



Istituto Superiore di Sanità

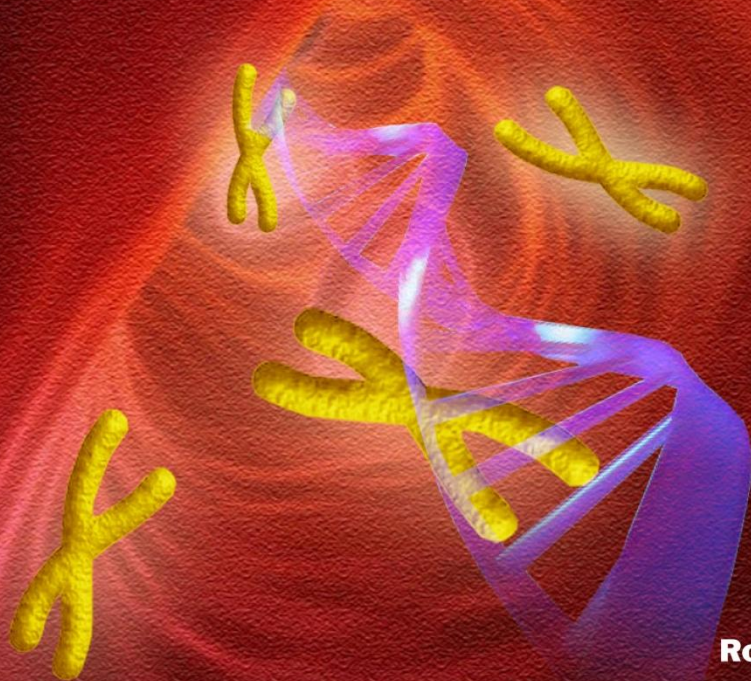


SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CONVEGNO

Le immunodeficienze

Implicazioni diagnostico-cliniche, comunicativo-relazionali e gestione assistenziale



Roma, 24 Novembre 2010

Aula Pocchiari

organizzato da

**Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

e

**Seconda Facoltà di Medicina e Chirurgia
"SAPIENZA" UNIVERSITÀ DI ROMA**

CONVEGNO
LE IMMUNODEFICIENZE
IMPLICAZIONI DIAGNOSTICO-CLINICHE, COMUNICATIVO-RELAZIONALI E GESTIONE
ASSISTENZIALE

ABSTRACT

INDICE

LETTURA MAGISTRALE

Immunodeficienze primitive e secondarie <i>Giuseppe Luzi</i>	3
--	---

SESSIONE I

Implicazioni diagnostico-cliniche nelle immunodeficienze primitive e secondarie <i>Moderazione: Giovanni Rezza</i>	
--	--

Immunodeficienze nell'ambito delle malattie rare <i>Agata Polizzi, Domenica Taruscio</i>	6
--	---

Gestione integrata nelle patologie della persona immunodepressa <i>Roberto Paganelli</i>	8
--	---

Immunodeficienze e territorio: una gestione in rete <i>Maurizio Pietrogrande</i>	9
--	---

SESSIONE II

Implicazioni farmacologiche ed assistenziali nelle immunodeficienze primitive e secondarie <i>Moderazione: Pietro Folino Gallo</i>	
--	--

Uso delle IVIG nelle immunodeficienze primitive e secondarie <i>Giuseppe Luzi</i>	11
---	----

I farmaci biologici e il costo dell'immunosoppressione: benefici e rischi <i>Bruno Laganà</i>	13
---	----

Antibiotici ed immunomodulazione nella sepsi: la gestione del quadro settico <i>Roberta Di Rosa</i>	15
---	----

SESSIONE III

Implicazioni comunicativo-relazionali nelle immunodeficienze primitive e secondarie <i>Moderazione: Stefania D'Amato</i>	
--	--

L'approccio comunicativo-relazionale nelle patologie del sistema immunitario <i>Anna Maria Luzi, Anna Colucci</i>	17
---	----

Informare in ambito sanitario: il ruolo dei mass media <i>Mirella Taranto</i>	18
---	----

Linee Guida nell'uso delle IVIG <i>Simonetta Salemi</i>	19
---	----

Origine e scopo della manifestazione

L'interesse scientifico riguardante gli aspetti diagnostici, terapeutici e assistenziali delle patologie da deficit del sistema immunitario, siano esse di carattere primario o secondario, emerge con forza a partire dagli anni Cinquanta del XX secolo.

Attualmente, gli studi sul sistema immunitario, sulle caratteristiche biologiche e funzionali, l'identificazione delle varie sottopopolazioni linfocitarie e degli aspetti più complessi riguardanti il ruolo di molecole e cellule variamente interagenti hanno arricchito in modo significativo il quadro delle malattie del sistema immunitario e, in particolare, grande sviluppo ha avuto la possibilità di utilizzare tecniche di biologia cellulare e biologia molecolare per identificare difetti strutturali e/o funzionali della risposta immunitaria.

