

ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Periodico di informazione dell' AIP ONLUS

Sommario



Michele Del Zotti
Presidente AIP

Aggiornamento
Scientifico
pag. 2

Normative
socio-sanitarie
pag. 10

Testimonianze
pag. 11

AIP Notizie
pag. 12

Notizie Flash
pag. 14

Grazie a ...
pag. 15

I dieci campanelli
di allarme
pag. 16

... la nostra storia

Nel "lontano" 1952 un colonnello medico dell'esercito americano, Ogden Bruton, descrive per la prima volta una immunodeficienza primitiva. Grazie alle nuove tecniche che consentivano di separare le proteine del sangue in singole frazioni, Bruton scoprì che l'esame del sangue di un giovane paziente affetto da infezioni ricorrenti, evidenziava l'assenza della frazione gamma, frazione dove migrano gli anticorpi e denominò questa malattia agammaglobulinemia, cioè incapacità di produrre gli anticorpi.

Questa straordinaria scoperta segnò l'inizio della storia delle immunodeficienze primitive: *la nostra storia...*

Bruton non si fermò alla diagnosi, cercò di affrontare l'aspetto terapeutico con un ragionamento molto semplice: se il paziente non è in grado di produrre anticorpi glieli si può somministrare per compensare questa mancanza. Somministrò al piccolo paziente la frazione gammaglobulinica, (un nuovo metodo di frazionamento alcolico messo a punto in quegli anni dal tedesco Federic Cohn che consentiva di estrarre dal sangue tutte le proteine, comprese le gammaglobuline), e le infezioni si ridussero notevolmente. Era nata una nuova strategia terapeutica e cioè la sostituzione del prodotto genico mancante, che verrà definita "**ingegneria molecolare**". La terapia sostitutiva con gammaglobuline ha modificato radicalmente la prognosi e migliorato la qualità di vita dei pazienti con deficit anticorpale e, ancora oggi, rappresenta la terapia di elezione per queste immunodeficienze.

Passano diversi anni prima di arrivare alla così detta "**ingegneria cellulare**", cioè la sostituzione non più del prodotto genico, ma della cellula che contiene un gene patologico. Il primo Trapianto di Midollo Osseo fu eseguito con successo nel 1968 su un giovane paziente affetto da immunodeficienza combinata grave (SCID) dal dottor Robert Good, un grande della medicina, considerato il fondatore della moderna immunologia, scomparso nel giugno 2003, dopo aver dedicato la sua vita alla scienza ed aver identificato almeno 9 nuove forme di immunodeficienza primitiva, tra cui la Malattia Granulomatosa Cronica.

Il Trapianto di midollo Osseo ha poi trovato applicazione in altre malattie genetiche, come la talassemia, o altre gravi malattie oncologiche come le leucemie. Il tempo vola, il cammino della scienza continua, il patrimonio delle conoscenze relative alle deficienze immunitarie e segnatamente a quelle genico-molecolari si arricchisce straordinariamente. Gli anni novanta segnarono l'inizio di una nuova era per le malattie genetiche. Nel 1993 venne identificato il primo gene responsabile di una immunodeficienza primitiva, la XLA, cui fecero seguito nuove importanti scoperte di geni responsabili di altre forme di immunodeficienza più gravi come la SCID, la CGD, la WAS, la Iper IGM da CD40L, la Sindrome di Omen, nonché di altre malattie genetiche severe come la Talassemia, la Porfiria, l'Anemia di Fanconi

... non essere niente per nessuno è
una delle sofferenze più atroci ...

(Madre Teresa di Calcutta)

Il nuovo millennio è alle porte, ancora una volta protagoniste della storia della ricerca, le immunodeficienze aprono la strada del futuro con **l'ingegneria genica**, vale a dire l'inserimento della copia genica normale in un soggetto che ha un gene anomalo. Nel 1999 trials di terapia genica vennero avviati in Francia su bambini affetti da SCID e da allora sono stati effettuati diversi protocolli di terapia genica in Italia ed Inghilterra. Nonostante l'entusiasmo iniziale sia stato segnato da alcune gravi complicanze, i risultati fino ad oggi ottenuti sono indubbiamente significanti, ma la strada è ancora lunga....

Passato, presente e futuro si fondono nella nostra storia. Il passato ci ha visto di uscire dalla bolla, il presente ci ha spinto a guardare avanti.....il futuro si apre con una nuova sfida: **vincere le immunodeficienze primitive!**



Aggiornamento Scientifico



Aggiornamento sul Protocollo di diagnosi e terapia della Immunodeficienza Comune Variabile

Isabella Quinti e Maria Caglius

*Centro di Riferimento Interregionale per le Immunodeficienze primitive.
Azienda Policlinico Umberto 1° di Roma*

L Immunodeficienza Comune Variabile è un'immunodeficienza primitiva caratterizzata da bassi livelli di immunoglobuline e da difetto di produzione anticorpale. La CVID è la più frequente immunodeficienza umorale sintomatica. La notevole eterogeneità del quadro clinico e delle alterazioni immunitarie riscontrate in questa patologia consente di poter considerare la malattia come una sindrome clinica, ancora non completamente definita.

L'esordio della malattia è di solito nella seconda o terza decade di vita con una aumentata suscettibilità alle infezioni, anche se esistono pazienti con un esordio atipico.

La revisione dei dati della più importante casistica descritta nella letteratura scientifica di pazienti affetti da CVID dimostra che la diagnosi viene posta con un ritardo medio di 5-6 anni dall'esordio clinico. In alcuni pazienti, in cui la diagnosi è stata formulata solo dopo una lunga storia clinica di infezioni batteriche recidivanti, già alla prima osservazione clinica è possibile dimostrare esiti permanenti di danno d'organo, come ad esempio la presenza di bronchiectasie.

E' ormai chiaro che tutti i pazienti, affetti da immunodeficienza, con livelli sierici di immunoglobuline ridotti e con difetto di risposta anticorpale, devono essere sottoposti a terapia sostitutiva con

immunoglobuline che devono essere somministrate per via endovenosa o sottocutanea. Attualmente in Italia il trattamento di scelta è quello endovenoso (IVIG), con dosaggi somministrati di 400 mg di IgG/kg/mese, terapia che consente di raggiungere livelli sierici di IgG >500 mg/dl, concentrazione necessaria per la profilassi delle principali infezioni. Lo schema di trattamento, e cioè il dosaggio di IgG da somministrare e l'intervallo tra una somministrazione e la successiva, va individualizzato.

L'obiettivo del nostro protocollo diagnostico e terapeutico discusso ed approvato da tutti i centri che già partecipano ai protocolli sulle immunodeficienze primitive, coordinati dall'AIEOP per tutto il territorio nazionale, è quello di fornire ai centri che seguono i pazienti la possibilità di porre una diagnosi certa di CVID e di fornire delle direttive omogenee di trattamento.



Associazione Immunodeficienze Primitive Onlus

Sede Legale

Clinica Pediatrica
Università degli Studi di Brescia

Segreteria

C.so Magenta, 29 - 25121 Brescia
Tel. e fax 0302807813
www.aip-it.org - aipbs@libero.it

Comitato scientifico

Prof. Roberto Burgio, Presidente
Università di Pavia
Prof. Generoso Andria
Università di Napoli
Prof. Antonio Cao
Università di Cagliari
Prof. Bruno Dallapiccola
II Università di Roma
Prof. Domenico De Mattia
Università di Bari
Prof. Luigi D. Notarangelo
Università di Brescia
Prof. Nicola Principi
Università di Milano
Prof. Paolo Rossi
Università di Tor Vergata, Roma
Prof. Giuseppe Titti
Ospedale G.B. Grassi, Roma
Prof. Pier Angelo Tovo
Università di Torino
Prof. Alberto G. Ugazio
Ospedale Bambin Gesù, Roma

Iscrivetevi all'AIP:

- come socio ordinario, con l'impegno di partecipare attivamente alla vita dell'associazione, con una quota annuale di 15 Euro;
- come sostenitore, con una quota libera.

Entrambe le forme danno la possibilità di ricevere questo notiziario e di poter usufruire dei servizi offerti dall'Associazione. Per iscriversi come sostenitore è sufficiente versare un contributo libero. Per chi invece, intende partecipare attivamente come socio ordinario Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS, una volta effettuato il versamento, potrà richiedere il modulo di iscrizione da compilare, che gli sarà inviato con lo statuto.

Come aiutare l'AIP

- c/c postale n. 11643251 intestato all'Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS
- c/c bancario 646/1 Banca Regionale Europea Ag. 1 di Bergamo ABI 6906 CAB 11101 intestato all'Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS

Ricordiamo che i contributi offerti dai privati, per importi fino a Euro 2.065 possono essere detratti dall'Irpef nella misura del 19%. Per le imprese, invece, possono essere dedotti i versamenti fino al tetto di Euro 2.065 o al 2% del reddito dichiarato.

