

QUADERNI SULLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
n. 6



**La Malattia
granulomatosa cronica
(CGD)**



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
ONLUS

Quaderni AIP pubblicati

N.1

La sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)

N.2

Il sistema immunitario

N.3

Le immunodeficienze primitive

N.4

L'Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA)
o malattia di Bruton

N.5

Le immunoglobuline

N.6

La malattia granulomatosa cronica (CGD)

N.7

La sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti
(sindrome di Giobbe)

N.8

La fisioterapia respiratoria nelle
immunodeficienze primitive

È vietata la riproduzione totale o parziale dell'opera senza
l'autorizzazione dell'editore.

Brescia, Gennaio 2007

Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS

La Malattia granulomatosa cronica (CGD)

Definizione

Come avviene l'eliminazione (killing) dei microrganismi?

Cosa avviene nella CGD?

Ereditarietà

Caratteristiche cliniche della CGD

Diagnosi

Come si cura la malattia?

Come si può ridurre il rischio di infezione?

Prospettive di vita

Come si vive la malattia (esperienza di una famiglia)

Autore

Domenico De Mattia - Baldassarre Martire
(Università di Bari)

Coordinamento scientifico della serie

Luigi D.Notarangelo (Università di Brescia)

Revisione

Giuseppe Tovo (Università di Torino)

Definizione

La Malattia Granulomatosa Cronica, descritta per la prima volta nel 1957 contemporaneamente da *B.H. Landing* e *R.A. Good*, rappresenta un raro gruppo di alterazioni genetiche ereditarie che colpiscono il sistema immunitario caratterizzate dalla incapacità delle cellule fagocitiche (granulociti neutrofili, eosinofili, monociti e macrofagi) di uccidere i microrganismi fagocitati.

La malattia colpisce in media 1 : 250.000 nati vivi.

I soggetti affetti vanno incontro a frequenti e gravi infezioni batteriche e fungine, con un caratteristico aspetto granulomatoso delle lesioni infiammatorie, da cui prende il nome la malattia.

Come avviene l'eliminazione (killing) dei microrganismi?

Una volta raggiunto il focolaio infiammatorio i fagociti, che sono globuli bianchi che circolano nel sangue, svolgono la loro azione antimicrobica attraverso l'ingestione ("fagocitosi") e l'eliminazione intracellulare ("killing") dei microrganismi responsabili dell'infezione. L'attività microbica dei fagociti è essenzialmente legata alla capacità della cellula di produrre molecole - come lo ione superossido (O_2^-), perossido di idrogeno (H_2O_2) ed ipoclorito ($HOCl^-$) - che danneggiano la membrana del battere fagocitato, provocandone la morte. Il processo metabolico che porta alla formazione di questi prodotti reattivi dell'ossigeno è definito "*burst respiratorio*".

Un ruolo essenziale nella produzione dello ione superossido è svolto da un particolare enzima, la *nicotinamide-adenina-dinucleotide-fosfato-ossidasi (NADPH-ossidasi)*. Questo enzima serve al trasporto degli elettroni che, nel corso della attivazione metabolica del fagocita, porta alla riduzione dell'ossigeno molecolare (O_2) a ione superossido (O_2^-). Il complesso molecolare NADPH-ossidasi è costituito da 4 subunità proteiche:

- due molecole, la p 22 e la gp 91 phox, sono localizzate nella membrana cellulare e insieme costituiscono il complesso denominato cito-

cromo b 558;

- le altre due molecole, la p47 e la p67, si trovano all'interno della cellula, nel citoplasma.

L'attivazione cellulare induce il passaggio di queste molecole, dal citoplasma alla membrana, e il loro assemblaggio a formare il complesso enzimatico capace di svolgere la piena attività ossidasica. La sintesi di ciascuna di queste subunità proteiche è controllata da geni diversi.

Cosa avviene nella CGD?

