

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

NUOVI SCENARI TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO DELLE IMMUNODEFICIENZE

AUTORI

Carlo Agostini - Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica, Università degli Studi di Padova

Achille Patrizio Caputi - Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Messina

Andrea Matucci - Dipartimento di Biomedicina, Unità di Immunoallergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Claudio Pignata - Dipartimento di Scienze mediche traslazionali, Università degli studi di Napoli

Isabella Quinti, Federica Pulvirenti - Dipartimento di Medicina Molecolare, La Sapienza - Università di Roma

Giuseppe Spadaro - Dipartimento di Scienze mediche traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II

Angelo Vacca, Carolina Marasco - Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Medicina Interna "G. Baccelli", Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Le immunodeficienze, siano esse primitive (PID) che secondarie (SID), sono malattie che stanno progressivamente acquisendo rilevanza in virtù dei notevoli e importanti progressi scientifici, generati sia dall'individuazione di difetti genetici alla base della patologia e dalle possibili soluzioni dalla terapia genica risolutiva, sia dalla messa a punto di nuove indagini biomolecolari funzionali alla diagnosi.

Abbiamo voluto affrontare l'Immunodeficienza Comune Variabile (*Common Variable Immunodeficiency - CVID*), il difetto anticorpale sintomatico più frequente nell'età adulta, sul piano dell'eziopatogenesi e delle manifestazioni cliniche, così come sul piano della farmacologia e delle terapie sostitutive, per promuovere

spunti di riflessione sulla base di parametri di valutazione a tutt'oggi ancora sottostimati e in una prospettiva che tenga conto di tutti i fattori che possano generare soluzioni appropriate in un'ottica di sostenibilità complessiva del sistema.

L'Immunodeficienza Comune Variabile (*Common Variable Immunodeficiency - CVID*) costituisce il difetto anticorpale sintomatico più frequente nell'età adulta. L'età media alla comparsa dei sintomi è pari a 35,5 anni [1] e solo un terzo dei pazienti presenta sintomi prima dei dieci anni di età [2]. La CVID è una patologia molto eterogenea sia sul piano eziopatogenetico che clinico, con quadri sintomatologici molto vari e dalla evoluzione altrettanto diversa da paziente a paziente. Negli ultimi anni, sono stati compiuti notevoli progressi sul piano terapeutico, che hanno comportato notevoli vantaggi sulla qualità di vita di questi pazienti. In quest'articolo abbiamo voluto offrire un quadro quanto più completo dei vari aspetti della CVID.

EZIOPATOGENESI

Basi genetiche

La base genetica della CVID è molto variabile. Nella maggior parte dei casi si presenta in forma sporadica, mentre in meno del 10% dei pazienti si osserva familiarità. Dall'analisi degli alberi genealogici riportati in letteratura prevale un'ereditarietà autosomica dominante e, in una minoranza di pazienti, autosomica recessiva. Tuttavia, nelle forme autosomiche dominanti, non tutti i soggetti portatori della mutazione manifestano fenotipicamente la malattia ("penetranza incompleta") [3,4]. In un certo numero di famiglie, il deficit selettivo di IgA e CVID coesistono e, in alcuni pazienti, il deficit di IgA può evolvere occasionalmen-

te in CVID, ad avvalorare l'ipotesi che le due condizioni condividano una eziologia genetica comune [5].

Lo studio dei loci genici che codificano per il complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) ha fornito risultati sovrapponibili sia per la CVID che per il deficit selettivo di IgA.

Nei pazienti affetti dall'una o dall'altra patologia, è stata dimostrata una forte associazione della malattia con una regione genomica, definita *locus* IGAD1, localizzata nella parte telomerica del cromosoma 6, in corrispondenza dei geni che codificano per il complesso HLA di classe II, o nella parte centromerica dello stesso cromosoma, a livello dei geni che codificano per il complesso HLA di classe III. Vi è anche una forte associazione della malattia con il locus dei geni che codificano per il complesso HLA DQ-DR [6]. La più frequente mutazione (8-10% dei pazienti) è a carico del gene TNFRSF13B che codifica per TACI (*Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor*), recettore espresso sulla membrana dei linfociti B che ha un ruolo cruciale nella maturazione e nella differenziazione degli stessi, mediante l'interazione con i ligandi BAFF (*B-cell Activation Factor of the TNF Family receptor*), BCMA (*B-Cell Maturation Antigen*, TNFRSF17) e APRIL (*A Proliferation-Inducing Ligand*), tutti facenti parte della superfamiglia TNF-ligandi [7]. Meno frequentemente risulta mutato il gene TNFRSF13C, che codifica per il recettore BAFF-R, appartenente anch'esso alla famiglia dei recettori TNF-simili, coinvolto nell'attivazione dei linfociti B [8,9].

Mutazioni del gene ICOS (*Inducible Costimulator on Activated T-cells*) sono state descritte in un gruppo limitato di pazienti. ICOS è espresso sui linfociti T attivati ed interagisce con ICOS-L sui linfociti B, inducendo il rilascio di alcune interleuchine, tra cui IL-10, responsabile della differenziazione fina-

le dei linfociti B a cellule "memoria" e a plasmacellule. Quasi tutti i pazienti con ICOS mutato presentano ridotte percentuali di linfociti B memoria [10]. La mutazione di CD19 è molto rara e descritta in pochi pazienti al mondo. Lo sviluppo e la differenziazione dei linfociti B è dipendente dal segnale di trasduzione del BCR (*B-Cell Receptor*). CD19 forma un recettore con CD21, CD81 e CD225 e l'intero complesso è definito "*CD19-complex*".

La sua attivazione regola e amplifica gli effetti del BCR dopo il legame con l'antigene. Pazienti con mutazione di CD19 mostrano bassi livelli di espressione o assenza del *CD19-complex* sui linfociti B con notevole calo della risposta da stimolazione del BCR.

In questi pazienti, è alterata anche la formazione di cellule B memoria e di cellule B CD5+, generando un fenotipo con ipogammaglobulinemia e assenza di risposta ai vaccini [11].

Immunopatogenesi

I meccanismi patogenetici responsabili della CVID sono vari e non ancora completamente noti. Notevoli progressi sono stati compiuti verso l'individuazione dei meccanismi responsabili del difetto maturativo dei linfociti B e del conseguente difetto di produzione anticorpale. Il dato saliente è che le alterazioni non sono solo a carico dei linfociti B, che sono direttamente responsabili della produzione di anticorpi, ma anche di altre cellule del sistema immune coinvolte nella generazione di una risposta umorale efficace, comprese le APC (*Antigen Presenting Cells*) e, in una percentuale significativa di pazienti, dei linfociti T helper, in cui tra le altre alterazioni è stato osservato anche un difetto di espressione di attractina, molecola centrale nella fase iniziale della risposta immune [12]. Pertanto, sono descritte alterazioni sia a carico dell'immunità innata che adattativa.

Il numero dei linfociti B è notevolmen-

te variabile: sono in numero normale nella maggior parte dei pazienti, suggerendo che le alterazioni interessano gli ultimi stadi della maturazione B linfocitaria, mentre solo nel 5-10% dei pazienti i linfociti B sono ridotti [13]. Le anomalie più frequenti riguardano alterazioni a carico dei linfociti B memoria. I linfociti B CD27+ (marcatore dei linfociti B memoria) possono essere distinti in due sottotipi: linfociti B CD27+IgD-IgM- (*switched memory B cells*) che producono IgG, IgM e IgA e linfociti B CD27+IgD+IgM+ (*memory B cells*). I linfociti *switched memory* (CD27+IgD-IgM-) sono marcatamente ridotti nella maggior parte dei pazienti, implicando una alterata funzione del centro germinativo del linfonodo. Dal punto di vista clinico una severa riduzione di tali cellule si associa a maggior rischio di malattia granulomatosa e a splenomegalia [14-16].

Altri pazienti mostrano una straordinaria espansione di linfociti B con bassa espressione del CD21 (*CD21^{low} B cells*). Questi linfociti sono policlonali, con fenotipo IgD+IgM+, ma con un distinto profilo genico che consente loro di differenziarsi dai linfociti B *naïve*; dal punto di vista clinico, i linfociti *CD21^{low}* si associano ad elevata incidenza di splenomegalia e di citopenie autoimmuni. Oltre a ridotta presenza di linfociti B *switched memory*, si osserva un incremento dei linfociti B "transazionali", forma immatura di linfociti B. Tale condizione è ascrivibile a un blocco in una fase precoce della differenziazione dei linfociti B maturi. L'espansione del pool delle cellule B transazionali è associato soprattutto a linfadenopatia [14,16].

