

La profilassi anti-infettiva nelle immunodeficienze primitive

a cura della Commissione Immunologia della SIAIP

Viviana Moschese¹, Carlo Capristo², Fabio Cardinale³ (coordinatore),
Michele Fiore⁴, Silvana Martino⁵, Baldassarre Martire⁶, Annarosa Soresina⁷



Parole chiave: profilassi anti-infettiva, IPINet-AIEOP, immunodeficienze primitive

Abstract

Negli ultimi anni, vi è stata un'enorme spinta verso l'utilizzo della profilassi antimicrobica, secondo pratiche basate sull'evidenza, in circostanze quali la profilassi antifungina nei neonati estremamente prematuri e la profilassi antibiotica per la neutropenia associata alla chemioterapia. Tuttavia ci sono pochi dati riguardo la profilassi antibiotica nelle Immunodeficienze Primitive ed i regimi utilizzati variano tra i diversi Centri. Attualmente, la profilassi antibiotica è guidata dalla aumentata suscettibilità ai patogeni delle singole immunodeficienze e dall'esperienza acquisita in altre condizioni cliniche quali la fibrosi cistica, l'HIV e l'immunosoppressione post-trapianto. Con questo lavoro ci proponiamo di dare non solo un aggiornamento scientifico sull'utilizzo della profilassi antimicrobica nei principali disordini congeniti dell'immunità, ma anche una fotografia, per quanto parziale, di tale pratica nell'ambito del Network Italiano per le Immunodeficienze Primitive, nato nel 1999 in seno alla Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (IPINet-AIEOP). Ulteriori studi sono necessari per individuare se, quando e come è opportuno avviare un regime profilattico efficace.

Introduzione

In questi ultimi anni lo studio della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) ha permesso la stesura di linee guida specifiche riguardo l'utilizzo della profilassi antibiotica in questi pazienti¹. Diversamente, in altre condizioni di immunocompromissione, la profilassi antibiotica è stata spesso utilizzata, con diverso

favore da parte dei clinici, senza il sostegno di linee guida basate su protocolli validati. L'impiego sempre più diffuso della *Evidence-based Medicine* ha portato, ad esempio, ad una rivalutazione della profilassi dell'endocardite e del reflusso vescico-ureterale fino alla tendenza a sospendere la profilassi nei bambini con otiti ricorrenti per il rischio di sviluppare antibioti-

¹ Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma 2 "Tor Vergata", Roma; ² Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli; ³ Struttura Complessa di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico "Giovanni XXIII", Bari; ⁴ Pediatra di Libera Scelta, Consigliere Nazionale FIMP, Genova; ⁵ Ospedale Regina Margherita, Università di Torino; ⁶ U.O. Pediatria "Federico Vecchio", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari; ⁷ Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Con la collaborazione di Simona Graziani, Emanuela Monteferrario e Davide Roma
Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma 2 "Tor Vergata", Roma

moschese@med.uniroma2.it

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

co resistenza^{2,4}. In altre popolazioni di pazienti, invece, vi sono evidenze crescenti a favore della profilassi antifungina nei nati molto prematuri e dell'utilizzo a lungo termine dei fluorochinoloni nella neutropenia grave che si associa ad alcuni trattamenti chemioterapici^{5,6}. Peraltro, in questi studi, viene riportata un'emergenza di organismi resistenti molto limitata. A dispetto del ben riconosciuto ruolo delle infezioni nelle immunodeficienze primitive e della diffusa convinzione di poterle prevenire con l'antibiotico profilassi, non esistono trattazioni sufficienti basate sull'evidenza che permettano una omogeneità di comportamento nei vari centri di Immunologia Pediatrica. Tale eterogeneità di comportamento, è, peraltro fisiologicamente complicata dal fatto che nel paziente con immunodeficienza congenita la profilassi e la terapia delle infezioni richiedono una valutazione rigorosa dei rischi infettivi connessi con il tipo di immunodeficienza (com'è noto, ogni deficit immunitario è caratterizzato da una peculiare suscettibilità a determinati patogeni), nonché delle condizioni cliniche del bambino e dell'eventuale presenza di altri fattori predisponenti⁷. Con questo lavoro ci proponiamo di dare un aggiornamento teorico-pratico sull'utilizzo della profilassi anti-infettiva nei principali disordini congeniti dell'immunità.

Difetti dei fagociti

I fagociti rappresentano la prima linea di difesa nei confronti delle infezioni batteriche e fungine. Difetti numerici o funzionali di queste linee cellulari si traducono clinicamente in una spiccata suscettibilità alle infezioni, spesso scarsamente sensibili alla antibiotico-terapia, con tendenza alla cronicizzazione. Le infezioni si localizzano a livello di cute, mucose e linfonodi che costituiscono le prime barriere all'invasione microbica, per poi diffondersi al resto dell'organismo⁸. I pazienti con difetti dei fagociti sviluppano infezioni batteriche, da *Candida* e funghi filamentosi, a seconda della specifica condizione. È importante conoscere lo spettro dei patogeni ai quali i pazienti sono maggiormente suscettibili per guidare le indagini di laboratorio e la strategia terapeutica. Attualmente sono noti circa 30 difetti quantitativi e funzionali dei fagociti. In questo gruppo di patologie sono compresi: 1) difetti del numero dei granulociti neutrofili; 2) difetti dei meccanismi antimicrobici non ossidativi, come il deficit dei granuli specifici; 3) i difetti dell'attività antimicrobica di tipo ossidativo, tra cui le varie forme di malattia

granulomatosa cronica, il deficit di mieloperossidasi e la micobatteriosi atipica familiare; e 4) i difetti della chemiotassi, che includono i deficit di adesione leucocitaria (LAD I, LAD II e LAD III) e la Sindrome da Iper-IgE⁸. In questa sede parleremo solo dei deficit dei neutrofili per i quali sono disponibili in letteratura evidenze sull'efficacia della profilassi antimicrobica. La Malattia Granulomatosa Cronica (CGD) è una immunodeficienza ereditaria nella quale l'alterato *killing* dei fagociti rende i pazienti particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche e fungine gravi. Gli organismi isolati dalle lesioni dei pazienti con CGD sono generalmente catalasi positivi ed includono *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Salmonella*, *Klebsiella*, vari ceppi di *Pseudomonas*, *Nocardia*, e funghi, soprattutto l'*Aspergillus* e la *Candida*, con formazione di granulomi specialmente a carico di linfonodi, fegato, polmoni e tratto gastrointestinale. Alcune manifestazioni cliniche, anche se aspecifiche, indirizzano fortemente il sospetto verso la diagnosi di CGD, tra queste le infezioni da *Aspergillus*, le piodermiti recidivanti, l'ascesso granulomatoso epatico e l'osteomielite⁸. Frequenti sono anche le manifestazioni infiammatorie gastrointestinali come le coliti "Crohn-like". Una volta posta la diagnosi di CGD, il primo provvedimento terapeutico da attuare consiste nel prevenire le infezioni attraverso profilassi farmacologica con antibiotici e antifungini. L'efficacia dell'INF- γ nella profilassi delle infezioni è stata recentemente molto dibattuta. Infatti in uno studio prospettico controllato non randomizzato sull'efficacia a lungo termine dell'INF- γ , condotto su pazienti arruolati nella rete IPINet-AIEOP, è stato dimostrato che non vi è nessuna riduzione significativa del numero di infezioni/anno per paziente nel gruppo di soggetti trattati con INF- γ rispetto al controllo⁹. Attualmente l'impiego di tale citochina per scopi terapeutici o profilattici viene comunque lasciato nella disponibilità dell'armamentario terapeutico e sulla base dell'esperienza del singolo Centro nella gestione clinica del paziente. Diversamente la profilassi con cotrimoxazolo (CTX: 6-8 mg/kg/die di trimetoprim per os in due somministrazioni fino ad un massimo di 160 mg al giorno) ed itraconazolo (nel bambino: 10 mg/kg/die per os in due somministrazioni, fino ad una dose massima di 200 mg/die; > 12 anni: 10 mg/kg/die per os in due somministrazione fino ad una dose massima di 400 mg/die) viene ampiamente raccomandata¹⁰. Numerosi studi hanno dimostrato una riduzione delle infezioni batteriche gravi nella CGD in seguito alla terapia con CTX da circa una all'anno a circa una ogni quattro anni. Con l'eccezione dello *Staphylococcus aureus*, i