Nella CGD una delle proteine formanti la NADPH-ossidasi è assente, ridotta o difettiva nelle sue funzioni. Questo fa sì che la fagocitosi avvenga normalmente, ma il fagocita non è più in grado di produrre i metaboliti tossici dell'ossigeno e, pertanto, i microrganismi fagocitati sopravvivono all'interno delle cellule, diventando peraltro difficilmente raggiungibili dagli anticorpi e dalla maggior parte degli antibiotici. La CGD può essere causata dal difetto di ciascuna delle quattro subunità proteiche e ciò spiega l'eterogeneità clinica della malattia (*tabella 1*).

Tabella 1. Classificazione della Malattia Granulomatosa Cronica

Proteina alterata	Locus genico	Ereditarietà	Sottotipo*	Frequenza dei casi
gp91phox	Xp21.1	X	X91°	55-60
			X91 ⁻	5
			X91 ⁺	1-3
p22phox	16p24	AR	A22°	5
			A22 ⁺	1
p47phox	7q11.23	AR	A47°	25
p67phox	1q25	AR	A67°	5

*La soprascritta indica che la proteina viene espressa in quantità normale (+), ridotta (-) o è assente (0)

X: trasmissione X recessiva

AR: trasmissione autosomica recessiva

Ereditarietà

Nel 60 % dei casi la CGD è dovuta a mutazione del gene che codifica per la subunità *gp 91 phox* che si trova sul braccio corto del cromosoma X. La malattia viene quindi trasmessa dalla madre “portatrice” ai figli maschi. La madre portatrice non è malata perché, pur avendo un cromosoma X con il gene mutato, presenta sull’altro cromosoma X il gene normale in grado di svolgere la sua funzione.

La probabilità di una donna portatrice di trasmettere la malattia al figlio maschio è del 50% ad ogni gravidanza, essendoci il 50% di possibilità di trasmettere il cromosoma X “malato”. È inoltre da ricordare che circa 1/3 delle forme legate al sesso è causato da mutazioni *de novo* ed in questo caso i test diagnostici risultano normali anche nelle presunte portatrici. Nel restante 40% dei casi la CGD è dovuta a mutazioni dei geni che codificano per le altre tre subunità proteiche del complesso enzimatico NADPH-ossidasi e che si trovano su cromosomi non sessuali, cosiddetti autosomi. In questi casi la trasmissione della malattia avviene con modalità autosomica recessiva e può pertanto colpire ugualmente entrambi i sessi. Genitori entrambi portatori sani possono trasmettere la malattia nel 25% dei casi oppure trasmettere lo stato di portatore sano al 50% della prole. Nel restante 25 % i figli risulteranno sani (*tabella 2*).

Tabella 2. Probabilità dei soggetti malati di CGD di avere figli affetti dalla stessa malattia.

	Possibilità di contrarre la malattia		Possibilità di essere portatore	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
CGD X linked				
Padre con CGD e madre sana	0%	0%	0%	100%
Padre con CGD e madre portatrice	50%	50%	50%	100%
Padre e madre entrambi con CGD	100%	100%	100%	100%
Padre sano e madre con CGD	100%	0%	100%	100%
Padre sano e madre portatrice	50%	0%	50%	50%

	Possibilità di contrarre la malattia		Possibilità di essere portatore	
CGD				
Autosomica Recessiva	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Un genitore sano e l'altro affetto da CGD	0%	0%	100%	100%
Un genitore affetto e l'altro portatore	50%	50%	100%	100%
Entrambi i genitori affetti da CGD	100%	100%	100%	100%
Un genitore sano e l'altro portatore	0%	0%	50%	50%

Caratteristiche cliniche della CGD

Tutti gli organi possono essere interessati dalla malattia (*tabella 3*):

Tabella 3. Localizzazione dei processi infettivi nella Malattia Granulomatosa Cronica

Molto frequenti (> 60%) Polmoni Linfonodi Cute	Frequenti (20 - 60%) Orecchio medio Sistema osseo Regione perirettale Sistemica (setticemia)	Sporadiche (<20%) Seni paranasali Apparato urinario Sistema Nervoso Centrale e meningi Pericardio
---	--	--

Per quanto le infezioni polmonari, linfonodali, ossee e cutanee siano le più frequenti, non sono rare localizzazioni inconsuete dell'infezione, come al muscolo, rene, pericardio e Sistema Nervoso Centrale (*figura 1*).

