



ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
onlus

SEDE LEGALE

Cattedra di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia,
Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

SEGRETERIA

Via Luigi Galvani, 18 - 25123 Brescia
Tel. e fax 030 33 86 557
e-mail: info@aip-it.org - www.aip-it.org



Chiara Azzari

Le vaccinazioni nelle Immunodeficienze Primitive



ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
onlus

Chiara Azzari

Università di Firenze

Ospedale Pediatrico Universitario A. Meyer

Le vaccinazioni nelle Immunodeficienze Primitive

Contributi

Leila Bianchi

Francesca Lippi

Federica Ghiori

Clementina Canessa

Immunologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria

Università di Firenze

Ospedale Pediatrico Universitario A. Meyer

Centro Jeffrey Modell per Immunodeficienze

FIRENZE



**ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
onlus**

Indice

Introduzione	pag 4
Perché i vaccini sono importanti nelle immunodeficienze primitive?	pag 5
Quali vaccini sono importanti nelle immunodeficienze primitive?	pag 6
Esistono vaccini che i pazienti con immunodeficit devono ricevere in più?	pag 7
Sono necessari più dosi o richiami dei vaccini oltre a quelli previsti?	pag 8
Devono essere eseguiti test specifici prima di vaccinare?	pag 8
Devono essere eseguiti test anticorpali dopo il vaccino per verificare la risposta?	pag 8
I familiari dei pazienti possono essere vaccinati? Con quali vaccini?	pag 9
Cosa fare se si verifica un caso di malattia infettiva nei contatti?	pag 11
Cosa fare se un bambino ha un'anamnesi familiare positiva per immunodeficienza?	pag 12
I pazienti in terapia sostitutiva con immunoglobuline possono essere vaccinati? Con quali vaccini?	pag 13
Cosa fare riguardo al vaccino anti-influenzale?	pag 14
Quando si può vaccinare dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)?	pag 14
Quali vaccini nei difetti dell'immunità innata?	pag 16
Quali vaccini nei difetti dell'immunità adattativa?	pag 19
Bibliografia	pag 26

Introduzione

Le immunodeficienze primitive sono un gruppo eterogeneo di condizioni rare, congenite e geneticamente determinate, causate da uno o più difetti dell'immunità innata e/o specifica. I soggetti affetti mostrano una particolare suscettibilità alle infezioni e, poiché sono queste a determinare la prognosi, sono fondamentali le procedure di profilassi. Tra queste, i vaccini hanno un ruolo fondamentale.

Tuttavia possono avere effetti diversi a seconda del tipo di deficit: in alcuni casi inducono la stessa protezione che nei soggetti sani; in altri, a causa del difetto immunitario, non evocano alcuna risposta. Inoltre in alcune condizioni, se vengono somministrati vaccini vivi, si possono verificare gravi effetti collaterali, tra cui la malattia da ceppo vaccinale.

Talvolta, per la paura di eventi avversi, si corre il rischio che questi pazienti non vengano vaccinati. Ciò può portare a conseguenze gravissime, dato che sono proprio tali soggetti a maggior rischio di infezioni prevenibili.

È importante quindi conoscere quali vaccini sono sicuri ed efficaci e quindi raccomandati nei vari tipi di immunodeficienza, quando somministrarli e con quale modalità. Non tutte le immunodeficienze infatti sono uguali e, ancora, il tipo e il grado di deficit possono variare significativamente all'interno della stessa categoria.

Il principale scopo di questo volumetto è quello di definire quali e quando i vaccini devono essere somministrati nelle principali categorie di immunodeficienze, così da assicurare al paziente la maggior protezione possibile senza correre il rischio di eventi avversi.

Perché i vaccini sono importanti nelle immunodeficienze primitive?

I vaccini sono un metodo di profilassi fondamentale per tutti, soprattutto in età pediatrica. Rappresentano infatti uno degli interventi che storicamente ha contribuito ad abbattere maggiormente la mortalità infantile nel mondo.

I soggetti che hanno un'immunodeficienza sono tra quelli che ne traggono il beneficio più grande. Infatti il loro difetto nel sistema di difesa li espone maggiormente agli agenti infettivi. Una spiccata suscettibilità alle infezioni da vari tipi di patogeni, in particolare opportunisti, accomuna tutte le forme; inoltre alcuni difetti predispongono a germi specifici.

D'altra parte, per la stessa ragione non è detto che siano in grado di rispondere all'agente immunizzante; addirittura alcuni vaccini - quelli costituiti dal batterio o virus vivo - possono rappresentare un rischio, in quanto in grado di indurre la malattia stessa.

Troppo spesso bambini con immunodeficienze non vengono vaccinati affatto in virtù della loro condizione. Ciò è dovuto alla paura degli eventi avversi, dettata da una scarsa conoscenza. È importante invece sapere che non tutte le forme di malattia sono uguali, che la sicurezza e l'efficacia dei vaccini sono determinate dalla natura e dalla gravità dell'immunodepressione, e, anzi, che per alcune condizioni i vaccini sono degli interventi salvavita. I pazienti con un difetto del complemento ad esempio - in particolare con l'alterazione dei componenti precoci della via classica C2 e C3 - sono specificamente suscettibili alle infezioni da tutti i germi capsulati (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*); i soggetti con mutazione del complesso terminale di attivazione del complemento C5-C9, presentano una

forte suscettibilità allo sviluppo di infezioni da meningococco.