I dati preliminari ottenuti dall'analisi delle 206 schede di registrazione al protocollo hanno confermato che la CVID è una patologia con una uniforme distribuzione su tutto il territorio nazionale, alla quale non corrisponde un'analoga distribuzione dei centri di riferimento specializzati. I dati mostrano una uguale distribuzione tra maschi e femmine.

La distribuzione per classi d'età mostra due picchi, uno tra la seconda e terza decade come descritto dai dati della letteratura, l'altro nella prima decade. Dalle 187 schede di diagnosi di CVID esaminate abbiamo rilevato la completa assenza dei sintomi clinici in circa il 10% dei pazienti, nonostante la grave ipogammaglobulinemia. L'analisi dei dati mostra inoltre una grande variabilità nell'età e nel quadro clinico di insorgenza dei sintomi. Purtroppo nei nostri pazienti viene confermato il dato di un grave ritardo di diagnosi, e cioè del periodo che intercorre tra la comparsa delle prime manifestazioni cliniche e il momento della diagnosi. Nei pazienti italiani con CVID il ritardo medio di diagnosi osservato è di 9 anni. Analizzando i gruppi di patologie presenti alla diagnosi si osserva una prevalenza delle infezioni (91%) soprattutto a carico delle vie respiratorie, seguite da patologie gastrointestinali (30%) e dalle patologie autoimmuni (18%) che si possono manifestare come prima e unica manifestazione di malattia. Nessuna delle patologie segue un andamento età-correlato.

I dati emergenti dalle indagini diagnostiche eseguite mostrano che già alla diagnosi ci sono alterazioni polmonari riscontrate alla TC ed epatosplenomegalia riscontrata all'ecografia addominale.

I dati clinici dei pazienti per i quali abbiamo indicazioni sull'andamento della malattia negli anni successivi alla diagnosi ci hanno confermato il dato sorprendente della assenza di sintomi in circa il 10% dei pazienti, una riduzione della percentuale del numero di pazienti con infezioni che permangono prevalenti a carico delle vie respiratorie: infatti si osserva una riduzione delle sinusiti dal 38% al 22%, una diminuzione di incidenza BPCO dal 68% al 55%, ma si è anche osservato un aumento delle polmoniti, che dal 15% alla diagnosi salgono a circa il 40% al follow-up. Un ottimo risultato si è osservato soprattutto per le patologie gastrointestinali con una importante riduzione sia dell'incidenza di iperplasia linfonodale da circa il 9% alla diagnosi a circa il 5% nel follow-up, che del malassorbimento che dal 9.8% alla diagnosi passa a circa il 6% nel follow-up.

I dati mostrano, però, anche un aumento della percentuale delle patologie autoimmuni nel corso della malattia, soprattutto per quanto riguarda la malattia celiaca che passa dall'1% dei pazienti alla diagnosi al 6% al follow-up, il diabete mellito, dal 1% al 5% e l'alopecia che dal 1% alla diagnosi passa al 5% al follow-up. La più probabile

spiegazione di tali dati è legata alla migliore capacità diagnostica ed allo stretto monitoraggio clinico cui sono sottoposti i pazienti, dal momento in cui è stata posta la diagnosi e ed iniziato un percorso diagnostico e terapeutico. I dati strumentali confermano la presenza di epatosplenomegalia in più di un terzo dei pazienti e un aumento dei danni polmonari riscontrati alla TC. Le variazioni osservate potrebbero essere legate ad un più accurato monitoraggio dei pazienti da parte dei certi specialisti.

Comunque, nonostante l'attento monitoraggio dei pazienti seguiti nei centri di riferimento e gli importanti risultati che tale monitoraggio ha fornito soprattutto per quanto riguarda la diagnostica strumentale, i dati preliminari del follow-up hanno messo in evidenza che ancora persistono carenze nella esecuzione di esami quali le TC torace e seni nasali e paranasali, la gastroduodenoscopia e la ecografia epatosplenica. Vorremmo concludere con un ringraziamento al Prof. Ugazio, che in collaborazione con il Prof. Pession, l'AIEOP ed il CINECA di Bologna hanno consentito l'avvio dei protocolli di diagnosi e terapia per i pazienti affetti da immunodeficienze primitive.

Unisciti a noi

per percorrere insieme

il cammino della

speranza



IgG: dalla somministrazione per via intramuscolare alla infusione sottocutanea rapida



Ringraziamo il Dr. Giulio Bufalino, della Baxter, per la consulenza tecnica nella stesura del presente articolo

Limmunologia, ossia lo studio del sistema immunitario, è tuttora una branca relativamente nuova della biologia e della medicina. Sebbene siano stati ormai appresi alcuni dei meccanismi e dei componenti dell'immunità, ad esempio quelli degli anticorpi e delle cellule del sangue, da non molti anni la ricerca ha cominciato ad occuparsi del sistema immunitario. Indubbiamente anche la comparsa dell'AIDS negli anni '80 ha dato l'impulso a tale ricerca. Attualmente ci stiamo dedicando molto di più a queste ricerche, ed è ormai accettato che il sistema immunitario sia un sistema complicato e meraviglioso, che sostiene gran parte delle nostre conoscenze riguardo alle malattie e ai processi patologici, e non solo di quelle causate da

microrganismi infettivi.

Anche se la prima segnalazione di disordini da immunodeficienza primaria viene in genere attribuita a Bruton nel 1952, una analoga precedente descrizione era stata fornita da Glanzmann e Riniker nel 1950 con il titolo di "Linfocitosi Idiopatica" in cui essi discutevano i casi di due bambini osservati presso un ospedale pediatrico di Berna, in Svizzera, rispettivamente nel 1948 e nel 1949. Il decorso della malattia era stato riassunto come infezioni fuori dell'ordinario, mugugno rampante, sepsi, polmonite, convulsioni e morte. Entrambi i bambini presentavano grave incapacità a svilupparsi e morirono all'età di cinque anni e mezzo.

....."I segni essenziali della Linfocitosi Idiopatica sono la perdita dei linfociti nell'intestino, nei linfonodi e nella milza, vari gradi di proliferazione ex vacuo nello stroma reticolare che successivamente può portare a degradazione ialina o fibrosa. La scomparsa dei follicoli linfatici aggregati (placche di Peyer) può avere definito in maniera netta dei patches nudi nella membrana mucosa che all'esame microscopico appaiono come ulcere svuotate. La forma e la dimensione dei linfonodi sono presenti, nonostante la completa assenza dei linfociti, per mezzo dell'allargamento e della proliferazione del seno corticale e midollare. I linfociti non sono presenti nemmeno nella milza. Verso la fine il midollo spinale è divenuto eccessivamente aplastico. I megacariociti sono rimasti a lungo. Oltre al fattore costituzionale che porta alla Linfocitosi, il cattivo riassorbimento intestinale causato da infezione con *monilia albicans* che a sua volta ha prodotto necrosi deve essere tenuto responsabile del decorso letale della malattia."

(Glanzmann & Riniker, 1950)

Questa descrizione del quadro clinico e del decorso della malattia, i risultati autoptici e le anamnesi familiari, porta alla conclusione, anche a posteriori, che questa è senza dubbio la prima descrizione fatta su bambini affetti da disordine causato da immunodeficienza primaria – in questo caso Immunodeficienza Grave Combinata (SCID). Durante i primi 30 anni che seguirono la diagnosi di

Bruton, la successiva ricerca è servita a capire sempre meglio il sistema immunitario e si è assistito ad un notevole aumento di segnalazioni di ulteriori disordini da immunodeficienza. Negli ultimi 17 anni, tuttavia, sono stati fatti anche grandi passi in avanti verso la identificazione delle cause e verso il trattamento di immunodeficienze primarie. (Buckley, 2000).

....."Un bambino di cinque anni è stato visitato presso un ospedale di Washington DC, USA. Il soggetto aveva una storia di infezioni ricorrenti, ossia varicella, rosolia complicata da polmonite, parotite epidemica, gastroenterite, otite dell'orecchio medio, parotite e sepsi pneumococcica. Nei successivi quattro anni avrebbe avuto 15 episodi settici. Gli pneumococchi vennero isolati dalle colture ematiche in sette occasioni. Durante questi quattro anni avrebbe avuto anche due episodi di polmonite, tre episodi di otite all'orecchio medio e due di parotite. Nessuno dei preparati farmaceutici a disposizione sembrava essere in grado di controllare queste infezioni."

