e da quando sono state introdotte le IVIG che garantiscono una copertura ottimale, non sono più stati segnalati nuovi casi.

Altri sintomi neurologici o neurodegenerativi sono eccezionali e questo è davvero inatteso, dal momento che il gene BTK è ubiquitario e che la sua espressione a livello del sistema nervoso sembra importante per la differenziazione embriogenetica e per il normale sviluppo neuronale<sup>71</sup>.

**Immunodeficienza comune variabile (CVID):** L'immunodeficienza comune variabile (CVID) è relativamente frequente (1:25000) e caratterizzata da livelli sierici ridotti di immunoglobuline (soprattutto IgG, < 2SD rispetto ai valori normali per età) con numero normale o ridotto di linfociti B e difettiva risposta anticorpale<sup>72</sup>. Nella maggior parte dei casi la CVID è sporadica, tuttavia il 10-20% di casi pediatrici presenta familiarità e l'80% dei casi ad esordio in età adulta presenta ereditarietà autosomica dominante, ma le basi molecolari sono eterogenee e a tutt'oggi in gran parte sconosciute<sup>1</sup>.

Il quadro clinico è caratterizzato da infezioni recidivanti sino-polmonari, malattie granulomatose, aumento del rischio di tumori e malattie autoimmuni<sup>1,72</sup>. La maggior parte dei soggetti affetti da CVID ha un'età compresa tra i 20 ei 30 anni, ma la condizione può esordire ad ogni età, con picco di incidenza nell'infanzia e nelle prime due decadi di vita e un ritardo medio di 4-6 anni tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi<sup>1</sup>.

Le complicanze neurologiche sono poco documentate e aneddotiche<sup>73,74</sup>. Sono stati segnalati quadri estremamente

eterogenei e poco caratterizzanti: mielopatia, encefalopatia o encefalomielite, neuropatia periferica<sup>75-78</sup>, astrogliosi, lesioni cerebellari<sup>73</sup>, epilessia, granulomatosi e polineurite demielinizzante<sup>79-81</sup>. Il nesso causale è sfuggente e probabilmente giocano diversi fattori, dalla suscettibilità alle infezioni alla autoimmunità<sup>78</sup>. In letteratura sono stati segnalati infatti casi di “mielite” su base infiammatoria con un’età media alla diagnosi di 31 anni, debolezza motoria, parestesie, perdita sensoriale e ritenzione urinaria associati a disturbi neuroendocrini su base autoimmune (carenza di GH, diabete insipido e deficit isolato di ACTH) o su base carenziale, in particolare di vitamina E e B12 a loro volta secondarie all’enteropatia associata alla CVID. I pazienti con carenza di vitamina E presentano tremori, parestesie e instabilità con ampie variazioni di segnale nella sostanza bianca dei lobi frontali e parietali alla RMN. Curiosamente in questi pazienti il miglioramento dei sintomi dopo integrazione vitaminica è stato solo parziale, con persistenza delle alterazioni alla RMN. La carenza di vitamina B12 è invece secondaria al malassorbimento da anticorpi anti-cellule parietali. Inoltre sono stati riportati in letteratura disturbi dello spettro autistico, anomalie comportamentali, ritardo neurocognitivo<sup>72,73</sup>.

Le stesse IVIG sono state imputate di indurre la neuropatia, sulla base del fatto che tra gli effetti gli effetti collaterali delle IVIG siano segnalati anche sintomi neurologici: meningiti asettiche, cefalea e stroke. Sono stati perciò analizzati – in una analisi retrospettiva multicentrica – 12 pazienti con immunodeficienza ed encefalopatia progressiva di natura oscura, studiandone il possibile rapporto con le infusioni di IVIG. Pur non potendo escludere che nei preparati fossero presenti fattori in qualche modo causativi (virus sconosciuti?), gli autori concludevano che il ruolo delle IVIG poteva ragionevolmente essere escluso<sup>82</sup>.

### Immunodeficienze da immunodisregolazione

Tutti i difetti genetici che coinvolgono molecole con attività regolatoria dei diversi checkpoint infiammatori possano portare a una attivazione incontrollata dell’infiammazione anche in assenza di infezioni. Questa disregolazione si traduce in quadri clinici variabili, a seconda della molecola/tipo cellulare coinvolto, ma la febbre ne rappresenta invariabilmente il minimo comun denominatore<sup>1</sup>.

**Linfoistocitosi emofagocitica (HLH):** Linfoistocitosi emofagocitica familiare (FHL): prevale per frequenza tra le malattie da immunodisregolazione e comprende un gruppo di malattie potenzialmente letali geneticamente determinate (attualmente se ne conoscono 5 forme (FHL1-5) causate da una proliferazione incontrollata di istiociti e linfociti attivati che infiltrano numerosi organi e producono elevate quantità di citochine infiammatorie. La presentazione clinica iniziale della malattia è altamente variabile. Nella maggior parte dei pazienti è presente febbre alta che non risponde all’antibiototerapia, spesso ondulante, associata a pallore, vomito, calo ponderale, epatosplenomegalia pronunciata e progressiva, linfoadenopatia, ittero, edema, eruzioni cutanee non specifiche, pancitopenia, porpora e sanguinamento<sup>1,83,84</sup>.

Il coinvolgimento del sistema nervoso è molto frequente e vie-

ne segnalato nel 30-73% dei casi; in un recente studio monocentrico retrospettivo su 179 bambini cinesi affetti da HLH, 19 presentavano la forma familiare e di questi poco meno della metà (9 bambini) aveva presentato sintomi neurologici (convulsioni, irritabilità, sonnolenza, ipomiotonia, paralisi e coma) e 2/3 (13 bambini) e aveva alterazioni morfologiche documentate (riduzione del volume cerebrale, calcificazioni, dilatazione dei ventricoli ed edema)<sup>84</sup>.

I sintomi neurologici possono manifestarsi all’esordio anche in assenza delle altre manifestazioni cliniche ma più frequentemente compaiono in corso di progressione della malattia e comprendono disfagia, disartria, ipotonia o ipertonia, nistagmo, disturbi del visus, paralisi nervi cranici, meningismo, opistotono, convulsioni e coma. La risonanza magnetica cerebrale di alcuni pazienti mostra dilatazioni subdurali pericerebrali o diffuse, aree necrotiche cerebrali, ventricolomegalia, emorragia, coinvolgimento leptomeningeo e atrofia diffusa<sup>85</sup>. L’infiltrazione del SNC da parte di linfociti e macrofagi inizia tipicamente nelle meningi, procede con una diffusa infiltrazione della sostanza bianca seguita – se la infiammazione non è controllata rapidamente e persiste nel tempo – da necrosi multifocale, astrogliosi reattiva e leucomalacia<sup>86</sup>. Le manifestazioni neurologiche dipendono dalla sede ed estensione delle aree cerebrali coinvolte. È possibile che i reperti neuroradiologici precedono la comparsa dei sintomi. Pertanto, in considerazione del basso potenziale rigenerativo del tessuto nervoso, è importante richiedere il monitoraggio attento delle manifestazioni neurologiche in pazienti con FLH onde attuare tempestivamente un regime chemioterapico e immunosoppressivo appropriato così come è importante mantenere un alto livello di sospetto nei pazienti che presentano febbre, citopenia, splenomegalia di origine sconosciuta e insensibilità alla terapia convenzionale anche dopo la prima infanzia, in considerazione del fatto che il ritardo diagnostico di FHL3 può essere fatale o portare a sequele neurologiche irreversibili<sup>86-88</sup>.

