

QUADERNI SULLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

n. 4



**La Agammaglobulinemia
X-recessiva (XLA)
o malattia di Bruton**



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
ONLUS

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

Brescia, Dicembre 2006

Alessandro Plebani (Università di Brescia)

La Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) o malattia di Bruton

Definizione

La storia

A cosa è dovuta questa malattia?

Come si manifesta la malattia?

Diagnosi Ereditarietà

Come si cura la malattia?

Consigli sulle vaccinazioni

Prospettive di vita

La malattia e l'ambiente familiare
(esperienza di un genitore)

L'Associazione per le Immunodeficienze Primitive

Coordinamento scientifico della serie

Luigi D.Notarangelo (Università di Brescia)

Revisione

Pier Angelo Tovo (Università di Torino)

Paolo Rossi (Università di Tor Vergata - Roma)

Definizione

La malattia di Bruton o agammaglobulinemia X-recessiva (in inglese: XLA cioè X-Linked Agammaglobulinemia), è un'immunodeficienza ereditaria caratterizzata dall'incapacità dei soggetti affetti di produrre anticorpi (gli anticorpi sono detti anche immunoglobuline e da qui il termine agammaglobulinemia). In questa malattia vi è una difettiva funzione di una proteina chiamata "Bruton Tyrosine Kinase" (BTK) in onore di Odgen Bruton che per primo la descrisse. L'alterazione della proteina è dovuta a una mutazione del gene che la codifica e che è situato sul cromosoma X. Colpisce in media un persona ogni 150.000 nati vivi.

La storia

L'agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) è stata descritta per la prima volta nel 1952 da Ogden Bruton, un colonnello medico dell'esercito americano che lavorava al Walter Reed Institute, un dipartimento dove venivano inviati i casi clinici più difficili. Fu proprio lì che Bruton ebbe l'opportunità di osservare un bambino di 8 anni che aveva presentato frequenti episodi di sepsi (gravi infezioni generalizzate) nella maggior parte dei casi dovute allo pneumococco (un batterio responsabile di molte gravi infezioni, soprattutto respiratorie). Ciò che colpì Bruton fu la ripetitività di questi episodi. Ebbe allora l'idea di isolare questi batteri dal sangue del paziente per utilizzarli come vaccino ma, con grande sorpresa, osservò che il paziente non era in grado di rispondere alla somministrazione del vaccino con una produzione di anticorpi. Per un fatto del tutto occasionale, Bruton era venuto a sapere che, a pochi isolati di distanza dal Walter Reed Institute, era stata allestita un'apparecchiatura dal chimico Arne Tiselius che consentiva di separare le proteine del sangue nelle singole frazioni (ciò che correntemente viene chiamata elettroforesi delle proteine sieriche).

Decise pertanto di inviare un campione di siero del suo paziente a questo laboratorio. Dal laboratorio gli pervenne la richiesta di inviare un secondo campione perché ci doveva essere stato un errore tecnico: infatti, l'esame eseguito aveva evidenziato assenza della frazione gamma, frazione dove migrano gli anticorpi. L'esame fu ripetuto e riconfermò l'assenza della frazione gamma. Le cose cominciarono allora a chiarirsi: mancava la frazione gamma perché il paziente non era in grado di produrre anticorpi. Bruton chiamò allora questa malattia agammaglobulinemia e il caso clinico venne pubblicato nel 1952 su una prestigiosa importante rivista scientifica pediatrica americana, che tuttora esiste: "Pediatrics".