Una migliore conoscenza dei temi clinici riguardanti le immunodeficienze, talora erroneamente considerate "solo" malattie rare ha due immediati vantaggi: riduzione del ritardo diagnostico e, quindi, minore probabilità che si instaurino danni anatomici irreversibili, riduzione dei costi complessivi di gestione (giorni di ricovero ospedaliero, farmaci, ore di lavoro perdute).

Il Convegno, articolato in tre sessioni, focalizza l'attenzione, oltre che sugli aspetti diagnostico-clinici, anche sulle implicazioni assistenziali e comunicativo-relazionali, che possono incidere fortemente sul processo terapeutico della persona con immunodeficienza.

L'evento scientifico rappresenta un momento di condivisione e di confronto tra operatori sanitari, ricercatori ed esperti impegnati "sul campo" nella diagnosi e nella cura delle immunodeficienze primitive e secondarie.

CONVEGNO

LE IMMUNODEFICIENZE

IMPLICAZIONI DIAGNOSTICO-CLINICHE, COMUNICATIVO-RELAZIONALI E

GESTIONE ASSISTENZIALE

ABSTRACT

LETTURA MAGISTRALE

Immunodeficienze primitive e secondarie

Giuseppe Luzi

“Sapienza” Università di Roma

Il problema delle immunodeficienze, degli aspetti diagnostici e terapeutici, inizia a partire dagli anni Cinquanta del Novecento, quando Bruton descrisse l'agammaglobulinemia poi definita “di Bruton” e, quindi, X-linked.

Gli studi sul sistema immunitario, sulle caratteristiche biologiche e funzionali, l'identificazione delle varie sottopopolazioni linfocitarie e degli aspetti più complessi riguardanti il ruolo di molecole e cellule variamente interagenti hanno arricchito in modo significativo il quadro delle malattie del sistema immunitario e, in particolare, grande sviluppo ha avuto la possibilità di utilizzare tecniche di biologia cellulare e biologia molecolare per identificare difetti strutturali e/o funzionali della risposta immunitaria.

La struttura del sistema immunitario e le sue funzioni costituiscono un insieme integrato composto da cellule e molecole. Nella specie umana si distinguono una risposta innata e una adattativa. Nella risposta innata, più antica sotto il profilo evoluzionistico, sono identificati macrofagi, cellule dendritiche, cellule natural killer (NK). Molti patogeni (microbi) vengono riconosciuti grazie a strutture conservate (PAMPs, Pathogen-Associated Molecular Patterns) che interagiscono con recettori appropriati (PRRs, Pattern Recognition Receptors). I PRR riconoscono sia i PAMPs sia molecole di “allerta”, di pericolo, variamente espresse nei ligandi (PAMPs). La risposta specifica (immunità adattativa) si esprime solo nei vertebrati ed è basata su cellule linfocitarie T e B che possiedono sulla loro membrana recettori in grado di riconoscere varie molecole (antigeni) presenti sugli agenti patogeni e nell'ambiente. L'interazione tra immunità innata e adattativa consente la

sorveglianza con finalità di difesa mentre un sofisticato sistema di controllo permette la tolleranza verso molecole self.

Le immunodeficienze (ID) si possono distinguere in primitive (IDP) e secondarie (IDS).

Immunodeficienze primitive. Le IDP rappresentano un argomento di grande rilievo biologico: “esperimenti della Natura”, in grado di informarci sulle caratteristiche della risposta immunitaria nell'individuo sano e in corso di varie malattie. Le IDS costituiscono un capitolo altrettanto complesso. Esse non vengono causate, almeno in prima approssimazione, da intrinseche anomalie nello sviluppo e/o nelle funzioni delle varie popolazioni cellulari coinvolte (linfociti, neutrofili, macrofagi, ecc.) ma sono conseguenti a cause che modificano in modo reversibile o irreversibile la capacità di espletare una risposta immunitaria efficace. Il prototipo delle IDS è dato dalla malattia da HIV, ma altri numerosi esempi riguardano gli stati secondari a malnutrizione, trattamento con immunosoppressori, sindromi proteinodisperdenti, stati ipercatabolici. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization - WHO), avvalendosi di un comitato di esperti (International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies) classifica le IDP a seconda del compartimento cellulare maggiormente colpito:

- Difetti combinati dei linfociti T e B
- Difetti prevalentemente localizzati nel compartimento della risposta umorale
- Immunodeficienza associata a sindromi
- Difetti congeniti dei fagociti (numero, funzione o entrambe)
- Difetti del complemento
- Difetti dell'immunità innata.