### Difetti congeniti della fagocitosi

I granulociti neutrofili rappresentano un’importante difesa di prima linea contro i microrganismi invasori, rapidamente attivi nei siti di infezione e responsabili della fagocitosi. I difetti possono essere quantitativi o qualitativi (da difetto metabolico o di espressione recettoriale). I disordini ereditari quantitativi sono rappresentati dalla neutropenia congenita (costante, intermittente o periodica) che viene sotto classificata in base alla conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico in lieve ( $1,0-1,5 \times 10^9/l$ ), moderata ( $0,5-1,0 \times 10^9/l$ ) o grave ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ). I pazienti con neutropenia congenita presentano infezioni ricorrenti sostenute da batteri e funghi: cellulite, polmonite, sepsi, aftosi orale, parodontite o perdita dei denti. Può evolvere talvolta in una sindrome mielodisplastica (MDS) o in leucemia mieloide acuta (LMA). I disordini ereditari qualitativi dei neutrofili consistono in difetti funzionali di motilità e adesione, di fagocitosi o del burst respiratorio. La gestione dei pazienti affetti dipende dal tipo e dalla gravità della immunodeficienza<sup>1</sup>.

**Neutropenia congenita grave (SNC):** è causata da un arresto di maturazione della granulopoiesi nella fase promielociti-

ca che provoca una profonda neutropenia ( $< 0,2 \cdot 10^9/L$ ) evidente già nelle prime settimane di vita <sup>1,89</sup>. Il quadro clinico è caratterizzato da gravi infezioni batteriche recidivanti ascessi, onfalite, polmonite, otite, diarrea – e da ulcere orali e stomatite aftosa, che nel tempo causano iperplasia gengivale e perdita dei denti <sup>1,90</sup>. Sono stati identificate mutazioni a carico di diversi geni responsabili di malattia, ma la maggior parte dei pazienti con SCN hanno mutazioni nel gene ELA2 o del gene HAX1; quest'ultimo in particolare sottende la forma autosomica recessiva, nota anche come Sindrome di Kostmann <sup>1,91</sup>. Nei pazienti lungo sopravvivenza i disturbi neurologici tendono a comparire intorno alla seconda decade di vita con epilessia, encefalopatia, neuropatia periferica <sup>92</sup>. Deficit d'attenzione, comportamento aggressivo e ritardo dello sviluppo cognitivo e motorio possono rendersi via via manifesti già nella prima decade di vita e in alcuni casi possono portare a quadri particolarmente gravi di deficit mentale, soprattutto nei pazienti con mutazioni del gene HAX1 <sup>89,90,91,93</sup>. Questo gene codifica per una proteina che sembra influenzare la trasduzione del segnale, l'organizzazione del citoscheletro e la regolazione della apoptosi. In particolare HAX-1 proteggerebbe dall'apoptosi le cellule mieloidi e tenendo conto che la microglia è di origine mieloide, è possibile speculare che l'arresto maturativo riguardi anche queste cellule causando alterazione dello sviluppo del SNC e dei processi di apoptosi neuronale. Inoltre HAX-1 è ampiamente espresso in tutto il tessuto nervoso e la sua perdita funzionale può contribuire alla neuro-degenerazione con diversi meccanismi, in gran parte ancora da chiarire <sup>91</sup>.

**Malattia granulomatosa cronica (CGD):** rappresenta il più comune deficit ereditario della fagocitosi ed è caratterizzata da difetti della NADPH-ossidasi, il complesso enzimatico responsabile del burst respiratorio che porta alla generazione di anione superossido e altri radicali dell'ossigeno che contribuiscono al killing intracellulare di batteri e funghi <sup>1</sup>. Responsabile del difetto è la mutazione del gene CYBB, che sottende le forme di CGD legate alla X; mutazioni di altri geni codificanti per il NADH sono responsabili delle rare forme autosomico-recessive <sup>94</sup>. Il quadro clinico è dominato da infezioni profonde (ascessi, osteomieliti) e polmoniti sostenute da germi catalasi positivi (*Stafilococco a.*, *Pseudomonas*, *Klebsiella p.*, *Salmonella*, *Serratia m.*) e da funghi. Inoltre possono associarsi malattie infiammatorie intestinali e formazione di granulomi <sup>1</sup>.

I pazienti con CGD possono sviluppare numerose complicanze neurologiche, in genere secondarie a infezioni: sono stati descritti ascessi cerebrali, anche con aspetto simil tumorale, panencefaliti fungine, granulomi e meningiti da *Streptococco* e *Candida*. Più raramente sono state segnalate altre complicanze, come degenerazione della sostanza bianca, granulomatosi delle leptomeningi e infiltrazione cerebrale focale di macrofagi pigmentati e carichi di lipidi, ma non è chiaro se siano riconducibili alla malattia di base o se siano reperti occasionali <sup>94</sup>.

### Malattie autoinfiammatorie

I disturbi autoinfiammatori sono caratterizzati da infiammazione generalizzata ricorrente o continua, in cui non sono dimostrabili cause infettive o autoimmunitarie. Sono dovute a muta-

zioni mendeliane monogeniche o poligeniche che interessano l'inflammosoma e in genere le proteine della cascata infiammatoria. L'infiammazione si innesca così con grande facilità e con altrettanta difficoltà si spegne, coinvolgendo di fatto molti protagonisti dell'immunità innata e innescando una vera e propria tempesta citochinica e danni da infiammazione cronica. L'età di esordio varia a seconda della forma – riguarda anche l'età adulta nel 10% dei casi – e anche lo spettro clinico è piuttosto eterogeneo in quanto ogni organo è potenzialmente coinvolto dall'infiammazione <sup>1</sup>.

Nel corso degli episodi acuti, sono marcatamente elevati gli indici infiammatori e il numero dei GB; i sintomi più caratteristici sono la febbre persistente/ricorrente associata a malessere, rash cutanei, artrite/artralgia, dolore addominale e manifestazioni neurologiche <sup>1</sup>. I sintomi neurologici possono essere presenti come sintomi di accompagnamento, in conseguenza allo stato infiammatorio sistemico: la diffusa infiltrazione di macrofagi attivati delle strutture meninge, perivascolari e dei plessi coroidei causa ipertensione intracranica con conseguente idrocefalo, nausea, cefalea, vomito e convulsioni. Ma possono anche rappresentare sintomi d'esordio caratterizzanti che variano in base alle sedi neurologiche coinvolte e alle forme di malattia <sup>95</sup>.

Le malattie autoinfiammatorie vengono classicamente distinte in sottogruppi: febbri periodiche (FMF, HIDS, TRAPS), criopirinopatie (CINCA, MWS, FCAS), malattie granulomatosi (S. di Blau) e disordini piogenici (PAPA, DIRA, S. di Majeed). Tra le **febbri periodiche** merita una nota la Mevalonico aciduria, la forma più grave di Iper-IgD in cui l'attività enzimatica della Mevalonato chinasi non è solo ridotta, ma completamente assente. Il quadro clinico assume connotazioni prettamente neurologiche con ritardo mentale, ipotonia, atassia associate a miopatia, ipostaturalità e – ovviamente – febbre. Tra le **criopirinopatie**, CINCA e MWS sono anch'esse caratterizzate da quadri di sofferenza neurologica sin dall'esordio. Più grave nella CINCA, in cui dominano sordità neurosensoriale e progressiva atrofia cerebrale con ritardo mentale ad esordio neonatale, meno importante nella MWS in cui la sordità neurosensoriale può manifestarsi più tardivamente <sup>1</sup>.