(Bruton, 1952)

Questa segnalazione, che risale ad oltre 50 anni fa, riguarda un bambino di cinque anni che alcuni considerano la prima persona in assoluto alla quale sia stato diagnosticato un disordine da immunodeficienza primaria, in questo caso una **agammaglobulinemia**; questo disordine si presenta come una classica immunodeficienza – insorgenza

precoce, infezioni ricorrenti e incapacità per la maggior parte dei farmaci di combattere queste infezioni (Stiehm, 1989). Tuttavia, per fortuna, le conoscenze a disposizione ora sono maggiori e questa descrizione viene attribuita anche ai due bambini riportati da Glanzmann e Riniker nel 1950!

Quando Bruton descrisse il caso di un ragazzo con infezioni batteriche ricorrenti e varie, che vennero per la prima volta identificate come deficit anticorpale, descrisse anche come le ripetute infezioni gravi cessavano non appena il ragazzo iniziava un regime mensile di iniezioni sottocutanee con immunoglobuline.

La formulazione delle immunoglobuline utilizzate da Bruton era in origine destinata alla somministrazione per via intramuscolare. Nonostante i buoni risultati ottenuti con il trattamento per via sottocutanea, la somministrazione per via intramuscolare divenne la norma, in parte per il tempo necessario per somministrare le dosi richieste per l'iniezione sottocutanea e in parte perché, a quel tempo, le dosi raccomandate erano sostanzialmente inferiori a quelle ora riconosciute essenziali. Pertanto nel 1969 il Consiglio delle Ricerche Mediche della Gran Bretagna raccomandò una dose di 100 mg/kg/mese di IgG come terapia sostitutiva. Oggi il Gruppo Scientifico dell'OMS per le Malattie da Immunodeficienze Primarie raccomanda 400 mg/kg/mese o anche dosi maggiori.

Non appena le nuove formulazioni di concentrati di immunoglobuline altamente purificate idonee per essere somministrate per via endovenosa (IVIG) sono divenute ampiamente disponibili, esse hanno rapidamente soppiantato la somministrazione intramuscolare, spesso dolorosa e che non consentiva dosi elevate.

Oggi la somministrazione per via endovenosa viene considerata lo standard, perché permette dosi elevate senza particolari problemi di somministrazione: agisce in fretta ed è adatta per la terapia sostitutiva, sia in ospedale che a casa, a seconda degli specifici regolamenti nazionali.

Sebbene l'infusione per via endovenosa fornisca una terapia efficace ed affidabile, essa presenta dei limiti e degli inconvenienti. Per esempio, in genere richiede una regolare assistenza mensile in ospedale, che risulta laboriosa sia per il paziente che per il personale che lo assiste. Per le infusioni in ambito ospedaliero, anche senza il viaggio e talvolta i problemi amministrativi, in genere occorrono 2-4 ore ogni 3-4 settimane e comportano la presenza di personale esperto.

La terapia domiciliare con immunoglobuline e.v. (IVIG) è stata messa in pratica regolarmente solo in alcuni Paesi europei, ad esempio in Svezia e in Gran Bretagna. I criteri per l'idoneità dei pazienti per la terapia endovenosa domiciliare sono rigidi e includono la capacità intellettuale, la motivazione, la destrezza nell'eseguire la puntura in vena, l'accessibilità venosa, una precedente storia di terapia endovenosa senza reazioni sistemiche avverse e la disponibilità di un accompagnatore esperto, che deve sempre essere presente durante le infusioni.

La somministrazione per via endovenosa può anche comportare il rischio di effetti sistemici avversi; questo può spiegare perché una significativa parte di pazienti viene limitata a ricevere il trattamento in ambito ospedaliero e la terapia domiciliare per via endovenosa non è consentita in alcuni Paesi.

Nel 1980 Berger et al. riferiscono dell'uso di una speciale siringa in grado di rilasciare lentamente le immunoglobuline da infondere per via sottocutanea (1-2 ml/h) in tre pazienti nei quali l'iniezione per via intramuscolare era risultata non gradita e inadeguata

a produrre i livelli di IgG richiesti e la infusione per via endovenosa aveva causato gravi reazioni sistemiche.

Sebbene il successo di questo approccio fosse confermato da un certo numero di altri lavori, le infusioni sottocutanee lente non furono adottate su larga scala e furono invece abbandonate, perché i prodotti utilizzati non erano adatti a quel tipo di somministrazione.

Infusione subcutanea rapida

Fin dalla sua introduzione alla fine degli anni '80, un nuovo metodo di somministrazione – infusione sottocutanea rapida – con immunoglobuline specificatamente formulate è stato provato con successo in Scandinavia ed in Gran Bretagna.

Studi più recenti hanno suggerito che la velocità di infusione può essere aumentata ancora di più – fino ad un totale di 40 ml/h – in pazienti selezionati senza compromettere la sicurezza. In ambito ospedaliero sono state usate anche 4 siringhe simultaneamente. Questo metodo prevede infusioni sottocutanee settimanali o bisettimanali di 5, 10 o 20 ml di immunoglobuline somministrate in uno o più siti di infusione. Da allora vari studi hanno mostrato che una rapida infusione sottocutanea è efficace quanto quella endovenosa, che è altamente comoda per la somministrazione domiciliare, ben tollerata e ben accettata dai pazienti con immunodeficienze primarie.

La somministrazione sottocutanea di immunoglobuline rende anche il trattamento molto più facile per i pazienti che hanno problemi di accesso venoso. I pazienti che usano questa via di somministrazione beneficiano di un sostanziale aumento della qualità della vita e raramente tornano alla precedente via di somministrazione, soprattutto perché ora hanno a disposizione una scelta terapeutica, assumendosi la responsabilità di come effettuare il proprio trattamento, con la possibilità di far combaciare una regolare terapia con uno stile di vita attivo.

I pazienti per i quali la terapia dura tutta la vita possono anche sentirsi meglio con infusioni sottocutanee settimanali o bisettimanali e sentirsi più a loro agio con questo regime. L'efficacia, la tollerabilità e la semplicità di uso della somministrazione delle IgG per via sottocutanea apre la possibilità dell'autotrattamento domiciliare per un vasto gruppo di pazienti.

In genere i pazienti imparano ed applicano la tecnica di autoinfusione sottocutanea con una speciale siringa a batteria nel corso di 4-8 sessioni, inizialmente con la supervisione di un esperto presso un centro di trattamento specialistico; durante queste sessioni la velocità di infusione viene gradualmente aumentata. Dopo questo periodo di "addestramento" all'infusione, i pazienti possono autotrattarsi presso il proprio domicilio. Le infusioni fino a 5-15 ml possono essere somministrate in un singolo sito di infusione, mentre volumi maggiori devono essere suddivisi in vari siti di infusione senza superare 5-15 ml per sito. Nel caso in cui vengano usate 2 siringhe simultaneamente, la normale infusione settimanale dovrebbe durare solo circa 60 minuti.



La quantità di prodotto infuso per sito di iniezione e la relativa velocità di infusione possono naturalmente variare a seconda dell'età del paziente e dalla quantità di tessuto subcutaneo. Se il prodotto è ben tollerato, la quantità può essere aumentata gradualmente a intervalli settimanali di 1 ml/h/siringa fino ad arrivare ad una quantità massima raccomandata di 20 ml/h/siringa.

La terapia domiciliare consente al paziente di non doversi più recare regolarmente in ospedale e, considerando che l'infusione può essere effettuata nei momenti più convenienti per il paziente, si vengono così a ridurre le ore di assenza da scuola o dal lavoro. I pazienti in trattamento domiciliare riportano una migliore qualità di vita in relazione allo stato di salute e al loro benessere generale.

Per proseguire
nel nostro impegno
di combattere le
immunodeficienze primitive
abbiamo bisogno anche
del tuo sostegno

La terapia sostitutiva con immunoglobuline osservata da vicino

Dr. Sergio Bevilacqua

Direttore Medico e Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza della Kedrion

Le immunoglobuline sono uno strumento terapeutico insostituibile nelle immunodeficienze ed oggi sono prodotti sicuri ed affidabili; tra questi IGVENA è da sempre il preparato a base di immunoglobuline più usato in Italia. In qualità di responsabile della farmacovigilanza di Kedrion so che non c'è da aspettarsi grosse sorprese in fatto di reazioni indesiderate insorte successivamente alla sua somministrazione. Su base annuale, ci aspettiamo un pugno di reazioni: quasi sempre le stesse, quasi tutte di grado lieve e quasi sempre legate all'eccessiva velocità di infusione.

Eppure, la letteratura internazionale sulle immunoglobuline riporta una serie di dati sulle reazioni avverse post-infusione davvero impressionante per la loro variabilità. Si va dalle percentuali inferiori all'1% di alcuni studi condotti su pazienti che si autoinfondevano a domicilio, fino all'85% osservato nel corso di studi clinici condotti in ambiente ospedaliero.

Dove sta la verità, quindi? E quale è il motivo di una simile variabilità?