Immunodeficienze secondarie. Varie cause possono interferire sulla risposta del sistema immunitario inducendo una condizione di immunodeficienza. Nella pratica medica si tratta di un capitolo in espansione e solo in parte adeguatamente gestito a livello clinico. Le condizioni correlate a IDS includono: uso di farmaci immunosoppressivi, steroidi ad alte dosi con trattamento prolungato, traumi, chirurgia/anestesia, infezioni recidivanti, la malattia HIV correlata. Tra le cause di maggior rilievo epidemiologico si ha lo stato di malnutrizione con deficit di proteine e micronutrienti.

Definire la immunodeficienza. La definizione di immunodeficienza rappresenta una sfida innanzi tutto di definizione. Ai nostri giorni l'argomento ha assunto un significato diverso da quanto osservato in passato, quando non erano disponibili adeguati metodi di laboratorio e strumenti diagnostici. La malattia da HIV ha sicuramente rappresentato la chiave di volta in questa struttura delle conoscenze, mentre le forme congenite hanno fornito un ulteriore spazio di approfondimento

sia per quanto concerne la risposta immunitaria innata sia per quella acquisita. Tuttavia proprio il sovrapporsi di conoscenze settoriali e in aree di confine tra ricerca clinica e di base ha generato il rischio di sottovalutare le numerose condizioni di deficit immunitario in individui altrimenti sani e in età adulta.

Iter diagnostico. L'iter diagnostico delle ID dovrebbe, pertanto, considerarsi come un work in progress, nel quale oltre ai dati acquisiti, vi sia anche una rapida capacità di adattamento cognitivo in relazione alla costante evoluzione delle procedure diagnostiche. Riassumendo ai nostri giorni, lo schema più completo, potrebbe essere così definito:

- Immunodeficienza congenita
 - Forme primitive geneticamente definite
 - Forme primitive non definite
- Immunodeficienze secondarie
 - Malattia da HIV
 - Da farmaci, patologie varie, malnutrizione, dismetabolismo, ecc.
- Immunodeficienze dell'età adulta
 - Difetti congeniti ad espressione tardiva
 - Varianti late onset (i.e. ICV)
 - Difetti genetici di nuova identificazione
 - Senescenza.

Assistenza e gestione sul territorio. Implicazioni assistenziali riguardano aspetti di corretto inquadramento clinico, della diagnosi precoce, essenzialmente prima che si instauri un difetto anatomico, del contenimento del ritardo diagnostico in tempi "accettabili". Il costo delle immunodeficienze è alto, in termini economici, in termini di qualità della vita, in termine di competenze mediche "dedicate". Resta pertanto critica la necessità di fornire una continua informazione sull'argomento, sia attraverso i consueti canali oggi disponibili, sia diffondendo meglio la conoscenza dei centri che si occupano del problema per costituire una rete assistenziale efficace e con adeguato controllo della spesa pubblica nel territorio.

SESSIONE I

Implicazioni diagnostico-cliniche nelle immunodeficienze primitive e secondarie

Moderazione: Giovanni Rezza

Immunodeficienze nell'ambito delle malattie rare

Agata Polizzi, Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità - Roma

Le malattie rare costituiscono nel loro insieme un eterogeneo gruppo di patologie (circa 8.000) definite dalla bassa frequenza nella popolazione generale (5 casi su 10.000 abitanti), sono croniche e variamente invalidanti tali da richiedere continue cure mediche e intensi programmi riabilitativi.

In Italia, sin dal Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000, s'indicava fra le priorità la "tutela dei soggetti affetti da malattie rare" e tra gli interventi prioritari la realizzazione di una rete nazionale delle malattie rare. Pertanto, nel Maggio 2001 è stato emanato il Decreto Ministeriale 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie", ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 160 del 12-7-2001 - Suppl. Ordinario n.180/L. Nell'ambito delle immunodeficienze, le forme primarie sono tutelate - come malattie rare - dal DM 279/2001 ed identificate con codice di esenzione RCG 160.

A causa della loro complessità, le immunodeficienze primarie richiedono una particolare competenza clinica e un'estrema specificità diagnostica. È necessario, quindi, che le diverse figure professionali coinvolte nella gestione di tali patologie, siano in grado di dare al paziente l'assistenza appropriata, applicare i protocolli diagnostici e terapeutici più idonei, erogando in modo equo ed efficiente, presso i presidi identificati dal DM 279/2001 presenti sul territorio nazionale, prestazioni appropriate e di provata efficacia. Tra gli interventi di Sanità Pubblica da realizzare per garantire una diagnosi tempestiva e una gestione appropriata del soggetto con immunodeficienze primarie. Appare, inoltre, necessario promuovere un'interazione tra i diversi livelli di assistenza e un'integrazione interregionale delle reti assistenziali con la formazione di reti di collaborazione tra presidi di alta specializzazione, dove è possibile effettuare la diagnosi clinica e di laboratorio delle EB, e gli altri presidi sanitari identificati ed inclusi nella rete nazionale (D.M. 279/2001). Per garantire una continuità assistenziale, è necessaria una stretta collaborazione tra i servizi di base, medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta (PLS), infermieri di territorio e specialisti ambulatoriali, strutture ospedaliere di secondo e terzo livello. In altri termini, è necessario che il soggetto affetto da immunodeficienza primaria sia inizialmente riferito presso centri di alta specializzazione per la diagnosi clinica, mentre le attività assistenziali che riguardano

la gestione quotidiana della malattia, dovranno realizzarsi presso i presidi più vicini al luogo di residenza del paziente. Infine, l'interazione tra i diversi livelli di assistenza riguarda l'adozione condivisa di percorsi clinico-assistenziali e diagnostici (formulati anche sottoforma di linee guida), ma anche l'integrazione tra assistenza sanitaria e assistenza sociale.