Partendo dall'osservazione che, in alcuni pazienti con CVID, i linfociti B opportunamente stimolati possono produrre anticorpi ha fatto pensare che vi siano fattori esterni ai linfociti B che influenzano la patogenesi della malattia. Nel 40% circa dei pazienti, è presente un difetto numerico e fun-

zionale dei linfociti T che alterano il *signalling* tra linfociti T e B [3]. È stata spesso osservata un'alterazione dei linfociti T caratterizzata da riduzione totale della conta dei linfociti T naïve CD4+; in particolare, si osserva riduzione del subset dei linfociti T naïve CD4+CD45RA+ e ridotta risposta ai mitogeni che si traduce in ridotta proliferazione cellulare e limitata produzione di citochine [17].

Il compartimento T linfocitario di alcuni pazienti con CVID mostra un fenotipo di membrana indicativo di attivazione cronica, ossia elevata espressione di CD38 e CCR5+ sui linfociti T CD4+. La conta periferica dei linfociti T CD8+ non è in genere alterata rispetto ai controlli sani, benché vi siano sottogruppi di pazienti con espansione ed attivazione cronica dei linfociti T citotossici correlata a presenza di manifestazioni autoimmuni, splenomegalia e malattia granulomatosa cronica. Tuttavia, è possibile dimostrare invertito rapporto CD4/CD8 nel sangue periferico da riduzione dei linfociti T CD4+ [18]. Pazienti con prevalenti fenomeni autoimmunitari spesso mostrano elevati livelli di granzyme B e HLA-DR sulle cellule T CD8+, ad indicare un elevato stato di attivazione delle cellule CD8+ [19].

I pazienti con CVID presentano un ridotto numero e deficit funzionale dei linfociti T regolatori (Treg), una sottopopolazione necessaria al mantenimento della self-tolerance e alla modulazione della risposta immunitaria. Spesso la riduzione dei linfociti Treg è clinicamente associata a splenomegalia, a malattia granulomatosa e a citopenie autoimmuni. La funzione soppressiva dei Treg provenienti da pazienti con malattie autoimmunitarie è significativamente ridotta rispetto ai pazienti senza autoimmunità e ai controlli sani [20,21].

Nella patogenesi della CVID si va delineando in maniera sempre più importante il ruolo dell'immunità innata. Le

cellule dendritiche (DC) presentano l'antigene e attuano la sua processazione, con conseguente stimolazione specifica della risposta immune. Numerosi studi hanno dimostrato un ridotto numero assoluto di DC nel sangue periferico. Sono ridotte entrambe le sottopopolazioni di tali cellule, le DC plasmacitoidi e mieloidi, ma si dimostra la presenza dei progenitori delle DC plasmacitoidi CD34+ nel midollo osseo [22].

I recettori TLRs (*Toll-Like Receptors*) sono espressi su varie cellule del sistema immunitario e sono fondamentali nel funzionamento dell'immunità innata e adattativa. Una recente alterazione è stata identificata sul recettore TLR9 che comporta ridotta produzione di INF- γ da parte delle DC plasmacitoidi e, di conseguenza, una alterata funzionalità dei linfociti B, in quanto il segnale dei TLRs in queste cellule svolge molteplici ruoli fra i quali l'attivazione e il differenziamento cellulare nel corso dello *switch isotipico* e nella produzione di citochine e di anticorpi [23]. Le cellule *Natural Killer* (NK) possono essere numericamente normali [24] o ridotte [25], ma la loro funzione citotossica è aumentata, in particolare nei pazienti con malattia grave [24]. In considerazione del loro ruolo nel controllo delle cellule tumorali e dell'autoimmunità, la loro riduzione è correlata ad aumentato rischio di tumori e di manifestazioni autoimmuni.

I granulociti neutrofilii presentano un alterato fenotipo di membrana, in particolare bassi livelli di CD11b, CD16b e CD15, suggerendo che possa verificarsi alterata funzionalità con ridotta degranulazione, fagocitosi e produzione di ROS (*Reactive Oxygen Species*) [26]. I monociti risultano fortemente attivati, con maggiore produzione di ROS e alti livelli di HLA-DR; questo può giocare un ruolo nell'autoimmunità, nella formazione dei granulomi e nella ridotta funzionalità delle cellule

NK [24].

Il lipopolisaccaride (LPS) stimola i monociti CD4+ circolanti con aumentata produzione di IL-12 associato ad incremento di INF- γ da parte delle cellule NK. L'alterazione dell'asse IL-12/INF- γ è selettivo, in quanto non vi è alcun aumento di TNF- α . Questo squilibrio probabilmente altera il sistema immunitario con mancata produzione di anticorpi antigene-specifici da parte dei linfociti B memoria causando malattia cronica infiammatoria e complicanze granulomatose [27].

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Clinicamente, la CVID si caratterizza per un'estrema gamma di quadri clinici che vanno da forme scarsamente sintomatiche fino a fenotipi più severi, caratterizzati da elevata suscettibilità alle infezioni, manifestazioni autoimmuni o infiammatorie granulomatose, disordini linfoproliferativi e neoplasie solide [28,29]. A causa di questa eterogeneità esiste un cospicuo ritardo tra l'epoca di insorgenza dei sintomi e la diagnosi (in media 7,5 anni in Europa e 9 anni in Italia) [1,30].

Al momento della diagnosi, le manifestazioni cliniche più frequentemente osservate sono le infezioni. Queste hanno un andamento generalmente ricorrente e coinvolgono principalmente il tratto respiratorio (infezioni croniche dei seni paranasali, otite media, bronchiti, polmoniti) e il tratto gastroenterico. Più rare sono le meningoencefaliti e le infezioni dell'apparato osteoarticolare e tegumentario [31]. Le infezioni ricorrenti generalmente dominano il quadro clinico alla diagnosi, benché alcuni pazienti possano esordire con manifestazioni autoimmuni o con neoplasie in assenza di sintomi infettivi di rilievo.

Le infezioni respiratorie sono principalmente causate da batteri capsulati, quali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* e da virus; le infezioni gastroin-

testinali sono frequentemente causate da agenti virali e da parassiti, tra cui *Giardia lamblia* [32]. I principali agenti patogeni implicati nelle infezioni con immunodeficienza anticorpale sono riportati nella Tabella 1.

Nei pazienti con CVID, sono state inoltre descritte alcune patologie infettive inusuali, fra le quali infezioni urinarie ricorrenti da *Ureaplasma urealyticum* o *Mycoplasma spp.* [33]. La presenza di infezioni da parte di patogeni opportunisti non è tipica, e deve suggerire la presenza di una forma di immunodeficienza di tipo combinato o diagnosi alternativa (tabella 1) [34].

La frequenza e la severità delle infezioni è notevolmente ridotta dall'introduzione della terapia sostitutiva con immunoglobuline umane polivalenti [35,36]. In aggiunta alle manifestazioni infettive, il 20-67% dei pazienti con CVID presenta manifestazioni cliniche legate a fenomeni di immunodisregolazione [4,38]. Tra queste manifestazioni non-infettive sono incluse le patologie autoimmuni, la patologia granulomatosa, l'interstiziopatia polmonare, alcune complicanze epatiche, quali l'ipertensione portale non cirrotica, le malattie infiammatorie gastrointestinali, l'iperplasia linfoide e le patologie neoplastiche. Negli ultimi anni, grazie all'istituzione dei registri nazionali e del registro europeo, la sorveglianza sugli aspetti non infettivi della CVID è aumentata e con essa l'interesse circa la loro gestione clinica. Infatti, se dall'introduzione della terapia sostitutiva con le immunoglobuline è notevolmente migliorata la morbilità e mortalità legata alle infezioni, molto resta da fare per migliorare l'impatto sull'aspettative e sulla qualità di vita delle manifestazioni non-infettive nei pazienti con CVID.

Patologia respiratoria

I sintomi respiratori, quali tosse produttiva, respiro sibilante, bronchite cronica e rino-sinusite sono

	Deficit anticorpali (CVID)	Immunodeficienze combinate
Virus	Enterovirus	CMV Virus respiratorio sinciziale, EBV Parainfluenza virus di tipo 3 Streptococcus Pneumoniae,
Batteri	Streptococcus Pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter spp	Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter spp Salmonella typhi Listeria monocytogenes Pneumocystis carinii
Micobatteri	No	Non tubercolari
Funghi	No	Candida spp
Parassiti	Giardia lamblia	Giardia lamblia

Tabella 1: Principali agenti patogeni responsabili di infezioni nei pazienti con deficit anticorpali puri e combinati [37]

estremamente frequenti [3]. In rapporto a questa condizione di infiammazione cronica delle vie aeree, si può assistere nel tempo allo sviluppo di bronchiectasie e di deficit respiratori sia ostruttivi (più frequenti) che restrittivi [39,41].

