



IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

CROSSOVER (INSIEME DI ELEMENTI)
**REUMATOLOGICI, AUTOIMMUNI
ED AUTOINFIAMMATORI**



ABBREVIAZIONI

APECED	Candidosi da poliendocrinopatia autoimmune distrofia estodermica
CAPS	Sindrome periodica associata alla criopirina
CGD	Malattia granulomatosa cronica
CINCA	Sindrome infantile neurologica cronica cutanea e sindrome articolare
CRMO	Sindrome osteomielitica cronica ricorrente multifocale
CVID	Immunodeficienza comune variabile
FCAS	Sindrome autoinfiammatoria familiare (causa esposizione al freddo)
FMF	Febbre familiare mediterranea
HIDS	Iperimmunoglobulinemia D e sindrome da febbre periodica
IBD	Disturbo intestinale infiammatorio
IL	Interleuki
IPEX	Disregolazione immunitaria, poliendocrinopatia ed enteropatia legata ad X
MWS	Sindrome Muckle-Wells
NOMID	Malattia infiammatoria multi-sistemica ad esordio neonatale (NOMID)
NSAID	Farmaco antinfiammatorio non steroideo
PAPA	Artrite piogenica, piodermite cancrenosa e sindrome acneica
IDP	Immunodeficienza primitiva
WAS	Sindrome Wiskott-Aldrich
XLA	Agammaglobulinemia legata ad X (o di Bruton)
TNF	Fattore di necrosi tumorale
TRAPS	Recettore del fattore di necrosi tumorale – sindrome da febbri periodiche associate

IDP, problemi reumatici ed autoimmunità (1°edizione).

© Organizzazione internazionale per pazienti con immunodeficienze primitive (IPOPI) 2021

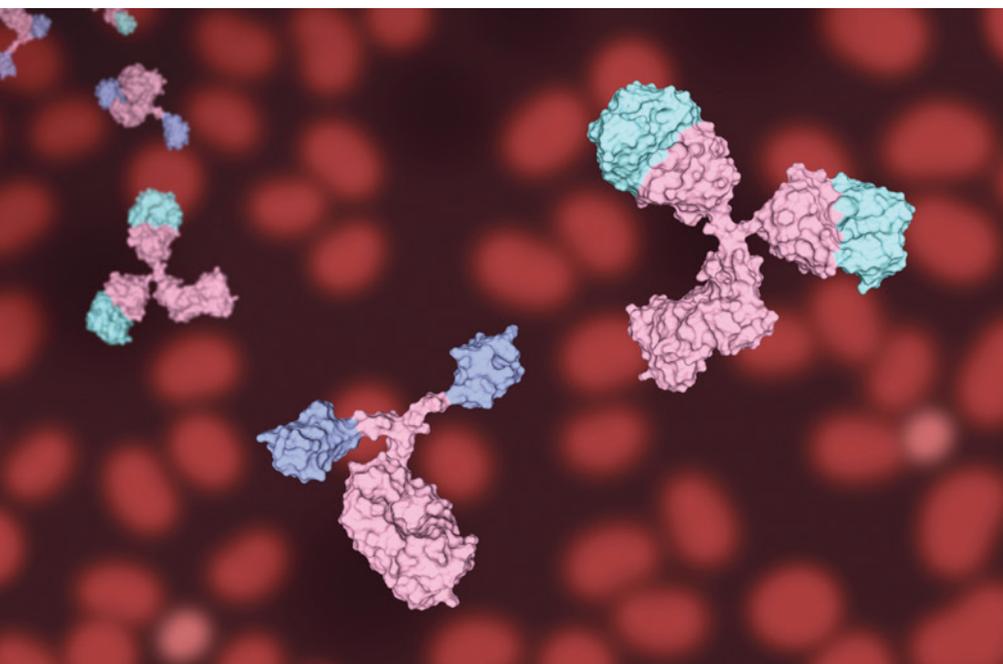
Pubblicato da IPOPI: **IPOPI.org**

INTRODUZIONE

Questo opuscolo vuole spiegare i crossover tra le IDP e le malattie reumatologiche, autoimmuni ed auto-infiammatorie e come queste malattie vengono trattate nei pazienti con IDP.