Una possibile spiegazione è che negli studi clinici (i cosiddetti *clinical trials*) le infusioni avvengono in reparto, una situazione in cui l'insorgenza di reazioni non può certo sfuggire all'occhio del medico (lo *sperimentatore*), proprio in quanto la valutazione della sicurezza di un trattamento in fase di sperimentazione è oggetto di particolare attenzione; in questi casi, inoltre, la raccolta dei dati è molto più dettagliata. Il paziente viene

sollecitato a riportare tutto quanto accade nel corso dello studio, particolarmente per quanto concerne la sicurezza e tollerabilità del preparato che sta ricevendo.

Si tratta poi molto spesso di pazienti che non sono abituati a ricevere mensilmente (e anche più spesso) dosi ragguardevoli di proteine "estranee": questo ovviamente fa sì che il rischio di una reazione sia aumentato rispetto a quello corso da chi ha avuto modo di abituarsi a questo tipo di trattamento nel corso di anni.

Infine, il clinical trial è uno strano strumento: spesso estremamente rigoroso nei metodi, per dare risultati affidabili e ripetibili necessita però di un campione sperimentale il più possibile omogeneo... un brutto modo di dire che, per evitare fattori *confondenti*, è necessario includere nello studio pazienti che siano il più possibile simili tra loro. Niente bambini piccoli, anziani, niente soggetti con malattie croniche o trattati con farmaci che possono interferire con il prodotto in studio, eccetera. Insomma, piccoli gruppi di pazienti selezionati attraverso il setaccio di rigorosi *criteri di inclusione* ed esclusi sulla base di *criteri di esclusione* altrettanto severi, tanto da creare una sorta di microcosmo, che talvolta è solo parzialmente rappresentativo di quanto avviene nella realtà. Infatti, per quanto riguarda la terapia con immunoglobuline, i pochi studi condotti sui pazienti che si autoinfondono a domicilio hanno dato i risultati migliori ed è proprio per questo che, in alcuni paesi, le autorità sanitarie hanno approvato l'infusione a domicilio con IVIG.

Ne consegue che gli eventi più comuni possono essere sovrastimati, mentre quelli più rari possono essere del tutto ignorati. La crescente maggiore consapevolezza dei limiti dei risultati ottenuti attraverso gli studi clinici ha fatto sì che le autorità sanitarie della Comunità Europea raccomandassero, con sempre maggiore enfasi, di effettuare studi volti ad osservare e registrare le reazioni avverse in un contesto reale di uso quotidiano dei farmaci. Le autorità dell'Unione Europea hanno anche considerato che non è sufficiente affidarsi alle semplici procedure routinarie di raccolta passiva delle reazioni avverse: i pazienti spesso non riportano ai medici, o ai farmacisti, l'insorgenza di reazioni lievi e di breve durata e talvolta anche reazioni gravi vengono trascurate. Per varie ragioni, in sintesi, il sistema della farmacovigilanza *passiva* funziona solo parzialmente. Ne consegue che le Autorità hanno raccomandato alle Aziende farmaceutiche, a più riprese, di attuare studi volti ad analizzare l'insorgenza delle reazioni avverse con i farmaci prodotti nel periodo successivo alla loro commercializzazione ed in un contesto reale.

Lo strumento migliore per rispondere ai quesiti sulla reale entità delle reazioni avverse in termini di frequenza e di gravità è l'attuazione di uno studio *epidemiologico*, anche detto *osservazionale*: un brutto termine mutuato dall'inglese scientifico. Gli studi osservazionali si differenziano dagli studi clinici sperimentali nella metodologia, negli obiettivi ed abitualmente nella durata e nella numerosità dei soggetti arruolati. Negli studi clinici controllati è valutato il raggiungimento di un numero limitato di obiettivi, su casistiche rigidamente selezionate ed attribuite secondo un criterio casuale (*randomizzazione*) a diversi trattamenti. Il numero dei soggetti arruolati e la durata dello studio sono calcolati in modo da garantire significato matematico (statistico) ad eventuali differenze emerse tra i gruppi in studio. Le condizioni sperimentali sono rigorosamente controllate al fine di garantire la massima efficacia allo studio.

Gli studi osservazionali si pongono l'obiettivo di fotografare in un dato tempo le dimensioni di parametri definiti, in una coorte di soggetti selezionati in funzione di ampi criteri di inclusione. Questi studi si basano su premesse metodologiche diverse rispetto a quelle degli studi sperimentali e permettono in genere di ottenere informazioni più aderenti a quanto avviene in condizioni normali, non controllate ("sul campo"). La validità statistica dei dati osservazionali, ridotta dal limitato rigore metodologico e dall'elevato numero di variabili in gioco, è però recuperata dall'elevata numerosità dei soggetti arruolati. E' quindi di particolare importanza l'arruolamento di un numero di soggetti tale da poter dare informazioni rilevanti sulla reale tollerabilità e sicurezza del preparato in studio.

Gli studi osservazionali non possono quindi

sostituire gli studi sperimentali, ma li completano verificandone i risultati sul campo su ampie casistiche per lunghi periodi di osservazione. La varietà dei dati raccolti permette inoltre numerose possibilità di analisi e la messa in evidenza di varie correlazioni possibili, come ad esempio quelle tra due diversi trattamenti usualmente non associati, ma che possono pur sempre essere assunti, per motivi vari, dal soggetto.

Date le caratteristiche di questi studi, l'inserimento dei dati via Internet in una comune area "virtuale", in effetti un computer collegato alla rete, permette una estrema semplificazione di un'attività altrimenti lunga e complicata. Tra l'altro, oggi è relativamente semplice trasferire anche le informazioni più riservate con grande sicurezza, garantendone l'anonimità e la non accessibilità ad estranei.

A questo scopo, e per queste ragioni, Kedrion ha avviato uno studio via Internet: www.IGVENAPMS.org il database è aperto a tutti gli ospedali italiani, con una durata prevista di 18 mesi tra l'arruolamento dei soggetti ed il periodo successivo in cui i soggetti saranno seguiti dalla struttura alla quale fanno riferimento per sottoporsi all'usuale trattamento. Lo studio ha l'obiettivo di studiare la sicurezza e la tollerabilità del preparato IGVENA N della Kedrion nel deficit congenito di immunoglobuline ed in alcune malattie del Sistema Nervoso Centrale per cui siano comunque previsti uno o più cicli di trattamento con immunoglobuline umane per via endovenosa.

Ai pazienti non verrà richiesto di sottoporsi ad alcuna procedura aggiuntiva rispetto a quelle previste dalla routine clinica: non sono previsti prelievi, né somministrazioni ulteriori di immunoglobuline.

Ai pazienti è quindi richiesto solo di recarsi, come sempre, all'Ospedale per la terapia, dimostrando ancora una volta l'usuale, immensa pazienza.

*Informare per distinguere e
ricercare per curare
sono gli impegni dell'AIP*

Complicanze respiratorie e fisioterapia respiratoria nei difetti dell'immunità umorale

Annarosa Soresina
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia

Le complicanze a carico dell'apparato respiratorio rappresentano uno dei problemi più rilevanti nei soggetti con immunodeficienza a prevalente difetto dell'immunità umorale, come l'Agammaglobulinemia, e l'Immunodeficienza Comune Variabile. Le infezioni delle alte (otiti, sinusiti) e delle basse (bronchiti, broncopneumoniti) vie respiratorie rappresentano il sintomo più frequente di esordio della malattia. Questi bambini presentano a partire dai primi anni di vita, quando cioè gli anticorpi materni sono stati completamente persi, frequenti episodi di otite, in genere purulenta, di bronchiti e broncopneumoniti. Le infezioni in genere rispondono normalmente alla somministrazione di antibiotici, ma tendono ad assumere un decorso più prolungato e a recidivare con elevata frequenza. Il recidivare delle infezioni a carico dei seni paranasali o dei bronchi conduce verso una condizione di sinusopatia cronica e di broncopneumopatia cronica, che rappresentano appunto le complicanze a lungo termine più frequenti e gravi. Due sono i fattori principali che aumentano il rischio di queste complicanze: una ritardata diagnosi e un trattamento non ottimale sia per quanto riguarda la somministrazione di immunoglobuline, di antibiotici o di una terapia riabilitativa respiratoria. E' stato dimostrato che quanto più ritardata risulta essere la diagnosi, tanto più aumentato è il rischio che il paziente alla diagnosi abbia sviluppato sinusopatia cronica e broncopneumopatia cronica.