In conclusione si può affermare che non solo i sintomi neurologici sono molto frequenti nelle forme autoinfiammatorie, ma anche che se compaiono in fase acuta febbrile costituiscono un importante campanello di allarme e necessitano di un intervento pronto e aggressivo con immunosoppressori <sup>95</sup>. Inoltre va sottolineato che la febbre ricorrente associata a sintomi specifici (in particolare la sordità) deve indurre il sospetto diagnostico ed essere rapidamente inquadrata, anche in considerazione delle attuali e promettenti prospettive terapeutiche con biologici.

### Immunodeficienze associate a sindromi

Proprio perché la condizione di immunodeficienza è associata a altri sintomi, nell'ambito di questo raggruppamento le manifestazioni neurologiche sono particolarmente frequenti, ma meritano di essere ricordate in dettaglio soprattutto la Atassia Teleangectasia e la Sindrome da Delezione 22q11, in cui l'aspetto neurologico è particolarmente rilevante.

**Atassia teleangectasia:** è la più “neurologica” delle immunodeficienze e probabilmente al già grave danno neurologico di base contribuisce in qualche misura anche la profonda e ingravescente condizione di immunodeficienza. È causata da mutazioni nel gene ATM che codifica per la chinasi ATM, principale regolatore della risposta alla rottura a doppio filamento di DNA (double stand break, DSB). Il gene è espresso ubiquitariamente ma i sintomi sono riferibili a difetti di espressione soprattutto a livello delle cellule di Purkinje del cervelletto e delle cellule cerebrali, delle cellule endoteliali della congiuntiva, della cute e, ovviamente dei linfociti. Trasmessa con modalità autosomica recessiva, presenta un quadro clinico caratterizzato da segni/sintomi cutanei, immunologici e neurologici, che compaiono progressivamente, con la crescita del bambino e non sono ravvisabili alla nascita. In genere la diagnosi viene sospettata quando il bambino incomincia a camminare con andatura atassica per atassia troncale. Lentamente e progressivamente compaiono movimenti involontari (coreoatetosi) e poco coordinati che rendono difficile eloquio e deglutizione (rischio ab ingestis) e in genere entro la seconda decade di vita i pazienti perdono completamente la capacità di deambulazione autonoma. Le teleangectasie compaiono più tardivamente, in tempi e gravità variabili, a livello di sclere, cute del viso e dei padiglioni auricolari. La condizione di immunodeficienza combinata si instaura lentamente e progressivamente con ipogammaglobulinemia (principalmente IgG2, IgA e IgE) e linfopenia con mancata risposta a una vasta gamma di antigeni. La immunodeficienza aumenta la suscettibilità alle infezioni sinopolmonari e allo sviluppo di neoplasie di natura linfoide in età infantile e di natura epiteliale in età adolescenziale/giovane adulto. Il decorso della malattia, proprio per la instabilità cromosomica, può venire accelerato dalla esposizione a radiazioni ionizzanti (radiografie, TAC, scintigrafie e radioterapia) e a farmaci radiomimetici<sup>96,97</sup>.

La degenerazione cortico-cerebellare che coinvolge soprattutto le cellule di Purkinje progressivamente compromette anche il sistema extrapiramidale, il midollo spinale, i gangli della base e il tronco encefalico. Nel complesso, il quadro è di una neuro degenerazione progressiva, marcata e inarrestabile, in cui tuttavia non è chiaro il ruolo dei singoli fattori e le informazioni al riguardo rimangono frammentarie. In modelli murini ad esempio, la mutazione in ATM causa la perdita da parte degli astrociti della capacità di secernere fattori neurotrofici e di interagire con il sistema vascolare con un importante contributo allo sviluppo di lesioni degenerative. Tuttavia ancora poco è conosciuto nell'uomo, soprattutto per quanto riguarda la variabilità di espressione e di progressione di malattia; si ipotizza che possano entrare in gioco geni regolatori o surrogati in grado di modulare l'espressione clinica e l'outcome della AT, rendendone ancor più difficile la comprensione della fisiopatologia<sup>98</sup>.

**Sindrome da Delezione 22q11:** la sindrome da delezione 22q11 (DS), o sindrome di Di George è sottesa da una microdelezione relativamente frequente, stimata in un caso su 3000-6000 nascite, che comporta la perdita di 1,5-3 milioni di paia di basi sul braccio lungo del cromosoma 22, una delle regioni strutturalmente più complesse del genoma. Nella forma pienamente espressa è caratterizzata dalla triade sintomato-

logica: immunodeficienza, anomalie cardiache e ipocalcemia da ipoparatiroidismo. A questi si possono associare anomalie palatali, malattia da reflusso gastroesofageo, agenesia renale, difetti del tubo neuronale, ploidattilia, anomalie della colonna vertebrale, del viso, dell'orecchio, del naso, delle palpebre o degli occhi variamente espresse e combinate. Anche da un punto di vista immunologico vi è una grande eterogeneità sia del fenotipo che della gravità dei difetti: valori e funzione dei linfociti T possono essere da normali a totalmente deficitari fino a configurare quadro sovrapponibile all'immunodeficienza combinata grave T-negativa (SCID) con ipoplasia o assenza del timo I pazienti affetti soffrono di infezioni opportunistiche e, come altri neonati con SCID, se non trattati possono precocemente andare incontro ad exitus. Le cellule B sono generalmente presenti con valori normali mentre le cellule NK presentano valori normali o alti<sup>99,100</sup>. Con l'incremento del follow up di questi pazienti sono andate via via emergendo come del tutto caratteristiche le complicanze neuropsichiatriche. Sono segnalati con grande frequenza sintomi neurologici come convulsioni e malattia di Parkinson ad esordio precoce, ma prevalgono di gran lunga i disturbi psichiatrici, presenti in circa il 60% dei pazienti. Il range di espressione è vasto, dalla disabilità intellettiva, disturbi dello spettro autistico, deficit di attenzione e iperattività o disturbi d'ansia fino alla schizofrenia e altre psicosi e si manifestano – paradossalmente – con maggior frequenza nei pazienti affetti da forme mild<sup>101</sup>.

Sebbene la patogenesi di questi danni neurologici sia ancora poco conosciuta, sono stati ben documentati sia una riduzione della sostanza grigia neuronale – soprattutto dell'ippocampo, con diminuzione delle connessioni sinaptiche – che alterazioni nel rilascio dei neurotrasmettitori. Alla luce delle acquisizioni sul ruolo giocato dal sistema immune nello sviluppo neuronale e sinaptico, si può ipotizzare che l'immunodeficienza della sindrome di Di George contribuisca in misura rilevante alla espressione di queste patologie psichiatriche, in aggiunta ovviamente al contributo ben più rilevante delle basi genetiche, tutt'ora oggetto di intensa ricerca, dal momento che la microdelezione è sede di geni certamente coinvolti nello sviluppo dei disturbi psichiatrici. Purtroppo ad oggi non abbiamo nessun marker di progressione o rischio di complicanze neurologiche<sup>101</sup>.

#### 4. Ci sono dati sulle relazioni tra sistema immunitario e sistema nervoso periferico?

Un breve cenno alle interazioni neuro immuni a livello del sistema nervoso periferico.