patogeni nella CGD sono ambientali e non commensali dell'uomo; quindi, la resistenza antimicrobica è un evento raro. Purtroppo non è ancora chiaro quale sia l'antibiotico migliore negli individui con allergia o intolleranza al CTX. La desensibilizzazione dovrebbe essere praticata quando possibile¹¹. In alternativa si può utilizzare la dicloxacillina alla dose di 25-50 mg/kg/die per os, in 4 somministrazioni⁸. Il CTX è controindicato nei soggetti con deficit di G6PD. Le cefalosporine di seconda e terza generazione possono prevenire la maggior parte delle infezioni da gram-negativi e da *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile. Comunque, con l'aumento di resistenza antibiotica dei ceppi circolanti in comunità, questa strategia potrebbe avere delle limitazioni e non coprire la *Nocardia*. I fluorochinoloni garantiscono una copertura nei confronti dei gram-negativi e di alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus* e di *Nocardia*; ma gli effetti avversi, quali artralgie e tendiniti, ed i potenziali rischi legati ad un loro utilizzo a lungo termine ne limitano la somministrazione in età pediatrica¹¹. Tra gli antifungini, negli ultimi anni è aumentato l'utilizzo per via orale del voriconazolo e del posaconazolo. Studi preliminari nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali hanno dimostrato che voriconazolo e posaconazolo prevengono le infezioni fungine invasive. Questi farmaci non sono stati ancora studiati per la profilassi nei pazienti con CGD ma verosimilmente hanno una efficacia simile. La terapia a lungo termine con voriconazolo può essere ostacolata dalla comparsa di fotosensibilità o epatotossicità; l'aderenza al posaconazolo potrebbe essere ridotta a causa della sua formulazione liquida¹¹. Tra i pazienti arruolati nel Registro della CGD dell'IPINet-AIEOP si è osservata una maggiore aderenza a quelle che sono le raccomandazioni internazionali con un maggiore impiego dei regimi profilattici con cotrimoxazolo ed itraconazolo dal momento della diagnosi all'ultimo follow-up del 2010 (Fig. 1; dati non pubblicati, per gentile concessione del dottor B Martire). Nell'ambito dello stesso Registro viene inoltre riportata una riduzione dell'utilizzo dell'INF- γ dal 44% al 21% (Fig. 1), nonché l'introduzione della profilassi con voriconazolo o posaconazolo in associazione al cotrimoxazolo (Fig. 2). La CGD non costituisce controindicazione alla somministrazione dei vaccini inseriti nel normale calendario vaccinale. È consigliato, in questi soggetti, anche il vaccino anti-influenzale ogni anno, l'anti-pneumococco e l'anti-meningococco¹⁰ (Tab. I). Sono invece scarse le informazioni sulla profilassi antibiotica in altri difetti dei neutrofili. I difetti delle molecole di adesione (LAD) configurano il prototipo dei di-

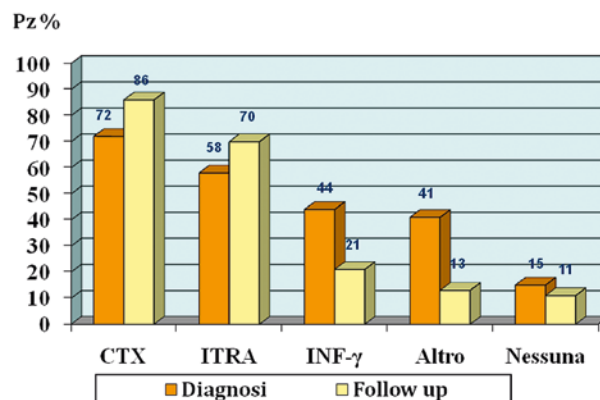


Fig. 1. Profilassi antifettiva eseguita, al momento della diagnosi ed al follow-up, dai pazienti con CGD iscritti al registro IPINet-AIEOP al Dicembre 2010. Ctx: cotrimoxazolo; Itra: itraconazolo.

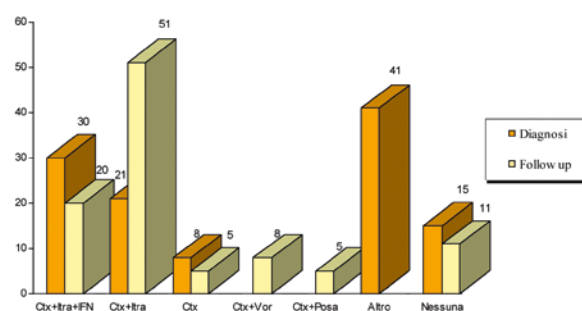


Fig. 2. Analisi dei regimi profilattici eseguiti, al momento della diagnosi ed al follow-up, dai pazienti con CGD iscritti al registro IPINet-AIEOP al Dicembre 2010. Ctx: cotrimoxazolo; Itra: itraconazolo; Vor: voriconazolo; Posa: posaconazolo.

fetti correlati alle funzioni di membrana dei monociti-macrofagi. L'incapacità dei leucociti, funzionalmente competenti ed in numero normale, di raggiungere i siti di infezione determina la formazione di tipici ascessi cutanei "freddi", necrotizzanti e senza formazione di pus, con estesa perdita di sostanza e rischio imminente di sepsi. I germi più frequentemente in causa sono stafilococchi e *Pseudomonas* spp. La malattia, nella forma ad espressività completa, è rapidamente fatale, se non si interviene con misure di profilassi antimicrobica ed antifungina⁸. Sono disponibili pochi dati circa l'utilizzo dell'antibiotico profilassi nelle LAD. In assenza di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), la profilassi può essere eseguita con

Tab. I. Vaccinazioni nei pazienti con immunodeficienza.