È chiaro pertanto che le vaccinazioni contro tutti i sierotipi disponibili di meningococco, pneumococco e il vaccino anti H. influenzae sono essenziali. Anche per i soggetti con un difetto anticorpale maggiore i germi capsulati sono molto pericolosi, in quanto essi non hanno gli strumenti per difendersi. In questo caso di nuovo i vaccini specifici sono fondamentali.

Quali vaccini sono importanti nelle immunodeficienze primitive?

Nelle immunodeficienze primitive sono importanti tutti i vaccini previsti dal calendario vaccinale, laddove sono efficaci e soprattutto sicuri. È compito dello specialista dare indicazioni su quali possono essere eseguiti. In generale si può affermare che tutti i vaccini costituiti dal germe ucciso/inattivato o ricombinanti – cioè creati in laboratorio e costituiti dalle particelle immunogene del microrganismo - non possono mai recare danno in un soggetto con immunodeficit; potrà invece accadere che non generino alcuna risposta a causa del difetto immunologico e quindi non siano efficaci.

Non sempre però, se manca una componente di difesa, ciò significa che il vaccino sicuramente non funzionerà. Nei difetti anticorpali maggiori ad esempio, anche se il soggetto non è in grado di produrre anticorpi in risposta ad un vaccino, può mostrare una reazione da parte delle cellule del sistema immunitario, componente rimasta intatta. Ciò significa che il vaccino ha una certa efficacia e quindi vale la pena somministrarlo.

Così come per la popolazione generale, sono fondamentali i vaccini coniugati che proteggono dalle infezioni da germi cap-

sulati: anti-pneumococco 13valente, anti-meningococco (per i ceppi A,C,Y,W135 e ceppo B), anti-H. influenzae. Questi sono costituiti da polisaccaridi della capsula legati ad una proteina che li rende ancora più efficaci, quindi non possono in alcun modo recare danno. Come già accennato, sono particolarmente indicati nei difetti anticorpali e nei difetti del complemento.

Anche i vaccini a virus vivi previsti dal calendario dell'infanzia sono tutti importanti. Rispetto a quelli uccisi, però, è bene sempre consultare lo specialista prima di somministrarli perché in alcuni tipi di immunodeficit, in cui mancano o non funzionano le cellule T deputate alla risposta al virus, possono essere molto pericolosi.

Esistono vaccini che i pazienti con immunodeficit devono ricevere in più?

Non esistono vaccini specifici per i pazienti con immunodeficit da somministrare in aggiunta a quelli previsti dal calendario vaccinale. Essi possono ricevere, sotto indicazione dello specialista, gli stessi vaccini che ricevono i soggetti sani.

Come categoria a rischio, però, è consigliabile la vaccinazione anti-influenzale all'inizio della stagione. Non solo infatti l'infezione potrebbe essere grave, ma sarebbe alto il rischio di complicanze batteriche secondarie, soprattutto respiratorie.

Questa è consigliata in tutte le forme di immunodeficienza primitiva, ad eccezione dei casi di deficit completo di linfociti T, in cui sarebbe inutile.

Si raccomanda di utilizzare in tutti i casi il vaccino inattivato e mai quello vivo attenuato, per evitare di correre rischi.

Sono necessari più dosi o richiami dei vaccini oltre a quelli previsti?

In generale non sono necessari più dosi o richiami, oltre a quelli previsti. Se un vaccino può essere effettuato, deve essere somministrato secondo il calendario dei bambini sani. È in discussione se effettuare più richiami dei vaccini coniugati contro i germi capsulati in coloro che hanno disordini del complemento e difetti anticorpali specifici, allo scopo di ottenere una risposta migliore.

Devono essere eseguiti test specifici prima di vaccinare?

Una volta inquadrato il difetto immunologico, non è necessario effettuare test prima di somministrare un determinato vaccino.

Se il vaccino è ucciso inoltre, non si corre mai alcun rischio. Se invece si tratta di un vaccino a virus vivo, in alcune condizioni di deficit parziale di linfociti T (ad esempio Sindrome di Di George, atassia-teleangectasia, sindrome di Wiskott-Aldrich), è sempre consigliabile verificare il grado di immunodepressione subito prima di eseguire il vaccino. Esistono dei valori soglia nella conta linfocitaria e dei parametri di funzionalità cellulare che guidano lo specialista al fine di garantire la massima sicurezza della vaccinazione (vedi in seguito).

Devono essere eseguiti test anticorpali dopo il vaccino per verificare la risposta?

In generale non sono necessari test atti a verificare l'avvenuta risposta ad un vaccino. Occorre sapere però che, a seconda del tipo di difetto, la risposta non sempre sarà ottimale. In molte

situazioni inoltre ciò non sarebbe possibile: come già accennato, nei difetti anticorpali il vaccino induce una risposta da parte delle cellule ma questa non è valutabile con i normali test di laboratorio.

L'unica situazione in cui si dosano gli anticorpi specifici dopo vaccinazione è al momento di inquadramento di una ipogammaglobulinemia, in quanto sono utili per diagnosticare il tipo di difetto anticorpale. Possono infine essere utili dopo un trapianto di midollo osseo, per verificare il grado di immunoricostruzione.

I familiari dei pazienti possono essere vaccinati? Con quali vaccini?