Gestione integrata nelle patologie della persona immunodepressa

Roberto Paganelli

Università "G. D'Annunzio" - Chieti

Immunodepressione è definita in molti siti "enciclopedici" come "condizione di un soggetto che si trovi ad avere ridotte difese immunologiche per cause differenti, per esempio in corso di infezioni anergizzanti, malattie croniche o trattamenti chemioterapici antitumorali che alterano la vita dei linfociti".

Oggi il concetto che abbiamo di alterazione del sistema immunitario è molto ampio, e va da rari deficit genetici riguardanti un singolo agente infettivo, a quadri di mancata regolazione con iperattivazione in senso allergico o autoimmune.

La eterogeneità dei quadri di presentazione e delle complicanze fa sì che i pazienti siano visti in tempi diversi da vari specialisti e con problematiche diverse apparentemente non correlate tra loro. L'attenzione va posta, quindi, sul rapporto tra deficit e sintomi presentati, e sulla relazione con eventuali trattamenti farmacologici, infezioni e manifestazioni di ipersensibilità o infiammatorie.

Immunodeficienze e territorio: una gestione in rete

Maurizio Pietrogrande

Università di Milano, Policlinico San Marco, Zingonia - Milano

I deficit anticorpali dell'adulto nella grande maggioranza dei casi sono di origine iatrogena (steroidi) e non richiedono trattamenti sostitutivi. Più rari sono i casi di deficit di immunoglobuline secondari a malattia linfoproliferativa (LLC, mieloma, alcuni linfomi) e vi possono essere quadri clinici di immunodeficienza con necessità di terapia sostitutiva, di norma eseguita nel centro ematologico stesso.

Diversa e molto variegata è, invece, la condizione di quei soggetti adulti con deficit primitivi, agammaglobulinemia congenita o immunodeficienza comune variabile (IDCV). Il paziente non solo ha necessità di eseguire la terapia sostitutiva ma anche di assistenza qualificata per la gestione o la valutazione delle complicanze, soprattutto polmonari.

La malattia ha prevalentemente esordito in età pediatrica, ma non mancano casi di bambini cresciuti divenuti adulti, o di pazienti in cui la diagnosi viene posta in età adulta.

In campo pediatrico è consolidata l'esperienza pluriennale del comitato strategico per le immunodeficienze primitive dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) che ha consentito negli anni di avere un registro nazionale, di omogeneizzare sulla base di protocolli, condivisi i principi di trattamento e assistenza dei bambini con immunodeficit. Tale esperienza però, date le grandi differenze tra il mondo pediatrico e quello dell'assistenza dell'adulto, non è immediatamente trasferibile ai pazienti adulti, né è pensabile che l'assistenza degli adulti prosegua nelle stesse strutture pediatriche.

La realtà assistenziale per gli adulti è che pochi sono i centri dove un paziente con deficit anticorpale riceva le Ig e contemporaneamente siano presenti tutte le competenze specialistiche necessarie. Eterogenee sono le estrazioni specialistiche e le strutture organizzative di chi esegue le infusioni o dispensa le Ig sc. Non di rado il paziente adulto non è adeguatamente trattato e le complicanze sono monitorate in maniera insoddisfacente.

Ovvi sono i problemi dei soggetti in trattamento ambulatoriale (accesso periodico in ospedale e conseguentemente interferenza con l'attività lavorativa, distanza tra domicilio e centro di assistenza, controlli periodici, ecc.), ma anche chi si sottopone a trattamento sottocutaneo domiciliare incontra difficoltà (fornitura del farmaco non sempre vicina al domicilio, controlli periodici).

Mentre fornitura e somministrazione possono potenzialmente essere eseguite vicino al paziente, più difficile è il monitoraggio clinico. Spesso, se non sempre, un paziente con IDCV si rivolge al centro di riferimento anche per banali problemi clinici. Tendenza dei curanti è di delegare, piuttosto che assumere responsabilità.

Se da un punto di vista scientifico una strategia vincente è quella dei centri di riferimento, anche supportati dalla normativa sulle malattie rare, da un punto di vista assistenziale, soprattutto per malattie estremamente rare come le ID primitive si deve giungere a una rete informativa e assistenziale che garantisca ampia diffusione di competenze assistenziali e gestionali con coordinamento centrale, anche sfruttando le nuove tecnologie.