	Immunodeficienza specifica	Vaccini raccomandati	Vaccini controindicati
Difetti dei linfociti B	Difetti anticorpali maggiori (i.e. XLA, CVID)	Pneumococco Influenza (TIV) Considerare il vaccino per la varicella ed il morbillo	LAIV BCG Salmonella
	Difetti anticorpali minori (Deficit IgA, Deficit sottoclassi IgG)	Pneumococco Influenza (TIV)	BCG Salmonella
Difetti dei linfociti T	Difetti completi (i.e. SCID, S. di DiGeorge completa)	Pneumococco Influenza (TIV)	Tutti i vaccini vivi * **
	Difetti parziali (i.e. S. di Wiskott-Aldrich, Atassia-Teleangectasia, S. di DiGeorge)	Pneumococco Meningococco Haemophilus Influenza (TIV)	Tutti i vaccini vivi * **
Difetti del Complemento	Deficit componenti precoci (C1-C4), deficit componenti tardivi (C5-C9), properdina, fattore B	Pneumococco Meningococco Influenza (TIV)	Nessuno
Difetti dei fagociti	CGD, difetti di adesione leucocitaria	Pneumococco Influenza (TIV) (per ridurre le infezioni batteriche secondarie) Meningococco	Vaccini a battere vivo **

* Vaccini a virus vivo: Morbillo-Parotite-Rosolia, vaccino anti-influenzale vivo-attenuato (LAIV), varicella; ** Vaccini a battere vivo: BCG, *Salmonella typhi*.

amoxicillina/acido clavulanico o fluorochinoloni, ma si è dimostrato utile anche il CTX¹¹. Nell'aggiornamento del 2009 sulla classificazione delle immunodeficienze congenite, la Sindrome da Iper-IgE (HIES) è stata inserita nell'ambito dei difetti primitivi dei fagociti anche se la sua patogenesi è eterogenea e coinvolge numerosi aspetti della funzione linfocitaria¹². Il difetto molecolare riguarda il *pathway* biochimico JAKs-STATs costituito da numerose molecole proteiche coinvolte nella trasmissione del segnale dalla membrana cellulare al nucleo e quindi nel controllo di molte importanti funzioni cellulari⁸. La HIES appare, quindi, essere una immunodeficienza primitiva combinata che interessa non solo i granulociti neutrofili ma anche i linfociti T ed i B, come supportato dalle infezioni osservate in questi pazienti. Più spesso si tratta di infezioni batteriche quali piodermiti, ascessi cutanei e polmoniti (tipicamente tendenti ad evolvere in pneumatoceles), ma anche linfadeniti, sinusiti, otiti, artriti, osteomieliti (talvolta "silenti") e sepsi. Il batterio più frequentemente in causa è lo *Staphylococcus aureus*, seguito da *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* di gruppo A, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, ecc. Sono frequenti la candidiasi cronica del cavo orale e delle unghie, ma anche le infezioni profonde da *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*. Sono stati descritti anche alcuni casi di

polmonite da *Pneumocystis jiroveci* e di nocardiosi, mentre le infezioni virali sono generalmente determinate dall'Herpes simplex, che può diffondersi sulla cute lesa e anche causare cheratiti e leucomi^{13 14}. Lo scopo della terapia è la prevenzione ed il trattamento delle infezioni cutanee e polmonari. Gli antibiotici e gli antifungini costituiscono pertanto i primi presidi terapeutici associati alla terapia topica per l'eczema e al drenaggio degli ascessi. Interferone, immunoglobuline e ciclosporina hanno dato benefici in pazienti selezionati ma non sono generalmente indicati¹⁵. La profilassi antibiotica continua è rivolta soprattutto contro lo *Staphylococcus aureus* (amoxicillina – ac. clavulanico 25-50 mg/kg/die o CTX 6-8 mg/kg in due somministrazioni al giorno) e inoltre, in caso di febbre o di altri sintomi sospetti di infezione, dopo aver avviato le colture per isolare il microrganismo responsabile, è opportuno iniziare una terapia antimicrobica endovenosa ad alte dosi e ad ampio spettro d'azione^{13 14}. La candidiasi muco-cutanea e l'*Herpes simplex* vanno trattati, ed eventualmente prevenuti in profilassi, rispettivamente con un farmaco antifungino (itraconazolo 10 mg/kg/die) e con l'aciclovir (5 mg/kg/dose ogni 8 ore). L'eczema sostenuto dallo *Staphylococcus aureus* tende a persistere nonostante il trattamento antibiotico profilattico ma risponde abbastanza bene a bagni quotidiani o a giorni alterni con

Una volta posta la diagnosi di Malattia Granulomatosa Cronica, per prevenire le infezioni è ampiamente raccomandata la profilassi con cotrimoxazolo e con itraconazolo, mentre è dibattuta quella con INF- γ .

soluzione di Ipoclorito di sodio 0,07% (candeggina) o a nuoto frequente in piscine clorate¹¹.

Negli altri difetti dei neutrofili, quali la sindrome di Chediak-Higashi e la sindrome di Griscelli caratterizzate anch'esse da infezioni piogeniche ricorrenti, la profilassi antibiotica deve essere individualizzata sulla base delle infezioni presentate dal singolo paziente¹¹.

Nei pazienti con difetto dei fagociti non vi è controindicazione alla somministrazione dei vaccini inseriti nel normale calendario vaccinale. Gli unici vaccini controindicati sono quelli a battere vivo, quale quello con BCG e l'anti-*Salmonella typhi* (Tab. I).

Difetti dell'immunità umorale

L'abnorme suscettibilità alle infezioni è caratteristica comune a tutte le immunodeficienze primitive. In particolare nei deficit dell'immunità umorale, che rappresentano circa il 50-60% di tutte le immunodeficienze, predominano le infezioni batteriche da germi piogeni, come *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus*. Le infezioni localizzate alle alte e/o basse vie respiratorie sono la patologia più frequente come risulta dalla descrizione di varie casistiche di pazienti con agammaglobulinemia X-linked (XLA) e immunodeficienza comune variabile (CVID). Vi è una notevole variabilità di espressione clinica ed immunologica nei difetti anticorpali che comunque sono accomunati dalla marcata riduzione o dalla assenza delle immunoglobuline. Queste immunodeficienze sono trattate con la terapia sostitutiva di immunoglobuline per via

endovenosa (IVIG) (400 mg/kg ogni 3-4 settimane) o sottocutanea (100 mg/Kg/settimana)^{16 17}. Tali posologie sono comunque da personalizzare a seconda della compliance e della tolleranza del paziente, nonché a seconda dello sviluppo di malattia polmonare cronica.