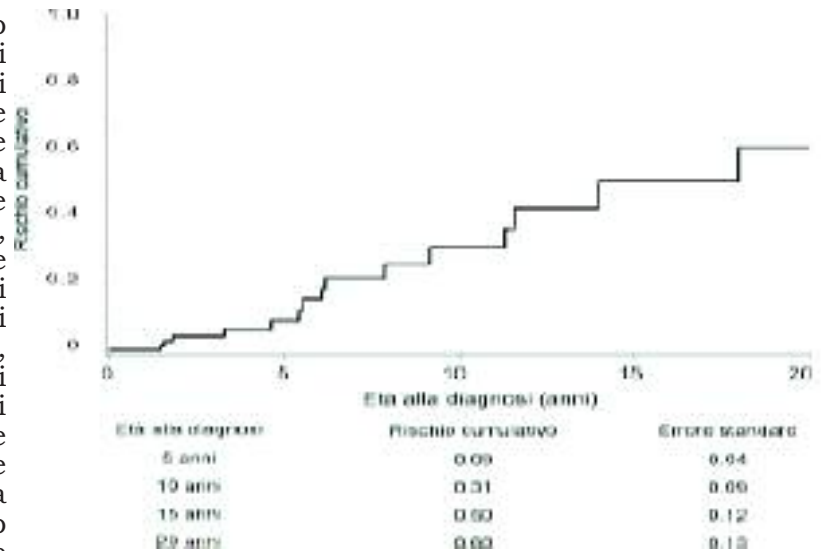


Fig. 2 XLA: correlazione tra età alla diagnosi e sinusite cronica

Significativi sono i risultati ottenuti nell'ambito del Protocollo AIEOP diagnostico e terapeutico sull' Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA), realizzato a livello nazionale e che attualmente ha arruolato 126 soggetti con XLA, la casistica più numerosa d'Europa. Si è visto, infatti, che il rischio cumulativo di presentare sinusite e broncopneumopatia cronica aumenta in modo direttamente proporzionale con una diagnosi sempre più tardiva (Fig.1 e 2).

Una diagnosi precoce seguita da un trattamento sostitutivo con immunoglobuline per via endovenosa costituiscono pertanto le misure più efficaci per prevenire questa complicanza. Il dosaggio delle immunoglobuline da somministrare deve essere tale da consentire di raggiungere dei livelli di IgG sierici preinfusione > 500 mg/dl. La terapia sostitutiva con immunoglobuline ha radicalmente ridotto la morbilità e la mortalità di questi pazienti: dall'introduzione delle immunoglobuline per via endovenosa, rispetto a quella per via intramuscolare, si è assistito ad una significativa riduzione delle infezioni politopiche (apparato respiratorio, gastroenterico, sepsi, encefaliti) (Fig.3). Tuttavia, l'efficacia del trattamento sostitutivo nel controllo delle infezioni si è dimostrata più elevata nel controllo delle infezioni sistemiche rispetto a quelle mucosali e questo spiega il perché le infezioni respiratorie costituiscano ancora il problema clinico più rilevante in questi pazienti anche durante il follow-up.

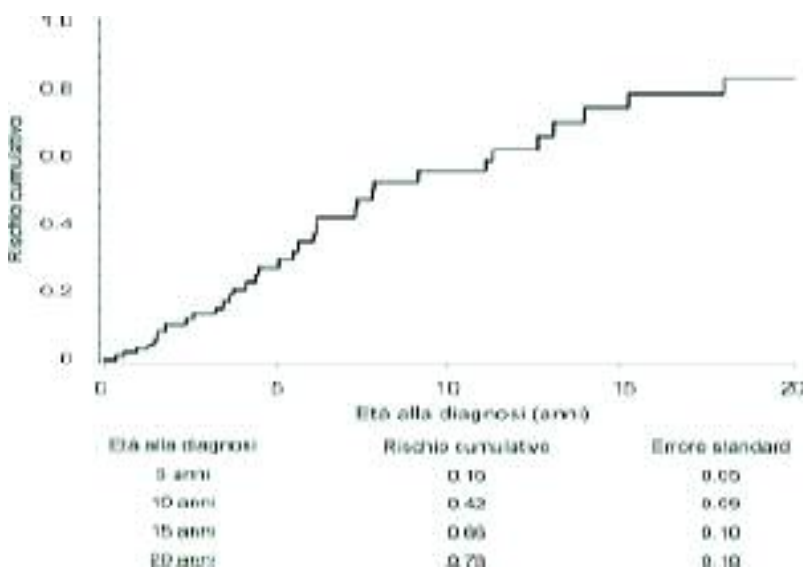


Fig. 1 XLA: correlazione tra età alla diagnosi e broncopneumopatia cronica

Fig. 3: Infezioni nell'XLA: tasso annuo di incidenza durante il follow-up (*)

Tipo di infezione	Tasso annuo di incidenza
Broncopneumonite	0.067
Gastroenterite	0.003
Sepsi	0.003
Encefalite	0.001
Sinusite	0.092
Infezione cutanea	0.020

(*) tempo cumulativo di osservazione: 1201 anni

La ragione di questa diversa efficacia è da ricondurre al fatto che le immunoglobuline somministrate per via endovenosa non arrivano a livello delle mucose esponendole quindi ad un maggior rischio di infezioni. Il ripetersi di infezioni respiratorie, anche se con frequenza ridotta rispetto al periodo precedente l'inizio del trattamento sostitutivo con immunoglobuline, provoca delle alterazioni strutturali a livello del polmone che nel tempo possono portare allo sviluppo di una broncopneumopatia cronica. Studi recenti dimostrano che esiste una certa correlazione tra la lunghezza del periodo di follow-up e il rischio di sviluppare questa complicanza.

Queste osservazioni suggeriscono che il trattamento sostitutivo con immunoglobuline endovena nei pazienti con un difetto dell'immunità umorale deve essere sempre associato a pronta e aggressiva terapia antibiotica in corrispondenza di ogni episodio infettivo e da un programma di fisioterapia respiratoria personalizzato e costante.

La fisioterapia respiratoria potenzia i meccanismi naturali di clearance delle secrezioni intrabronchiali, rappresentati dal movimento delle ciglia bronchiali e dalla tosse; favorisce il drenaggio del muco e quindi la pervietà delle fosse nasali e dei seni paranasali; evita e riduce le possibili asimmetrie del rachide derivanti soprattutto da atteggiamenti posturali viziati e, per ultimo, interviene sul riequilibrio dell'attività dei muscoli respiratori. Infine se vi è riduzione della capacità di prestazioni fisiche, in parte dovuta alla sedentarietà ed in parte al difetto funzionale ostruttivo, ricrea le condizioni per tollerare gli sforzi atletici.

Più in dettaglio, per ottenere un miglioramento della clearance muco-ciliare delle secrezioni e favorire la pervietà delle vie aeree, è necessario associare l'aerosolterapia e imparare le tecniche di mobilizzazione delle secrezioni. L'aerosolterapia idrata e fluidifica le secrezioni (soluzione fisiologica)

e veicola sostanze medicamentose direttamente nelle vie aeree. L'inalazione dell'aerosol a scopo fluidificante deve quindi precedere l'esecuzione degli esercizi per la mobilizzazione ed espulsione delle secrezioni intrabronchiali. Gli esercizi sono la tosse volontaria, la espirazione forzata, la combinazione di posture del torace, percussioni e vibrazioni manuali e la iperventilazione. Per ogni paziente, in base all'età, alle attitudini e stile di vita ed alle caratteristiche della pneumopatia, il terapeuta della riabilitazione proporrà una proposta di fisioterapia respiratoria personalizzata. Per aumentare la resistenza allo sforzo e favorire una buona espansione e sviluppo del torace è indispensabile innanzitutto vincere il preconcetto che affrontare uno sforzo sia un rischio di ricaduta della malattia. Questo infatti induce atteggiamenti di iperprotezione e di eccessivo timore che il bambino / ragazzo si ammali. Le attività fisiche, anche le più usuali, come l'attività fisica scolastica, il gioco e l'attività con i familiari, i coetanei, vengono ridotte e il bambino / ragazzo perde l'abitudine allo sforzo con riduzione delle capacità fisiche. Da ciò deriva perdita di autostima, un sentimento di non adeguatezza e il timore di affrontare lo sforzo, in un circolo vizioso pericoloso e nocivo. Per spezzare questo circolo vizioso, è basilare modificare lo stile di vita ed evitare le limitazioni familiari e/o sociali all'attività fisico-sportiva. A questo si affianca la fisioterapia che con tecniche di allenamento alla tolleranza di sforzi gradualmente progressivi, normalizza le capacità fisiche individuali. La consuetudine all'attività e allo sforzo consentono di aumentare la massima assunzione di ossigeno, migliorano l'economia motoria e respiratoria e riducono la soglia di dispnea.

Il programma di allenamento deve essere preparato in base all'obiettivo specifico prefissato, che può variare da soggetto a soggetto. E' certamente utile inserire sia i bambini che gli adolescenti/adulti in attività organizzate di gruppo, non agonistiche, poiché queste rappresentano una concreta possibilità di svolgere attività fisica in modo regolare.