È noto che le risposte immunitarie sono influenzate anche dagli stimoli del sistema nervoso autonomo, sensoriale e motorio<sup>102</sup>. In particolare, le cellule immunitarie e le cellule neurali possono colocalizzare e interagire in siti anatomici discreti formando complesse piattaforme multicellulari, note come unità neuro-immunitarie (NICU)<sup>103,104</sup>. La complessità delle NICU riflette la diversità dei neuroni e dei tipi di cellule immunitarie che le formano e la molteplicità degli stimoli che ne modulano

il funzionamento. Le NICU rilevano e integrano più segnali ambientali e dell'ospite, mantenendo e vegliando la omeostasi fisiologica dei tessuti. Tuttavia rimane da chiarire come le NICU siano regolate dal SNC e viceversa e se risposte immunitarie alterate possano influenzare lo sviluppo, la funzione e il comportamento neuronale anche a livello periferico<sup>105</sup>.

Una delle sedi più studiate del cross talk neuro-immune a livello periferico è rappresentata dalle superfici di barriera, intestinali, respiratorie e cutanee. Queste aree ben si prestano allo studio, sia per l'accessibilità sia perché sono densamente popolate da neuroni e cellule immunitarie e sono costantemente sottoposte a stimoli molteplici<sup>102</sup>.

Il tratto gastrointestinale (GI) ad esempio nei suoi 5 metri di lunghezza e 32 metri quadrati di superficie epiteliale<sup>106</sup> ospita il 70-80% delle cellule immunologicamente attive<sup>107</sup>, oltre 100 milioni di neuroni<sup>108</sup> e fino a 100.000 terminazioni nervose estrinseche<sup>109</sup>, oltre a circa 40 trilioni di cellule microbiche costituenti il microbiota<sup>110-112</sup>. Alla nascita, con la colonizzazione del microbiota e i primi contatti con antigeni alimentari si attivano neuro e gliogenesi post-natali che sembrerebbero mantenersi per tutta la vita, come osservato in modelli murini<sup>104,105</sup>. L'alterazione della composizione del microbiota fisiologico (disbiosi) potrebbe perciò influenzare l'attività cognitiva e comportamentale, la risposta allo stress, l'ansia e la memoria<sup>113-115</sup>. Oltre alla celiachia, in cui il rapporto tra disbiosi e alterazioni dell'umore è stato più studiato, un numero crescente di disturbi neurocomportamentali e malattie neurodegenerative (ad esempio il morbo di Parkinson, disturbi dello spettro autistico, alcune forme di schizofrenia, il morbo di Alzheimer e la stessa depressione) viene segnalato associato ad alterazioni del microbiota e alla conseguente produzione di metaboliti e prodotti batterici tossici<sup>116</sup>.

Anche in modelli sperimentali il ruolo del microbiota sull'organizzazione del SNE è in qualche misura confermato: topi non colonizzati (GermFree-GF) presentano un ridotto numero di neuroni enterici e associati deficit della motilità, probabilmente conseguenti alla minor eccitabilità dei neuroni afferenti primari<sup>117-119</sup>. Inoltre, i topi GF in cui viene ricostituito il microbiota fisiologico normalizzano la densità delle cellule neuronali<sup>120,121</sup>. Sembrerebbe quindi che anche il microbiota intestinale possa contribuire direttamente o indirettamente alla neurogenesi, mielinizzazione, potatura sinaptica e funzione delle cellule gliali. In modelli animali, è stato osservato che le citochine prodotte in risposta ai microbi intestinali possono raggiungere il sistema nervoso centrale, influenzandone lo sviluppo e condizionando il comportamento<sup>104,105,120</sup>.

È ormai peraltro acquisito che la stimolazione batterica della colonizzazione intestinale è fondamentale per la completa maturazione del sistema immunitario, stimolando la formazione di centri germinativi nel tessuto linfatico sottomucoso e la produzione di immunoglobuline, soprattutto IgA<sup>122</sup>. Quello che invece è totalmente da dimostrare è che sia non già il microbiota in genere, ma determinate specie batteriche a condizionare lo sviluppo del sistema immune<sup>122</sup>. Questo è davvero difficile da documentare, tenendo conto di due considerazioni basilari: 1- il microambiente intestinale ha troppe variabili metaboliche, alimentari, geografiche per poter concludere che una variabile influenzi in misura prioritaria le altre e 2- la pressione selettiva

data dal buono o cattivo funzionamento del sistema immune (e non solo del neonato, ma soprattutto della mamma e della sua esperienza antigenica precedente) è il meccanismo base che favorisce lo sviluppo di determinate colonie batteriche su altre.

Analoga enfasi viene posta sul microbiota polmonare, seppur meno studiato.

Biesbroek et al.<sup>123</sup> hanno analizzato lo sviluppo del microbiota nel tratto respiratorio superiore e rinofaringeo in bambini seguiti longitudinalmente dalla nascita fino a 2 anni di vita dimostrandone un'ampia variabilità nel tempo. Tuttavia i risultati analitici dello studio suggeriscono che la colonizzazione precoce di alcuni particolari microrganismi potrebbe influenzare la suscettibilità alle infezioni polmonari. Al contrario, lo studio del microbiota in topi GF nelle prime settimane della vita ha dimostrato che la colonizzazione microbica del polmone non si associa a variazioni del sistema immunitario e il repertorio immune era sovrapponibile tra topi GF e topi normalmente colonizzati<sup>124</sup>. Pertanto, anche se l'osservazione di Biesbroek fosse confermata, l'influenza clinica del microbiota non sembrerebbe mediata dal sistema immunitario. In conclusione, il microbiota e il sistema immunitario si sviluppano e influenzano reciprocamente e o direttamente o indirettamente soprattutto a livello intestinale e contribuiscono entrambi alla modulazione nervosa periferica.

## Bibliografia

- 1 Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. Primary Immunodeficiency Disease. Definition, diagnosis and management. Second edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2017.
- 2 Spitzer MH, Gherardini PF, Fragiadakis GK, et al. Immunology. An interactive reference framework for modeling a dynamic immune system. *Science* 2015;349:1259-425.
- 3 Sattler S, Kennedy-Lydon T. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1003. s.l. Springer, 2017.
- 4 Galvão AM, Ferreira-Dias GM, Chelmonska-Soyta A, et al. Immune-endocrine cross-talk in reproductive biology and pathology. *Mediators Inflamm* 2014;856465.
- 5 Negishi Y, Takahashi H, Kuwabara Y, et al. Innate immune cells in reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:2025-36.
- 6 Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:495-507.
- 7 Varricchi G, Loffredo S, Galdiero MR, et al. Innate effector cells in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Curr Opin Immunol* 2018;53:152-60.
- 8 Rankin LC, Artis D. Beyond host defense: emerging functions. *Cell* 2018;173:554-67.
- 9 Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *J Intern Med* 2005;257:126-38.
- 10 Blalock JE. Relationships between neuroendocrine hormones and lymphokines. In: Pick E, ed. *Lymphokines*. Orlando, FL: Academic Press 1984, pp. 1-13.
- 11 Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989;69:1-32.
- 12 Oates EL, Allaway GP, Armstrong GR, et al. Human lymphocytes produce pro-opiomelanocortin gene-related transcripts. Effects of lymphotropic viruses. *J Biol Chem* 1988;263:10041-4.
- 13 Buzzetti R, McLoughlin L, Lavender PM, et al. Expression of pro-opiomelanocortin gene and quantification of adrenocorticotropic hormone-like immunoreactivity in human normal peripheral mononuclear cells and lymphoid and myeloid malignancies. *J Clin Invest* 1989;83:733-7.
- 14 Galin FS, LeBoeuf RD, Blalock JE. A lymphocyte mRNA encodes the adrenocorticotropic/b-lipotropin region of the pro-opiomelanocortin gene. *Prog Neuroendocr Immunol* 1990;3:205-8.
- 15 Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity* 2017;46:927-42.