La malattia polmonare cronica è una ben nota complicanza dei difetti umorali ed è la prima causa di morbidità e mortalità precoce sia nei pazienti con XLA che in quelli con CVID. Le bronchiectasie sono presenti dal 17 al 76%, anche in giovane età, riflettendo l'eterogeneità dei criteri diagnostici e della popolazione in studio¹⁸. Alcuni studi, tra cui quello dell'IPINet, hanno riportato che la gravità delle bronchiectasie correla con il ritardo della diagnosi di immunodeficienza umorale, suggerendo che queste possano svilupparsi di conseguenza alle infezioni polmonari insorte prima dell'inizio di una terapia aggressiva¹⁹. In aggiunta Quinti et al., in uno studio prospettico sui pazienti con CVID, hanno riportato che al 34,2% dei pazienti che si presentano già con bronchiectasie al momento della diagnosi si aggiunge un ulteriore 12,2% che sviluppa tale malattia al follow-up nonostante un trattamento sostitutivo adeguato²⁰. Pertanto, la progressione del danno polmonare cronico resta un problema significativo per i pazienti anche dopo l'istituzione della terapia sostitutiva con immunoglobuline. Per questo motivo molti clinici associano alla fisiochinesiterapia respiratoria la profilassi antibatterica in aggiunta alla terapia sostitutiva in quei pazienti che presentano complicanze di difficile controllo, come sinusiti e bronchiectasie, e in tutti quei pazienti con deficit umorali

Nella Sindrome da Iper-IgE scopo della terapia è la prevenzione e il trattamento delle infezioni cutanee e polmonari. Gli antibiotici e gli antifungini sono i primi presidi terapeutici associati alla terapia topica per l'eczema e al drenaggio degli ascessi.

minori che si presentano con infezioni ricorrenti delle vie respiratorie²¹. Alcuni clinici iniziano la profilassi antibiotica se le infezioni ricorrenti superano le tre per anno durante la terapia con IVIG o in caso di infezioni gravi; altri invece preferiscono somministrare l'antibiotico profilassi a tutti i pazienti in terapia sostitutiva, mentre un terzo gruppo si limita ad eseguire la terapia antibiotica in caso di infezioni acute^{11 18}. Nei pazienti con Agammaglobulinemia X-Linked (XLA) non vi sono dati riguardo l'efficacia di una profilassi che, soprattutto nei paesi del Nord Europa, non sembra essere comunemente attuata per il rischio di resistenza batterica. Recentemente Freeman et al. hanno proposto l'utilizzo del CTX o dell'amoxicillina, entrambi efficaci contro i patogeni predominanti delle infezioni seno-polmonari, come dimostrato nei piccoli pazienti immunocompetenti con otite media ricorrente. Sempre in questo studio viene auspicato l'uso prolungato di un singolo farmaco in quanto associato ad un minore sviluppo di resistenza rispetto all'utilizzo di uno schema ciclico di antibiotici¹¹. Nell'esperienza italiana dell'IPINet la tendenza all'impiego dell'antibiotico profilassi è variabile nei pazienti con CVID mentre au-

menta fino al 50% nei pazienti XLA con broncopneumopatia cronica (Tab. II; dati non pubblicati, Banche Dati IPINet – AIEOP).

Recentemente alcuni concetti riguardanti le bronchiectasie sono stati rivalutati. Tale condizione è stata sempre convenzionalmente considerata come permanente e progressiva nonché associata ad una significativa morbilità e mortalità. La risoluzione della dilatazione acuta bronchiale a seguito di un processo acuto polmonare o dell'aspirazione di un corpo estraneo ed il miglioramento o la risoluzione delle alterazioni radiologiche dopo trattamento delle bronchiectasie con fisioterapia ed antibiotici, hanno permesso di speculare che, se identificate e trattate precocemente, le bronchiectasie possono andare incontro ad un significativo miglioramento. Sebbene la maggioranza degli studi longitudinali siano stati condotti nella popolazione adulta, Haidopoulou et al. hanno dimostrato che in alcuni bambini con bronchiectasie secondarie ad una immunodeficienza primitiva le lesioni strutturali evidenziate all'HRCT (Tomografia Computerizzata ad Alta Risoluzione) del torace possono stabilizzarsi se non migliorare dopo adeguato trattamento. Analoga-

Tab. II. Impiego della profilassi antibiotica nella XLA, CVID, THI e DEL22: risultati del Registro IPINet-AIEOP (Aggiornamento al Dicembre 2010).

Immunodeficienza primitiva	Totale Pazienti	Numero (%) di pazienti in profilassi	Antibiotico profilassi (isolata e/o combinata)*
XLA	121	34 (28%)	17 pazienti con broncopneumopatia cronica: "cicli" con AMOXICILLINA AC. CLAVULANICO/ COTRIMOXAZOLO/CLARITROMICINA 17 pazienti senza broncopneumopatia cronica: 7 – CHINOLONICI; 5 – AMOXICILLINA-AC. CLAVULANICO; 2 – CLARITROMICINA/AZITROMICINA; 2 – COTRIMOXAZOLO; 1 – CEFACLOR.
CVID	259	24 (9,3%)	9 – CLARITROMICINA/AZITROMICINA; 6 – COTRIMOXAZOLO; 3 – AMOXICILLINA; 2 – DIAMINOCILLINA; 1 – CEFACLOR; non specificato in 3 pazienti
THI	86	12 (14%)	9 – CLARITROMICINA/AZITROMICINA; 5 – AMOXICILLINA – AC.CLAVULANICO; 3 – CEFACLOR; 2 – COTRIMOXAZOLO; non specificato in 2 pazienti.
DEL22	147	22 (15%)	9 – COTRIMOXAZOLO; 7 – AMOXICILLINA – AC.CLAVULANICO; 3 – CLARITROMICINA/AZITROMICINA; 2 – CEFACLOR; 1 – DIAMINOCILLINA.

* Il numero dei pazienti può essere superiore al totale perché alcuni dei pazienti hanno effettuato una profilassi combinata.

mente in questi bambini gli indici spirometrici subiscono apprezzabili miglioramenti²². Pertanto in alcuni centri specializzati oltre alla pratica di raggiungere concentrazioni sieriche di IgG più elevate (> 600-800 mg/dl) con la terapia sostitutiva, sulla base della flora isolata dall'espettorato, ci si avvale dell'antibiotico profilassi, seppure sia ancora poco chiaro quando questa debba essere iniziata, in quali pazienti e con quale regime²³. È stato recentemente dimostrato che l'azitromicina può migliorare la funzionalità polmonare e ridurre le esacerbazioni polmonari non solo per il suo effetto antimicrobico sui germi gram positivi e sui patogeni atipici, ma anche per le dimostrate proprietà antinfiammatorie. I macrolidi impedirebbero la formazione di quel biofilm prodotto da alcuni batteri che colonizzano l'epitelio respiratorio e che ostacola l'azione degli antimicrobici, oltre a ridurre la produzione di muco e la biosintesi delle citochine pro-infiammatorie²⁴.