Era stata quindi identificata la prima immunodeficienza. Bruton tuttavia non si fermò all'aspetto diagnostico, cercò di affrontare immediatamente anche l'aspetto terapeutico sulla base di un ragionamento molto semplice: se questo paziente non è in grado di produrre anticorpi, glieli si può somministrare per compensare questa mancanza. Dobbiamo dire che Bruton, oltre che molto acuto, era anche un uomo fortunato perché la sua osservazione era avvenuta in un periodo favorevole: infatti, in quegli anni non solo si era resa disponibile la tecnica di Tiselius ma il biochimico Edwin Cohn aveva messo a punto una metodica che consentiva di separare dal plasma una frazione arricchita della componente gamma. Bruton somministrò periodicamente per via sottocutanea questa frazione al paziente ed osservò la comparsa della frazione gamma alla elettroforesi proteica e un importante miglioramento clinico. Le immunoglobuline vennero poi somministrate anche per altre vie oltre a quella sottocutanea: per via intramuscolare e poi, con il miglioramento delle metodiche di preparazione, per via endovenosa. Al primo caso pubblicato da Bruton ne seguirono altri con le stesse caratteristiche. Con l'aumentare dei casi descritti, ci si accorse che questa malattia colpiva preferenzialmente i maschi e veniva trasmessa dalla madre che pertanto risultava portatrice sana della malattia, anche se asintomatica. Da qui il nome di agammaglobulinemia X-recessiva.

A cosa è dovuta questa malattia?

Quando la malattia fu descritta da Bruton, poco o nulla si conosceva sui meccanismi che regolano il funzionamento del sistema immunitario. Allora si sapeva solamente che la somministrazione di un antigene (sostanza estranea all'organismo come per esempio un batterio) era in grado di indurre la comparsa nel siero di sostanze denominate "anticorpi", o "immunoglobuline", che migravano nella frazione gamma del tracciato elettroforetico. Solo diversi anni dopo si è visto che gli anticorpi erano costituiti da proteine diverse tra loro denominate IgG, IgA e IgM, ciascuna con funzioni e caratteristiche peculiari: le IgM sono i primi anticorpi prodotti nel corso della risposta immunitaria; le IgG sono gli anticorpi prodotti in un secondo tempo e sono quelli più importanti sia dal punto di vista quantitativo, sia per l'efficacia della protezione che esercitano; le IgA, infine, sono le immunoglobuline di superficie, cioè quelle che tappezzano le nostre mucose e che fanno una sorta di "prima linea di difesa" dagli aggressori. Questi anticorpi, inoltre, si è scoperto che venivano prodotti da particolari cellule del sangue (un particolare tipo di globuli bianchi) chiamate linfociti B, assenti nel sangue dei pazienti che erano stati identificati come "agammaglobulinemici". Da qui si capisce come mai questi stessi pazienti non avessero anticorpi: non avevano i linfociti B!

Solo nel 1993 si è arrivati a capire perché questi linfociti B mancano nel sangue di questi pazienti. I linfociti B si formano nel midollo osseo che abbandonano per entrare nel sangue periferico una volta che sono diventati "maturi". L'acquisizione della "maturità" è un lungo e complicato processo "a tappe" per cui da una cellula "progenitrice" si arriva al linfocita B "maturo". Questo processo coinvolge molte molecole. Alterazioni anche di una sola di queste molecole impediscono la formazione dei linfociti B. Nel 1993 è stata appunto identificata una di queste molecole che poi si è dimostrato essere alterata nei pazienti affetti da XLA: la BTK (Bruton Tyrosine Kinase).

Come si manifesta la malattia?

I pazienti affetti da XLA giungono all'osservazione del proprio medico per un'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche soprattutto da pneumococchi, stafilococchi e *Haemophilus influenzae* (batteri responsabili della maggior parte delle infezioni in questi pazienti), che compaiono dopo il primo anno o nel corso del secondo anno di vita, quando sono stati completamente eliminati gli anticorpi acquisiti passivamente dalla madre durante la gravidanza. Le infezioni batteriche in questi pazienti hanno spesso un decorso grave, ma rispondono alla somministrazione di antibiotici, anche se di solito recidivano dopo pochi giorni o settimane dalla sospensione della terapia. Le infezioni più frequenti all'esordio della malattia sono quelle respiratorie (riniti, otiti, bronchiti e broncopolmoniti), le sepsi (infezioni generalizzate di tutto l'organismo), le piodermiti (infezioni cutanee), le osteomieliti e le artriti (infezioni dell'osso e delle articolazioni soprattutto del ginocchio e della caviglia). Anche le meningoencefaliti possono colpire il paziente agammaglobulinemico: il 5% dei pazienti hanno presentato una meningite batterica prima della diagnosi. Le encefaliti possono presentarsi anche durante la terapia sostitutiva con immunoglobuline, in questo caso sono solitamente dovute a virus (in modo particolare Echovirus) e non a batteri. L'XLA può esordire anche con i sintomi di una poliomielite paralitica dopo somministrazione del vaccino antipolio attenuato (Sabin).