- 16 Kipnis J. Immune system: the seventh sense. *J Exp Med* 2018;215:397-8.
- 17 Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, et al. Unexpected role of interferon- $\gamma$  in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature* 2016;535:425-9.
- 18 Erickson MA, Banks WA, Dantzer R. Neuroimmune axes of the blood-brain barriers and blood-brain interfaces: bases for physiological regulation, disease states, and pharmacological interventions. *Pharmacol Rev* 2018;70:278-14.
- 19 Danuta W. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol* 2006;172:38-58.
- 20 Kipnis J, Cohen H, Cardon M, et al. T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8180-5.
- 21 Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007;21:153-60.
- 22 Ziv Y, Ron N, Butovsky O, et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci* 2006;9:268-75.
- 23 Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Exp Med* 2010;207:1067-80.
- 24 Erny D, Prinz M, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol* 2017;18:385-92.
- 25 Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005;57:173-85.
- 26 Weiss N, Miller F, Cazaubon S, et al. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009;1788:842-57.
- 27 Shrestha R, Millington O, Brewer J, et al. Is central nervous system an immune-privileged site?. *Kathmandu Univ Med J* 2013;41:102-7.
- 28 Negi N, Das BK. CNS: not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ. *Int Rev Immunol* 2018;37:57-68.
- 29 Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523:337-41.
- 30 Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege. *Trends Immunol* 2015;36:569-77.
- 31 Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015;212:991-9.
- 32 Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest* 2012;122:1164-71.
- 33 Morimoto K, Nakajima K. Role of the immune system in the development of the central nervous system. *Front Neurosci* 2019;13:916.
- 34 Clark S.M, Vaughn CN, Soroka JA, et al. Neonatal adoptive transfer of lymphocytes rescues social behaviour during adolescence in immune-deficient mice. *Eur J Neurosci* 2018;47:968.
- 35 Radjavi A, Smirnov I, Kipnis J. Brain antigen-reactive CD4+ T cells are sufficient to support learning behavior in mice with limited T cell repertoire. *Brain Behav Immun* 2014;35:58-63.
- 36 Tanabe S, Yamashita T. The role of immune cells in brain development and neurodevelopmental diseases. *Int Immunol* 2018;30:437-44.
- 37 Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain. *Mol Immunol* 2011;48:1592-603.
- 38 Wu Y, Dissing-Olesen L, Macvicar D, et al. Microglia: dynamic mediators of synapse development and plasticity. *Trends Immunol* 2015;36:605-13.
- 39 Korin B, Ben-Shaanan TL, Schiller M, et al. High-dimensional, single-cell characterization of the brain's immune compartment. *Nat Neurosci* 2017;20:1300-9.
- 40 Gottfried C, Bambini JV. Insights into the relationship of the immune system with neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Neuroimmunomodulation* 2018;25:243-5.
- 41 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. *Clin Immunol* 2018;38:96-128.
- 42 Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38:129-43.
- 43 Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* 2013;33:1-7.
- 44 Modell V, Orange JS, Quinn J, et al. Global report on primary immunodeficiency: 2018 update from the Jeffery Modell Centrs Network on disease classification, regional trends, treatment modalities and physician reported outcomes. *Immunol Res* 2018;66:367-80.
- 45 Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, et al. Primary immunodeficiency diseases associated with neurological manifestation. *J Clin Immunol* 2012;32:1.
- 46 Aydin OF, Banu A. Neurological manifestation of primary immunodeficiency diseases. *Clin Pediatr* 2018;57:761-74.
- 47 Chavoshzadeh Z, Hashemitarai A, Darougar S. Neurological manifestation of primary immunodeficiencies. *Iran J Child Neurol* 2018;12:7-23.
- 48 Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:65.
- 49 Cagdas D, Gur Cetinkaya P, Karaatmaca B, et al. ADA deficiency: evaluation of the clinical and laboratory features and the outcome. *J Clin Immunol* 2018;38:484.
- 50 Sauer AV, Hernandez RJ, Fumagalli F, et al. Alterations in the brain adenosine metabolism cause behavioral and neurological impairment in ADA-deficient mice and patients. *Sci Rep* 2017;7:40136.
- 51 Rogers MH, L Rebekah, Fairbanks L, et al. Cognitive and behavioral abnormalities in adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2001;139:9-11.
- 52 Kramer JH, Crittenden MR, DeSantes K, et al. Cognitive and adaptive behavior 1 and 3 years following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:607-13.
- 53 Phipps S, Dunavant M, Srivastava DK, et al. Cognitive and academic functioning in survivors of pediatric bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2000;18:1004-11.
- 54 Whitmore KV, Gaspar HB. Adenosine deaminase deficiency – more than just an immunodeficiency. *Front Immunol* 2016;7:314.
- 55 Rogers MH, Lwin R, Fairbanks L, et al. Cognitive and behavioral abnormalities in adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2001;139:44-50.
- 56 Höning M, Albert MH, Schulz A, et al. Patients with adenosine deaminase deficiency surviving after hematopoietic stem cell transplantation are at high risk of CNS complications. *Blood* 2007;109:3595-602.
- 57 Xu X, Negandhi J, Min W, et al. Early enzyme replacement therapy improves hearing and immune defects in adenosine deaminase deficient-mice. *Frontiers Immunol* 2019;10:416.
- 58 Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1289-302.
- 59 Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009;361:2046-55.
- 60 Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol* 2017;181:75-82.
- 61 Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:402-12.
- 62 Krgovic D, Vokac NK, Zagorac A, et al. Rare structural variants in the DOCK8 gene identified in a cohort of 439 patients with neurodevelopmental disorders. *Sci Rep* 2018;8:9449.
- 63 Griggs BL, Ladd S, Saul RA, et al. Dedicator of cytokinesis 8 is disrupted in two patients with mental retardation and developmental disabilities. *Genomics* 2008;91:195-202.
- 64 Tassano E, Accogli A, Pavanello M, et al. Interstitial 9p24.3 deletion involving only DOCK8 and KANK1 genes in two patients with non-overlapping phenotypic traits. *Eur J Med Genet* 2016;59:20-5.
- 65 Lackey AE, Ahmad F. X-linked Agammaglobulinemia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2020.
- 66 El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): P phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J* 2019;12:100018.
- 67 Pac M, Bernatowska EA, Kierkuś J, et al. Gastrointestinal disorders next to respiratory infections as leading symptoms of X-linked agammaglobulinemia in children - 34-year experience of a single center. *Arch Med Sci* 2017;13:412-7.
- 68 Bazregari S, Azizi G, Tavakol, et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. *Cent Eur J Immunol* 2017;42:336-41.
- 69 Xu Y, Qing Q, Liu X, et al. Bruton's agammaglobulinemia in an adult male due to a novel mutation: a case report. *J Thorac Dis* 2016;8:E1207-E1212.
- 70 Sigmon JR, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. X-linked agammaglobulinemia diagnosed late in life: case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy* 2008;6:5.
- 71 Yang EJ, Yoon J-H, Chung KC. Bruton's tyrosine kinase phosphorylates cAMP-responsive element-binding protein at serine 133 during neuronal differentiation in immortalized hippocampal progenitor cells. *J Biological Chem* 2004;279:1827-37.
- 72 Pescador Ruschel MA, Vaqar S. Common variable immunodeficiency (CVID). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2020.