Le infezioni respiratorie ricorrenti sono frequenti anche nei pazienti con Sindrome da Iper-IgM. Questi pazienti, noti per avere una disgammaglobulinemia, sono per la maggior parte, ma non tutti, maschi con caratteristica neutropenia e un esordio precoce dei sintomi²⁵. Il termine sindrome da Iper-IgM è stato utilizzato per la prima volta nel 1974, ma è ormai noto che non tutti i pazienti che hanno una mutazione genetica, tra quelle che rientrano in questa sindrome, hanno effettivamente elevati titoli di IgM. Invece, la caratteristica più rilevante di queste sindromi è il disordine dello *switching* isotipico (CSR) e, per tale motivo, Durandy et al. hanno proposto il termine di difetti di ricombinazione di classe²⁶. Nel 65% di questi pazienti si identificano mutazioni del CD40 ligando (CD40L) e questi sono i soggetti che, oltre alle infezioni respiratorie ricorrenti e gastrointestinali, presentano infezioni da germi opportunisti come polmoniti da *Pneumocystis jirovecii* (PCP), infezioni fungine disseminate, infezioni da CMV ed HSV, e colangiti da *Cryptosporidium parvum*²¹. Meno frequenti sono le forme di sindrome da Iper-IgM causate da mutazioni dei geni AID o UNG²⁵. Il trattamento si basa sulla regolare somministrazione di IVIG o immunoglobuline sottocute e sulla somministrazione profilattica di CTX (6 mg/kg/die di trimetoprim per os in una o due somministrazioni) per prevenire le PCP e le infezioni sostenute dai germi piogeni. La neutropenia severa, che talora può associarsi a questa condizione, può essere trattata con la somministrazione di G-CSF. La prevenzione del danno epatico si basa sul monitoraggio continuo della fun-

zionalità epatica e sulle strategie di prevenzione della infezione da *Cryptosporidium parvum* (bere acqua imbottigliata o bollita)²⁷. Nonostante questi approcci profilattici la mortalità resta elevata.

Il Difetto Selettivo di IgA (SIgAD) rappresenta il più comune deficit immunitario, con un'incidenza di circa 1:400-700 nella popolazione generale. Le basse concentrazioni sieriche (< 7 mg/dl in un bambino di età superiore ai quattro anni con valori normali degli altri isotipi di immunoglobuline) definiscono la diagnosi²¹. La maggior parte dei pazienti è asintomatica e spesso la diagnosi è casuale, tuttavia in alcuni casi possono manifestarsi infezioni respiratorie ricorrenti, infezioni gastrointestinali, disordini autoimmuni, allergie, celiachia e tumori²⁸. Le infezioni respiratorie sono causate soprattutto da batteri quali l'*Haemophilus influenzae* e lo *Streptococcus pneumoniae*, tuttavia sono frequenti anche le infezioni gastrointestinali soprattutto da *Giardia*. Una maggiore incidenza di infezioni gravi e complicanze è stata osservata nei pazienti che presentano un deficit di sottoclasse IgG associato. Poiché il difetto selettivo di IgA decorre per lo più in modo asintomatico nella gran parte dei casi non è necessario eseguire alcuna terapia, solo nelle forme sintomatiche è opportuna la terapia antibiotica al bisogno e quando si osservano episodi infettivi ricorrenti può essere tentata una profilassi antibiotica continua o intermittente²⁸.

L'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (THI) rappresenta un disordine eterogeneo caratterizzato da un ridotto titolo sierico di IgG (al di sotto di 2 DS dei valori normali per l'età) nella prima infanzia. Il sospetto può essere formulato solo dopo l'esclusione delle altre cause di ipogammaglobulinemia (indotte da farmaci, disordini genetici, anomalie cromosomiche, malattie infettive, neoplasie, malattie sistemiche), mentre la diagnosi definitiva può essere posta solo a posteriori dopo la normalizzazione della concentrazione di IgG nel siero. I pazienti soffrono di infezioni ricorrenti, allergie e patologie autoimmuni. La normalizzazione dei livelli di IgG avviene in genere intorno ai 24 mesi di vita, permettendo così la diagnosi di THI^{29 30}. Non sono disponibili dati per dare indicazioni protocollari, tuttavia, in linea generale, una terapia di supporto e una terapia antibiotica appropriata sono sufficienti nei casi sintomatici. Nella Tabella II sono riportati i dati elaborati dal Registro Italiano dell'IPINet-AIEOP sull'impiego dell'antibiotico profilassi in questa condizione.

Nei soggetti con difetto dell'immunità umorale i vaccini costituiti da patogeni uccisi o da antigeni purificati

Le immunodeficienze da deficit dell'immunità umorale sono trattate con immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea. La malattia polmonare cronica è la prima causa di morbilità e mortalità precoce.

non sono controindicati e la loro somministrazione nei primi mesi di vita, quando la diagnosi ancora non è stata posta, non comporta alcun pericolo, tuttavia l'efficacia potrebbe dipendere dal tipo ed entità del deficit (Tab. I).

Difetti delle cellule T

L'immunodeficienza combinata grave (SCID) comprende un numero crescente di difetti genetici che causano una grave riduzione del numero e/o della funzione delle cellule T, B e NK. Esse rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini immunologici caratterizzati prevalentemente da linfopenia ed ipogammaglobulinemia con conseguente scarso controllo dei processi infettivi e morte precoce. I quattro maggiori meccanismi responsabili di SCID sono: difetto del *signaling* delle citochine nei precursori delle cellule T, difetti nel riarrangiamento V(D)J, difetto del *signaling* del pre-TCR o del TCR e accumulo dei metaboliti purinici. La più comune forma di SCID è la forma X-linked dovuta a mutazione dei geni codificanti per la *common γ-chain* del recettore delle citochine che lega le interleuchine 2, 4, 7, 9, 15 e 21³¹. Le SCID si manifestano generalmente nei primi mesi di vita con ritardo di crescita ed infezioni virali, batteriche e da candida ricorrenti che causano la morte nel primo anno se non si instaura un trattamento definitivo. Spesso queste infezioni sono causate da patogeni comuni quali il *virus respiratorio sinciziale* (RSV), l'*adenovirus* o il *virus parainfluenzale* responsabili di una bronchiolite cronica ed il *rotavirus* che causa una diarrea persistente. Comuni sono le infezioni da germi opportunisti specialmente da *Pneumocystis*

jiroveci. Un'altra infezione importante ma facilmente misconosciuta è la candidiasi superficiale ricorrente. Meno comune ma potenzialmente devastante è l'infezione disseminata da CMV che si presenta sotto forma di polmonite, epatite ed encefalite. Il management ottimale si basa sulla diagnosi precoce e sul trattamento definitivo, più comunemente il trapianto di cellule staminali o la terapia genica, qualora disponibile. La profilassi in attesa del trapianto si basa sulla somministrazione del CTX (6 mg/kg/die di trimetoprim per os in una o due somministrazioni) per il rischio di infezione da PCP e sulla somministrazione di immunoglobuline. Il fluconazolo (200 mg/die per 6-12 mesi) è frequentemente usato per prevenire la candidiasi mucocutanea e l'aciclovir (5 mg/kg/dose ogni 8 ore) per le infezioni da Herpes virus. Le infezioni da micobatteri non tubercolari (NTM) non sono frequenti nei pazienti con SCID, per cui la profilassi NTM non è generalmente necessaria. I vaccini vivi devono essere evitati (Tab. I), e tutti i prodotti ematici devono essere irradiati e CMV negativi o, se ciò non è possibile, depleti dei leucociti per minimizzare il rischio di trasmissione del CMV. Il latte materno può trasmettere il CMV, per tale motivo alcuni centri scoraggiano l'allattamento al seno fino a che non sia conosciuto lo stato di infezione citomegalica materna¹¹. Anche se il trapianto di midollo è il trattamento salva vita per la ricostituzione delle cellule T nei bambini con SCID, la correzione della funzione delle cellule B è molto più problematica. Pertanto molti pazienti continuano a necessitare di un trattamento sostitutivo con gammaglobuline per ridurre il rischio di gravi infezioni batteriche³².