In generale è fondamentale che i contatti stretti di un soggetto affetto siano protetti il più possibile dalle malattie prevenibili con i vaccini. Infatti nelle condizioni in cui nessun vaccino può essere somministrato, il fatto che i familiari siano coperti rappresenta l'unico mezzo di protezione del paziente stesso. È bene quindi verificare che questi siano tutti vaccinati: se non già coperti, possono ricevere tutti i vaccini uccisi/inattivati/ricombinanti. In particolare, nei familiari più anziani, è consigliabile effettuare un richiamo del vaccino anti-pertosse, in quanto la protezione indotta da una precedente infezione può essere decaduta nel tempo. Questo poi deve essere ripetuto ogni dieci anni.

È opportuno inoltre verificare lo stato di protezione contro la varicella nei contatti adulti, in quanto è probabile che non siano stati vaccinati e potrebbero non averla contratta. Un altro vaccino raccomandato nei contatti è quello anti-influenzale inattivato nella stagione a rischio. Riguardo ai vaccini vivi, a seconda del tipo di immunodeficit,

è importante avere qualche precauzione, in quanto esiste il rischio di trasmissione del virus vaccinale e quindi dello sviluppo di malattia se il paziente ha un'immunosoppressione grave. Ciò è vero per il vaccino orale anti-poliovirus, che non è più in uso nel nostro paese. Gli altri vaccini a virus vivo, come anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella possono essere somministrati in quanto il rischio di trasmissione della malattia è molto raro. Sarà comunque sempre lo specialista a fornire indicazioni in merito. Anche il vaccino vivo anti-rotavirus può essere somministrato ai contatti, in quanto il vantaggio della protezione indiretta dalla malattia da virus selvaggio supera di gran lunga il minimo rischio di trasmettere il virus vaccinale.

Qualora sfortunatamente un contatto stretto manifestasse un rash da varicella dopo vaccinazione, il rischio di trasmissione al soggetto con immunodeficit sarebbe minimo, salvo che le vescicole non si manifestino in corrispondenza del sito di inoculo del vaccino. In tal caso è consigliabile isolare il paziente, eventualmente eseguire la profilassi con immunoglobuline specifiche e trattare il contatto con anti-virale.

Per proteggere davvero i soggetti immunodepressi sarebbe auspicabile raggiungere la massima copertura vaccinale non solo nei contatti, ma nella popolazione generale, dato che questi devono essere inseriti in comunità e in particolare i bambini devono poter frequentare l'asilo, la scuola e tutti gli altri luoghi di aggregazione. Si è visto infatti che anche nei casi di immunodeficienza grave ciò è fondamentale e influisce profondamente sullo sviluppo neuroevolutivo. Se è importante in generale, in questi casi l'immunità di gregge diventa quindi fondamentale per proteggere tutti coloro che a causa dell'immunodeficit non

possono essere vaccinati. Purtroppo negli ultimi anni sempre più genitori decidono di non vaccinare i loro figli e trovano sostegno da parte di tanti movimenti di anti-vaccinatori. Tale atteggiamento è dettato dalla paura infondata di eventi avversi e dalla falsa percezione che certe malattie ormai appartengano al passato. Si deve capire che tale comportamento è estremamente pericoloso non solo a livello del singolo individuo ma per tutta la comunità e specialmente per i soggetti più deboli, come quelli affetti da immunodeficienza. Si rende quindi più che mai necessaria la diffusione di informazioni corrette, basate su evidenze scientifiche per combattere la disinformazione e le false credenze sui vaccini.

Cosa fare se si verifica un caso di malattia infettiva nei contatti?

Nel caso di malattia batterica, come ad esempio la pertosse o la meningite, il soggetto sarà stato vaccinato - seppur avendo ottenuto una ridotta risposta - o si suppone sia protetto dalle immunoglobuline della terapia sostitutiva. Nel pool estratto da donatori sono presenti infatti gli anticorpi contro le più comuni infezioni, per cui il donatore è stato vaccinato o che ha incontrato naturalmente. Sarà comunque opportuno isolare il contatto infetto, osservare tutte le precauzioni igieniche e, nel caso di forma meningococcica o da H. influenzae, sottoporre il soggetto immunodepresso a profilassi antibiotica. Il problema si pone nel caso di malattie causate da virus, verso cui un soggetto con immunodeficit cellulare grave non può essere vaccinato. Nel caso di varicella in un contatto, sarà opportuno, oltre all'isolamento, somministrare al paziente con immunodeficit le immunoglobu-

line specifiche (una dose fino a 96 ore dopo l'esposizione) e, in mancanza di anticorpi specifici, si possono usare le IVIG con le stesse modalità. Anche nel caso più raro che un contatto contraesse il morbillo, il soggetto immunodepresso deve ricevere le immunoglobuline specifiche entro 6 giorni dall'esposizione.

Cosa fare se un bambino ha un'anamnesi familiare positiva per immunodeficienza?

Se nella famiglia di un bambino ci sono casi di immunodeficienza grave, sia il difetto più o meno noto, è bene posticipare tutti i vaccini vivi finché l'immunodeficit non è stato escluso nel soggetto stesso. Nel nostro paese questa situazione non rappresenta un grande problema, in quanto nei primi mesi di vita tutti i vaccini previsti dal calendario sono uccisi/inattivati/ricombinanti, quindi anche nel caso di malattia ancora non diagnosticata non sarebbero pericolosi; quelli vivi sono previsti dopo l'anno di vita, quando generalmente un'immunodeficienza ha già dato segno di sé. Fa eccezione il vaccino vivo anti-rotavirus: quando indicato, infatti, la prima dose deve essere somministrata entro gli otto mesi di vita al massimo. Se ancora un'immunodeficienza non può essere esclusa, quindi, si raccomanda la massima cautela e il consulto con lo specialista. La questione si pone invece nei paesi dove vaccini vivi batterici, come BCG (bacillo Calmette-Guérin, componente del vaccino per la tubercolosi), e virali, come l'anti-poliovirus orale, vengono somministrati in epoca neonatale e dove ancora lo screening per le immunodeficienze gravi alla nascita non è in uso.