- <sup>73</sup> Nguyen T-U, Green A, Wilson MR, et al. Neurologic complications of common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2016;36:793-800.
- <sup>74</sup> Hermaszewski RA, Webster ADB. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31-42.
- <sup>75</sup> Kondo M, Fukao T, Teramoto T, et al. A common variable immunodeficient patient who developed acute disseminated encephalomyelitis followed by the Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16: 357-60.
- <sup>76</sup> Larne AJ, Webster ADB, Thomas DJ. Peripheral neuropathy associated with common variable immunodeficiency. *Eur J Neurol* 2000;7:573-5.
- <sup>77</sup> Rudge P, Webster ADB, Revesz T, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain* 1996;119:1-15.
- <sup>78</sup> Long CP, Suzuki H, Vitale K. Peripheral neuropathy due to common variable immunodeficiency: case report and narrative review. *Gerontol Geriatr Med* 2019; 5: 2333721419850644.
- <sup>79</sup> van de Ven A, Mader I, Wolff D, et al. Structural noninfectious manifestations of the central nervous system in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;S2213-2198(19)31026-8.
- <sup>80</sup> Najema CE, Springer J, Prayson R, et al. Intracranial granulomatous disease in common variable immunodeficiency: case series and review of the literature. *Sem Arthritis and Rheumatism* 2018;47:890-6.
- <sup>81</sup> Özdemir Ö, Okan MS, Kilic SS. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in common variable immunodeficiency. *Pediatric Neurology* 2012;46:260e262.
- <sup>82</sup> Ziegner UHM, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, et al. Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment. *Clin Immunol* 2002;102:19-24.
- <sup>83</sup> Giardino G, De Luca M, Cirillo, et al. Two brothers with atypical UNC13D-related hemophagocytic lymphohistiocytosis characterized by massive lung and brain involvement. *Front Immunol* 2017;8:1892.
- <sup>84</sup> Zhao YZ, Li ZG, Zhang L, et al. Central nervous system involvement in 179 Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chin Med J* 2018;131:1786-92.
- <sup>85</sup> Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012;78:1150-6.
- <sup>86</sup> Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol* 2014;50:233e237.
- <sup>87</sup> Zheng HY. Current treatment for central nervous system involvement in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chin Med J* 2018;131:1765-6.
- <sup>88</sup> Kim M-M, Yum M-S, Choi H-W, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol* 2012;47(4):273-80.
- <sup>89</sup> Munzer GRM, Carpentier Barthez MA, et al. Neurological findings and genetic alterations in patients with Kostmann syndrome and HAX1 mutations. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1041-8.
- <sup>90</sup> Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: Presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr* 2001;90:757-64.
- <sup>91</sup> Carlsson G, van't Hooft I, Melin M, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* 2008;264:388-400.
- <sup>92</sup> Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:362-8.
- <sup>93</sup> Lanciotti M, Indaco S, Bonanomi S, et al. Novel HAX1 gene mutations associated to neurodevelopment abnormalities in two Italian patients with severe congenital neutropenia. *Haematologica* 2010;95:168-9.
- <sup>94</sup> Song EK, Jaishankar GB, Saleh H, et al. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy* 2019:10.
- <sup>95</sup> Uccelli A, Gattorno M. Neurological manifestations in autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl. 110):S61-S67.
- <sup>96</sup> Ming JE, Stiehm ER, Graham JM. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *J Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:587-642.
- <sup>97</sup> Bitona S, Barzilaib A, Shiloha Y. The neurological phenotype of ataxia-telangiectasia: Solving a persistent puzzle. *DNA REPAIR* 2008;7:1028-38.
- <sup>98</sup> Chin Wai H, Herrup K. Individual cytokines modulate the neurological symptoms of atm deficiency in a region specific manner. *eNeuro* 2015;2,4.
- <sup>99</sup> Graham DE. Immunodeficiency in digeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. *Frontiers Immunol* 2013;4 322.
- <sup>100</sup> Kraus C, Vanicek T, Weidenauer A, et al. DiGeorge syndrome: relevance of psychiatric symptoms in undiagnosed adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 2018;30:283-7.
- <sup>101</sup> Jonas RK, Montojo CA, Bearden CE. The 22q11.2 deletion syndrome as a window into complex neuropsychiatric disorders over the lifespan. *Biol Psychiatry* 2014;75: 351-60.
- <sup>102</sup> ThyagaRajan S, Priyanka HP. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Ann Neurosci* 2012;19:40-6.
- <sup>103</sup> Godinho-Silva C, Cardoso F, Veiga-Fernandes H. Neuro-immune cell units: a new paradigm in physiology. *Annu Rev Immunol* 2019;37:19-46.
- <sup>104</sup> Veiga-Fernandes H, Pachnis V. Neuroimmune regulation during intestinal development and homeostasis. *Nat Immunol* 2017;18:116-22.
- <sup>105</sup> Veiga-Fernandes H, Mucida D. Neuro-immune interactions at barrier surfaces. *Cell* 2016;165:801-11.
- <sup>106</sup> Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract - revisited. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:681-9.
- <sup>107</sup> Kagnoff MF. Immunology of the digestive system. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven 1987.
- <sup>108</sup> Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, et al. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol* 2014;81:39-71.
- <sup>109</sup> Grundy D, Brookes S. Neural control of gastrointestinal function. *Biota Publishing* 2011. (Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to function).
- <sup>110</sup> Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220-30.
- <sup>111</sup> Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016;164:337-40.
- <sup>112</sup> Mazmanian SK, Yoo BB. The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity* 2017;46:910-26.
- <sup>113</sup> Janzon A, Goodrich JK, Koren O, et al. Interactions between the gut microbiome and mucosal immunoglobulins A, M, and G in the developing infant gut. *mSystems* 2019;4:e00612-19.
- <sup>114</sup> Berbers RM, Franken IA, Leavis HL. Immunoglobulin A and microbiota in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:563-70.
- <sup>115</sup> Lacorte E, Gervasi G, Bacigalupo I, et al. A systematic review of the microbiome in children with neurodevelopmental disorders. *Front Neurol* 2019;10:727.
- <sup>116</sup> Olofsson LE, Heiss CN. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol* 2019;31:e12684.
- <sup>117</sup> Abrams GD, Bishop JE. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967;126:301-4.
- <sup>118</sup> Gustafsson BE, Midtvedt T, Strandberg K. Effects of microbial contamination on the cecum enlargement of germfree rats. *Scand J Gastroenterol* 1970;5:309-14.
- <sup>119</sup> McVey Neufeld KA, Mao YK, Bienenstock J, et al. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse. *Neurogastroenterol Motil* 2012;25:183-e88.
- <sup>120</sup> Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, et al. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron* 2015;85:289-95.
- <sup>121</sup> Kashyap PC, Marcobal A, Ursell LK, et al. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. *Gastroenterology* 2013;144:967-77.
- <sup>122</sup> Rosado MM, Aranburu A, Scarsella M. Spleen development is modulated by neonatal gut microbiota. *Immunol Lett* 2018;199:1-15.
- <sup>123</sup> Biesbroek G, Tsvitvadze E, Sanders E, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1283-92.
- <sup>124</sup> Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, et al. Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in asthma. *Front Physiol* 2018;9:1168.