Immunodeficienze sindromiche

Numerose sindromi genetiche sono caratterizzate dall'associazione con un'immunodeficienza che contribuisce a peggiorare la prognosi dei pazienti che ne sono affetti. Verranno qui di seguito trattate alcune di esse, quali la Sindrome da delezione del cromosoma 22, l'Atassia Teleangectasia, la Sindrome di Wiskott-Aldrich e la Sindrome IPEX (Immunodysregulation, poliendocrinopathy, Enteropathy, X-linked).

La sindrome da delezione del cromosoma 22 è anche conosciuta come sindrome di DiGeorge (SDG) o sindrome velo-cardio-faciale. La diversa nomenclatura deriva dall'estrema eterogeneità fenotipica che si accompagna alla delezione in emizigosi del cromosoma 22. La microdelezione del cromosoma 22q11.2 de-

termina un anomalo sviluppo delle strutture che originano dalla III-IV tasca branchiale, soprattutto del timo. A seconda della gravità del difetto immunologico i pazienti possono essere suddivisi in due gruppi: pazienti con difetto immunologico parziale (pSDG) e pazienti con difetto immunologico completo (cSDG). La forma cSDG è rara (0,5-1,5%) e presenta un quadro di immunodeficienza grave combinata, caratterizzato da linfopenia marcata, da importante riduzione fino alla completa assenza dei linfociti T, per difettiva produzione delle cellule T da parte del timo, da proliferazione linfocitaria fortemente ridotta, mentre i linfociti B sono in genere presenti. Il difetto immunologico nella pSDG è al contrario in genere modesto. Tra questi due estremi ci sono forme a difetto immunologico variabile che costituiscono un *continuum* tra i due estremi. Il titolo anticorpale può essere normale o ridotto così come la risposta anticorpale specifica dopo vaccinazione può essere ridotta o assente^{33 34}. In questo modo i bambini che presentano un'alterata risposta agli antigeni polisaccaridici, come quelli dello *Streptococcus pneumoniae*, presentano infezioni polmonari ricorrenti. La complessità delle diverse malattie accomunate dalla stessa alterazione cromosomica e l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche rende inoltre difficile fornire raccomandazioni terapeutiche uguali per tutti i pazienti. La profilassi contro lo *Pneumocystis jiroveci* va raccomandata nel caso vi sia un difetto significativo delle cellule CD4+. A tale proposito ci si può rifare alle raccomandazioni suggerite nel bambino con infezione da HIV: la profilassi va iniziata nel caso in cui le cellule CD4+ siano < 750/mm³ in bambini di età < 12 mesi; < 500/mm³ in bambini di età compresa tra 1-5 anni; < 200/mm³ in bambini oltre i 5 anni di età. La profilassi va sospesa non appena la conta delle cellule CD4+ rientra nei valori normali. L'eterogeneità clinico-immunologica di questi pazienti è ulteriormente confermata dall'analisi dei dati del registro IPINet-AIEOP dove emerge che circa il 15% (22/147) dei pazienti con Del22 ricorre all'antibiotico profilassi e di questi circa il 40% assume CTX in ragione del difetto dei T-linfociti (Tab. II). Per i pazienti con SDG o Del22 che presentano un difetto immunologico modesto, non vi sono controindicazioni alla somministrazione dei vaccini inseriti nel calendario vaccinale in uso in Italia. La somministrazione di vaccini vivi attenuati può essere eseguita se la risposta proliferativa a mitogeni è nella norma, i linfociti CD4+ sono in numero assoluto > 500/mm³ e i linfociti CD8+ sono in numero assoluto > 400/mm³. Nel caso in cui questi para-

metri non siano soddisfatti è preferibile posticipare la vaccinazione; questi pazienti vanno seguiti nel tempo anche perché la normalizzazione dei parametri immunologici può verificarsi anche oltre il primo anno di vita^{35 36}.

L'Atassia-Teleangectasia (AT) è una sindrome, ereditata con modalità autosomica recessiva, legata a mutazioni del gene ATM e si presenta con un'atassia cerebellare progressiva che esordisce nei primi anni di vita. L'AT si caratterizza anche per le teleangectasie oculocutanee, l'aumentata incidenza di neoplasie (linfoma e leucemie) e l'immunodeficienza³⁷⁻³⁹. Quest'ultima non sempre è presente e può coinvolgere solo le cellule B, T o entrambe. Da un punto di vista immunologico sono stati descritti bassi livelli sierici di IgA e IgG2, una ridotta produzione anticorpale specifica verso i polisaccaridi e linfopenia legata soprattutto ad una riduzione del numero di cellule T CD4 naïve. Le manifestazioni cliniche della immunodeficienza nella AT sono simili a quelle caratteristiche dei difetti anticorpali: infezioni ricorrenti delle alte e basse vie aeree ed infezioni/infestazioni del tratto digerente. I batteri più frequentemente isolati sono quelli capsulati e principalmente l'*Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Pseudomonas aeruginosa*. Le risposte ai polisaccaridi dello *Streptococcus pneumoniae* sono riportate marcatamente ridotte; tuttavia, l'immunizzazione combinata con i vaccini PCV7 e PPV23 ha indotto una significativa risposta anti-pneumococcica nei pazienti con AT (Tab. I)³⁸.

In caso di significativo difetto delle cellule CD4+ va raccomandata la profilassi contro lo *Pneumocystis jiroveci* come attuato per i bambini con infezione da HIV. Per i soggetti con difetto immunologico modesto non vi sono controindicazioni all'esecuzione dei vaccini inseriti nel calendario vaccinale in uso ed in particolare è consigliato l'utilizzo della immunoprofilassi attiva con i vaccini di tipo coniugato anti-pneumococco, anti-meningococco e anti-*Haemophilus influenzae*. I soggetti con AT possono presentare un'aumentata suscettibilità alle infezioni che in parte può essere dovuta al difetto immunitario, ma anche a problemi di tipo "meccanico" (polmoniti ab ingestis da mancata coordinazione nella deglutizione; diminuzione della espansione della gabbia toracica e difficoltà della mobilitazione a causa dei problemi neurologici). A questo proposito la profilassi antibiotica può essere effettuata con CTX (6 mg/kg/die di trimetoprim per os in una o due somministrazioni) o azitromicina (500 mg/die per 6 giorni, 250 mg/die per 6 giorni,

poi 250 mg il lunedì/mercoledì/venerdì ogni settimana)⁴⁰. La somministrazione di immunoglobuline è usata solo in quei pazienti con ipogammaglobulinemia o un difetto anticorpale specifico nei quali si assiste ad un fallimento dell'antibiotico profilassi per la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti³⁹.