I noduli polmonari sono comuni.

In caso di noduli polmonari, specialmente se associati a linfadenopatie mediastiniche, e soprattutto se di aspetto conglobato, può essere necessaria la biopsia escissionale per distinguere tra le seguenti possibili diagnosi: esiti cicatriziali, aggregati di cellule linfoidi reattive, proliferazione clonale, infiltrato granulomatoso simil-sarcoide o neoplasia.

La CVID è caratterizzata dalla presenza di infiammazione granulomatosa che può coinvolgere virtualmente tutti gli organi, incluso il polmone, dove i granulomi si associano ad infiltrazione linfoide. Questa associazione è stata definita "malattia granulomatosa linfocitica polmonare interstiziale" (*Granulomatosus-lymphocitic interstitial lung disease, GLILD*) [41].

Essa include la polmonite linfocitaria interstiziale, la bronchiolite follicolare e la polmonite organizzativa. Alla TAC ad alta risoluzione, gli infiltrati polmonari interstiziali appaiono come ispessimento di tipo reticolo-nodulare, opacità lineari marcate, fibrosi o aree di *ground glass* [42].

A differenza di quanto osservato nella sarcoidosi, nella GLILD i granulomi, sebbene non necrotizzanti, non hanno una disposizione perilinfatica e si associano ad aspetti di bronchiolite follicolare e polmonite interstiziale linfocitaria. L'evoluzione della GLILD non è tuttora chiara. Clinicamente può manifestarsi con astenia, tosse dispnea e danno alveolare con conseguente alterata diffusibilità dei gas (test DLCO), ma le prime fasi di malattia possono decorrere in maniera del tutto asintomatica [41]. Secondo alcuni autori, la GLILD si associa ad una prognosi peggiore, e necessita di adeguata terapia immunosoppressiva [43].

Per valutare l'andamento della patologia polmonare, è necessario ripetere nel tempo la TAC e la spirometria

globale con la misura della diffusibilità dei gas. Recentemente, per ridurre l'esposizione a radiazioni ionizzanti, nei pazienti affetti da CVID e GLILD e più in generale in tutti i pazienti con Immunodeficienza, in cui sono spesso necessari periodici controlli dell' imaging polmonare, è stato valutato l'utilizzo della RMN polmonare, che si è dimostrato uno strumento efficace di valutazione della struttura polmonare [43-46].

Malattia diffusa granulomatosa

In circa l'8-22% dei pazienti con CVID, è possibile osservare granulomi di tipo non caseoso. La loro eziopatogenesi rimane sconosciuta e non sono state descritte associazioni microbiche. La malattia granulomatosa interessa principalmente polmoni, linfonodi e milza, ma può interessare in definitiva tutti gli organi, inclusi cute, fegato, midollo, reni, tratto gastrointestinale, occhi ed encefalo [47-49]. Spesso la malattia granulomatosa è individuata prima della diagnosi del difetto immunitario, in occasione di biopsie effettuate per indagare la natura di linfadenopatie, splenomegalie e noduli polmonari [50-52]. Nei soggetti con deficit anticorpale non diagnosticato, spesso il riscontro di granulomi conduce all'errata diagnosi di sarcoidosi. Generalmente la sarcoidosi si associa ad ipergammaglobulinemia, in contrasto con l'ipogammaglobulinemia riscontrata nei pazienti con CVID.

Inoltre, a differenza della sarcoidosi, nella CVID è presente un maggior interessamento splenico. Sarcoidosi e CVID si differenziano ulteriormente per la disposizione e la dimensione dei noduli polmonari, che nel primo caso hanno una distribuzione prevalentemente perilinfatica e dimensioni piccole (micronoduli), mentre nel secondo caso hanno dimensioni maggiori e distribuzione random [53]. Le principali differenze tra CVID e sarcoidosi sono riassunte nella tabella 2.

	CVID	SARCOIDOSI
INFEZIONI RICORRENTI	++++	+/-
AUTOIMMUNITÀ	+++	+
SPLENOMEGALIA	+++	+/-
EPATOMEGALIA	++	+/-
BASSI LIVELLI DI IgG SIERICHE	++++	+/-
GRANULOMI	++++	++++
BRONCHIOLITE FOLLICOLARE	++++	++
BAL, RAPPORTO CD4/CD8 AUMENTATO	+	+++
PARENCHIMA POLMONARE COINVOLTO	Lobi inferiori	Lobi superiori
LINFOADENOPATIA ILARE	+	+++
NODULI POLMONARI	Prominenti, grandi, distribuzione a random	Micronoduli, distribuzione perilinfatica
BRONCHIECTASIE	+++	+

Tabella 2: Diagnosi differenziale tra CVID e Sarcoidosi

Autoimmunità

Circa un terzo dei pazienti con CVID presenta manifestazioni autoimmuni, con una leggera predominanza del sesso femminile [54,2]. Secondo la casistica italiana, nel 17% dei pazienti la patologia autoimmune può costituire la manifestazione d'esordio della immunodeficienza, e nel 2% dei pazienti può costituire l'unico sintomo di malattia [55]. Nella CVID l'autoimmunità si associa ad altre manifestazioni, quali granulomi, splenomegalia, bassi valori di IgA alla diagnosi, e alla presenza di alcune caratteristiche immunofenotipiche, quali elevati livelli di linfociti B CD19+CD21low [2,14].

Le manifestazioni autoimmuni più frequenti sono le citopenie, che rappresentano complessivamente il 25% di tutte le forme di autoimmunità registrate nella CVID [56].

Tra le citopenie, la porpora trombocitopenia idiopatica e anemia emolitica autoimmune sono quelle più comunemente osservate e possono manifestarsi anche contemporaneamente,

configurando la Sindrome di Evans. Più raro è il riscontro di neutropenia autoimmune [57,58].

L'effetto della terapia sostitutiva sulla prevenzione delle citopenie autoimmuni nella CVID non è chiaro [59]. Nei pazienti con CVID, possono inoltre essere presenti altre patologie autoimmuni: la malattia infiammatoria intestinale, l'artrite sieronegativa, l'anemia perniciose, la sindrome di Sjögren, l'uveite, le vasculiti, la tiroidite, l'alopecia, la vitiligine, l'epatite autoimmune, la cirrosi biliare primitiva, la sindrome secca e il lupus eritematoso sistemico [55,56,57,60].

Alcune altre condizioni autoimmuni comuni, quali il diabete mellito di tipo I, la psoriasi, la malattia celiaca, l'ipotiroidismo e l'artrite reumatoide sieropositiva non sembrano essere aumentate nella CVID [2,55].

Iperplasia linfoide

Segni di linfoproliferazione sono molto comuni nei pazienti con CVID.

Circa il 20% presenta linfadenopatie

superficiali, mediastiniche e addominali, e più della metà dei pazienti presenta splenomegalia [30,61,62].

Le linfadenopatie possono presentare aspetto conglobato e raggiungere dimensioni considerevoli; pertanto, i pazienti con CVID vanno incontro molto spesso a biopsie linfonodali, soprattutto alla diagnosi. Le biopsie linfonodali mostrano frequentemente iperplasia linfoide (iperplasia atipica), iperplasia linfoide reattiva e infiammazione granulomatosa, in assenza di centri germinativi e plasmacellule [63]. Da un punto di vista morfologico e immunostochimico, non è semplice escludere neoplasie linfoidi, quindi è spesso necessario procedere ad esami di biologia molecolari per valutare la clonalità dei linfociti. Va detto che la presenza di clonalità non è di per sé diagnostica di linfoma, in quanto nei soggetti con CVID può essere ritrovata anche in tessuti linfoidi con iperplasia reattiva [62].

La splenomegalia è un riscontro molto frequente, anche se la sua patogenesi non è chiara.

Esami istologici eseguiti su splenectomie hanno evidenziato lesioni granulomatose, polpa rossa congesta, iperplasia follicolare e atrofia dei centri germinativi e della polpa bianca.

La splenomegalia può contribuire allo sviluppo di piastrinopenia (non autoimmune) e, in generale, all'instaurarsi di un quadro di ipersplenismo [61,62]. Inoltre, può contribuire allo sviluppo di ipertensione portale [64].

Patologie gastrointestinali

La presenza di una forma di enteropatia è riportata in circa il 10% dei pazienti europei con CVID ed è correlata alla presenza di autoimmunità, splenomegalia e bassi valori di IgA e IgM [2].