Diversi sono gli sport e le attività fisiche consigliabili, ricordando che l'obiettivo finale della fisioterapia e della riabilitazione respiratoria non è quello di rendere il bambino/adulto con problemi respiratori uno "sportivo", ma di migliorare la qualità di vita, da un lato accettando i propri limiti e dall'altro potenziando le proprie capacità.



Normative Socio-Sanitarie

Congedi retribuiti di due anni: abrogato il limite dei cinque anni

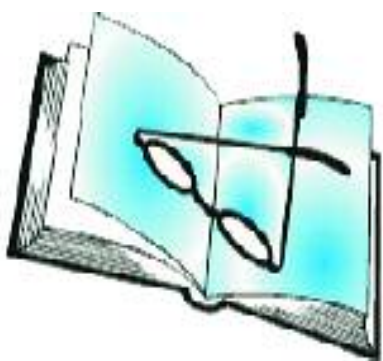
legge finanziaria 2004 (L. 350/2003 art. 3 comma 106)

A cura di Marilena e Ferdinando Marcialis

La manovra finanziaria per il 2004 ha introdotto una importante novità riguardante l'assistenza dei figli portatori di handicap grave ai sensi della Legge 104/1992: non è più necessario attendere cinque anni dalla certificazione di handicap grave per ottenere i congedi retribuiti di due anni.

Le disposizioni legislative antecedenti a tale manovra (vedasi il notiziario AIP Informa edizione maggio 2002 alle pagine 14 e 15) prevedevano la fruizione di un periodo di congedo straordinario retribuito di due anni, anche frazionabili per l'assistenza di un figlio portatore di handicap grave, ai sensi della legge finanziaria n. 380/2000 e successive integrazioni. La fruizione di tale congedo poteva essere concessa ai genitori naturali o adottivi, o in loro mancanza ai fratelli o sorelle del soggetto disabile in possesso di certificazione di handicap grave da almeno cinque anni. Questa incomprensibile limitazione dei cinque anni impediva la fruizione del beneficio ai genitori di bambini in tenera età, o ai genitori dei soggetti colpiti da improvvise e gravi lesioni non consentendo la fruizione dei congedi

straordinari nel momento di maggiore bisogno. Tale ingiusta limitazione è stata finalmente abrogata dalla legge finanziaria del 2004: il beneficio può dunque essere fruito immediatamente all'accertamento dello stato di handicap grave.



Per poter ottenere il periodo di congedo straordinario è necessario presentare la richiesta presso il datore di lavoro (per i dipendenti da privati datori di lavoro la richiesta deve essere presentata presso l'INPS), ed entro 60 giorni da tale richiesta, il lavoratore interessato potrà ottenere il beneficio che avrà durata massima di due anni, anche frazionabili, da usufruire nel corso dell'intera vita lavorativa del dipendente. Durante il periodo di congedo, il richiedente ha diritto a percepire dal datore di lavoro una indennità corrispondente all'ultima retribuzione percepita nel mese di lavoro antecedente alla fruizione del permesso. L'indennità non può superare comunque l'importo complessivo massimo di Euro 36.151,68 per il 2001 (importo rivalutato annualmente sulla base delle variazioni ISTAT dei prezzi al consumo).

Il beneficio viene meno nel periodo in cui il disabile è ricoverato a tempo pieno presso istituti specializzati, ed è esclusa la fruizione contemporanea

di ambedue i genitori; inoltre, il genitore ha diritto alla fruizione del congedo anche se l'altro non ne abbia diritto in quanto per esempio non è lavoratore.

Il congedo è incompatibile con la contemporanea fruizione dei permessi previsti dall'art. 33, legge n. 104/1992, e precisamente l'astensione facoltativa di due ore di permesso giornaliero fino ai tre anni del bambino o successivamente ai tre anni, di tre giorni di permesso mensile; per andare incontro a tale incompatibilità è sufficiente che solamente una parte minima del congedo cada nell'ambito del mese solare. La domanda deve contenere le seguenti documentazioni

1. Certificato dell'A.S.L. di situazione di handicap grave;
2. Stato di famiglia del soggetto disabile (in caso di non convivenza);
3. Dichiarazione con cui si specifica che il disabile non è ricoverato a tempo pieno;
4. Dichiarazione relativa alla circostanza che non sono intervenute variazioni nel riconoscimento dello stato di gravità, con impegno di comunicare qualsiasi variazione;
5. Dichiarazione relativa alla precedente fruizione di altri periodi di congedo straordinario;
6. Dichiarazione del richiedente, qualora non sia convivente con il figlio o la figlia maggiorenne in situazione di handicap grave, di svolgere con continuità l'attività di assistenza e che nessuna altra persona è in grado di prestare assistenza;
7. Dichiarazione dell'altro genitore di non avere chiesto per lo stesso soggetto disabile e per il medesimo periodo, congedi straordinari retribuiti, con l'impegno di non farne richiesta (per lo stesso periodo e per lo stesso disabile);
8. Dichiarazione dell'altro genitore o affidatario di non fruire in nessuno dei mesi solari in cui cade il congedo straordinario dei permessi di cui all'art. 33 legge n. 104/92.

Se entrambi i genitori sono deceduti, possono usufruire del congedo straordinario, sempre alternativamente, i fratelli o le sorelle anche adottivi del soggetto con handicap grave, i fratelli e le sorelle devono essere conviventi del disabile a prescindere dalla minore o maggiore età.

Per maggiori approfondimenti sull'argomento, si invita il lettore alla consultazione del notiziario AIP Informa del mese di maggio 2002 alle pagine 14 e 15, in quanto la normativa è rimasta sostanzialmente invariata se si esclude questa novità di rilievo della eliminazione del vincolo dei cinque anni. Questa importantissima abrogazione permette ai familiari dei bambini colpiti da immunodeficienza primitiva, di assistere più agevolmente il loro figlio fin dai primissimi anni di vita che sono, probabilmente, quelli in cui il bambino necessita di maggiore e più accurata assistenza.

Testimonianze



...siamo a disposizione di tutte le persone che pensano che la nostra esperienza possa dare loro un pò di conforto e speranza ...

Nel 1995 incomincia il cambio della nostra "fino ad allora normale" vita.

Il nostro primo figlio, di quattro anni e mezzo, è andato lassù in cielo a giocare con gli angeli. La causa: una sepsi dovuta a *speudomonas*. Nella clinica dove il bambino era ricoverato, i medici non hanno mai pensato alle malattie genetiche che, qui in Venezuela, sono pressoché inesistenti e, perciò, poco conosciute. Il bambino aveva presentato infezioni come otite e polmonite, che, con gli antibiotici prescritti dal pediatra, erano guarite.

Con tutto il dolore che può affliggere una madre ed un padre, abbiamo reagito alla disgrazia pensando al nostro secondo figlio, Marco, che era nato sei mesi prima della grave perdita. Un anno dopo, Marco si ammala di polmonite e, con gli antibiotici, guarisce. All'età di tre anni, a Marco si forma una ferita tra le dita del piede che, in poche ore, si espande come una piaga diventando una cancrena.

Questo ha fatto scattare l'istinto che hanno tutte le mamme, abbiamo portato d'urgenza il bambino in clinica, dove il pediatra, senza fare nessun tipo di analisi ma ricordando il caso del fratellino, gli ha immediatamente somministrato antibiotici specifici per *speudomonas*. Questo intervento tempestivo gli ha salvato la vita.

Sapevamo che qualche cosa non andava, perciò abbiamo portato il bambino ad una visita da un ematologo, che, a sua volta, ci ha consigliato di portarlo in Italia, da un suo amico che lavorava all'Ospedale Gaslini di Genova.

Lì gli è stata diagnosticata la agammaglobulinemia XLA (Bruton).

Sicuramente non dimenticherò mai il clima umano e cordiale del reparto di ematologia pediatrica del Gaslini, in special modo non potrò dimenticare il dottor Dufour, il quale ci ha spiegato come si trattava la malattia e le aspettative di vita del bambino. Egli inoltre ci consigliò di metterci in contatto con il professor Plebani della Clinica Pediatrica di Brescia, dove pure siamo stati trattati eccellentemente da tutti.

Dopo 10 giorni di ricovero a Brescia, il professor Plebani ci ha confermato la diagnosi di Genova e spiegato la terapia da seguire con tutti i problemi che possono presentarsi e le precauzioni da prendere.

Frequentemente siamo in contatto con il professor Plebani, il quale è sempre molto gentile e disponibile. L'ultimo accertamento, nel corso del quale siamo stati assistiti molto gentilmente anche dalla dottoressa Soresina, l'abbiamo fatto nel 2003 ed i parametri sono risultati nella norma.

Marco è un bambino molto vivace ed intelligente ed è anche il miglior terapeuta della sorellina Loredana,

che è una bimba speciale, perché affetta dalla Sindrome di Down.