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), trasmessa con modalità X-linked, è un disordine caratterizzato dalla triade composta da trombocitopenia, eczema ed immunodeficienza progressiva⁴¹. I soggetti con WAS presentano aumentata suscettibilità ad infezioni batteriche, ma anche ad infezioni virali e fungine. Tra i batteri, un rischio particolare è legato alle infezioni sostenute da germi capsulati, in quanto è ridotta la capacità di produrre anticorpi di sottoclasse IgG2 nei confronti degli antigeni polisaccaridici. Prevalgono le infezioni delle alte vie respiratorie, ma un ruolo importante va anche ascritto alle infezioni invasive (meningiti, sepsi). Tra i virus, va segnalato soprattutto il ruolo degli Herpes simplex di tipo 1 e 2, che possono dare infezioni ricorrenti, anche severe e/o disseminate. Piuttosto comuni sono il mollusco contagioso e le verruche, entrambi di difficile trattamento. Inoltre, sono state segnalate con notevole frequenza infezioni da candida o da funghi, nonché infezioni da germi opportunisti ed in particolare la polmonite da *Pneumocystis jiroveci*. La gestione terapeutica di questi pazienti è comunque generalmente complessa e variabile nei centri di immunologia pediatrica. L'utilizzo di IVIG, al fine di ridurre il rischio di infezioni, è largamente diffuso e giustificato dal difetto di produzione anticorpale, soprattutto nei confronti di anti-

Vi sono numerose sindromi genetiche caratterizzate dalla associazione con un'immunodeficienza, quali la Sindrome da delezione del cromosoma 22, l'Atassia Teleangectasia, la Sindrome di Wiskott-Aldrich e la Sindrome IPEX.

geni polisaccaridici. L'immunizzazione attiva contro *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* e il trattamento antibiotico profilattico vengono comunemente impiegati sia nei pazienti splenectomizzati che non. Benché manchino dati sulla efficacia della profilassi antimicrobica con CTX, appare ben documentata la capacità di ridurre o eliminare il rischio di polmonite interstiziale da *Pneumocystis jiroveci* (CTX: 6 mg/Kg/die di trimetoprim per os in una o due somministrazioni). Alcuni pazienti sopravvivono fino all'età adulta, tuttavia la maggior parte di essi muore intorno ai 10 anni di vita a causa di emorragie, tumori, infezioni e complicanze da trapianto, che ancora oggi rappresenta l'opzione terapeutica definitiva^{42 43}.

Difetti dell'immunità innata

L'immunità innata gioca un ruolo essenziale nella risposta di primo livello alla invasione microbica. Alterazioni in uno dei suoi componenti rende il soggetto particolarmente suscettibile a specifici agenti infettivi ma anche allo sviluppo di disordini autoimmuni.

Difetti dell'asse IL-12/INF γ sono responsabili della suscettibilità ereditaria allo sviluppo di infezioni da micobatteri (MSMD)⁴⁴. Tutte le forme di MSMD sono caratterizzate da un'elevata suscettibilità alle infezioni da micobatteri ambientali (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium fortuitum*), da vaccino BCG, da *Salmonella*, *Lysteria* e *Hystoplasma*⁴⁵. Il trattamento antimicrobico di questi pazienti si basa sulla somministrazione combinata di INF γ e di azitromicina sulla base dell'esperienza acquisita nella profilassi contro il *Mycobacterium avium complex* nei soggetti con infezione da HIV. Una volta che l'infezione è definitivamente curata, la profilassi con azitromicina (250 mg al giorno per os) sembra essere sufficiente¹¹.

Sono state studiate numerose alterazioni genetiche che causano difetti nei componenti del complemento. L'alterazione dei componenti precoci della via classica del complemento (C1q, C1r, C1s, C4, C2 e C3) causa manifestazioni autoimmuni simil-LES. Il deficit del C2 e del C3 inoltre, aumenta la suscettibilità allo sviluppo di infezioni da germi capsulati. Il C3 occupa una posizione centrale nella cascata del complemento ed è coinvolto in alcuni processi fondamentali quali la solubilizzazione degli immunocomplessi, l'iniziazione del *killing* batterico attraverso l'attivazione del

complesso di attacco alla membrana e l'opsonizzazione, e potenzia la risposta immunitaria umorale. Le infezioni, ricorrenti e gravi (meningiti, polmoniti ed otiti medie) sono spesso causate da *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae*⁴⁶. A causa del ruolo chiave del C3 nel legame tra l'immunità innata ed acquisita, i soggetti con deficit del C3 hanno inoltre un'alterata risposta all'immunizzazione. I soggetti con mutazione del complesso terminale di attivazione del complemento C5-C9, anche detto complesso di attacco alla membrana, presentano una forte suscettibilità allo sviluppo di infezioni da *Neisseria meningitidis*. Tutti i pazienti con deficit del complemento dovrebbero essere immunizzati con il vaccino coniugato anti-pneumococco, anti-*Haemophilus* ed anti-meningococco. Poiché il vaccino anti-meningococco non protegge contro il gruppo B, questi pazienti continuano ad avere meningiti soprattutto nelle aree dove è endemico questo sierogruppo⁴⁶. In uno studio prospettico, condotto in bambini affetti da difetto del complemento, quelli che ricevevano una dose mensile di benzilpenicillina G erano protetti dalle infezioni da *Neisseria* rispetto ai pazienti che non ricevevano profilassi.

Nell'ultimo decennio le manifestazioni autoimmuni sono emerse come manifestazioni cliniche rilevanti in molte forme di immunodeficienza primitiva, supportando il ruolo del sistema immunitario non solo nella protezione dai microrganismi invasivi ma anche nel mantenimento della tolleranza al self. La Sindrome IPEX è una rara malattia genetica autoimmune a trasmissione X-linked, causata da mutazioni del gene FOXP3, che si caratterizza per la presenza di immunodisregolazione, poliendocrinopatia ed enteropatia. Molti di questi pazienti ha una storia di infezioni gravi quali sepsi, meningiti, polmoniti ed osteomieliti. I patogeni responsabili più frequenti sono *Enterococchi*, *Stafilococchi*, *Citomegalovirus* e *Candida*⁴⁷⁻⁴⁹. La profilassi anti-infettiva pertanto deve essere valutata caso per caso, pensando sia a possibili sovra infezioni della colonizzazione della cute che a colonizzazioni intestinali, con eventuali sepsi legate anche all'utilizzo del catetere venoso centrale (indispensabile sia per la nutrizione parenterale che per la somministrazione di terapie farmacologiche)⁵⁰.

Conclusioni

Sono ancora scarse le informazioni riguardanti l'uso della profilassi anti-infettiva in molte forme di immunodeficienza primitive così che la strategia terapeutica adottata da molti centri specialistici è più spesso guidata dall'esperienza e regolata dalla conoscenza di altre condizioni morbose quali l'HIV e la Fibrosi Cistica. Il rischio dell'aumentata resistenza microbica deve necessariamente essere preso in considerazione. D'altro canto, le infezioni rappresentano un importante fattore che peggiora la qualità di vita dei pazienti con immunodeficienza primitiva, pertanto sono indispensabili ulteriori strategie biologiche e strumentali per garantire l'effetto benefico delle terapie, prevenire l'evoluzione della malattia ed armonizzare gli interventi. È quindi importante la cooperazione tra i vari centri di immunologia pediatrica. A questo proposito la rete IPINet dimostra di essere una piattaforma preziosa dalla quale ricavare informazioni concrete per la stesura di linee guida utili nella gestione clinica del paziente con immunodeficienza primitiva e per approfondire ulteriori studi, inclusi quelli sulla profilassi anti-infettiva.