I pazienti con enteropatia cronica hanno un tasso di mortalità più elevato, probabilmente a causa del malassorbimento e alla peggiore qualità della vita

[39]. L'enteropatia può essere causata da batteri, virus e parassiti (soprattutto da protozoi come *Giardia lamblia*), anche con infestazioni recidivanti.

Alcuni pazienti possono accusare una forma di enteropatia non infettiva, di tipo infiammatorio, clinicamente caratterizzato da diarrea cronica persistente, calo ponderale, steatorrea e malassorbimento [55,65], definita enteropatia autoimmune CVID-associata, in analogia alla forma osservata nella rara sindrome IPEX (disfunzione del sistema immunitario, poliendocrinopatia ed enteropatia legata al cromosoma X).

Da un punto di vista istologico, l'enteropatia autoimmune si caratterizza per atrofia dei villi, distorsione delle cripte e aumento dei linfociti T (generalmente CD8+), presenza di aggregati linfoidi (cosiddetta iperplasia linfoide), e assenza di plasmacellule e centri germinativi [55,66].

La malattia celiaca può essere una causa di diarrea cronica nei pazienti con CVID.

La diagnosi di celiachia può risultare problematica, in considerazione dell'assenza nella maggior parte dei casi degli anticorpi specifici [67]. Nei pazienti con CVID con quadro istologico suggestivo per celiachia la presenza dei marcatori HLA-DQ celiachia-associati può essere d'aiuto nella diagnosi differenziale con l'enteropatia autoimmune e altre forme di enteropatia [68].

Un coinvolgimento epatico come manifestazione della CVID non è infrequente. In particolare, molti pazienti presentano rialzo degli enzimi epatici (specialmente fosfatasi alcalina) ed epatomegalia. Non è raro identificare all'esame istologico una lesione denominata "iperplasia nodulare rigenerativa" [65,69].

Nella maggior parte dei pazienti, il coinvolgimento del fegato mostra andamento benigno, benché alcuni soggetti possano sviluppare alterazioni

istologiche più marcate e una condizione di ipertensione portale (non cirrotica) che necessita di specifica terapia. In generale, lo sviluppo di ipertensione portale non cirrotica individua pazienti con prognosi peggiore [64]. Sono stati descritti inoltre casi di cirrosi biliare primitiva, epatite autoimmune o epatite granulomatosa come potenziale causa di anomalie epatiche. Non esiste invece nessun rischio CVID correlato riguardo allo sviluppo di epatite B e C.

Neoplasie

I pazienti con CVID presentano maggior rischio di sviluppare neoplasie. Più comunemente si osservano linfomi (principalmente linfomi non-Hodgkin) e neoplasie gastriche [70,71]. Una neoplasia, sia linfoide che gastroenterica, può costituire il sintomo di esordio della CVID. Non è chiaro se l'aumentato rischio linfoproliferativo nei pazienti con CVID sia associato, in analogia con altre immunodeficienze, ad una maggiore radiosensibilità [72,73].

FARMACOLOGIA

Il trattamento delle immunodeficienze primarie si basa principalmente sulla terapia sostitutiva con immunoglobuline e sulla protezione dalle infezioni [74]. Numerose evidenze indicano che la terapia sostitutiva a base di immunoglobuline prolunga la sopravvivenza e riduce la morbilità e che la loro somministrazione contribuisce ad un miglioramento della qualità della vita [75].

La maggior parte dei trial clinici relativi alla terapia sostitutiva nei pazienti con immunodeficienze ha focalizzato l'attenzione sui pazienti con agammaglobulinemia legata al cromosoma X (X-linked agammaglobulinemia, XLA) e quelli con immunodeficienza variabile comune (common variable immunodeficiency, CVID).

L'uso terapeutico di immunoglobuline

(Ig) umane è apparso in letteratura per la prima volta nel 1952 [76].

Il colonnello Ogden Bruton somministrò Ig ad un ragazzo con agammaglobulinemia e dimostrò che era rilevabile un picco di gamma globuline all'elettroforesi serica e che erano diminuite sia la frequenza che la severità delle infezioni batteriche [76].

In seguito, a partire dagli anni '60, si è reso disponibile l'impiego di Ig umane purificate dal plasma di donatori di sangue.

L'iniezione intramuscolare di Ig utilizzata inizialmente, risultava dolorosa ed era difficile somministrare Ig in quantità sufficienti a garantire la protezione dalle infezioni.

A partire dagli anni '80 i metodi di purificazione sono stati progressivamente migliorati, per cui le immunoglobuline sono diventate disponibili anche per somministrazione endovenosa (IVIG, intravenous immunoglobulin). Le indagini volte alla messa a punto di preparati idonei all'utilizzazione per via endovenosa hanno portato nel tempo allo sviluppo di tre "generazioni" di immunoglobuline endovenose le cui caratteristiche sono illustrate in Tabella 3 [77].

Questi prodotti per via endovenosa sono di solito ben tollerati dalla maggior parte dei pazienti, tuttavia effetti collaterali sistemici possono manifestarsi durante o dopo l'infusione [78]. Inoltre, pazienti riferiscono periodi di relativo malessere quando i livelli di Ig sono bassi, soprattutto durante l'ultima settimana che precede la successiva infusione endovenosa.

Le Ig, inizialmente disponibili solo per uso intramuscolare ed endovenoso, nel corso del tempo sono state sviluppate anche per la somministrazione sottocutanea.

Rispetto all'infusione endovenosa, la somministrazione sottocutanea (SCIG, subcutaneous Ig) risulta associata ad effetti collaterali locali ampiamente tollerati e, soprattutto, ad un numero

Generazione	Trattamento	Frammento FC	Integrità Funzionale
Prima	Enzimatico: papaina e pepsina	assente	alterata
Seconda	Chimico (Propiolattone, S-sulfonazione, alchilazione)	modificato	compromessa
Terza	Rimozione selettiva di aggregati mediante pH 4 con o senza pepsina, glicole polietilenico eresina a scambio ionico	intatto	integra

Tabella 3: Caratteristiche delle immunoglobuline per via endovenosa

significativamente inferiore di effetti collaterali sistemici [79].

Le SCIG hanno il vantaggio di essere somministrate senza la necessità di un accesso venoso e, di solito, la dose mensile deve essere ripartita in quantità modiche infuse tramite somministrazioni ripetute e tramite vari punti di infusione.

Le modalità di dispersione e assorbimento delle SCIG permettono di mantenere livelli costanti di IgG circolanti, senza che si verifichino le fluttuazioni tipiche delle IVIG somministrate ogni 3 – 4 settimane, periodo in cui il range delle concentrazioni di Ig può variare del 250-300% rispetto ai valori minimi (effetto picco-valle). Il limite delle SCIG è tuttavia legato alla limitata biodisponibilità delle Ig (circa il 65-70% delle IVIG) [79] e al volume iniettabile per ciascun sito di infusione, pari a un max di 25 ml, imponendo quindi al paziente di dover utilizzare più siti di iniezione nell'arco di un mese. Una recente evoluzione delle modalità di trattamento delle Ig, si avvale di un nuovo sistema di drug delivery, applicato a vari farmaci per uso sottocutaneo e caratterizzato dalla preinfusione con ialuronidasi.

La ialuronidasi è stata identificata per la prima volta negli anni '20 da

Duran-Reynals, che contestualmente osservò anche che era capace di favorire la diffusione di xenobiotici attraverso la cute [80,81].

Come è noto la matrice extracellulare (ECM) contiene macromolecole strutturali di collagene ed elastina che supportano la componente cellulare vascolare e linfatica e che sono tenute insieme da una sostanza gelatinosa composta essenzialmente da proteoglicani e glicosamminoglicani tra cui l'acido ialuronico.

La ECM crea una barriera fisica alla diffusione di sostanze al suo interno. In tale contesto strutturale, l'acido ialuronico ha funzioni fisiologiche che comprendono la lubrificazione (in particolare delle sinovie), il mantenimento dell'omeostasi idrica e della struttura macromolecolare dei tessuti.