Attualmente si sta lavorando con mille difficoltà ad un modello di rete in Lombardia.

SESSIONE II

Implicazioni farmacologiche ed assistenziali nelle immunodeficienze primitive e secondarie

Moderazione: Pietro Folino Gallo

Uso delle IVIG nelle immunodeficienze primitive e secondarie

Giuseppe Luzi

“Sapienza” Università di Roma

L'uso delle immunoglobuline per via endovenosa e, ai nostri giorni, anche per via sottocutanea ha rappresentato una svolta essenziale per il miglioramento della qualità della vita nei soggetti con immunodeficienza a carico dell'immunità umorale (deficit di anticorpi).

La preparazione delle IVIG si basa su lavori fondamentali di Cohn che nella metà degli anni Quaranta del Novecento, attraverso l'estrazione alcolica a freddo, permise di isolare una frazione ricca di immunoglobuline.

L'infusione di anticorpi ha un ruolo primario, salvavita, nel trattamento di situazioni di emergenza quando vari motivi causano un grave deficit di sintesi immunoglobulinica. La dimostrazione che il significato biologico delle IgG è anche quello di regolazione nell'ambito delle malattie non infettive ha ulteriormente delineato un assetto funzionale nuovo a partire dagli anni Ottanta del ventesimo secolo.

Consistenti volumi di plasma umano ottenuti da migliaia di donatori vengono frazionati usando etanolo a freddo, che consente di separare componenti plasmatici con diversa solubilità in alcol. Nei preparati si concentra un ampio spettro di anticorpi la cui valenza protettiva dipende dallo *status* dei donatori appartenenti a un determinato territorio. Le immunoglobuline della frazione II di Cohn, dopo l'aggiunta di stabilizzanti e conservanti, rappresentano la quota di IgG standard somministrabili per via intramuscolare, endovenosa o sottocutanea.

Le tecnologie farmaceutiche sviluppatesi a partire dagli anni Sessanta del XX secolo hanno permesso di ottenere preparati somministrabili per via *endovenosa*. Per ottenere prodotti utilizzabili con sicurezza e limitati rischi, era necessario risolvere due problemi:

- mantenere la quota fisiologica delle sottoclassi IgG (distribuzione qualitativa e quantitativa delle quattro sottoclassi);
- limitare o abolire il così detto effetto *anti-complementare* (evitando gravi reazioni anafilattoidi).

Si è pertanto assistito a un'evoluzione progressiva dei trattamenti chimico-farmaceutici che segnano alcune tappe così riassumibili: 1) digestione *enzimatica* (la pepsina scinde la molecola di IgG consentendo la formazione di un frammento F(ab')₂ e una degradazione della parte FC; la plasmina, simile alla papaina, distrugge la molecola di IgG in frammenti Fab monovalenti e una

frazione Fc, tuttavia una quota rilevante che va dal 50 al 30% è formata da molecole intere che resistono al trattamento); 2) procedimenti di modificazione *chimico-fisica*: propiolattone; azione riducente con rottura dei ponti disolfuro che uniscono le catene L alle catene H; sulfonazione; 3) impiego di metodiche per ottenere preparati ricchi di IgG *strutturalmente immodificate*: trattamento con pH 4 in presenza di pepsina a bassa concentrazione (1:10.000); uso di polietilenglicole (PEG); 4) cromatografia a scambio ionico su DEAE.

Sebbene il numero di malattie nelle quali l'uso delle IVIG sia dimostrato efficace risulti ancora limitato, in funzione di studi compiuti su larga scala, dati clinici e sperimentali suggeriscono come esistano invece numerose malattie *potenzialmente* in grado di ricevere benefici dall'impiego delle immunoglobuline: ricaduta di forme sistemiche infiammatorie a patogenesi immuno-mediata, malattie autoimmuni nelle quali svolgono un ruolo patogenetico autoanticorpi o cellule T autoaggressive. A questo spettro si aggiunge anche l'osservazione che le IVIG possono svolgere un ruolo di riequilibrio quando è alterato il *network* della risposta citochinica.

I farmaci biologici e il costo dell'immunosoppressione: benefici e rischi

Bruno Laganà

“Sapienza” Università di Roma

La terapia con i farmaci biologici è al centro di un ampio interesse pubblico per il suo elevato costo e per la sua efficacia. Si tratta di anticorpi e recettori, ottenuti tramite l'ingegneria genetica, in grado di contrastare l'azione delle citochine pro-infiammatorie, mimando gli effetti dei naturali meccanismi di regolazione cellulare.

Sono attualmente disponibili sei agenti biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide: abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab e rituximab e sono in corso trial clinici per la valutazione di nuovi farmaci biologici, tra cui golimumab e certolizumab (due anticorpi monoclonali anti-TNF α) e tocilizumab (anticorpo monoclonale anti-recettore dell'IL-6).