La diffusione dell'infezione è facilitata dal fatto che i leucociti, che hanno fagocitato ma non ucciso i microrganismi nella sede dell'infezione primitiva, possono di fatto trasportarla a distanza.

Caratteristiche peculiari delle infezioni nei pazienti con CGD sono la tendenza a recidivare, i tipi di agenti eziologici più spesso in causa e l'evoluzione granulomatosa delle lesioni infiammatorie. Questi

granulomi, costituiti da cellule giganti e macrofagi ripieni di lipidi, provocano distruzione dei parenchimi e determinano frequentemente ostruzione meccanica del tratto gastrointestinale ed urinario con conseguente necessità di drenaggio o di rimozione chirurgica.

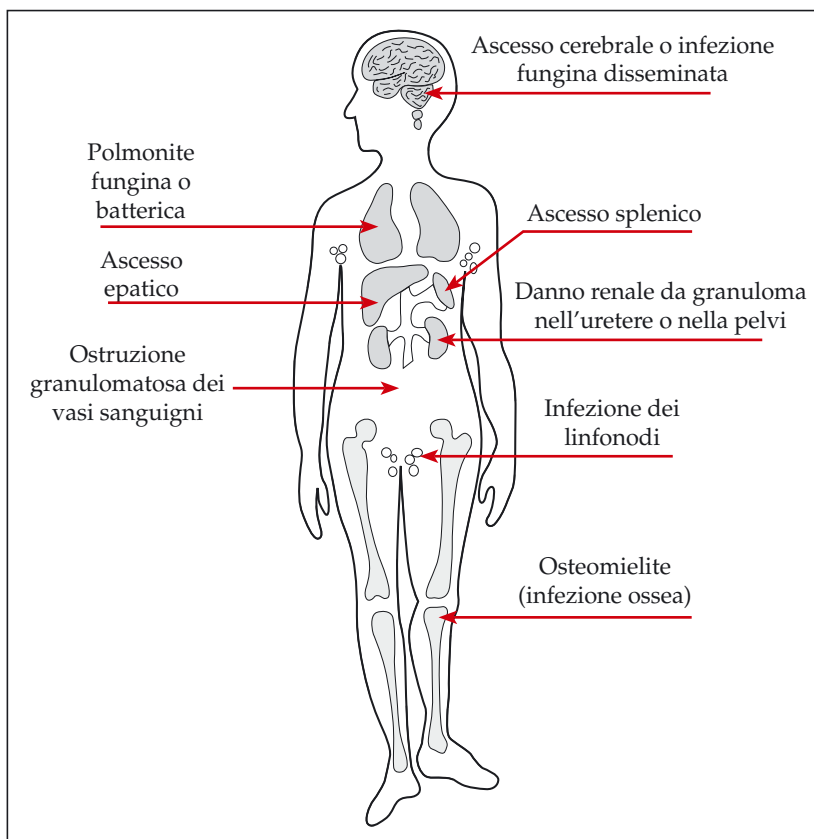


Figura 1. Comuni sedi di infezione nella CGD

I microrganismi patogeni più frequentemente in causa sono rappresentati da funghi (*Aspergillus fumigatus* e *Candida*) e batteri catalasi positivi (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, etc.). L'enzima catalasi, infatti, consente ai batteri che lo producono di inattivare l' H_2O_2 da essi stessi prodotta impedendone l'autodistruzione.

I pazienti possono inoltre presentare condizioni patologiche associate quali linfadenopatia, epato-splenomegalia, malassorbimento, idro-nefrosi e deficit di crescita.

I primi sintomi della malattia compaiono generalmente nei primi due anni di vita; la CGD autosomica recessiva è spesso meno grave rispetto alla forma X-recessiva e può restare misconosciuta fino alla tarda infanzia o all'adolescenza. Alcuni segnali di allarme dovrebbero essere ben conosciuti dal pediatra curante e far sorgere il sospetto diagnostico di una CGD (*tabella 4*)

Tabella 4. Campanelli d'allarme che devono far pensare ad una Malattia Granulomatosa Cronica.