Di concerto, la sintesi dell'acido ialuronico e ialuronidasi endogena assicurano un turnover giornaliero del 30% dell'acido ialuronico la cui emivita è di 2 giorni. In questi ultimi anni, è stata sviluppata la ialuronidasi umana ricombinante altamente purificata (*highly purified recombinant human hyaluronidase enzyme*, rHuPH20), che aumentando la dispersione e assorbimento e, quindi, in misura statisticamente significativa la biodisponibilità

assoluta dei farmaci somministrati a livello locale, ne modifica il profilo farmacocinetico. La somministrazione di ialuronidasi degradando temporaneamente e reversibilmente l'acido ialuronico presente nella ECM permette un maggiore movimento dei fluidi attraverso la matrice stessa e fornisce un maggiore accesso ai vasi linfatici facilitando l'assorbimento di grandi molecole come le Ig (150 kDa). Entro 24 ore dall'iniezione, la barriera viscoelastica interstiziale è ripristinata senza alterazioni istologiche o segni di infiammazione. Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di rHuPH20 [82-84] in diverse aree terapeutiche (es. endocrinologia, immunologia, oncologia, ecc). In seguito alla ulteriore evoluzione delle formulazioni delle Ig è stato quindi creato un nuovo prodotto che facendo precedere la infusione sottocutanea di Ig da quella della ialuronidasi altamente purificata, permette l'infusione di ampi volumi, e, migliorando l'assorbimento e la dispersione delle IG ne aumenta significativamente la biodisponibilità, fino a renderla comparabile a quella delle IVIG [79]. Si parla in questi casi di SCIG facilitate (fSCIG), appunto dalla ialuronidasi ricombinante, per differenziarle da quelle di prima generazione, che possiamo indicare come classiche o convenzionali (cSCIG). Dal punto di vista del regime terapeutico, le fSCIG combinano i vantaggi delle IVIG e delle cSCIG minimizzando gli svantaggi [79].

TERAPIA SOSTITUTIVA

Come già menzionato in precedenza, nel 1952 Bruton trattò il primo paziente affetto da agammaglobulinemia con un'iniezione sottocutanea di globuline sieriche, ottenendo una significativa riduzione della frequenza degli episodi infettivi [76]. Negli anni successivi, furono preferite preparazioni intramuscolari, divenendo lo standard di trattamento. Tuttavia, la dose iniet-

tabile doveva essere limitata a causa delle importanti algie in sede d'incolo, cosicché solo i bambini e pochi adulti molto motivati potevano beneficiarne. Di solito, il dosaggio era di circa 10 mg/Kg con somministrazioni a cadenza mensile. Alla fine del 1970, furono introdotte pompe per infusione sottocutanea, che permettevano la diffusione nei tessuti sottocutanei e l'assorbimento dei preparati nel sangue con limitati effetti collaterali, quali edema o modesto dolore. Negli stessi anni erano già disponibili le preparazioni di immunoglobuline umane per infusione endovenosa, tuttavia gravate da serie reazioni sistemiche.

Molte di queste reazioni erano imputate all'attivazione del complemento per la presenza di aggregati di immunoglobuline (IgG) o di chinine e calli creina. Con lo sviluppo successivo di tecniche di produzione e purificazione delle immunoglobuline umane, gli aggregati di IgG furono minimizzati grazie all'uso di stabilizzatori, quali il glucosio e bassi valori di pH.

Tali preparazioni endovenose, ormai sostanzialmente prive di gravi reazioni avverse, permisero di infondere elevate dosi di IgG e divennero, a partire dal 1980, sempre più usate e preferite sia in USA che in Europa [85,86].

Generalmente, i pazienti con CVID sono trattati con terapia sostitutiva se sintomatici o se i livelli di IgG sono inferiori a 400 mg/dL.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con IVIG, in termini di ridotta incidenza degli episodi infettivi, mantenendo il valore di IgG sieriche al di sopra di 500 mg/dL [87,89]. Gli schemi terapeutici più frequenti prevedono somministrazioni di 200-400 mg/Kg di IVIG ogni 2-4 settimane, con aggiustamenti possibili in base ai livelli raggiunti delle IgG sieriche. In effetti, il dosaggio di IVIG necessario ad ottenere livelli soddisfacenti di IgG varia notevolmente da soggetto a soggetto, in base ai valori di

partenza ed alla velocità del catabolismo delle IgG in ogni singolo paziente. L'incidenza di eventi avversi all'infusione di IVIG varia dall'1% all'8%, e comprende reazioni da lievi a gravi, anche con pericolo di vita [90,93].

I pazienti che presentano effetti collaterali sono spesso sottoposti a premedicazione con corticosteroidi, antistaminici e/o antipiretici.

Negli ultimi quindici anni, ed in Italia dal 2007, l'interesse degli immunologi clinici si è nuovamente focalizzato sulle SCIG, poiché tale via di somministrazione, non richiedendo accessi venosi, risulta praticabile dallo stesso paziente anche a domicilio.

La possibilità di impiego della SCIG è stata ovviamente resa possibile dall'affinamento delle tecniche di produzione, tant'è che in molti centri, particolarmente del Nord Europa, le SCIG sono oggi nettamente preferite per la terapia della CVID. Grazie alla disponibilità di pompe di infusione sicure e semplici, il paziente può oggi comodamente eseguire la somministrazione a domicilio delle Ig, auto-somministrandosi le SCIG dopo un adeguato periodo di training da parte di personale specializzato. I pazienti generalmente non solo tollerano bene le SCIG, ma usualmente riferiscono anche un netto miglioramento della qualità di vita, non dovendo più eseguire le somministrazioni in ambiente ospedaliero.

Uno studio su 1243 pazienti con CVID di 16 paesi europei, pubblicato nel 2002, ha evidenziato che 93 pazienti (circa il 7%) utilizzavano le SCIG; di questi, l'86% eseguiva l'infusione a domicilio [87]. La terapia sostitutiva con SCIG ha dimostrato uguale efficacia nella prevenzione dalle infezioni rispetto alla terapia con IVIG, e qualche studio ha addirittura dimostrato maggior efficacia. Riguardo alla sicurezza, le reazioni avverse sistemiche alle SCIG si attestano intorno all'1%, mentre sono possibili reazioni locali, quali eritema,

edema e prurito, con frequenza dall'8 al 49% delle infusioni [94-97]. Oltre che per la loro indubbia comodità di impiego, le SCIG sono raccomandate in pazienti particolari, come i bambini, o pazienti che abbiano presentato reazioni avverse serie alle IVIG. Il limite di questa modalità di infusione risiede tuttavia nella quantità di Ig che è possibile infondere per ciascun sito di infusione (max 20-50 ml di una soluzione al 16 o 20%), pertanto per mantenere livelli circolanti adeguati di IgG le SCIG richiedono un numero maggiore di sedute di somministrazione, con cadenza all'incirca settimanale o quindicinale, e molteplici punti di infusione per seduta. Ciò è dovuto al fatto che la quantità di soluzione iniettabile è limitata e che il dosaggio mensile medio necessario è leggermente superiore (superiore di circa il 37% al dosaggio medio mensile necessario con le IVIG). Una possibile modalità infusoriale per le SCIG è la cosiddetta "rapid push therapy" che prevede l'autosomministrazione giornaliera di SCIG, senza l'ausilio di pompe automatizzate, ma attraverso normali siringhe, e da eseguirsi rapidamente in circa 5-20 minuti. Ad oggi si tratta di una modalità in fase di sperimentazione e rimangono da verificare differenze in termini di efficacia, tollerabilità ed effetti collaterali rispetto allo standard odierno che almeno in Europa prevede l'uso di sistemi a pompa automatizzati. Come anticipato precedentemente, oltre alle IVIG e alle cSCIG la terapia sostitutiva si avvale oggi di un nuova opportunità terapeutica approvata dalle autorità regolatorie e di recente immessa in commercio in Italia. Si tratta delle SCIG "facilitate". Grazie alla preinfusione di ialuronidasi, le fSCIG associano ai vantaggi delle cSCIG (autosomministrazione, livelli stabili di Ig circolanti, effetti collaterali sistemici molto contenuti) una migliorata biodisponibilità del tutto compatibile con quella delle IVIG nonché la

possibilità di infondere in unica somministrazione ed in un solo punto di infusione i volumi di Ig necessari a coprire il fabbisogno della terapia sostitutiva di 3-4 settimane. La ialuronidasi, infatti facilita la rapida diffusione delle immunoglobuline nel tessuto sottocutaneo dell'addome o delle cosce, permettendo di infondere maggiori volumi (fino a 600ml per sito) in un'unica somministrazione ed in un unico sito (in genere addome o coscia). In termini di efficacia le fSCIG sono sovrapponibili ai precedenti trattamenti. Infatti, durante lo studio clinico di Fase III la frequenza di infezioni batteriche acute gravi nei pazienti trattati con fSCIG è stata simile alle frequenze riscontrate per i pazienti trattati con terapie IVIG o cSCIG (2,99 per paziente-anno) con nessun giorno di ricovero per infezione. Le reazioni avverse più comuni verificatesi con fSCIG erano locali, simili a quelle riscontrate con cSCIG e nella maggior parte lievi o moderate e risolte entro 1-2 giorni [79].