Diagnosi

Come abbiamo avuto modo di accennare precedentemente, fino a prima del 1993, data in cui è stato identificato il gene responsabile della malattia, la diagnosi certa di XLA veniva posta in presenza di maschi con infezioni ricorrenti dai primi anni di vita che presentavano: bassi livelli di immunoglobuline sieriche, assenza dei linfociti

ti B circolanti e presenza di una storia familiare positiva (cioè, presenza di maschi affetti in altre generazioni). Tuttavia questi tre criteri venivano soddisfatti solo nel 30-40% dei pazienti dal momento che nel restante 60-70% la storia familiare era negativa; pertanto in questi ultimi la diagnosi di XLA poteva essere solo presunta ma non certa. L'identificazione del gene responsabile della malattia e quindi la possibilità di analizzare questo gene consente attualmente di porre diagnosi con certezza anche nei casi con storia familiare negativa: in questi casi si esegue l'analisi di mutazione del gene BTK e se si dimostra presenza di mutazione, la diagnosi è certa.

Ereditarietà

La XLA è una malattia genetica trasmessa dalla madre portatrice sana ai figli maschi. La madre portatrice non presenta la malattia perché, pur avendo su un cromosoma X il gene mutato per la malattia, presenta sull'altro cromosoma X il gene normale in grado di svolgere la normale funzione. Il maschio invece presenta un solo cromosoma X per cui se la madre gli trasmette il cromosoma X "malato" il maschio risulterà affetto dalla malattia. Ciò significa che, statisticamente, le donne portatrici sane della malattia hanno il 50% delle possibilità di trasmettere la malattia ai loro figli maschi perché hanno il 50% di possibilità di trasmettere loro il cromosoma X "malato".

Sono disponibili attualmente dei test molecolari che consentono di identificare nelle femmine lo stato di portatore di malattia e quindi di predire il rischio di trasmettere la malattia ai figli maschi.

E' inoltre possibile, in una donna portatrice sana, eseguire una diagnosi prenatale nel caso la gravidanza sia di un figlio maschio.

Come si cura la malattia?

Il trattamento di questi pazienti consiste nella somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa. Questo trattamento risponde ad un principio generale secondo il quale, se una malattia è dovuta alla mancata produzione di una sostanza normalmente prodotta dall'organismo, la terapia di prima scelta consiste nella somministrazione della sostanza carente (terapia sostitutiva).

In medicina ci sono molti esempi di questo tipo: il diabete è dovuto alla mancata produzione di insulina, la terapia del diabete si avvale della somministrazione di insulina; alcune condizioni di ipotiroidismo sono dovute alla mancata produzione degli ormoni tiroidei, la terapia si avvale della somministrazione di questi ormoni; alcune condizioni di bassa statura sono dovute alla mancata produzione dell'ormone della crescita, la terapia consiste nella somministrazione di questo ormone, e si potrebbero citare molte altre malattie di questo tipo. L'agammaglobulinemia X-recessiva non fa eccezione a questa regola: l'organismo di questi pazienti non è in grado di produrre le immunoglobuline, ebbene, si somministrano dall'esterno e la via più comunemente usata è quella endovenosa. Lo scopo della terapia è quello di fare raggiungere al paziente livelli di immunoglobuline nel sangue tali che lo possano proteggere dalle infezioni (cioè innalzare il livello delle IgG del sangue oltre 500 mg/100 ml). Per ottenere questo scopo in genere sono sufficienti 400 mg di immunoglobuline per ogni kg di peso corporeo da somministrare in vena ogni 21 giorni. E' ovvio che se il dosaggio di 400 mg non consente di raggiungere livelli > di 500 mg/dl, la dose di immunoglobuline da somministrare può essere aumentata a 500 o 600 mg/kg o alternativamente la dose di 400 mg/kg può essere somministrata ogni 15 anziché ogni 21 giorni. Ci sono delle situazioni, esempio infezioni acute in corso, in cui il consumo delle immunoglobuline nel sangue è molto più veloce ed allora l'intervallo tra una somministrazione e l'altra potrà essere ridotto per poi venire riportato a 21 giorni una volta superata la fase acuta.

La terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena dovrà essere affiancata da una tempestiva e adeguata terapia antibiotica in corso di ogni episodio infettivo nonché da una adeguata fisioterapia respiratoria nel caso di compromissione polmonare. Nel paziente agammaglobulinemico non bisogna avere paura di somministrare l'antibiotico: in corso di infezione l'antibiotico è un farmaco salva vita! La terapia sostitutiva con immunoglobuline va eseguita per tutta la vita. Terapie più risolutive quali il trapianto di midollo osseo o la terapia genica sono attualmente ancora in fase di studio.

Consigli sulle vaccinazioni

I pazienti con XLA non devono ricevere vaccini costituiti da virus vivi-attenuati, come i vaccini del morbillo, della parotite, della rosolia e come il vaccino anti poliomielite tipo Sabin (il vaccino che viene somministrato per via orale). E' infatti possibile che nei pazienti con agammaglobulinemia i vaccini vivi possano trasmettere malattie invece che prevenirle. Le vaccinazioni praticate con microrganismi uccisi (vaccino antipertosse) oppure con derivati purificati (tossoidi tetanico, difterico, ecc.) sono invece del tutto innocue ma inefficaci visto che i pazienti affetti da XLA non hanno la capacità di rispondere ai vaccini con la produzione degli anticorpi. Pertanto il paziente con XLA non va vaccinato e la protezione contro le infezioni sarà svolta dalle immunoglobuline periodicamente somministrate.

Fino a poco tempo fa era fondamentale che la diagnosi di XLA venisse posta il più precocemente possibile, prima che il bambino venisse sottoposto alla prima vaccinazione cioè prima dei tre mesi. Questo perché a tre mesi veniva somministrato il vaccino antipolio Sabin. Ora per fortuna abbiamo più tempo per porre diagnosi perché con il nuovo calendario vaccinale in uso dall'aprile del 1999 le prime due somministrazioni di vaccino anti polio sono eseguite con il vaccino Salk per via intramuscolare e questo vaccino è

costituito da virus uccisi e quindi non pericolosi per il bambino con XLA. Il vaccino Sabin è somministrato solo a 11 mesi: resta fondamentale che la diagnosi sia posta prima di questa scadenza, ma abbiamo più tempo!

Prospettive di vita

Le complicanze più temibili in questi pazienti sono la broncopneumopatia cronica (scadimento della funzionalità respiratoria dovuto al ripetersi di infezioni polmonari) e l'encefalite da echovirus. Queste complicanze si sono notevolmente ridotte da quando, dalla prima metà degli anni '80, sono state impiegate le immunoglobuline per via endovenosa a dosaggi elevati e da quando una maggiore conoscenza di questa malattia, da parte dei medici generici, ha consentito di pervenire a una diagnosi precoce. Pertanto, si può dire che la prognosi della XLA è attualmente buona. Se la diagnosi è stata precoce e il trattamento è ben condotto, i bambini con XLA godono generalmente di una buona qualità di vita e diventano adulti normali.