Infezione da Aspergillo a qualsiasi età
Infezione da Serratia a qualsiasi età
Osteomielite
Linfadenite da Stafilococco
Ascesso epatico
Colite granulomatosa
Ostruzione delle vie aeree e/o digestive e/o urinarie da flogosi granulomatosa

Diagnosi

Si basa sulla dimostrazione del deficit del *burst respiratorio* dei granulociti neutrofili mediante il test di colorazione con il nitroblu di tetrazolio (NBT test), che misura la produzione di superossido da parte dei fagociti stimolati. Questo test è in grado di identificare i soggetti affetti (sia nel caso della forma X-recessiva sia delle varianti autosomico-recessive) e le portatrici della forma X-linked; non consente invece di individuare i portatori della CGD autosomica recessiva e i pazienti affetti dalla forma X 91- , avendo questi ultimi una attività NADPH-ossidasi residua sufficiente per una normale riduzione del NBT. In questi casi sono necessarie indagini di conferma mediante test quantitativi di misurazione dell'attività del burst respiratorio o di identificazione delle subunità proteiche dell'enzima.

L'analisi di mutazione del gene consente attualmente di porre diagnosi di certezza e di eseguire diagnosi prenatale fin dalla decima

settimana di gestazione mediante l'analisi del DNA sui villi coriali, in quei casi in cui sia stata già identificata la mutazione in un altro membro affetto della famiglia. È questo uno dei motivi per cui è importante effettuare la caratterizzazione genetica di tutti i casi identificati.

Come si cura la malattia?

Quale norma generale all'approccio al paziente con CGD, va ricordato che ogni episodio infettivo è potenzialmente estremamente pericoloso, per cui è necessario fare ogni sforzo per isolare il microrganismo in causa, ponendo particolare attenzione all'Aspergillo. Bisognerà al contempo istituire da subito una antibioticoterapia aggressiva con farmaci in grado di attraversare la membrana cellulare del fagocita e di concentrarsi all'interno delle cellule. Nelle situazioni più gravi si può ricorrere alla terapia con concentrati granulocitari, cioè con trasfusioni di granulociti; infine, può talvolta rendersi necessario il drenaggio chirurgico degli ascessi e la resezione dei granulomi resistenti alla terapia medica.

Come si può ridurre il rischio di infezione?

La prevenzione delle infezioni si basa fundamentalmente sulla profilassi farmacologica e sull'adozione di norme comportamentali basate sull'igiene personale e ambientale, qui di seguito riportate:

- Uso esteso delle vaccinazioni, secondo il normale calendario inclusi i vaccini a virus attenuati;
- Uso profilattico quotidiano di antibiotici ed antimicotici in grado di attraversare la membrana cellulare del fagocita;
- Profilassi con Interferone-gamma: questa molecola è in grado di potenziare la produzione dei metaboliti tossici dell'ossigeno e di indurre un più efficace killing batterico e micotico.
- Prestare attenzione all'igiene personale; utilizzare saponi leggeri; lavare i denti due volte al giorno con perossido di idrogeno e pasta dentifricia al bicarbonato; usare collutorio per ridurre la possibilità di gengiviti.

- Evitare di bere alcolici e di fumare.
- Prevenzione della stipsi.