I pazienti in terapia sostitutiva con immunoglobuline possono essere vaccinati? Con quali vaccini?

Vari tipi di immunodeficienze richiedono una terapia sostitutiva con immunoglobuline, per via endovenosa o più comunemente per via sottocutanea. Sono in particolare i soggetti con deficit anticorpale, come la malattia di Bruton e l'Immunodeficienza Comune variabile, per i quali le immunoglobuline sono salvavita. Sono anche le SCID (Severe Combined Immunodeficiency) in cui, oltre ai linfociti T e Natural Killer (NK), mancano i linfociti B produttori di anticorpi, alcune forme di Sindrome di Di George, in cui talvolta al deficit cellulare si associa ipogammaglobulinemia, e, più raramente, la sindrome di Wiskott-Aldrich.

Questi pazienti possono ricevere tutti i vaccini uccisi/inattivati o ricombinanti, in quanto non solo non sono pericolosi ma non risentono dell'interferenza con le immunoglobuline infuse. Come già detto, potrebbero non essere efficaci.

Non possono invece ricevere i vaccini vivi: ciò non è dovuto al rischio che si manifesti la malattia - eccetto nei casi in cui si associa anche un difetto cellulare - ma alla scarsa efficacia che questi avrebbero in quanto le immunoglobuline in circolo interferiscono con il loro meccanismo di azione.

Se la terapia sostitutiva viene sospesa, come ad esempio nel caso di un'ipogammaglobulinemia che si rivela transitoria e si risolve col tempo o dopo un'immunoricostituzione completa dopo il trapianto o la terapia genica, previo controllo del compartimento cellulare, si possono eseguire i vaccini vivi dopo almeno dieci-dodici mesi dalla sospensione delle infusioni, proprio per essere sicuri che non vi sia più interferenza.

Cosa fare riguardo al vaccino anti-influenzale?

I soggetti con immunodeficienza rientrano tra le categorie a rischio di complicanze respiratorie gravi nel caso di infezione da virus influenzale, quindi devono essere tutti vaccinati ogni anno prima dell'inizio dell'epidemia stagionale.

Possono essere vaccinati tutti i pazienti di età maggiore di sei mesi e il vaccino da utilizzare è quello inattivato a subunità.

Non contenendo il virus vivo, il vaccino non è mai pericoloso; ovviamente nei pazienti con deficit combinato grave è inefficace. In questi casi è obbligatoria la vaccinazione di tutti i contatti di età maggiore ai sei mesi.

Quando si può vaccinare dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)?

Un paziente con un'immunodeficienza che subisce un trapianto di cellule staminali ematopoietiche - il caso più comune è la SCID - perde completamente la "memoria" immunologica di tutte le vaccinazioni ricevute fino a quel momento; poiché il sistema immunitario è completamente sostituito, tutti gli effetti dei vaccini vengono cancellati e deve ripartire da capo col calendario vaccinale.

Per decidere quando si può vaccinare in questi casi è importante valutare attentamente e periodicamente il grado di immunoricostruzione. La valutazione immunologica dopo il trapianto comprende test quantitativi e di funzionalità del comparto cellulare e umorale. Se questa è incompleta o sono ancora in corso terapie immunosoppressive, tutti i vaccini virali o batterici vivi non devono essere somministrati. Possono essere fatti quelli inattivati/uccisi/ricombinanti anche se l'efficacia potrebbe non

essere piena. Se la ricostituzione è completa, lo specialista dovrà valutare attentamente il rapporto rischi/benefici nel singolo individuo prima di procedere a vaccinare. In generale, si comincia con la somministrazione dei vaccini uccisi dopo un anno dalla ricostituzione completa e si procede con i vivi attenuati dopo due anni da questa. Tutto ciò si applica anche se il paziente è stato sottoposto ad una terapia genica o enzimatica. Dopo il trapianto, non appena sarà raggiunto un dato grado di immunoricostruzione, è fondamentale che il bambino venga reinserito al più presto in comunità, così da poter sviluppare correttamente le proprie abilità cognitive e comportamentali. Sarà lo specialista, valutando nel tempo un bilancio tra necessità di proteggere il paziente dalle infezioni e importanza dello sviluppo psichico e cognitivo, a guidare la famiglia in questo. Di nuovo quindi si ribadisce l'importanza della vaccinazione dei contatti e della collettività, specialmente contro germi vivi.

Prima di procedere all'analisi delle vaccinazioni nelle singole forme, è utile richiamare in termini semplici la classificazione delle immunodeficienze primitive. Queste si distinguono in disordini dell'immunità innata e dell'immunità adattativa. I primi comprendono i difetti dei fagociti, del sistema di segnalazione mediato dai Toll-Like Receptors (TLRs) e del sistema del complemento. Il secondo gruppo include difetti dei linfociti B e dei linfociti T.