## Notizie dall'Italia

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

**Baldassarre Martire<sup>1</sup>, Chiara Azzari<sup>2</sup>, Raffaele Badolato<sup>3</sup>, Clementina Canessa<sup>2</sup>, Emilia Cirillo<sup>4</sup>, Vera Gallo<sup>4</sup>, Simona Graziani<sup>5</sup>, Tiziana Lorenzini<sup>3</sup>, Cinzia Milito<sup>6</sup>, Raffaella Panza<sup>7</sup>, Viviana Moschese<sup>5</sup>**  
*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

<sup>1</sup> UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Mons. Dimiccoli", Barletta Asl BT; <sup>2</sup> Unità di Immunologia Pediatrica, Ospedale "Anna Meyer" Università di Firenze; <sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione Pediatrica, Università Federico II, Napoli; <sup>5</sup> UOSD di Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; <sup>6</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare, Università Sapienza di Roma; <sup>7</sup> 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 comorbidità 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 assente<sup>1</sup>. 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 immunitario<sup>2</sup>. Secondo l'ultima classificazione dell'*Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency*<sup>3</sup> 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)<sup>4</sup>. Le infezioni ricorrenti, principalmente da batteri capsulati, quali lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*<sup>5</sup>, rappresentano la principale manifestazione clinica dei DAP<sup>4</sup> 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*<sup>6</sup>, nonché ad artriti settiche ed infezioni cutanee<sup>7,8</sup>.

La particolare suscettibilità dei pazienti con DAP alle infezioni respiratorie rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità<sup>9</sup>, 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)<sup>10</sup>.

Infine i pazienti affetti da difetto anticorpale possono sviluppare segni di dis-regolazione immune con aumentato rischio di autoimmunità, atopia, enteropatia<sup>4,11-13</sup> 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 trattamento<sup>14</sup>. 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<sup>15,16</sup>.

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., 2018<sup>17</sup>, mod.).

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

\* Può essere somministrato quando indicato: la risposta immunitaria può essere compromessa ed è incerto se dipenda solo dalla risposta umorale. <sup>o</sup> Non raccomandato: questi vaccini sono sicuri ma probabilmente inefficaci. <sup>#</sup> Può essere somministrato, la risposta a questi vaccini è probabilmente scarsa. <sup>§</sup> Generalmente controindicati ma potrebbero essere considerati in base alla funzione del sistema immunitario del paziente. <sup>^</sup> 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<sup>14,18-20</sup>. Altra variabile da tenere in considerazione è l'intervallo che intercorre tra la somministrazione delle gammaglobuline e la vaccinazione<sup>21</sup>.

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 privi 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 sani<sup>22</sup>. 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<sup>23,24</sup> e l'ACIP, al fine di armonizzare la somministrazione di questi vaccini, ha recentemente stabilito un intervallo  $\geq 8$  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*<sup>20</sup>. 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)<sup>15</sup>. Si è infatti evidenziato che i pazienti con ipogammaglobulinemia sono in grado di produrre una risposta specifica CD4-mediata dopo vaccinazione anti-influenzale<sup>25</sup>. 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<sup>14,15</sup>.

Come da indicazioni del *Morbidity and Mortality Weekly Report* del 2015<sup>26</sup>, 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 anticorpali<sup>27</sup>. 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 soggetti<sup>28</sup>. 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 dosi<sup>29</sup>.

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<sup>30,31</sup>. 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<sup>21,31</sup>. 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 DAP<sup>32</sup>. Di contro, nei pazienti con difetto selettivo di IgA e difetto delle sottoclassi IgG possono essere somministrati tutti i vaccini a virus vivo attenuato<sup>21</sup>. 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 CDC<sup>33</sup>. 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 XLA<sup>31</sup> e, anche se meno frequentemente, in alcuni pazienti affetti da ICV<sup>34</sup>. 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 sostitutiva<sup>35</sup>. 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 vaccinazione<sup>36</sup>. 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'ICV<sup>14</sup>.

A differenza della vaccinazione anti-influenzale inattivata, il vaccino anti-influenzale a virus vivo attenuato (LAIV) è controindicato nei pazienti con XLA e ICV<sup>37</sup> 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 ridotta<sup>31</sup>. 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 DAP<sup>37</sup>. 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 pazienti<sup>31</sup>.

La vaccinazione anti-Salmonella costituita dal ceppo Ty21a attenuato per uso orale è controindicata nei pazienti con difetto anticorpale<sup>27</sup>. 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' aumentata suscettibilità all' infezione dopo vaccinazione per la *Salmonella typhi*; tale vaccino tuttavia resta comunque controindicato<sup>14</sup>.

### 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 fagociti<sup>1</sup>. 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 somministrata<sup>37</sup>. 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 tetano<sup>21</sup>.

## 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-

ti<sup>31</sup>; 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)<sup>38</sup>. 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<sup>39,40</sup>. 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 localizzate<sup>38</sup>. 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 SCID<sup>41</sup>, 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 India<sup>42</sup>. Il vaccino OPV è controindicato anche nei familiari per il rischio di trasmissione<sup>31</sup>. 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 feci<sup>43-45</sup>. Sono stati descritti altresì casi di infezione disseminata<sup>46</sup>. 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 subottimale<sup>15</sup>.

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 identificarle<sup>47</sup>. 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/mm<sup>3</sup>, linfociti T CD8  $\geq$  200/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> tra 1 e 6 anni, > 1500/mm<sup>3</sup> sotto l'anno di vita<sup>37</sup>. 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<sup>48,49</sup>.

## 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 complemento<sup>50</sup>.

### 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 aspergillo<sup>51</sup>. 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 tollerati<sup>45</sup>. 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 termine<sup>52</sup>. Per quanto riguarda i vaccini batterici vivi attenuati un numero considerevole di infezioni da BCG è stato riportato nei pazienti affetti da CGD<sup>53-60</sup>. Uno studio mostra che fino a 75% dei pazienti con CGD presenta infezione da BCG, con un 18% di mortalità associata al bacillo stesso<sup>55</sup>. 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<sup>55,60,61</sup>. In letteratura è stato descritto inoltre un aumento del rischio di micobatteriosi disseminata an-

che molto tempo dopo la somministrazione di BCG<sup>62,63</sup>, oltre che riattivazioni multiple del BCG stesso<sup>64</sup>. 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 CGD<sup>65</sup>, 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 congenite<sup>66</sup>. *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 infezione<sup>67</sup>. 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<sup>68,69</sup>.

### 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*<sup>70</sup>. 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-13<sup>71</sup>. 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)<sup>72</sup>. I geni associati a MSMD (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IRF8*, *GATA2*, *CYBB*, *IL12B*, *IL12RB1*, *ISG15* e *NEMO*) sono implicati nell'asse IL-12/IFN- $\gamma$  che è coinvolto nella risposta immunitaria ai micobatteri<sup>73</sup>. 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)<sup>74</sup>. 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*)<sup>75</sup>, 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*<sup>76</sup>. 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, mielocatosi) è stato descritto che il vaccino anti HPV è immunogenico e potenzialmente protettivo<sup>77</sup>. In letteratura infatti sono descritti diversi casi di miglioramento delle verruche cutanee in pazienti immunocompromessi dopo somministrazione della vaccinazione<sup>78,79</sup>. Ne deriva quindi un uso terapeutico insolito del vaccino stesso, utile nel trattamento della infezione da HPV piuttosto che nella profilassi<sup>30</sup>.