Farmacocinetica delle SCIG e delle IVIG

La biodisponibilità delle cSCIG è pari al 65-70% circa rispetto alle IVIG. Infatti, le SCIG vengono dapprima assorbite lentamente nel sistema linfatico, successivamente riversate nel flusso sanguigno tramite il dotto toracico. Pertanto, il picco sierico di IgG è raggiunto solo 48-72 h dopo l'infusione (in media 62,6 h) e l'entità del picco è inferiore (in media il 61% rispetto ad un pari dosaggio di IVIG), ciò anche perché una quota di IgG rimane sequestrata o viene degradata nel tessuto sottocutaneo. La gradualità dell'assorbimento, la latenza, la minor entità del picco spiegherebbero la ridotta incidenza degli eventi avversi secondari. Inoltre, considerato che l'emivita di SCIG ed IVIG è sovrapponibile (circa 30-35 giorni) e che, nel caso di somministrazione a cadenza settimanale, l'intervallo tra il picco e la

successiva somministrazione di SCIG è di circa 4,4 giorni, solo il 10-20% delle Ig infuse vengono degradate in tale periodo di tempo, contro il 36-48% delle IVIG nel caso di somministrazioni ogni 3-4 settimane. Pertanto, la concentrazione minima mantenuta di Ig con l'impiego delle SCIG è superiore del 10-20%. Per tutti questi motivi, come e ancor più che per le IVIG, è difficile determinare un dosaggio standard di SCIG, poiché le variabili farmacocinetiche ed individuali sono molteplici e non esistono parametri standardizzati per valutare l'efficacia della terapia. Diversi studi hanno dimostrato una relazione lineare inversa fra incidenza di infezioni e livello sierico di IgG allo *steady state*, senza che vi sia mai il raggiungimento di un *plateau*. Di conseguenza, esiste per ogni paziente un livello minimo individuale da mantenere, al di sopra del quale egli rimane sostanzialmente asintomatico dal punto di vista infettivo.

In genere, il dosaggio di SCIG settimanale potrebbe essere pari al 50% circa del precedente dosaggio mensile di IVIG, per coloro che passano dall'una all'altra modalità di somministrazione, e un dosaggio iniziale settimanale di SCIG di 100 mg pro-Kg di peso corporeo sembra essere diffusamente accettato come ragionevole per i pazienti che iniziano la terapia direttamente con le SCIG [98].

Una volta raggiunto lo *steady state* con la terapia sottocutanea, ovvero dopo 6-12 settimane, la differenza tra concentrazione minima e massima di IgG dovrebbe ridursi intorno al 5-10% della media generale (contro il 50% con l'impiego delle IVIG). Ciò spiega perché i pazienti che passano dalla terapia endovenosa a quella sottocutanea riferiscono la scomparsa del cosiddetto "*wearing off effect*", cioè l'effetto "fine cura" che in alcuni casi si manifesta nella settimana che precede ogni somministrazione endovenosa [99]. Per quanto concerne le fSCIG,

la farmacocinetica risulta invece ben diversa da quella descritta per IVIG e cSCIG, in quanto le fSCIG hanno un profilo del tutto comparabile alle IVIG e, inoltre, migliorano la biodisponibilità delle Ig del 20%, se confrontate con le cSCIG [100]. Di converso, la Figura 1 presenta le curve di decadimento in seguito all'aggiustamento delle dosi necessario a ottenere AUC paragonabili. Con le fSCIG, la possibilità di infondere ampi volumi di Ig associata alle caratteristiche di migliorata biodisponibilità, si traduce, rispetto alle cSCIG, nella riduzione della frequenza di infusione (da un regime settimanale o bisettimanale con vari punti di infusione ad una volta ogni 3 o 4 settimane), mantenendo una efficacia, in termini di controllo delle infezioni, del tutto paragonabile a quella delle IVIG [100]. Ad oggi sono migliaia i pazienti trattati con le fSCIG, e studi per la raccolta dei dati post-registrativi sono in corso. Inoltre cominciano a emergere le prime pubblicazioni sull'uso del prodotto nella normale pratica clinica [101,102,103]. La valutazione di queste esperienze potrà fornire ulteriori risultati su una modalità terapeutica che si pone in prima istanza l'obiettivo di fornire uno strumento ulteriore a supporto della deospedalizzazione, e delle esigenze di vita di tutti i pazienti con PID costretti a una terapia cronica. In sintesi, nel corso degli ultimi decenni il trattamento delle immunodeficienze primarie, ha avuto una significativa evoluzione e oggi la terapia sostitutiva con Ig può essere somministrata tramite le IVIG, le cSCIG e le più recenti fSCIG. Laddove possibile le esigenze terapeutiche dei clinici e quelle di vita dei pazienti dovrebbero convergere verso la scelta della modalità terapeutica più adeguata a soddisfare entrambi i parametri. (100, 104-107).

Qui di seguito è riportata una visione sintetica e schematica delle differenze tra IVIG, cSCIG e fSCIG.

Parametro	IVIG	SCIG convenzionali	SCIG facilitate
Numero di siti di infusione	• Tipicamente 1 sito di infusione ¹	• Multipli ^{1,2}	• Tipicamente 1 sito di infusione ³
Frequenza delle infusioni	• Generalmente una ogni 3-4 settimane ^{1,4} (~2 ore/infusione) ⁵	• Generalmente una ogni 1-2 settimane ^{1,3}	• Generalmente una ogni 3-4 settimane (~2 ore/infusione) ³
Biodisponibilità	• 100% della dose somministrata ⁶	• 60-70% della dose somministrata ^{6,7}	• Equivalenza PK alle IVIG al dosaggio 1:1 ⁶
Rischio di ADR locali	• Ridotto rispetto alle SCIG ¹	• Aumentato rispetto alle IVIG ¹	• Aumentato rispetto alle IVIG ¹
Variazione picco-valle	• Variazione maggiore ⁴	• La ridotta variazione picco-valle determina livelli di IG quasi costanti ⁴	• Livelli picco-valle simili rispetto alle SCIG convenzionali ³
Rischio di ADR sistemici	• Aumentato rispetto alle SCIG ²	• Ridotto rispetto alle IVIG ²	• Ridotto rispetto alle IVIG; simile alle SCIG convenzionali ³
Modalità di somministrazione	• Richiede la supervisione di un medico per tutta la durata dell'infusione ² • Richiede un accesso venoso ^{1,2}	• Autosomministrazione; dopo il training non occorre la supervisione di un medico ² • Non richiede un accesso venoso ¹	• Autosomministrazione; dopo il training non occorre la supervisione di un medico ³ • Non richiede un accesso venoso ³

1. Misbah S, et al. Clin Exp Immunol. 2009;158(Suppl.1):51-59. 2. Haller MF, et al. PharmTech. 2007. 3. Wasserman RL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:951-957. 4. Gardulf A. BioDrugs. 2007;21:105-116. 5. Bryter. Available at: <http://www.idfa.org.au/wp-content/uploads/2012/12/IPOPI-Patient-Needs-and-Outlook-Survey1.pdf>. 6. Bookbinder LH, et al. J Control Release. 2006;114:230-241. 7. Jolles S. Immunotargets Ther. 2013;2:125-133. ADR: adverse drug reaction

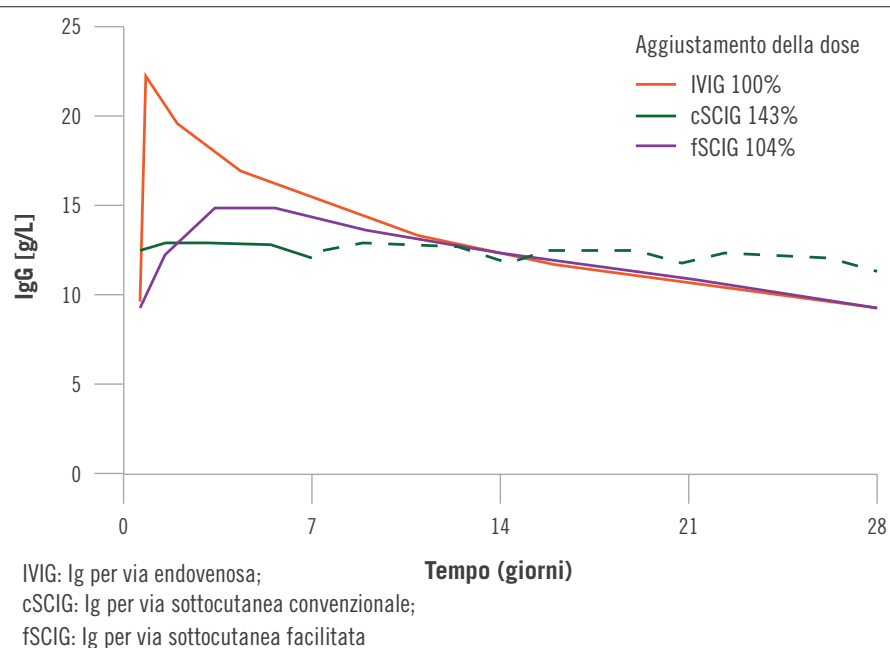


Figura 1: Curve di decadimento delle concentrazioni seriche di Ig misurate a tempi diversi dalla singola somministrazione di IVIG (dose 100%), fSCIG (dose 104%) e cSCIG (dose 143%, in paziente già trattato precedentemente) [103]