Al primo sottogruppo appartengono i difetti anticorpali e le immunodeficienze combinate; al secondo le immunodeficienze severe combinate (SCID) e le immunodeficienze T da malattia del timo, tra cui la principale malattia è la sindrome di Di George. Esistono poi sindromi più complesse in cui l'immunodeficienza è solo una delle componenti, come la sindrome di Chediak-Higashi, la

sindrome di Wiskott–Aldrich, l’atassia-telangiectasia, la sindrome da iper-IgE e la sindrome di Shwachman-Bodian-Diamond. Tutte queste forme sono caratterizzate da un’aumentata suscettibilità a vari tipi di patogeni a seconda della natura del difetto.

Quali vaccini nei difetti dell’immunità innata?

Difetti dei fagociti

Le cellule fagocitiche sono deputate alla difesa dell’ospite da batteri e funghi, quindi i pazienti con un difetto di numero e/o funzione di tali cellule vanno incontro a gravi e ricorrenti infezioni fungine – soprattutto da *Candida* e *Aspergillus* - e batteriche – specialmente da *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* e *Burkholderia cepacia*. Si tratta generalmente di infezioni respiratorie e cutanee e sono comuni gli ascessi profondi. La malattia granulomatosa cronica (CGD) è il prototipo di questa categoria, ed è dovuta ad un difetto in una delle reazioni chimiche che permette ai fagociti di “uccidere” funghi e batteri. Anche se i patogeni più spesso in causa nelle infezioni in questi pazienti non sono compresi nei vaccini disponibili, le vaccinazioni sono fondamentali e vanno eseguite pur tenendo conto che la risposta immunitaria, la sicurezza e la tollerabilità variano da una forma di malattia ad un’altra e dipendono dal tipo di vaccino. I vaccini inattivati/uccisi/ricombinanti sono da considerare efficaci, sicuri e ben tollerati. Sono quindi tutti raccomandati, compresi l’anti-pneumococco, anti-meningococco e anti-influenzale, e sono da somministrare secondo il calendario dei soggetti sani di pari età. Invece la somministrazione di vaccini vivi virali deve essere valutata attentamente: nella CGD, nella sindrome di Shwachman-

Bodian-Diamond e nella neutropenia congenita o ciclica il difetto immunitario non altera la risposta allo stimolo antigenico, per cui possono essere somministrati. Anzi, in questi pazienti sono particolarmente raccomandate le vaccinazioni anti morbillo, parotite, rosolia e varicella: se contraessero la varicella, ad esempio, avrebbero infatti un altissimo rischio di complicanze batteriche, in quanto sprovvisti di neutrofili funzionanti, che sono le cellule deputate alla difesa contro i batteri. Sono invece controindicati nei pazienti con altri difetti dei fagociti, come il difetto di adesione leucocitaria o del rilascio di granuli citotossici, in cui può esservi associato un difetto delle cellule T o delle cellule NK: questo potrebbe portare allo sviluppo di malattie gravi da vaccino. L’esempio tipico di tale condizione è la sindrome di Chediak-Higashi. Infine i vaccini contenenti batteri vivi (anti-tubercolosi e anti *Salmonella typhi*) sono controindicati nei pazienti con difetto fagocitario; i pazienti con CGD infatti sono ad alto rischio di infezione disseminata da BCG, anche a distanza di tempo dal vaccino.

Se è vero che, quando possibili, i vaccini devono essere effettuati secondo il normale calendario, un recente lavoro ha mostrato che i pazienti con CGD, oltre al difetto fagocitario, presentano anche un’importante alterazione nel comparto B cellulare, in particolare hanno una minor capacità di mantenere nel tempo la “memoria” dei vaccini eseguiti. Quindi forse varrebbe la pena verificare nel singolo paziente tale difetto mediante test specifici e, se fosse presente, pensare a un calendario vaccinale personalizzato. Potrebbero infatti essere necessari più richiami di determinati vaccini oppure potrebbero essere utilizzati vaccini più potenti.

Difetti del complemento

I pazienti con difetti della via classica e della lectina sono particolarmente soggetti a infezioni delle prime vie aeree e otiti medie; quelli con deficit di componenti della via alternativa e terminale sono suscettibili anche a infezioni invasive da germi capsulati, come *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e *Neisseria meningitidis*. Tutti i vaccini sono sicuri e ben tollerati e possono essere somministrati secondo il normale calendario. Fortemente indicati sono quelli coniugati contro pneumococco 13valente, meningococco (tetravalente per i ceppi A, C, Y, W135 e anti-meningococco B) ed H. influenzae, oltre al vaccino anti-influenzale allo scopo di prevenire le complicanze batteriche. È ancora in discussione la necessità di dosi booster di vaccino anti-pneumococco e anti-meningococco.

Difetti dei TLRs e della via di segnalazione Interleuchina-12 (IL-12)/interferon-gamma (IFN- γ)

Questi pazienti presentano un deficit nella sintesi o nella funzione delle citochine, nei meccanismi di attivazione cellulare e dell'infiammazione ed alcuni possono avere anche un'alterata risposta immunitaria adattativa. Non esistono studi specifici sull'immunogenicità e sicurezza dei vaccini in questi casi; quelli uccisi/inattivati/ricombinanti possono essere somministrati senza rischi secondo il normale calendario.