I farmaci *biologici* si sono dimostrati efficaci in diverse patologie autoimmuni come: artrite reumatoide, spondiloartriti, psoriasi, morbo di Crohn e vasculiti, sia nelle forme moderate che in quelle severe non rispondenti alle terapie convenzionali. Grazie a questi farmaci la vita di molti pazienti, che solo alcuni anni fa erano destinati a una progressiva disabilità, è stata cambiata radicalmente.

Gli eventi avversi più comunemente riscontrati, quali reazioni locali nel sito di iniezione e sintomi costituzionali, sono lievi e limitati nel tempo. Di gran lunga più temute sono invece le complicanze infettive, riguardanti soprattutto l'infezione del tratto respiratorio superiore, le infezioni opportunistiche e riattivazione della tubercolosi che possono avere gravi conseguenze per il paziente e possono influire sulla terapia.

I pazienti affetti da patologie autoimmuni presentano alterazioni immunologiche nella maggior parte dei linfociti T e B circolanti. Il repertorio di recettori sui linfociti T, necessario per riconoscere una ampia varietà di antigeni, è spesso ridotto, pertanto la capacità del sistema immunitario di reagire a nuovi antigeni potenzialmente pericolosi, si può considerare ridotta. Le terapie immunosoppressive, specialmente i corticosteroidi alterano in modo importante le attivazioni ed interazioni cellulari.

Anti-TNF α . Il TNF α gioca un ruolo determinante nella patogenesi della tubercolosi, è strettamente implicato nella formazione del granuloma, nel suo mantenimento e nella eliminazione della infezione tubercolare, per cui nella terapia con farmaci anti-TNF α lo *screening* per TB viene raccomandato fortemente da diverse linee guida. Non attenersi alle raccomandazioni comporta un rischio di sette volte più alto di sviluppare una TB attiva. Particolare attenzione va posta anche per le infezioni opportunistiche intracellulari, come listeriosi, micobatteri non tubercolari, coccidiomicosi, histoplasmosi. È stato inoltre registrato un maggior rischio di infezioni severe (che richiedono l'ospedalizzazione o terapia antibiotica parenterale), per cui i farmaci anti-TNF α non devono essere somministrati in pazienti con artrite settica, osteomielite, ascessi, sepsi, infezioni

sistemiche fungine e listeriosi. Anti-TNF α e corticosteroidi possono influenzare gli indici di flogosi indipendentemente dalla causa dell'infiammazione, per cui può diventare difficile identificare un processo infettivo concomitante. La terapia non va instaurata nei pazienti con sieropositività per HBV, dato che esiste una possibilità di riattivazione, a volte fatale, della malattia. I dati sull'epatite C sembrano più tranquillizzanti. Gli effetti della terapia a lungo termine in pazienti con epatite virale cronica sono ancora sconosciuti. In alcuni pazienti si può osservare la riattivazione del virus Herpes Zoster.

Abatacept. Modula l'attivazione dei linfociti T. L'entità del rischio di un'infezione-riattivazione tubercolare durante il trattamento è ancora sconosciuto, è utile pertanto eseguire lo screening. L'incidenza di complicanze infettive severe non sembra aumentata, ma diventa significativa associando abatacept con farmaci anti-TNF α . I vaccini con virus vivi attenuati nei pazienti in trattamento possono provocare un'attivazione del virus con gravi conseguenze per il paziente.

Rituximab. Anticorpo chimerico monoclonale anti-CD20. Viene usato nel trattamento dell'artrite reumatoide in pazienti affetti da vasculite associata all'HCV, mentre può provocare una riattivazione, a volte fatale, del virus dell'epatite B. Non sono stati osservati casi di riattivazione tubercolare durante la terapia con Rituximab. L'incidenza di infezioni severe è aumentata, ma non correla con il numero delle infusioni. Pazienti sottoposti a numerosi cicli di terapia con Rituximab presentano bassi livelli di IgG, ma servono ulteriori studi per definire il rischio di complicanze infettive in questa condizione.

Anakinra. L'incidenza di infezioni severe è più alta rispetto ai pazienti in trattamento con farmaci non-biologici, soprattutto se viene associata terapia con corticosteroidi oppure l'etanercept.

Tocilizumab. Non vi sono sostanziali differenze riguardo al rischio infettivo in pazienti trattati con anti-IL-6 rispetto alle terapie con anti-TNF α , ma uno degli effetti avversi del tocilizumab è la comparsa di neutropenia, di grado anche severo, con conseguente alto rischio infettivo. E' necessario quindi un attento monitoraggio clinico e dei parametri ematochimici.

