



Erasmus + ID: KA210-ADU-0801C1ED- 20 May 2021

Lezione n° 10

Approfondimento patologie rare Immunodeficienza comune variabile

Cos'è?

L'immunodeficienza comune variabile è una malattia caratterizzata da malfunzionamento del sistema immunitario e in particolare della risposta agli agenti estranei da parte degli anticorpi. La patologia è associata a un'alterazione, più o meno profonda, della capacità di produzione di anticorpi da parte dei linfociti B che comporta un'elevata suscettibilità a diversi tipi di infezioni (soprattutto polmoniti, meningiti, infezioni della pelle o dell'intestino), ad alcuni tipi di tumori (in particolare linfomi) e allo sviluppo di malattie autoimmuni sistemiche e organo-specifiche. Si manifesta in genere dopo i due anni e comunque durante l'infanzia o l'adolescenza.

L'immunodeficienza comune variabile (CVID) è la più frequente immunodeficienza congenita. Questa patologia è caratterizzata da ridotti livelli di anticorpi, con conseguente abbassamento delle difese immunitarie, aumentata suscettibilità alle infezioni e una tendenza a sviluppare malattie autoimmuni e neoplasie. L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche ha finora impedito di chiarire la base genetica della malattia. Dati recenti hanno dimostrato che sotto il termine CVID sono in realtà raggruppate diverse patologie a carico non soltanto delle cellule responsabili della produzione di anticorpi, ma anche di altre cellule coinvolte nella risposta immunitaria, prime tra le quali i linfociti T. Lo sviluppo di strategie razionali di lotta contro la CVID necessita pertanto di due strumenti: 1) un sistema di classificazione che permetta di raggruppare i pazienti secondo il tipo cellulare che presenta un difetto funzionale; 2) una conoscenza approfondita del difetto nelle cellule che presentano la disfunzione. Il nostro progetto si inquadra in questa prospettiva. Abbiamo identificato un gruppo di pazienti CVID caratterizzati da mancata funzionalità dei linfociti T e dimostrato che il difetto comune è rappresentato dalla riduzione dei livelli cellulari di Vav, una proteina che regola la plasticità del citoscheletro ed essenziale per l'attivazione del linfocita T, dalla quale dipende la successiva produzione di anticorpi da parte delle plasmacellule. Lo scopo del progetto è di identificare la causa genetica della ridotta produzione di questa molecola nel linfocita T. Il protocollo corrente di terapia nei pazienti CVID prevede la somministrazione di anticorpi a frequenti intervalli, il che comporta non solo un impatto negativo sulla qualità della vita di questi pazienti, ma spesso sfocia in gravi complicanze di tipo anafilattico. Identificare il gene difettivo potrà permettere di offrire a questi pazienti valide alternative terapeutiche, sia farmacologiche che geniche.

Come si trasmette l'immunodeficienza comune variabile?

La maggior parte dei casi sono sporadici, non ereditari. Tuttavia, si ritiene che circa il 20 per cento possa essere familiare (nella stessa famiglia si ritrovano più soggetti affetti), a trasmissione autosomica dominante (80 per cento) o autosomica recessiva (20 per cento). Nelle forme

autosomiche dominanti, un genitore con la mutazione ha una probabilità su due di trasmetterla a ciascuno dei propri figli; non tutti i soggetti con la mutazione, però, si ammalano (penetranza incompleta). Nelle forme autosomiche recessive i genitori sono portatori sani della mutazione, mentre ciascun figlio della coppia ha una probabilità su 4 di essere malato. Una mutazione del gene TAC1 è presente in circa il 10 per cento dei casi; sono stati identificati deficit a carico di altri geni coinvolti nella risposta immunitaria dei linfociti B e T (BAFFR, ICOS, CD19, CD81, CD20, CD21) e dei recettori di TNF (NFRSF13B e TNFRSF13C).

Come avviene la diagnosi dell'immunodeficienza comune variabile?

La diagnosi parte con una valutazione clinica e viene confermata da test di laboratorio che misurano i livelli e la funzionalità degli anticorpi. Se ci sono opportune indicazioni provenienti dalla storia familiare, si può anche effettuare l'analisi genetica, con ricerca di mutazioni nei geni TAC1 o ICOS. Nelle gravidanze da coppie in cui sia stato già identificato il difetto genetico in uno o entrambi i genitori è possibile effettuare la diagnosi prenatale.

Quali sono le possibilità di cura attualmente disponibili per l'immunodeficienza comune variabile?

Gli interventi terapeutici riguardano tre aspetti in particolare: somministrazione periodica di anticorpi (terapia sostitutiva), per cercare di prevenire le infezioni, terapia antibiotica per affrontare le infezioni in corso e, in pazienti con disturbi autoimmuni, adeguata terapia di immunosoppressione. Vanno eseguiti controlli periodici per individuare il più precocemente possibili eventuali forme tumorali.

Centri di riferimento per l'immunodeficienza comune variabile

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search_Simple.php?lng=IT&LnkId=3469&Typ=Pat&CnsGen=n&fdp=y&from=rightMenu

Link utili:

<https://www.malattierare.eu/pages/rivista/Immunodeficienza-comune-variabile-idA80>

<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/immunodeficienze/8151-immunodeficienza-comune-variabile-il-prof-carlo-agostini-spiega-che-cose>

<https://www.ospedalebambinogesu.it/immunodeficienza-comune-variabile-cvid--80140/>



Funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union