BIBLIOGRAFIA

- [1] Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008; 112:277-286.
- [2] Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW; Dutch WID, van Beem RT, Guzman D, Workman S, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134:116-126.
- [3] Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical immunology*.1999; 92:34-48
- [4] Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1547.
- [5] I Vorechovsky, H Zetterquist, R Paganelli, S Koskinen, AD Webster, J Bjorkander, CI Smith, L Hammarstrom: Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77:185-192.
- [6] Kralovicova J, Hammarstrom L, Plebani A, Webster AD, Vorechovsky I. Fine-scale mapping at IGAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Immunol*. 2003; 170:2765–2775.
- [7] U Salzer, HM Chapel, AD Webster, Q Pan-Hammarstrom, A Schmitt-Graeff, M Schlesier, HH Peter, JK Rockstroh, P Schneider, AA Schaffer, et al: Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005, 37:820-828.
- [8] Losi CG, Silini A, Fiorini C, et al. Mutational analysis of human BAFF receptor TNFRSF13C (BAFF-R) in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2005; 25:496–502.
- [9] Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149:401–409.
- [10] Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2004;113:234–240.
- [11] van Zelm MC, Reisli I, van der M Burg, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 2006; 354:1901–1912.
- [12] Pozzi N, Gaetaniello L, Martire B, De Mattia D, Balestrieri B, Cosentini E, Schlossman SF, Duke-Cohan JS, Pignata C. Defective surface expression of attractin on T cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 123: 99-104, 2001
- [13] Warnatz K, Schlesier M. 2008. Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. *Cytometry Part B* 2008; 74B: 261–271.
- [14] Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111:77-85.
- [15] Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, Kobayashi N, Takamoto M, Tsukada S, et al. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clinical immunology* 2002; 103:34–42.
- [16] Ahn S, Charlotte Cunningham-Rundles. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5:557–564.
- [17] Bateman E a L, Ayers L, Sadler R, Lucas M, Roberts C, Woods a., et al. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012; 170:202–211.
- [18] Viallard JF, Ruiz C, Guillet M, Pellegrin JL, Moreau JF. Perturbations of the CD8+ T-cell repertoire in CVID patients with complications. *Results in Immunology*. 2013; 3:122–128.
- [19] Paquin-Proulx D, Sandberg JK. Persistent Immune Activation in CVID and the Role of IVIg in Its Suppression. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5:1–6
- [20] Melo KM, Carvalho KI, Bruno FR, et al. A decreased frequency of regulatory T cells in patients with common variable immunodeficiency. *PLoS ONE*. 2009; 4:e6269.
- [21] Carter CR, Aravind G, Smalle NL, Cole JY, Savic S, Wood PM. CVID patients with autoimmunity have elevated T cell expression of granzyme B and HLA-DR and reduced levels of treg cells. *J Clin Pathol*. 2013; 66:146-150.
- [22] Taraldsrud E, Fevang B, Aukrust P, et al. Common variable immunodeficiency revisited: normal generation of naturally occurring dendritic cells that respond to toll-like receptors 7 and 9. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175:439-448.
- [23] Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, Zhang L, Bauer L, Nakazawa A. TLR9 activation is defective in common variable immune deficiency. *J Immunol*. 2006;176:1978-1987.
- [24] Kutukculer N, Azarsiz E, Karaca NE, Ulusoy E, KoturogluG, Aksu G. A clinical and laboratory approach to the evaluation of innate immunity in pediatric CVID patients. *Front Immunol*. 2015; 6:145.

- [25] Aspalter RM, Sewell WA, Dolman K, Farrant J, Webster AD. Deficiency in circulating natural killer (NK) cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121:506-514.
- [26] Casulli S, Coignard-Biehler H, Amazzough K, et al. Defective functions of polymorphonuclear neutrophils in patients with common variable immunodeficiency. *Immunol Res*. 2014; 60:69-76.
- [27] Cambronero R, SewellWA, NorthME, Webster AD, Farrant J. Upregulation of IL-12 in monocytes: a fundamental defect in common variable immunodeficiency. *J Immunol*. 2000; 164:488-494.
- [28] Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:301-305.
- [29] Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. ICON: Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4:38-59
- [30] Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A; Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007; 27:308-316.
- [31] Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, Chapel H; UK Primary Immunodeficiency Network. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149:410-423.
- [32] Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:1050-1063.
- [33] Webster AD, Taylor-Robinson D, Furr PM, Asherson GL. Chronic cystitis and urethritis associated with ureaplasma and mycoplasma infection in primary hypogammaglobulinaemia. *Br J Urol*. 1982; 54:287-291.
- [34] Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Bérezné A, Nove-Josserand R, Lemoing V, Tetu L, Viillard JF, Bonnotte B, Pavic M, Haroche J, Larroche C, Brouet JC, Femand JP, Rabian C, Fieschi C, Oksenhendler E; DEFI Study Group. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1329-1338.
- [35] Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109:1001-1004.
- [36] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:S525-553.
- [37] ERS Handbook: Respiratory Medicine 2nd Ed, pagg 420-422.
- [38] Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012; 119:1650-1657.
- [39] Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L, Bagiella E, Cunningham-Rundles C. Pulmonary radiologic findings in common variable immunodeficiency: clinical and immunological correlations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113:452-459
- [40] Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med*. 2015; 3:651-660.
- [41] Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:415-421.
- [42] Gregersen S, Aaløkken TM, Mynarek G, Fevang B, Holm AM, Ueland T, Aukrust P, Kongerud J, Johansen B, Frøland SS. Development of pulmonary abnormalities in patients with common variable immunodeficiency: associations with clinical and immunologic factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104:503-510.
- [43] Serra G, Milito C, Mitrevski M, Granata G, Martini H, Pesce AM, Sfika I, Bonanni L, Catalano C, Fraioli F, Quinti I. Lung MRI as a possible alternative to CT scan for patients with primary immune deficiencies and increased radiosensitivity. *Chest*. 2011; 140:1581-1489.
- [44] Milito C, Pulvirenti F, Serra G, Valente M, Pesce AM, Granata G, Catalano C, Fraioli F, Quinti I. Lung magnetic resonance imaging with diffusion weighted imaging provides regional structural as well as functional information without radiation exposure in primary antibody deficiencies. *J Clin Immunol*. 2015; 35:491-500
- [45] Montella S, Santamaria F, Salvatore M, Pignata C, Maglione M, Iacotucci P, Mollica C. Assessment of chest high-field magnetic resonance imaging in children and young adults with non-cystic fibrosis chronic lung disease: comparison to high-resolution computed tomography and correlation with pulmonary function. *Invest Radiol* 44: 532-538, 2009
- [46] Montella S, Maglione M, Bruzzese D, Mollica C, Pignata C, Aloj G, Manna A, Esposito A, Mirra V, Santamaria F. Is chest magnetic resonance imaging reliable in non-cystic fibrosis paediatric lung disease evaluation? *Respirology*. 17:87-91, 2012
- [47] Aghamohammadi A1, Abolhassani H, Rezaei N, Kalantari N, Tamizifar B, Cheraghi T, Parvaneh N, Yeganeh M, Moazzami K, Ebrahimi-Daryani N, Anaraki MR. Cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency: case report and review of literature. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010; 18:107-113.
- [48] Fakhouri F, Robino C, Lemaire M, Droz D, Noël LH, Knebelmann B, Lesavre P. Granulomatous renal disease in a