Poiché i difetti dell'asse IL-12/IFN- γ possono predisporre a infezione da BCG dissemiante, da micobatteri e da *Salmonella* e dato che i pazienti con alterata risposta a difetto nella sintesi di IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ e forse λ sono suscettibili a infezioni da micobatteri e virali-compresa l'encefalite erpetica, i vaccini a virus e batteri vivi

potrebbero essere pericolosi. Per tale ragione vanno somministrati solo dopo attenta valutazione del tipo e del grado di immunodeficienza e del rapporto rischi/benefici nel singolo individuo.

Quali vaccini nei difetti dell'immunità adattativa?

Difetti anticorpali minori

Questo gruppo comprende il deficit selettivo di IgA, il difetto di sottoclassi IgG, il difetto anticorpale polisaccaridico specifico e l'atassia-teleangectasia. La maggior parte dei pazienti con deficit assoluto di IgA è asintomatica e spesso la diagnosi è casuale, tuttavia in alcuni casi possono manifestarsi infezioni respiratorie ricorrenti, infezioni gastrointestinali e malattie autoimmuni. Anche il difetto di sottoclassi IgG, a seconda della sottoclasse coinvolta, può essere asintomatico o causare infezioni più o meno gravi, soprattutto respiratorie. I vaccini sono molto utili, sicuri e ben tollerati quindi sono raccomandati con le stesse tempistiche dei soggetti sani. Tuttavia è opportuno considerare che tra i pazienti con deficit assoluto di IgA, ad esempio, se è vero che la maggior parte non ha un'alterazione immunologica significativa, alcuni possono rispondere poco ai vaccini e altri hanno un deficit di numero o funzione dei linfociti T. In altri infine il quadro può evolvere a immunodeficienza comune variabile (CVID). Quindi teoricamente una quota di pazienti con tale difetto potrebbe avere complicanze coi vaccini vivi attenuati. In realtà non sono stati segnalati eventi avversi gravi dopo vaccini come anti-varicella o anti morbillo-parotite-rosolia, quindi questi possono essere somministrati secondo il normale calendario. Il vaccino per la tubercolosi, per la febbre gialla, per la *Salmonella*

e l'anti-poliovirus orale invece - nei paesi dove sono utilizzati di routine - sono controindicati. Il vaccino anti-rotavirus non è ancora stato studiato nei soggetti con difetti anticorpali minori, per cui non è possibile esprimersi sulla sua raccomandazione. Sebbene sicuri, i vaccini in questi pazienti potrebbero essere meno efficaci che nei soggetti sani. Nei bambini e adulti con difetto anticorpale polisaccaridico specifico, ad esempio, degli studi hanno dimostrato una ridotta risposta anticorpale al PCV7 (vaccino anti-pneumococco coniugato eptavalente); negli stessi pazienti, inoltre, la risposta al vaccino anti-H.influenzae variava in base al carrier utilizzato. Anche nei pazienti con atassia-teleangeectasia il PCV7 induceva livelli anticorpali protettivi solo nell'80% dei casi. È possibile quindi che in alcuni casi siano necessarie dosi ripetute di vaccino.

Difetti anticorpali maggiori

A parte la malattia di Bruton, caratterizzata dalla totale assenza di anticorpi e da un comparto T cellulare intatto, la maggioranza dei difetti anticorpali maggiori rientra in quelle condizioni che sono "a ponte" tra difetti dei linfociti B e difetti dei linfociti T. Una su tutte è la CVID: i pazienti affetti non solo producono meno anticorpi, ma hanno anche un difetto nel numero e/o nella funzione di cellule T, NK, cellule dendritiche, macrofagi e monociti. Sono quindi a rischio di infezioni batteriche e fungine, in particolare da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, ma anche da *Salmonella typhi*, *Listeria monocytogenes*, micobatteri non tubercolari, infezioni da varie specie di *Candida* e *Aspergillus*, *Criptococcus*

neoformans, *Histoplasma capsulatum*. Tra i virus, gli Enterovirus colpiscono comunemente i soggetti con malattia di Bruton. La frequenza di altre infezioni virali, come citomegalovirus (CMV), virus respiratorio sinciziale (RSV), Epstein-Barr virus (EBV), parainfluenza tipo 3, varia a seconda del deficit di linfociti T. Poiché il tipo e grado di difetto cambia molto, anche il livello di immunodeficit è diverso da un paziente ad un altro. In tutti i casi però i vaccini inattivati/uccisi/ricombinanti sono sicuri e ben tollerati e possono essere somministrati alla diagnosi prima di cominciare la terapia sostitutiva con immunoglobuline; servono proprio per verificare se il soggetto è in grado di montare una risposta protettiva. Se invece il paziente è già in terapia, nella maggior parte dei casi sono inefficaci, ma comunque mai pericolosi. Fanno eccezione i vaccini che contengono antigeni che generano anticorpi non presenti comunemente nelle preparazioni di immunoglobuline, come l'anti-pneumococco e l'anti-influenzale. Tutti i vaccini per i batteri capsulati inoltre sono raccomandati in questi pazienti, che sono specificamente a rischio di infezioni da tali germi, anche se la risposta potrebbe non essere ottimale. Vale comunque la pena somministrarli, in quanto, anche quando il difetto anticorpale è grave, vi può essere una componente cellulare che risponde all'antigene vaccinale, che non è però valutabile con i comuni test di laboratorio. Inoltre, nella CVID in particolare, non è detto che nessuno sia in grado di rispondere a tali vaccini: è stato osservato infatti che alcuni pazienti riescono a montare una risposta protettiva verso i vaccini polisaccaridici e sono gli stessi che hanno un fenotipo clinico della malattia più lieve; altri invece non sono in grado di produrre anticorpi e sono quelli in cui la malattia si manifesta in modo più grave, con bron-

chiectasie, splenomegalia, autoimmunità.