Le immunodeficienze primitive (IDPs) sono un gruppo di malattie rare che si manifestano quando alcuni componenti (soprattutto cellule e/o proteine) di un sistema immunitario non funzionano correttamente. I pazienti con IDP sono più esposti alle infezioni e meno in grado di combatterle; richiedono cure per tutta la durata della loro vita.

Le IDP sono spesso rese più difficili da malattie reumatologiche, autoimmuni e autoinfiammatorie, che sono di frequente affrontate/gestite da specialisti in reumatologia. La disfunzione del sistema immunitario è responsabile di molte malattie reumatologiche, autoimmuni e autoinfiammatorie. In ogni caso, diversi componenti del sistema immunitario sono "iperattivi" e responsabili dei sintomi - spesso il sistema immunitario adattativo è iperattivo nelle malattie autoimmuni e il sistema immunitario innato è iperattivo nei disturbi auto-infiammatori, sebbene vi sia sovrapposizione di questi disturbi. Nelle sezioni che seguono vogliamo illustrare il rapporto tra le IDP e le malattie reumatologiche, autoimmuni ed autoinfiammatorie e come queste malattie vengano trattate nei pazienti con IDP.



PREDISPOSIZIONE GENETICA CONDIVISA PER LE IDP E MALATTIE REUMATICHE/AUTOIMMUNI/AUTOINFIAMMATORIE

Si stima che 1 paziente su 4 con IDP, durante la sua vita, dovrà affrontare uno o più problemi legati all'autoimmunità o a complicanze anti-infiammatorie. Ciò può essere causato da un componente genetico condiviso. Le IDP sono causate da mutazioni genetiche dove i geni codificano componenti del sistema immunitario; le mutazioni di questi stessi geni possono causare malattie reumatiche, autoimmuni ed auto-infiammatorie. Oltre ad una base genetica condivisa, l'immunodeficienza associata alle IDP può predisporre a malattie autoimmuni o anti-infiammatorie interrompendo uno dei molti meccanismi coinvolti atti a mantenere l'equilibrio del sistema immunitario (conosciuto anche come "omeostasi immunitaria"). Infatti alcuni pazienti con malattia reumatologica, autoimmune ed anti-infiammatoria possono soffrire anche di una IDP latente. Per queste persone i test ematici possono rivelare una costante ipogammaglobulinemia, una caratteristica delle IDP.

LE IDP E LE MALATTIE REUMATOLOGICHE ED AUTOIMMUNI

Le malattie autoimmuni si presentano quando il sistema immunitario adattivo identifica erroneamente alcune componenti del proprio corpo (come tessuti, cellule o proteine) come se fossero elementi di corpi estranei e li attacca invece di ignorarli. Il sistema immunitario adattivo normalmente risponde solo in presenza di elementi invasori che riconosce come patogeni (come virus e batteri) per proteggerci dalle infezioni. Quando il sistema immunitario adattivo riconosce erroneamente le componenti del nostro corpo come corpi estranei, si possono sviluppare malattie reumatologiche ed autoimmuni, come artrite reumatoide e lupus. Le malattie reumatologiche ed autoimmuni possono interessare molteplici zone del corpo umano (**tavola 1**)

¹ Fischer A, et al. Le manifestazioni autoimmuni ed infiammatorie si presentano di frequente in pazienti con immunodeficienze primitive. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1388-93

TAVOLA 1

GLI ORGANI COINVOLTI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

Organi e tessuti (lista incompleta)	Sintomi (lista incompleta)
Articolazioni	Dolore e gonfiore (artrite)
Cute/derma	Rossori/rash, gonfiore ed eczemi
Fegato	Ingrossamento epatico (epatomegalia), infiammazione del fegato (epatite)
Milza	Ingrossamento della milza (splenomegalia)
Intestino	Disturbo infiammatorio intestinale, iperplasia linfoide
Cellule ematiche e proteine plasmatiche	Anemia, trombocitopenia, neutropenia, disturbi della circolazione sanguigna