Ringraziamenti

Si ringraziano i Centri afferenti alla rete IPINet-AIEOP per la gentile condivisione dei dati nell'ambito dei protocolli di studio ed in particolare la collaborazione di: Rosa Bacchetta, Caterina Cancrini, Luciana Chessa, Domenico De Mattia, Massimo Fiorilli, Eleonora Gambineri, Andrea Pession, Claudio Pignata, Isabella Quinti, Roberto Rondelli, Paolo Rossi, Alberto G. Ugazio, Alessandro Plebani, Maria Cristina Pietrogrande.

Bibliografia

- 1 Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. MMWR Recomm Rep 2009;10;58(RR-4):1-207.
- 2 Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. *Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease committee, Council on Cardiovascular disease in the young, and the council on clinical cardiology, council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group*. Circulation 2007;116:1736-54.

- ³ Mattoo TK. *Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection?* *Curr Opin Pediatrics* 2009;21:203-6.
- ⁴ Giebink GS. *Otitis media prevention: non vaccine prophylaxis.* *Vaccine* 2001;19:S129-33.
- ⁵ Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, et al. *Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant Candida species.* *Pediatrics* 2008;121:703-10.
- ⁶ Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. *Antimicrobial prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy.* *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:1-59.
- ⁷ Ugazio AG, Cavagni G. *Il bambino con infezioni ricorrenti.* Milano: Masson 2003.
- ⁸ Martire B, Capristo C, Cardinale F, et al. *I difetti primitivi dei fagociti: dal sospetto diagnostico alla terapia.* *RIAP* 2010;5:40-56.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ Comitato strategico di studio Immunodeficienze, Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Malattia Granulomatosa Cronica: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia.* 2007. https://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_xla_2001.doc.
- ¹¹ Freeman A, Holland S. *Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:525-30.
- ¹² International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *Primary immunodeficiencies: 2009 update.* *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
- ¹³ Freeman A, Holland S. *The Hyper IgE Syndromes.* *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:277-91.
- ¹⁴ Cossu F, Spada MC, Pilia S, et al. *Sindrome con Iper-IgE e infezioni ricorrenti: una "dermatite atopica" di difficile trattamento.* *Prospettive in Pediatria* 2001;31:107-14.
- ¹⁵ Benninghoff U, Cattaneo F, Aiuti A, et al. *Clinical improvement and normalized Th1 cytokine profile in early and long-term interferon-alpha treatment in a suspected case of hyper-IgE syndrome.* *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:564-8.
- ¹⁶ Comitato strategico di studio Immunodeficienze, Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Agammaglobulinemia X-Recessiva: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia.* 2004. Available from: https://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_xla_2001.doc.
- ¹⁷ Comitato strategico di studio Immunodeficienze, Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Immunodeficienza Comune Variabile: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia.* 2001. https://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_xla_2001.doc.
- ¹⁸ Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, et al. *Clinical Immunology review series: an approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency.* *Clin Exp Immunol* 2008;155:147-55.
- ¹⁹ Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. *Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study.* *Clin Immunol* 2002;104:221-30.
- ²⁰ Quinti I, Soresina A, Spadaro G et al. *Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency.* *J Clin Immunol* 2007;27:308-16.
- ²¹ Fried AJ, Bonilla FA. *Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections.* *Clin Microbiol Rev* 2009;396-414.
- ²² Haidopoulou K, Calder A, Jones A et al. *Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function.* *Pediatr Pulmonol* 2009;44:669-75.
- ²³ Cunningham-Rundles C. *Lung disease, antibodies and other unresolved issues in immune globulin therapy for antibody deficiency.* *Clin Exp Immunol* 2009;157:12-6.
- ²⁴ Amsden GW. *Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions?* *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10-21.
- ²⁵ Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, et al. *Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts.* *Annu Rev Immunol* 2009;27:199-227.
- ²⁶ Durandy A, Taubenheim N, Peron S, Fisher A. *Pathophysiology of B-cell intrinsic immunoglobulin class switch recombination deficiencies.* *Adv Immunol* 2007;94:275-306.
- ²⁷ Notarangelo LD, Hayward AR. *X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM).* *Clin Exp Immunol* 2000;120:399-405.
- ²⁸ Yel L. *Selective IgA Deficiency.* *J Clin Immunol* 2010;30:10-6.
- ²⁹ Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, et al. *A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results*

- from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;2:343-52.
- 30 Comitato strategico di studio Immunodeficienze, Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia*. 2004. https://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_xla_2001.doc.
 - 31 Cole TS, Cant AI. *Clinical experience in T cell deficient patients*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:9.
 - 32 Buckley RH. *B-cell function in severe combined immunodeficiency after stem cell or gene therapy: a review*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:790-7.
 - 33 Gennary AR, Barge D, O'Sullivan JJ, et al. *Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome*. *Arch Dis Child* 2002;86:422-5.
 - 34 Cancrini C, Romiti ML, Finocchi A, et al. *Post-natal ontogenesis of the T-cell receptor CD4 and CD8 Vβ repertoire and immune function in children with Di-George syndrome*. *J Clin Immunol* 2005;25:265-74.
 - 35 Azzari C, Gambineri E, Resti M, et al. *Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (Di-George syndrome)*. *Vaccine* 2005;23:1668-71.
 - 36 Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) 2005. *Delezione cromosoma 22q11: raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche*. https://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_xla_2001.doc.
 - 37 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.
 - 38 Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) 2007. *Atassia Teleangiectasia: raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche*. https://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_xla_2001.doc.
 - 39 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.
 - 40 Davies G, Wilson R. *Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin*. *Thorax* 2004;59:540-1.
 - 41 Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. *Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome*. *Curr Opin Hematol* 2010 Nov 11 [Epub ahead of print].
 - 42 Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, et al. *An International study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome*. *Clin Immunol* 2003;109:272-7.
 - 43 Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) 2004. *Sindrome di Wiskott-Aldrich e piastrinopenia X-recessiva: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia*. https://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_xla_2001.doc.
 - 44 Al-Muhsen S, Casanova JL. *The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1043-51.
 - 45 Notarangelo LD. *Primary Immunodeficiencies*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S182-94.
 - 46 Ram S, Lewis LA, Ricc PA. *Infections of People with Complement Deficiencies and Patients Who Have Undergone Splenectomy*. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:740-80.
 - 47 Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. *Primary immune deficiencies with aberrant IgE production*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1054-62.
 - 48 Gambineri E, Perroni L, Passerini L. et al. *Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity*. *Allergy Clin Immunol* 2008;122:1105-12.e1.
 - 49 Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Sindrome IPEX: raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche*. 2009. https://www.aieop.org/stdoc/raccomandazioni/racc_xla_2001.doc.
 - 50 Chinen J, Shearer WT. *Advances in basic and clinical immunology in 2010*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:336-41.