È raccomandato anche il vaccino anti-influenzale inattivato, in quanto il virus può favorire l'instaurarsi di infezioni respiratorie batteriche secondarie con gravi complicanze. Ovviamente la risposta al vaccino varia a seconda del grado di immunodeficit. Riguardo ai vaccini vivi attenuati batterici e virali, in generale non sono raccomandati nei difetti anticorpali maggiori a causa dell'alto rischio che si sviluppi la malattia da vaccino. Inoltre vi può essere interferenza tra i vaccini virali e le immunoglobuline.

Difetti completi dei linfociti T

Questo gruppo comprende tutti i vari tipi di SCID, malattie dovute a 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. Si manifestano 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. I germi più spesso in causa sono RSV, l'adenovirus e il virus parainfluenzale responsabili di una bronchiolite cronica ed il rotavirus che causa una diarrea persistente. Comuni sono anche le infezioni da germi opportunisti specialmente da *Pneumocystis jiroveci*. Meno comune ma potenzialmente letale è l'infezione disseminata da CMV che si manifesta sotto forma di polmonite, epatite ed encefalite. Tra i difetti completi di linfociti T è inclusa anche la sindrome di Di George col fenotipo più grave, cioè con importante deficit T cellulare e deficit anticorpale. In queste malattie i vaccini uccisi si possono somministrare ma sono nella

maggior parte dei casi inefficaci. Si raccomandano comunque quelli contro germi capsulati e l'anti-influenzale inattivato. Tutti i vaccini vivi, sia batterici che virali, sono controindicati, perché potenzialmente in grado di causare la malattia (morbillo, parotite, rosolia, varicella, virus influenzale attenuato, febbre gialla, *S. typhi*). Particolare cautela inoltre deve essere osservata con il vaccino anti-poliovirus vivo attenuato orale, nei paesi dove è in uso. Questo può essere molto pericoloso nei pazienti con SCID, in quanto c'è un alto rischio che si manifesti la malattia da ceppo vaccinale. Se c'è il minimo sospetto di immunodeficienza e non si conosce ancora il tipo di difetto, è sempre preferibile utilizzare il vaccino inattivato. Purtroppo in tanti paesi ancora il vaccino orale viene somministrato nei primi mesi di vita, quando ancora un'immunodeficienza anche grave può non aver dato segno di sé. Fortunatamente negli ultimi anni, grazie alla diffusione dello screening neonatale delle SCID, è possibile diagnosticare i casi ed evitare le gravi conseguenze del vaccino vivo. Considerazioni simili riguardano il vaccino BCG: complicanze da vaccino, compresa l'infezione disseminata, sono state riportate nei pazienti con vari tipi di SCID, pur non essendo ancora noto se vi sia una particolare suscettibilità solo in alcuni quadri di malattia. Questo quindi è controindicato in tali pazienti. In tanti paesi del mondo viene somministrato alla nascita, con grave rischio per i pazienti immunodeficienti. Anche questi casi potranno essere evitati con una sempre maggior applicazione dello screening alla nascita. Infine, nei pazienti con grave deficit T cellulare è controindicato anche il vaccino anti-rotavirus, in quanto può causare la malattia stessa con gravi complicanze.

Difetti parziali dei linfociti T

Questi comprendono la maggior parte dei casi di sindrome di Di George, l'atassia-teleangectasia, la sindrome di Wiskott-Aldrich. Anche nella sindrome da iper-IgE vi può essere un variabile difetto del comparto T. Sono raccomandati i vaccini anti-H.influenzae, meningococco e pneumococco, in quanto contengono antigeni che non stimolano la risposta T cellulare. Anche il vaccino anti-influenzale inattivato è consigliato perché potrebbe fornire un certo grado di protezione senza essere pericoloso. Tutti gli altri vaccini inattivati/uccisi/ricombinanti possono essere somministrati pur sapendo che potrebbero non essere totalmente protettivi. I vaccini vivi possono essere somministrati dopo attenta valutazione specialistica e solo se i linfociti T CD4+>=500 cellule/microlitro, i linfociti T CD8+>=200 cellule/microlitro e la funzionalità dei linfociti T-valutata col test di risposta ai mitogeni è normale. Se questi criteri non sono soddisfatti è preferibile posticipare la vaccinazione, i pazienti vanno seguiti nel tempo perché la normalizzazione dei parametri immunologici può verificarsi anche oltre il primo anno di vita. Il Center for Disease Control and Prevention raccomanda livelli dei CD4 ancora più alti se si tratta di vaccinare bambini di età inferiore ai 6 anni: almeno 1000 CD4 cellule/microlitro tra 1 e 6 anni, almeno 1500 cellule/microlitro sotto l'anno di vita.

La tabella nella pagina accanto riassume i vaccini raccomandati e quelli controindicati nei diversi tipi di immunodeficienza.