### 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*<sup>80-85</sup>. 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*<sup>86</sup>. 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-morbillo<sup>87</sup>. 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 autoimmunità<sup>88</sup>, 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)<sup>89</sup>. 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 glomerulari<sup>90</sup>. 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<sup>91,92</sup>. Uno studio successivo, eseguito su 22 pazienti C2-carenti, che avevano ricevuto il vaccino polisaccaridico tetravalente<sup>93</sup> 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 anni<sup>21</sup>. 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<sup>21,94</sup>. 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<sup>1,95</sup>.

## 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 fungine<sup>96</sup>. 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 età<sup>15</sup>. 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 pazienti<sup>96</sup>.

### 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)<sup>97,98</sup>. 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  $\geq 500$  cellule/ $\mu$ l, i linfociti T CD8+  $\geq 200$  cellule/ $\mu$ l e la risposta T cellulare ai mitogeni è normale. Il vaccino MPR va somministrato separatamente da quello per la varicella<sup>37</sup>.

### 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)<sup>37,99</sup>. 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  $\geq 500$  cellule/ $\mu$ l, i linfociti T CD8+  $\geq 200$  cellule/ $\mu$ 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+  $\geq 1000$  cellule/ $\mu$ l tra 1 e 6 anni e  $\geq 1500$  cellule/ $\mu$ l sotto l'anno di vita<sup>37</sup>. Se tali criteri non sono soddisfatti, è consigliabile rimandare le vaccinazioni

**TABELLA II.** Vaccinazioni nelle immunodeficienze sindromiche (da Martire et al., 2018<sup>17</sup>, mod.).

	TDP	IPV	Hib	HBV	HPV	Influenza	Pneumococco	Meningococco	MPRV	Rotavirus	BCG, S. Typhi
Sindrome di DiGeorge completa	No <sup>o</sup>	No <sup>o</sup>	Si*	No <sup>o</sup>	No <sup>o</sup>	Si*	Si*	Si*	No	No	No
Sindrome di DiGeorge parziale	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si <sup>b</sup>	Si <sup>b</sup>	No
Atassia-atelettasia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	Si <sup>b</sup>	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

<sup>o</sup> Non raccomandato: questi vaccini sono sicuri ma probabilmente inefficaci. \* Può essere somministrato, la risposta a questi vaccini è probabilmente scarsa. <sup>b</sup> 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)<sup>100,101</sup>. 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 critico<sup>102</sup>. 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<sup>103,104</sup>. 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 difetto T cellulare, indicato da una conta totale dei linfociti T CD4+ inferiore a 500 cellule/ $\mu$ l, di linfociti T CD8+ inferiori a 200 cellule/ $\mu$ 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 somministrati<sup>105</sup>. 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 polighian-dolare 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 sicuri<sup>106</sup>. 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*)<sup>21,37</sup>. 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 capsulati<sup>107</sup>. Nei pazienti HIV-positivi, in particolar modo quando il numero assoluto dei linfociti T CD4+ si riduce a valori < 200 cellule/ $\mu$ l, le infezioni opportunistiche 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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*<sup>37</sup>.

### 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., 2018<sup>17</sup>, mod.).

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

\* Non somministrare in caso di conta dei linfociti  $<1,0 \times 10^9/L$ . <sup>1</sup> Somministrare una dose di richiamo 6 mesi dopo la fine della chemioterapia. <sup>2</sup> Somministrare il vaccino della varicella solo nei pazienti in remissione per almeno 1 anno. <sup>3</sup> Somministrare 6 mesi dopo l'interruzione di una terapia immunosoppressiva. <sup>4</sup> Non somministrare per i primi 24 mesi dopo SCT, fino a 3 mesi dopo la terapia immunosoppressiva o nel caso di GVHD. <sup>5</sup> Da considerare almeno un mese dopo l'interruzione della terapia in base alla funzione del sistema immunitario del paziente. <sup>6</sup> 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 falciforme<sup>15</sup>. 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'intervento<sup>37</sup>. Il PPSV23 deve essere somministrato a pazienti asplenicici di età  $\geq 2$  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  $\geq 2$  mesi con ri-vaccinazione ogni 5 anni<sup>15</sup>.

### 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 <sup>37</sup>.

## 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 <sup>108</sup>. 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%) <sup>109-111</sup>. 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 <sup>111</sup>. 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 <sup>112</sup>. 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 <sup>113-120</sup>, 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) <sup>15</sup>. 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/mm<sup>3</sup>, 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 <sup>121,122</sup>.

### 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 <sup>111,123,124</sup> 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 <sup>121,125-127</sup>. 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 <sup>122</sup>. 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 <sup>119,125,128</sup>. A differenza di altre vaccinazioni, il vaccino influenzale inattivato è già raccomandato a partire da 3 mesi dopo la fine della chemioterapia <sup>129</sup>. 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 <sup>130</sup>. 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 coniugato<sup>131</sup>. 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 annualmente<sup>15</sup>. 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 corso<sup>132</sup>. 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<sup>15,133</sup>. Il vaccino influenzale inattivato è raccomandato per tutti i pazienti almeno 4-6 mesi dopo il TCS<sup>15,21,133</sup>. 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 donazione<sup>15</sup>.

## 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 immunosoppressione<sup>134</sup>.

## 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%<sup>135</sup>. 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 malattia<sup>136</sup>. 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 malattia<sup>137</sup>. 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 antibiotici profilassi e di terapia sostitutiva con immunoglobuline<sup>136,138,139</sup>, mentre non sono disponibili linee guida riguardo la strategia vaccinale<sup>140</sup>. 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<sup>141,142</sup>. 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 sottostante<sup>143-145</sup>. 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<sup>143,145</sup>. 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 anni<sup>146</sup>. Alemtuzumab induce neutropenia e riduce il numero assoluto dei linfociti T e B e delle cellule NK subito dopo l'inizio della terapia<sup>146,147</sup>. Alcune alterazioni immuno-ematologiche possono perdurare anche oltre un anno dopo la sospensione della terapia<sup>148</sup>. 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 frequenti<sup>149</sup>. 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  $\geq 2$  anni che abbiano eseguito le dosi del vaccino 13-valente come previsto delle schede vaccinali, o il vaccino 13-valente per pazienti di età  $\geq 6$  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<sup>15,37</sup>. 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 endemica<sup>21</sup>. 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 trapianto<sup>133</sup>.

### 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 inattivati<sup>29</sup>.

### 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 immunosoppressiva<sup>37</sup>. 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 favorevole<sup>15</sup>.

## 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 anni<sup>29</sup>. 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 annualmente<sup>31</sup>, mentre il vaccino vivo attenuato è controindicato<sup>150</sup>. 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 basso<sup>31</sup>. In particolare, gli adulti con immunodeficit primario dovrebbero evitare di cambiare il pannolino ai bambini vaccinati con rotavirus nelle 4 settimane successive alla vaccinazione<sup>15</sup>. 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'esposizione<sup>15</sup>.

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* 2015.
- 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- $\gamma$  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- $\gamma$  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- $\gamma$ -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](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 Olkinuora 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](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.