- patient with common variable immunodeficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:E7.
- [49] Pasquet F, Kodjikian L, Mura F, Riviere S, Harroche J, Blanc AP, Chaix F, Oksenhendler E, Seve P; DEF-I study group. Uveitis and common variable immunodeficiency: data from the DEF-I study and literature review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012; 20:163-170.
- [50] Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005; 5:370-375.
- [51] Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001; 1:421-429
- [52] Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2009; 133:198-207
- [53] Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014; 35:330-335
- [54] Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, Pasquali JL, Korganow AS; DEFI Study Group. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun.* 2011; 36:25-32
- [55] Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9:347-352.
- [56] Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012; 3:189.
- [57] Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.* 2002; 16:61-64.
- [58] Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun.* 2005; 25:57-62.
- [59] Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, Oksenhendler E, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83:254-63.
- [60] Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012; 3:210.
- [61] Elenitoba-Johnson KS1, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol.* 1997; 14:35-47.
- [62] Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, Chapel HM, Spickett GP, Misbah SA, Smith JL; Associated Study Group. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134:314-320.
- [63] Unger S, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Böhm J, Schrenk K, Wehr C, Goldacker S, Dräger R, Gärtner BC, Fisch P, Werner M, Warnatz K. Ill-defined germinal centers and severely reduced plasma cells are histological hallmarks of lymphadenopathy in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2014; 34:615-626.
- [64] Pulvirenti F, Pentassuglio I, Milito C, Valente M, De Santis A, Conti V, d'Amati G, Riggio O, Quinti I. Idiopathic non cirrhotic portal hypertension and spleno-portal axis abnormalities in patients with severe primary antibody deficiencies. *J Immunol Res.* 2014; 2014:672458.
- [65] Malamut G, Ziol M, Suarez F, Beaugrand M, Viillard JF, Lascaux AS, Verkarre V, Bechade D, Poynard T, Hermine O, Cellier C. Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol.* 2008; 48:74-82.
- [66] Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31:1800-1812.
- [67] Biagi F, Bianchi PI, Zilli A, Marchese A, Luinetti O, Lougaris V, Plebani A, Villanacci V, Corazza GR. The significance of duodenal mucosal atrophy in patients with common variable immunodeficiency: a clinical and histopathologic study. *Am J Clin Pathol.* 2012; 138:185-189.
- [68] Venhoff N1, Emmerich F, Neagu M, Salzer U, Koehn C, Driever S, Kreisel W, Rizzi M, Effelsberg NM, Kollert F, Goldacker S, Voll RE, Warnatz K, Thiel J. The role of HLA DQ2 and DQ8 in dissecting celiac-like disease in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2013; 33:909-916.
- [69] Ward C, Lucas M, Piris J, Collier J, Chapel H. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clin Exp Immunol.* 2008; 153:331-337.
- [70] Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, Bjorkander J, Olsen JH. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130:495-500.
- [71] Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, Spadaro G. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood.* 2012; 120:1953-1954.
- [72] Aghamohammadi A, Moin M, Kouhi A, Mohagheghi MA, Shirazi A, Rezaei N, Tavassoli S, Esfahani M, Cheraghi T, Dastan J, Nersesian J, Ghaffari SR. Chromosomal radiosensitivity in patients with common variable immunodeficiency.

- Immunobiology. 2008; 213:447-454.
- [73] Palanduz S, Palanduz A, Yalcin I, Somer A, Ones U, Ustek D, Ozturk S, Salman N, Guler N, Bilge H. In vitro chromosomal radiosensitivity in common variable immune deficiency. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998; 86:180-182.
- [74] Cunningham-Rundles C, et al. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies. *ClinExpImmunol* 2011; 164 Suppl 2: 16-9.
- [75] Espanol T, et al. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 621-9.
- [76] Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728
- [77] Barandun S, Morell A, Skvaril F. Clinical experiences with immunoglobulin for ... US Department of Health, Human Services (FDA), 1980; 80-9005:31-35
- [78] Bonilla FA, et al. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy ClinImmunol* 2008; 122: 1238-9
- [79] Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy* 2014; 6: 553-67
- [80] Duran-Reynals F. The effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals on the infecting power of vaccine virus. *J Exp Med* 1929; 50: 327-340
- [81] Kreil G. Hyaluronidases – a group of neglected enzymes. *Protein Sci* 1995; 4: 1666-1669
- [82] Allen CH, et al. Recombinant human hyaluronidase-enabled subcutaneous pediatric rehydration. *Pediatrics* 2009; 124: e858-e867
- [83] Harb G, et al. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 279-288
- [84] Thomas JR, et al. The INFUSE-Morphine study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneously administered morphine in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 663-672
- [85] Bjorkander, J., Wadsworth, C. and Hanson, L. A.: 1040 prophylactic infusions with an unmodified intravenous immunoglobulin product causing few side-effects in patients with antibody deficiency syndromes. *Infection.* 1985; 13: 102-110
- [86] Mushiake, K., Motoyoshi, F., Kondo, N., Shimizu, H. and Orii, T.: Long-term follow up of patients with common variable immunodeficiency treated with intravenous immunoglobulin: reevaluation of intravenous immunoglobulin replacement therapy. *IVIg therapy in CVID. Biotherapy.* 1993; 7: 101-107
- [87] De Gracia, J., Vendrell, M., Alvarez, A., Pallisa, E., Rodrigo, M. J., de la Rosa, D., Mata, F., Andreu, J. and Morell, F.: Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4: 745-753
- [88] Pourpak, Z., Aghamohammadi, A., Sedighipour, L., Farhoudi, A., Movahedi, M., Gharagozlou, M., Chavoshzadeh, Z., Jadid, L., Rezaei, N. and Moin, M.: Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39: 114-120
- [89] Tcheurekdjian, H., Palermo, T. and Hostoffer, R.: Quality of life in common variable immunodeficiency requiring intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93: 160-165
- [90] Quinti, I., Pierdominici, M., Marziali, M., Giovannetti, A., Donnanno, S., Chapel, H., Bjorkander, J. and Aiuti, F.: European surveillance of immunoglobulin safety--results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol.* 2002; 104: 231-236
- [91] Misbah, S. A. and Chapel, H. M.: Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf.* 1993; 9: 254-262
- [92] de Albuquerque Campos, R., Sato, M. N. and da Silva Duarte, A. J.: IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Immunol.* 2000; 20: 77-82
- [93] Tcheurekdjian, H., Martin, J., Kobayashi, R., Wasserman, R. and Hostoffer, R.: Intrafusion and postinfusion adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency states. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27: 532-536
- [94] Chinen, J. and Shearer, W. T.: Subcutaneous immunoglobulins: alternative for the hypogammaglobulinemic patient? *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 934-935
- [95] Moore, M. L. and Quinn, J. M.: Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 114-121
- [96] Quinti, I., Soresina, A., Agostini, C., Spadaro, G., Matucci, A., Sfika, I., Martini, H., Borghese, F., Guerra, A., Alessandra, V., Visentini, M., Plebani, A. and Fiorilli, M.: Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol.* 2008; 28: 263-267

- [97] Berger, M.: Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008; 28: 779-802
- [98] Borte, M., Quinti, I., Soresina, A., Fernandez-Cruz, E., Ritchie, B., Schmidt, D. S. and McCusker, C.: Efficacy and safety of subcutaneous vivaglobin(R) replacement therapy in previously untreated patients with primary immunodeficiency: a prospective, multicenter study. *J Clin Immunol.* 2011; 31: 952-961
- [99] Berger, M.: Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11: 532-538
- [100] Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130:951-957
- [101] Ponsford M, Carne E, Kingdon C, et al. Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIg) therapy--practical considerations. *Clin Exp Immunol* 2015; 182:302
- [102] Blau IW, Conlon N, Petermann R, Nikolov N, Plesner T. Facilitated subcutaneous immunoglobulin administration (fSCIg): a new treatment option for patients with secondary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016 May 9
- [103] Mariangeli L, Morariu RM, Gelardi C, Pedini V, Damia Paciarini A, Danieli MG. Preliminary data on the benefit of HyQvia. *EAACI Online Library.* Marinangeli L. Jun 6, 2015; 104361
- [104] Ochs HD, et al. Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006; 26: 265-73.
- [105] Berger M, et al. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J* 2010; 103: 856-63.
- [106] Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 558-66.
- [107] Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013; 27: 171-8.

Italian Health Policy Brief

Anno VI
Speciale 2016

Direttore Responsabile
Stefano Del Missier

Direttore Editoriale
Marcello Portesi

Editore



Altis Omnia Pharma Service S.r.l.
Viale Sarca, 223
20126 Milano

Contatti redazione
Tel. +39 02 49538300
info@altis-ops.it

www.altis-ops.it

Comitato degli esperti:

Achille Caputi
Claudio Cricelli
Nello Martini
Antonio Nicolucci
Annarosa Racca
Francesco Ripa Di Meana
Ketty Vaccaro
Antonello Zangrandi

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.