Esiste poi una serie di precauzioni che il soggetto con CGD deve scrupolosamente osservare:

- Evitare granai, grotte e altre aree polverose o umide (ad esempio, case in ristrutturazione).
- Per evitare l'inalazione di una ingente quantità di funghi, si consiglia di non lavorare in ambienti con muffa, fieno, schegge di legno, erba tosata e altri scarti di erba o legna che appaiano marci o con funghi.
- Assumere antibiotici prima e dopo qualsiasi trattamento ai denti.
- Lavare profondamente ogni taglio o abrasione con acqua e sapone, proseguire con un antisettico ed infine risciacquare con perossido di idrogeno; qualsiasi arrossamento o irritazione attorno all'area interessata, presenza di pus o febbre, deve essere comunicata al proprio medico al suo primo manifestarsi.
- È sconsigliabile camminare a piedi nudi.
- Non utilizzare campi da gioco con trucioli di legno ma con superficie liscia o ghiaia.
- Se si pratica del giardinaggio cercare di indossare una mascherina per filtrare l'aria.
- Evitare di tenere piante in casa: la muffa spesso cresce nel terreno.
- Se si posseggono fiori freschi, aggiungere un cucchiaino di candeggina che scoraggi la formazione di muffa o alghe.
- Evitare di abitare in vecchi palazzi o in palazzi appena costruiti o restaurati prima che siano stati accuratamente puliti.
- Non sollevare o spostare tappeti o mattonelle; pulire a fondo gli ambienti prima di abitarli o dormirci.
- Gli animali domestici sono tollerati, ma non si deve utilizzare segatura per la lettiera; assicurarsi che anche gli animali siano in regola con le vaccinazioni dovute; mantenere pulita l'acqua nelle ciotoline e la lettiera.
- Se si è soliti usufruire di un vaporizzatore, svuotarlo quotidianamente e lavarlo con candeggina per evitare la muffa.
- Informare immediatamente il proprio medico in caso di febbre soprattutto se accompagnata da tosse.

Prospettive di vita

Malgrado i molteplici approcci terapeutici messi a punto in questi anni indirizzati a migliorare la qualità di vita, la prognosi a lungo termine dei pazienti con CGD resta incerta.

I limiti di questi trattamenti convenzionali sono:

- mancanza di una perfetta compliance alla profilassi antimicrobica per tutta la vita;
- impossibilità di impedire le sequele infiammatorie delle infezioni;
- ridotta qualità di vita a causa delle frequenti ospedalizzazioni e dei permanenti danni d'organo.

Allo stato attuale l'unica possibilità di guarigione è rappresentata dal trapianto di midollo osseo che consente di sostituire i fagociti difettosi. Tale pratica è stata recentemente riconsiderata grazie ai successi terapeutici ottenuti in Italia e nel mondo negli ultimi anni. Il TMO dovrebbe pertanto essere preso in considerazione nel caso sia disponibile un donatore familiare HLA-identico prima che si stabiliscano danni d'organo irreversibili e almeno finché la conoscenza dei meccanismi genetici e molecolari della malattia non renderanno realistica la terapia genica.

Tabella 5: Tappe fondamentali nella storia della CGD

1957	Prima descrizione della malattia
1967	Identificazione del difetto del 'burst respiratorio' e del killing dei fagociti
1968	Individuazione del test diagnostico specifico (NBT)
1973	Primo trapianto di midollo osseo
1974-75	Definizione del sistema NADPH-ossidasi
1986	Identificazione e clonazione del gene responsabile della forma X-linked
1988	Identificazione delle forme Autosomiche Recessive
1993	Primi tentativi di correzione genetica in vitro del difetto molecolare

Come si vive la malattia (esperienza di una famiglia)

Già nei primi mesi di vita, il nostro bimbo ha sofferto di infezioni ricorrenti, con indici infiammatori sempre alti.

Quando ricevemmo la notizia della malattia fu un terribile shock, ma crediamo che il dolore, il profondo dolore iniziale, porti poi a sviluppare tanti elementi positivi. Vivere con un bambino con una patologia cronica, con una malattia così complessa e difficile, arricchisce tanto, fa rendere più importante ogni minuto di vita vissuta insieme, ogni momento più intenso. Arricchisce perché porta a sviluppare il senso della solidarietà, della solidarietà alla sofferenza, a qualunque tipo di sofferenza, vicina e lontana; arricchisce perché modifica (in meglio) la scala dei nostri valori, e guardi con occhi diversi e migliori gli spesso assurdi valori della società in cui oggi viviamo.