In Venezuela le terapie di Marco non vengono fornite dall'ospedale, ma dobbiamo comprare le immunoglobuline in un laboratorio che le importa dalla Svizzera.

A causa della situazione del Paese in cui viviamo, in questo momento le immunoglobuline scarseggiano e per questo motivo ci siamo rivolti all'AIP, che ci ha risolto in brevissimo tempo il problema, mettendoci in contatto con il rappresentante del prodotto utilizzato da Marco. Siamo veramente grati a tutti quelli che ci hanno aiutato per averci fatto arrivare le immunoglobuline.

Siamo a disposizione di tutte le persone che pensano che la nostra esperienza possa dare loro un pò di conforto e speranza e, nello stesso tempo, ci piacerebbe scambiare opinioni attraverso il nostro indirizzo e-mail.

Gino, Caracas (marlor@cantv.net)



Avevamo aiutato la famiglia di Marco per fargli arrivare le immunoglobuline in Venezuela, il paese in cui vivono, ma solo ora, attraverso questa testimonianza, abbiamo saputo del loro lungo percorso di dolore e di coraggio. Vorremmo dimostrare loro tutta la nostra partecipazione: invitiamo chi ci legge a scrivere a questi genitori (direttamente a mezzo e-mail o inviando le Vostre lettere alla Segreteria AIP, che provvederà a spedirle in Venezuela) per far sapere loro che hanno tanti amici che gli sono vicini e che capiscono e condividono il loro dolore.



Notizie

Una serata per Valeria

Il 13 dicembre 2003 nella chiesa parrocchiale di Mazzocco, una grande folla commossa ha ricordato una bambina di 8 anni, Valeria. Una creatura che, pur senza parola, riusciva a comunicare con il sorriso struggente dei suoi occhi e con il ritmo musicale delle sue mani. La serata è stata un momento collettivo di memoria e di festa in cui bambini e genitori si sono incontrati, nel segno luminoso di quel volto sorridente. Per questo, dalla sera del 13 dicembre 2003, il coro parrocchiale dei bambini di Mazzocco si denomina "Le piccole voci di Valeria". E, in questo modo, Valeria continuerà a sorridere, a cantare, a ritmare la musica con gli occhi, le voci, le mani dei suoi piccoli amici di Mazzocco.



Ricordo ancora quell'ultimo sabato (5 aprile 2003) in cui Valeria ha partecipato, come sempre, alle prove di canto con i suoi piccoli amici di Mazzocco: manifestava la sua gioia di sentirsi accolta e amata dal gruppo dei suoi coetanei battendo le mani che cadenzavano il ritmo sonoro della chitarra, uno strumento magico e

affascinante per lei. E' spirata circa 10 ore dopo sul letto di casa, tra lo strazio del papà Michele, della mamma Francesca e della sorella Marta. E' spirata nel silenzio della notte. Lo stesso silenzio che ha accompagnato i suoi troppo brevi anni di esistenza. Però, il silenzio era solo materiale. I suoi occhi luccicanti di gioia, infatti, il battito festoso delle sue mani e le note che lei riusciva a strappare alle corde della chitarra, parlavano molto più delle parole. Parlavano a tutti noi, adulti e bambini, con il linguaggio misterioso e fecondo della vita.

Don Giorgio Morlin, Mazzocco (Treviso)



Alcuni momenti della serata



IPPIC, International Plasma Protein Congress 2004 Bruxelles, 9-10 marzo 2004

La conferenza internazionale sugli emoderivati, IPPIC, riunisce ogni anno i principali produttori di emoderivati, organismi di controllo come l'FDA, e l'EMEA, esponenti di spicco del mondo scientifico e politico e rappresentanti dei pazienti.

In rappresentanza dei pazienti con immunodeficienza primitiva sono stati invitati David Watters e Bianca Pizzera dell'IPOPI, mentre per la comunità degli emofilici erano presenti Brian O'Mahony e Miklos Fulop, rispettivamente presidente ed Executive Director della World

Federation for Haemophilia.

I due giorni di congresso erano suddivisi in 5 sessioni: Aspetto economico, Organismi di Controllo, Sviluppi Clinici, Nuovi virus e agenti trasmissibili, Salute pubblica.

Nella prima sessione è emersa una situazione economica critica del mercato degli emoderivati. Con l'introduzione di prodotti ricombinanti, è diminuito l'impiego di coagulanti derivati dal plasma per il trattamento dell'emofilia, così come negli ultimi anni è calato l'utilizzo di albumina, un tempo forza trainante dell'industria

del plasma. Pertanto costi sempre maggiori ricadono sulle immunoglobuline. Il crescente costo del plasma, ora a 100 dollari al litro, i processi produttivi e le metodiche di inattivazione e rimozione virale sempre più sofisticati, hanno fatto lievitare i costi, mentre i prezzi di vendita o i rimborsi alle aziende sono appiattiti. Organismi Regolatori: Non è ancora stata raggiunta una piena armonizzazione in Europa, ma sono stati fatti buoni passi in avanti. Nuovi sforzi saranno necessari con l'arrivo dei nuovi paesi nella Comunità Europea.

La sessione dedicata a nuovi agenti trasmissibili non ha portato novità di rilievo. Sono stati presi in considerazione il West Nile Virus (WNV) un flavivirus che viene distrutto dal trattamento SD (Solvente-Detergente) e dall'alta temperatura ed il Parvovirus B19, anch'esso, secondo i dati forniti, distrutto nel processo di produzione. L'attenzione è sempre alta anche sulla vCJD (la variante umana della CJD).

Ancora non sono certi i meccanismi di trasmissibilità del prione e non si hanno prove di reale possibilità di trasmissione per via ematica. Le misure in essere nei Paesi della Comunità Europea (esclusione dei donatori che hanno

ricevuto sangue da persone che in seguito hanno sviluppato la malattia e di quelli che hanno soggiornato in Inghilterra per un periodo superiore a 6 mesi nel periodo dal 1980 al 1996) sono sufficienti a rendere minimi tali rischi. Molto interessante è stata la sessione sugli sviluppi clinici: il Professor Notarangelo ha presentato un aggiornamento sulle immunodeficienze primitive e le terapie più avanzate come il trapianto di cellule staminali in utero e le prospettive della terapia genica.

L'impatto sociale ed economico delle scelte politiche e il ruolo dei media nello sviluppo della salute pubblica sono stati i temi trattati nell'ultima sessione.

Da quanto è emerso, i fattori di maggiore preoccupazione attualmente non riguardano solo la sicurezza, che ha raggiunto standard molto elevati, ma la criticità economica del settore. Alcune aziende internazionali hanno cessato la produzione dei loro prodotti, mentre altri grandi complessi si sono fusi. Ciò ha portato ad una riduzione del numero dei preparati e potrebbe avere un riflesso negativo sulla disponibilità dei prodotti plasmatici.

Priorità alle Immunodeficienze Primitive nel piano europeo per la salute pubblica


Una diagnosi precoce vuol spesso dire salvare la vita o, comunque, migliorare la qualità di vita dei pazienti con Immunodeficienza Primitiva e permettere loro di diventare membri attivi della società con un normale percorso scolastico e lavorativo: obiettivo primario della salute pubblica. Questo il "messaggio" che una vera task force di immunologi e ricercatori e tutte le associazioni nazionali dei pazienti con IDP in Europa, ha trasmesso allo STOA (Scientific and Technological Options Assessment Unit) del Parlamento

Europeo nel corso di un incontro tenutosi lo scorso 17 marzo presso la sede del Parlamento Europeo a Bruxelles. Franco Vinassa davanti alla Sede dell'iniziativa, sede del Parlamento Europeo organizzata dall'IPOPI, in collaborazione con la Jeffrey Modell Foundation e la Baxter, e sostenuta dal Parlamento Europeo, Professor Giuseppe Nisticò, è quello di inserire le Immunodeficienze Primitive come malattie prioritarie nel piano della Salute Pubblica della Comunità Europea per il 2005. Per ragioni di spazio parleremo più in dettaglio di questa importante iniziativa e dei suoi sviluppi nel prossimo numero di AIP Informa.



Bianca Pizzera davanti alla sede del Parlamento Europeo




 Convegno Nazionale AIP

**Le terapie per le
immunodeficienze primitive:
presente e futuro**

 Brescia, 5 giugno 2004
Centro Paolo VI

CONVEGNO NAZIONALE AIP 2004

Il Convegno Nazionale AIP, l'ormai tradizionale appuntamento fra pazienti, famiglie, medici e personale sanitario, si terrà a Brescia, presso il Centro Paolo VI, il 5 giugno 2004. Anche quest'anno affronteremo un nuovo tema: Le terapie delle immunodeficienze primitive.