Antibiotici ed immunomodulazione nella sepsi: la gestione del quadro settico

Roberta Di Rosa

Cattedra di Immunologia e Allergologia, II Facoltà di Medicina, "Sapienza" Università di Roma

La sepsi costituisce una entità clinica frequente, le cui manifestazioni cliniche sono il prodotto di complesse interazioni tra microrganismo e risposta immunitaria, infiammatoria e coagulativa dell'ospite (1).

In particolare la progressione del quadro in Multi Organ Failure (MOF) viene determinata sia dal corredo patogenetico del microrganismo che dalla inadeguata, disregolata risposta dell'ospite. Per questo negli ultimi 25 anni il *focus* terapeutico è stato centrato proprio sul controllo della soverchiante risposta infiammatoria, procoagulante e antifibrinolitica dell'ospite.

Sappiamo che le IVIG operano diversamente in differenti situazioni cliniche con l'obiettivo di riportare il sistema immunitario all'equilibrio e questo effetto regolatore costituisce il presupposto all'efficacia del loro impiego nella sepsi (2) L'indicazione all'impiego delle IVIG ad alte dosi nella terapia della sepsi rimane comunque controversa: in letteratura sono riportate diverse meta-analisi che presentano limitazioni rappresentate principalmente dall'inclusione di *trials* antichi, precedenti ai più recenti sviluppi terapeutici (nuovi antibiotici, Early Goal Directed Therapy e Proteina C attivata) e alla definizione dei criteri sepsi del 1992; comunque negli studi più recenti il beneficio sulla sopravvivenza risulta più evidente (3 - 6).

Un particolare ambito di utilizzazione delle IVIG sembrano essere i casi di Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) e di Fascite Necrotizzante (NF), gravi infezioni invasive da Streptococchi di gruppo A (GAS), con mortalità compresa tra il 30 e l'80%. Un recente studio condotto in 19 terapie intensive europee ha evidenziato nel gruppo trattato con IVIG una mortalità ridotta al 10% vs 36% nei controlli (7).

L'analisi della letteratura dimostra che la terapia adiuvante con IVIg della sepsi grave determina una riduzione della mortalità. Per confermare l'efficacia, definirne le indicazioni, selezionare il preparato ottimale e precisarne dosaggio e modalità di somministrazione sono comunque necessari ulteriori studi di elevata qualità metodologica e sufficiente rilevanza statistica.

Bibliografia

1. Russell JA "Management of Sepsis" N Engl J Med 2006;355:1699-713.
2. Vir-Sigh Negi, Elluru S, Sib' Eril S et al "Intravenous Immunoglobulin: An Update on the Clinical Use and Mechanisms of Action" Journal of Clinical Immunology, 27, 3, May 2007.
3. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al "Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock" Cochrane Database Syst Rev 2002.
4. Ohlsson A, Lacy JB "Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates" Cochrane Database Syst Rev 2004.

5. Turgeon A F., Hutton B, Fergusson DA et al "Meta-analysis: Intravenous Immunoglobulin in Critically Ill Adult Patients with sepsis" *Ann Intern Med.* 2007;146:193-203.
6. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A "Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis" *Crit Care Med* 2007;35,12.
7. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al "Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo controlled trial" *Clin Infect Dis* 2003; 37: 333–340.

SESSIONE III

Implicazioni comunicativo-relazionali nelle immunodeficienze primitive e secondarie

Moderazione: Stefania D'Amato

L'approccio comunicativo-relazionale nelle patologie del sistema immunitario

Anna Maria Luzi, Anna Colucci

Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità - Roma

La presente relazione intende porre attenzione agli aspetti comunicativo-relazionali che sottendono una malattia causata da deficit dell'immunità umorale e/o dell'immunità cellulare.

Nel variegato e delicato ambito delle immunodeficienze, la formulazione del sospetto diagnostico, la comunicazione della diagnosi, la costruzione di un piano terapeutico, la gestione di situazioni di crisi, l'accettazione e l'adattamento funzionale alla patologia rappresentano solo alcuni aspetti con i quali la persona malata, i suoi familiari e l'operatore sanitario, devono confrontarsi.

Un'adequata relazione professionale, all'interno della quale l'operatore sanitario sia in grado di sostenere la persona, di ascoltarla e di aiutarla a riscoprire/riorganizzare le sue risorse per affrontare in modo attivo i diversi problemi, non può essere improvvisata. Attivare una relazione professionale efficace consente, inoltre, all'operatore sanitario di poter tener conto anche dei valori e della concezione di salute e di malattia, favorendo il miglioramento delle capacità di autodeterminazione di ciascun individuo.

In questo contesto clinico, risulta necessario che i professionisti coinvolti, opportunamente formati ed aggiornati, siano in grado di integrare le competenze tecnico-scientifiche specifiche del ruolo svolto, con quelle comunicativo relazionali, essenziali per attivare processi di diagnosi e cura centrati sulle esigenze di ogni singola persona in quel determinato momento del suo ciclo vitale.