Impariamo che la solidarietà è una cosa pratica. Frequenti, regolari diventano i rapporti spesso telefonici tra le famiglie con lo stesso problema, un filo forte, importante. Nostro figlio oggi frequenta la scuola materna: un insegnante è in classe con lui e si occupa della sua igiene personale. A casa applichiamo, con il massimo buon senso e senza manie particolari, le più comuni norme igieniche, sia nell'arredamento, sia nell'alimentazione, così come evitiamo ambienti particolarmente affollati con scarsa igiene o polverosi, acque stagnanti o ambienti scarsamente arieggiati o umidi. Egli stesso si sta abituando alla massima igiene della sua persona. La somministrazione dei farmaci qualche volta è un dramma, altre volte sta in un gioco serale, ma abbiamo la grande fortuna che non è accompagnata da febbre particolarmente elevata o da altri effetti.

Il nostro bambino crescerà, cambierà il rapporto con la malattia e con la terapia: non sarà un passaggio semplice ed avrà importanti riflessi sul profilo psicologico. Sappiamo, però, di poter contare anche sull'esperienza e i consigli di altre famiglie e vogliamo conservare una speranza: il progresso della ricerca scientifica, che è possibile grazie ai finanziamenti che verranno stanziati. Anche per questo ci stiamo impegnando insieme alle associazioni dei pazienti ed a quei medici che stanno lavorando per noi nei tanti piccoli ed oscuri laboratori o nelle corsie dei nostri ospedali.

Associazione per le Immunodeficienze Primitive Onlus (A.I.P. Onlus)

L'AIP Onlus riunisce in Italia le famiglie e i pazienti affetti da malattie di origine genetica legate al sistema immunitario, malattie gravi, rare e poco conosciute. È stata fondata nel 1991 da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione ed alla promozione della ricerca in questo campo. È una Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (ONLUS), iscritta nel Registro Generale della Regione Lombardia. L'AIP è retta e gestita da un Consiglio direttivo e da alcune famiglie di riferimento a livello locale ed è seguita, sul piano scientifico, da un Comitato Scientifico del quale fanno parte alcuni tra i più accreditati Clinici e Ricercatori italiani.

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

Obiettivi

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

Comitato scientifico A.I.P. Onlus

Presidente Onorario: Prof. Roberto Burgio (Pavia)

Presidente: Prof. Alberto Ugazio (Roma)

Prof. Alessandro Plebani (Brescia)

Prof. Antonio Cao (Cagliari)

Prof. Bruno Dallapiccola (Roma)

Prof. Domenico De Mattia (Bari)

Prof. Francesco Indiveri (Genova)

Prof. Franco Dammacco (Bari)

Prof. Generoso Andria (Napoli)

Prof. Gennaro Sergio Del Giacco (Cagliari)

Prof. Gianni Marone (Napoli)

Prof.ssa Isabella Quinti (Roma)

Prof. Luigi D. Notarangelo (Brescia)

Prof.ssa M. Cristina Pietrogrande (Milano)

Prof. Nicola Principi (Milano)

Prof. Paolo Rossi (Roma)

Prof. Pier Angelo Tovo (Torino)

SEDE LEGALE

Clinica Pediatrica Università degli Studi di Brescia

SEGRETERIA

Via del Medolo 2, 25123 Brescia - Tel. e fax 030 3386557

e-mail: aipbs@libero.it - www.aip-it.org

Per contributi e donazioni

Ccp n. 11643251 intestato a:

Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS

Ccb n.646 Banca Regionale Europea, ag. 1 di Bergamo, via Brigata Lupi, 2 - (ABI 6906, CAB 11101), intestato all'AIP Onlus

*Le offerte libere per questo quaderno
saranno direttamente gestite dall' AIP Onlus per sostenere la ricerca
e la cura delle Immunodeficienze Primitive.*



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
ONLUS

SEDE LEGALE

Clinica Pediatrica Università degli Studi di Brescia

SEGRETERIA

Via del Medolo 2, 25123 Brescia

Tel. e fax 030 3386557

e-mail: aipbs@libero.it

www.aip-it.org