	Immunodeficienza specifica	Vaccini raccomandati	Vaccini controindicati
Difetti anticorpali maggiori	XLA, CVID	Vaccino anti-influenzale inattivato, vaccini polisaccaridici coniugati contro batteri capsulati	Vaccini batterici e virali vivi (anti-influenzale vivo attenuato, OPV, febbre gialla, morbillo, parotite, rosolia, varicella, BCG, S. typhi)
Difetti anticorpali minori	Deficit assoluto di IgA, difetto di sottoclassi IgG	Vaccino anti-influenzale inattivato, vaccini polisaccaridici coniugati contro batteri capsulati	BCG, OPV, S.typhi, febbre gialla
Difetti completi dei linfociti T	SCID, S. di Di George completa	Vaccino anti-influenzale inattivato, vaccini polisaccaridici coniugati contro batteri capsulati	Vaccini batterici e virali vivi (BCG, S.typhi, anti-influenzale vivo attenuato, OPV, febbre gialla, morbillo, parotite, rosolia, varicella)
Difetti parziali dei linfociti T	S. di Di George, S. di Wiskott-Aldrich, Atassia-Teleangectasia	Vaccino anti-influenzale inattivato, vaccini polisaccaridici coniugati contro batteri capsulati	Vaccini vivi solo se linfociti T CD4+>=500 cel/μl, i linfociti T CD8+>=200 cellule/μl e test di risposta ai mitogeni normale.
Difetti dei fagociti	CGD, difetto di adesione leucocitaria	Vaccino anti-influenzale inattivato, vaccini polisaccaridici coniugati contro batteri capsulati	Vaccini batterici vivi (BCG, S.typhi); vaccini virali in vivi in difetto di adesione leucocitaria e in difetti di rilascio di granuli citotossici salvo se funzione linfocitaria normale
Difetti del complemento	Deficit componenti precoci (C1-C4), deficit componenti tardivi (C5-C9), properdina, fattore B	Vaccino anti-influenzale inattivato, vaccini polisaccaridici coniugati contro batteri capsulati	Nessuno
Difetti dei TLRs e della via di segnalazione IL-12/IFN-γ		Vaccino anti-influenzale inattivato, vaccini polisaccaridici coniugati contro batteri capsulati	BCG; cautela con altri vaccini vivi batterici e virali

Bibliografia

- Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, Eibel H, Schlesier M, Peter HH Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID) *Clinical Immunology* 2007;124:294–303.
- Rezaei N, Aghamohammadi A, Read RC. Response to polysaccharide vaccination amongst pediatric patients with common variable immunodeficiency correlates with clinical disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2008;7(4):231-4.
- Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, Moin M, Pourpak Z, Nejati M, Ahmadi H, Kamali S, Norouzian D, Tabaraei B, Read RC. Serum bactericidal antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccination as a basis for clinical classification of common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(4):607-11.
- La profilassi anti-infettiva nelle immunodeficienze primitive a cura della Commissione Immunologia della SIAIP Moschese V, Capristo C, Cardinale F (coordinatore), Fiore M, Martino S, Martire B, Soresina A *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2011(2): 39-51
- Red Book, 29th Edition (2012) Report of the Committee on Infectious Diseases By American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases.
- Principi N, Esposito S Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine* 2014;32:3725-31.
- Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, Bonilla FA, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Filipovich AH, Fuleihan R, Gelfand EW, Hernandez-Trujillo V, Holland SM, Hong R, Lederman HM, Malech HL, Miles S, Notarangelo LD, Ochs HD, Orange JS, Puck JM, Routes JM, Stiehm ER, Sullivan K, Torgerson T, Winkelstein J Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):961-6.
- Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, ("Pink Book"), 13th Edition 2015.
- Cotugno N, Finocchi A, Cagigi A, Di Matteo G, Chiriaco M, Di Cesare S, Rossi P, Aiuti A, Palma P, Douagi I. Defective B-cell proliferation and maintenance of long-term memory in patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:753-61.

AIP onlus riunisce in Italia le famiglie e i pazienti affetti da malattie di origine genetica legate al sistema immunitario, malattie gravi, rare e poco conosciute.

È stata fondata nel 1991 da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione e alla promozione della ricerca in questo campo. È una Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (ONLUS), iscritta nel Registro Generale della Regione Lombardia.

AIP è retta e gestita da un Consiglio Direttivo e da alcune famiglie di riferimento a livello locale ed è seguita, sul piano scientifico, da un Comitato Scientifico del quale fanno parte alcuni tra i più accreditati Clinici e Ricercatori italiani.

AIP supporta la rete IPINET (Italian Primary Immunodeficiencies Network) che ha lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le immunodeficienze primitive da applicare sul territorio nazionale.

AIP aderisce a IPOPI (International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies), organismo internazionale che raggruppa le varie associazioni nazionali per le immunodeficienze primitive.

Obiettivi

- Creare una "rete" di comunicazione tra le famiglie per scambiarsi esperienze e condividere problemi, nonché intervenire economicamente in caso di necessità
- Informare i pazienti e le loro famiglie sulla ricerca, sulla diagnosi e sulle terapie relative alle IDP
- Diffondere le informazioni sulle IDP nell'opinione pubblica, tra i medici e il personale paramedico
- Sostenere la ricerca scientifica e tecnologica nell'ambito della diagnosi e della terapia delle immunodeficienze primitive
- Favorire una "rete" nazionale, geografica e per patologie, dei centri clinici ed universitari sulle IDP
- Assicurare ai pazienti il riconoscimento dei loro diritti sul piano sanitario, scolastico e lavorativo, anche con interventi legislativi
- Garantire ai pazienti ricoverati e/o in Day Hospital un'assistenza ottimale per livello tecnico-scientifico, in un ambiente rispettoso del malato.

Note

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....