Parleremo dei protocolli diagnostico-terapeutici delle IDP, un progetto italiano esportato in Europa. Ascolteremo il pensiero delle istituzioni in materia di malattie rare e verranno affrontati temi innovativi come la fisioterapia respiratoria come prevenzione e la terapia sostitutiva con immunoglobuline: somministrazione endovenosa o sottocutanea?

Con l'aiuto di uno psicologo discuteremo della difficile convivenza con una terapia prolungata o cronica. Daremo infine spazio alle domande che vorrete porre ai relatori.

A breve riceverete il programma e l'invito,...ma vi invitiamo sin d'ora a segnare la data del 5 giugno sul vostro calendario

Una fiera per migliorare la vita

Nel mondo sono milioni le persone disabili. Molte lo sono dalla nascita o lo sono diventate nel tempo per motivi di salute; altre invece restano disabili dopo gravi incidenti stradali, sul lavoro, nello sport. Un mondo complesso, che, proprio in virtù di alcune sue fragilità, richiede un'attenzione particolare da esprimere su più fronti.

Per questo, su iniziativa dell'Amministrazione Provinciale di Brescia, è nata "DISHOW", un'originale fiera delle tecnologie per migliorare la qualità della vita, dedicata alle persone con disabilità, ospitata presso il Centro Fiera del Garda di Montichiari, dal 13 al 16 febbraio scorsi. C'era anche l'AIP, con Maura, Giusy, Giorgio, Paola, Gloria, la signora Ricci, Anna, Bianca e tanti altri amici, che si sono alternati per parlare di immunodeficienze primitive e raccogliere fondi a favore della ricerca sulle malattie genetiche.

NOTIZIE FLASH

CDC (Centre for Disease Control and Prevention, USA): Un Decreto Legge ne istituisce la versione italiana

Il 16 gennaio, su proposta del Ministero della Salute e del Presidente del Consiglio, è stato approvato un Decreto Legge che prevede la creazione di un Centro molto simile, per le funzioni svolte, al CDC di Atlanta. Il Centro italiano si occuperà infatti della prevenzione e del controllo delle malattie, anche in presenza di rischio bioterroristico. Il Centro opererà sulla base di programmi annuali individuati dal Ministero della Salute, in stretta collaborazione con l'Iss, le Università, gli Irccs e altri enti di ricerca pubblici

e privati. Lo stesso DL, nell'ambito del progetto Italia-Usa per la ricerca scientifica sulla farmacogenetica, le malattie rare, le terapie tumorali e la genetica molecolare, ha permesso di individuare nell'Istituto nazionale di genetica molecolare di Milano il collaboratore ufficiale del Nih.

CnAMC - News dal mondo delle cronicità -Fonte: Sole 24 ore Sanità, 27-2 febbraio 2004.

AL BAMBIN GESU' una Carta Dei Diritti per i bambini in ospedale

L'11 febbraio, in occasione della giornata mondiale del Malato, il centro pediatrico italiano Bambin Gesù di Roma, ha presentato la carta dei diritti dei bambini in ospedale. La Carta prevede 10 articoli. Tra questi, i più interessanti, viste le recenti discussioni, sono l'articolo 5, che recita: " Il bambino ha il diritto di essere considerato una persona, di essere trattato con sensibilità e comprensione e al rispetto della sua privacy", l'articolo 7, " Il bambino ha diritto di essere coinvolto nelle decisioni diagnostiche e

terapeutiche che lo riguardano", l'articolo 8, che si riferisce alla terapia del dolore: " Il bambino ha diritto di essere sottoposto agli interventi diagnostico-terapeutici meno invasivi e dolorosi". Per maggiori informazioni, visitare il sito: www.ospedalebambingesu.it/portale/opbg.asp?IDItem=1964

CnAMC - News dal mondo delle cronicità - Fonte: Ansa, 11 febbraio 2004.

*Aiutaci a far conoscere l'AIP,
passa AIP Informa
ad un amico*

Roma, 25 marzo 2004, Comunicato Stampa del Tribunale per i diritti del malato Cittadinanzattiva su protesta vittime vaccinazioni: garantire parità di trattamento tra danneggiati

"Sosteniamo la possibilità di accedere a transazioni, non solo agli emofiliaci, ma anche a quanti hanno subito danni da vaccinazioni, come richiesto dalle Associazioni delle vittime dei vaccini obbligatori". È quanto sostiene Cittadinanzattiva, in una lettera inviata oggi al ministro della Salute da Stefano Inglese, segretario nazionale del Tribunale per i diritti del malato-Cittadinanzattiva, e da Franco Tempesta, presidente del Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici.

Cittadinanzattiva chiede, inoltre, l'istituzione di un gruppo di lavoro paritetico, presso il Ministero della Salute, che preveda la partecipazione dei rappresentanti delle organizzazioni di tutela ed una maggiore attenzione sui danni da vaccino, a partire dai controlli preventivi, maggiori informazioni per i cittadini, eventuali sintomi o eventi avversi da tenere sotto controllo. "La crescente attenzione dei media e della opinione pubblica sui rischi connessi ai vaccini e alla modalità di somministrazione di questi - si legge nella lettera - rende necessario ed indispensabile un intervento del Ministero, per chiarire, una volta per tutte, quali siano i controlli raccomandati prima di effettuare una vaccinazione, le informazioni fondamentali e gli eventuali sintomi o eventi avversi da segnalare immediatamente dopo. L'importanza che i vaccini e i programmi di vaccinazione assumono nell'ambito delle politiche di prevenzione è tale da non poter consentire il sorgere e la diffusione di dubbi e diffidenze, sia pure minimi, nella opinione pubblica".

Per maggiori informazioni sul Tribunale dei diritti del malato - Cittadinanzattiva: www.cittadinanzattiva.it

GRAZIE A ...

Desideriamo esprimere la nostra più profonda gratitudine a tutte le persone che con la loro generosità ci sostengono nella lotta contro le Immunodeficienze Primitive.

Un grazie particolare va a Emanuela Badio, Martina Zanotti, Gherardo Giannini, Claudio Del Sal, Savina Torelli, alle famiglie Scudeller di Treviso, Barberis di Biella, Bianchi di Morazzone, alle famiglie e agli amici di Davide Catena, Andrea Valliti, Valentina Fornero e alla classe 1° C del liceo E. Fermi di Policoro (Matera).

Ringraziamo inoltre la famiglia di Andrea, che ricordiamo con immutato affetto e rimpianto, la famiglia di Filippo Rosati, alla quale mandiamo un saluto affettuoso, le signore Anna, Carla e Graziella, che con un contributo all'AIP hanno voluto ricordare il caro Sirio Innocenti, la signora Tullia Porrati e le sue amiche, gli amici di Cellatica, Brescia e Bovezzo per il loro contributo a favore della lotta contro l'atassia telangectasia. E, ancora, le famiglie Piazza, Gentile, Salbitani e Uras, Pierangela Rota, Paola Spinatonda e Patrizia Romiti, da sempre affezionate sostenitrici dell'AIP. Tra le aziende ricordiamo con particolare riconoscenza la Seven Event, la Sigaar Sas, la Veradent Snc, la B.M.C. Srl e la IBED Srl. Desideriamo inoltre ringraziare le società Baxter Spa, Kedrion Spa e Aventis Behring Spa per il costante sostegno alle nostre attività.

10 Campanelli di Allarme delle Immunodeficienze Primitive

Qui sotto sono elencate alcune condizioni che possono fare sospettare la presenza di una immunodeficienza primitiva. Molte di queste condizioni sono comuni ad altre patologie, e solo il vostro medico potrà decidere quali siano gli esami atti a fornire una diagnosi esatta. Consultate il vostro medico se si verifica una o più di queste condizioni.

1	Otto o più infezioni nel corso di un anno.	6	Ascessi ricorrenti e profondi alla cute o agli organi.
2	Due o più gravi infezioni ai seni nasali in un anno.	7	Afte persistenti nella bocca o in altre parti del corpo dopo il primo anno di età.
3	Due o più mesi di trattamento antibiotico con scarsi risultati.	8	Necessità di ricorrere agli antibiotici per via endovenosa per combattere le infezioni.
4	Due o più polmoniti in un anno.	9	Due o più infezioni profonde come: meningite, ostiomielite, sepsi.
5	Il bambino non riesce ad aumentare di peso o a crescere normalmente.	10	Presenza nella stessa famiglia di casi di immunodeficienza primitiva.

Per informazioni: Associazione Immunodeficienze Primitive ONLUS:
Sede Legale: Clinica Pediatrica Università degli Studi di Brescia
Sede Operativa: Corso Magenta, 29 - 25121 Brescia - Tel. e Fax 030 2807913 - e-mail: aipbs@libero.it - www.aip-it.org


**Jeffrey Modell
Foundation**
www.jmfworld.org


ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
ONLUS

Baxter
www.ImmuneDisease.com