Al fine di potere garantire a tutti i pazienti un'assistenza ottimale, nel novembre del '99 è stato costituito dall'AIEOP (Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica), in collaborazione e con il sostegno dell'AIP (Associazione per le Immunodeficienze Primitive), un gruppo di studio multicentrico nazionale sulla Agammaglobulinemia X recessiva, che si propone di fornire a tutti i centri diffusi sul territorio nazionale che si occupano di questi pazienti delle direttive comuni aggiornate circa la diagnosi e la terapia di questa malattia.

La malattia e l'ambiente familiare (esperienza di un genitore)

L'impatto dei genitori al momento della diagnosi è molto forte e le

reazioni contrastanti, tra il sollievo, “finalmente”, della diagnosi e la prospettiva, invece, di trovarsi di fronte a una malattia cronica che, il più delle volte, non si era mai nemmeno sentita nominare.

Se la diagnosi è precoce e le condizioni fisiche non sono state compromesse, lo stato del bambino migliora gradualmente con l’instaurazione della terapia sostitutiva con immunoglobuline. Vedere il miglioramento del bambino aiuta il morale dei genitori e, in un certo senso, li “prepara” a convivere con l’ansia del futuro e ad affrontare il quotidiano con questa malattia, cronica, che non si vede, ma che diventa il fulcro della vita familiare.

Le difficoltà quotidiane sono molte, per lo più psicologiche. Cautela ed attenzione per quanto riguarda le condizioni igieniche ambientali e l’alimentazione sono obbligatorie, ma non sono le principali cause dei problemi. La vita quotidiana è un compromesso tra quello che questi bambini possono e non possono fare, a differenza degli altri bambini con i quali vivono sempre a contatto.

Con il passare degli anni alcuni problemi aumentano poiché, mentre ad un bimbo si può imporre un “no”, magari proponendo un’alternativa alla sua richiesta, con la crescita del ragazzo questo aspetto diventa più difficile da gestire. L’adolescente non accetta il “no” dei genitori di fronte a qualche iniziativa rischiosa per le sue condizioni, specialmente se si tratta di eventi di gruppo; è difficile farglielo capire ed accettare.

Per questo, è importante trovare la capacità di insegnare al bambino, giorno dopo giorno, a non sentirsi malato o diverso e, nel contempo, fargli capire l’importanza della terapia a cui “sempre” si dovrà sottoporre e delle precauzioni che “sempre” dovrà seguire.

Questa “preparazione” psicologica gli consentirà di aver acquisito nell’adolescenza una buona conoscenza di sé e, allo stesso tempo, un discreto grado di convivenza con la malattia: questo aspetto è decisivo affinché il paziente non rifiuti - così come purtroppo avviene in alcuni casi - le terapie necessarie per la sua sopravvivenza.

In poche parole, egli dovrà essere un buon medico di sé stesso ed osservare le dovute precauzioni senza però esserne sopraffatto.

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

L'AIP 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;
- Diffondere le informazioni sulle IDP nell'opinione pubblica, tra i medici e il personale paramedico;
- Sostenere la ricerca scientifica e tecnologica;
- 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 c/o in Day Hospital un'assistenza ottimale per livello tecnico-scientifico, in un ambiente rispettoso del malato.

Comitato scientifico A.I.P.

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)

Per contributi e donazioni

Ccp n. 11643251 intestato a: Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS

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

Ricordiamo che i contributi offerti da privati sono detraibili dalle imposte fino ad un massimo di € 2.065, mentre da Enti e Imprese sono detraibili dalle imposte fino al 2% del reddito d'impresa dichiarato, o fino ad un massimo di € 2.065

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 granulomatosa cronica (CGD)

N.7

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

N.8

La fisioterapia respiratoria nelle
immunodeficienze primitive



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
ONLUS

SEDE LEGALE

Clinica Pediatrica Università degli Studi di Brescia

SEDE OPERATIVA

Via del Medolo 2, 25123 Brescia

Tel. e fax 030 3386557

e-mail: aipbs@libero.it

www.aip-it.org

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie al contributo e gli amici di Bruno Mazzata