In tale complessa situazione alcune competenze di counselling possono rappresentare, un valore aggiunto alla professionalità dei diversi operatori, nonché un'importante risorsa per facilitare la persona ad affrontare, in modo autonomo e responsabile, le scelte e le eventuali difficoltà che riguardano il mantenimento della sua salute o la cura della sua malattia.

Informare in ambito sanitario: il ruolo dei mass media

Mirella Taranto

Ufficio Stampa, Istituto Superiore di Sanità - Roma

L'interesse per le immunodeficienze per i mezzi di comunicazione di massa nasce alla fine degli anni ottanta del ventesimo secolo, quando sulla scena mondiale compare l'AIDS e prosegue per molti anni con curve d'attenzione più o meno legate a diversi fattori collegati soprattutto ai meccanismi con cui si costruisce la notizia.

L'universo globale delle patologie legate all'immunodeficienza però rimane nell'ombra ancora oggi. Una riflessione sulla fisiologia dell'informazione, sul suo funzionamento mostra come anche la malattia faccia notizia attraverso un vero e proprio mercato con le sue regole e come queste regole non rispecchino sempre e necessariamente le esigenze che nascono dalle questioni scientifiche e soprattutto dalla comunità scientifica che è spesso costretta a rincorrere i meccanismi con i quali viene generata la domanda d'informazione.

Quali sono questi divari? Cosa separa il mondo scientifico da quello della comunicazione, cosa invece li unisce e quali sono le difficoltà, comprese quelle etiche, quando si fa comunicazione istituzionale?

La relazione comprende una breve analisi sulla differenza dei diversi mezzi di comunicazione e delle diversità al loro interno. Questo contributo aiuta, inoltre a comprendere anche la differenza dei livelli di comunicazione e dei diversi accessi delle notizie in base alla differente natura dei mezzi.

Linee Guida nell'uso delle IVIG

Simonetta Salemi

Azienda Ospedaliera Sant'Andrea Roma

Attualmente le IVIG vengono utilizzate principalmente per il loro effetto immunomodulante in oltre 100 forme morbose, pur essendo soltanto sei le indicazioni approvate dall'FDA (porpora trombocitopenica idiopatica, immunodeficienze primitive, immunodeficienza secondaria a LLC, infezioni in corso di HIV pediatrico, prevenzione della GVHD e delle infezioni nel trapianto di midollo osseo, sindrome di Kawasaki).

La maggior parte delle IVIG vengono impiegate per indicazioni *off label*. L'utilizzo *off-label* emerge da case report, trial clinici, revisione da parte di esperti nazionali e linee guida ed è soggetto a continui cambiamenti. Dalla revisione della letteratura emerge che le indicazioni *off-label* più comuni includono: sclerosi multipla, prevenzione della abortività in corso di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, sindrome di Guillan Barrè, polineuropatie infiammatorie croniche, dermatopolimiosite, miastenia gravis, anemia emolitica autoimmune, fascite necrotizzante; l'efficacia delle IVIG è stata stabilita da studi randomizzati controllati solo in alcune di queste patologie; inoltre le IVIG vengono a volte utilizzate come terapia di salvataggio in situazioni nelle quali non si è ottenuta una risposta soddisfacente con le terapie convenzionali.

Dal 1992 ad oggi si è assistito ad un aumento del consumo di IVIG con un trend del 15% annuo e con una crescita della domanda da 7,4 tonnellate a 55 tonnellate l'anno nel mondo. Il numero crescente di patologie nelle quali le IVIG vengono utilizzate per la loro attività immunomodulante, associato ai potenziali rischi ad esse connessi, agli elevati costi e alla possibile carenza, suscitano una importante necessità di linee guida basate sulle evidenze. La notevole eterogeneità delle condizioni cliniche nelle quali le IVIG vengono utilizzate *off label*, la rarità di alcune patologie e la mancanza in molte di queste condizioni di studi clinici controllati randomizzati si riflettono nelle diverse interpretazioni che le varie organizzazioni hanno fornito delle "evidenze" per l'utilizzo *off label* delle IVIG. Sono pertanto necessari ulteriori studi per limitare l'utilizzo inappropriato delle IVIG e garantire un uso corretto nei malati per i quali hanno un vero significato salvavita.

Responsabili scientifici

Giovanni Rezza

Dipartimento MIPI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Giuseppe Luzi

“Sapienza” Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant’Andrea, Roma

Segreteria Scientifica

Anna Colucci

Dipartimento MIPI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Anna Maria Luzi

Dipartimento MIPI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Segreteria Tecnica organizzativa

Alessia Caratelli

Veronica Bizzotti

Daniela Casale

Valentina Cecchetti

Anna D’Agostini

Debora Lepore

Simonetta Rasi

Dipartimento MIPI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Per informazioni su questo documento scrivere a: anna.colucci@iss.it; anna.luzi@iss.it