Esistono più di 80 tipi diversi di malattie autoimmuni ed i pazienti possono soffrire di più di una sola malattia per volta. Nei pazienti con IDP, le complicanze legate ad una malattia autoimmune sono presenti nel 25% di essi. Per esempio, le complicanze legate ad una malattia autoimmune coinvolgono più di un quarto di pazienti con immunodeficienza comune variabile (CVID). Nella **tavola 2** sono elencate le malattie autoimmuni più comuni di cui soffrono i pazienti con IDP.

TAVOLA 2

MALATTIE AUTOIMMUNI PIU' COMUNI DI CUI SOFFRONO I PAZIENTI CON IDP

IDP (lista incompleta)	Possibili malattie autoimmuni (lista incompleta)
Immunodeficienza comune variabile (CVID)	Trombocitopenia, sindrome di Evans, anemia emolitica autoimmune, IBD, neutropenia, artrite reumatoide, anemia perniziosa, lupus sistemico eritematoso, psoriasi
Malattia granulomatosa cronica legata ad X (CGD)	Malattia intestinale infiammatoria
Agammaglobulinemia legata ad X (o di Bruton) (XLA)	Artrite reumatoide giovanile, artrite reumatoide/dermatomiosite
Sindrome Wiskott/Aldrich (WAS)	Trombocitopenia, anemia emolitica, dermatite, IBD, vasculite
Sindrome da iper IgM (iper IgM)	Neutropenia autoimmune, anemia emolitica autoimmune, IBD, artrite reumatoide, uveite
Disregolazione immunitaria, poliendocrinopatia ed enteropatia legata ad X (IPEX)	Citopenia (trombocitopenia, anemia, neutropenia) dermatite, IBD, diabete di tipo 1
Candidosi per poliendocrinopatia autoimmune Distrofia esodermide (esodermale?) (APECED)	Diverse endocrinopatie autoimmuni (insufficienza renali, distiroidismo)

I sintomi di disturbi autoimmuni possono comprendere affaticamento, dolori muscolari, leggera febbre ed un generico malessere. Tali sintomi possono indicare una infezione subclinica, ma anche una malattia autoimmune.



LE IDP E LE MALATTIE AUTO-INTIAMMATORIE

Le malattie auto-infiammatorie fanno parte di un gruppo di disturbi rari, ereditari, infiammatori che si presentano in assenza di una qualsiasi infezione. Il sistema immunitario congenito è spesso responsabile di un disturbo auto-infiammatorio. Il sistema immunitario congenito è nella prima linea di difesa contro l'invasione dei patogeni e causa una serie di risposte infiammatorie non specifiche.

Tuttavia, queste risposte infiammatorie non specifiche possono causare danni agli organi se procedono incontrollate. I pazienti con malattie auto-infiammatorie in genere soffrono di attacchi infiammatori intensi e ricorrenti, che causano sintomi come febbre, eruzione cutanea, gonfiore articolare, dolore addominale, diarrea, affaticamento e perdita di peso (**Tavola 3**)

TAVOLA 3

COMUNI DISTURBI AUTO-INTIAMMATORI E SINTOMI ASSOCIATI	
Disturbo	Sintomi
Febbre mediterranea familiare (FMF)	<ul style="list-style-type: none"> • Febbre di breve durata (24-48 ore) • Dolore addominale ed al petto • Erisipela (infezione cutanea seria)
Fattore di necrosi tumorale (TNF) sindrome da febbre periodica associata al recettore (TRAPS)	<ul style="list-style-type: none"> • Febbri ricorrenti • Dolori muscolari, addominali ed al petto • Rash/eruzione cutanea • Nausea, vomito, diarrea • Infiammazione agli occhi
Iperimmunoglobulinemia D e sindrome da febbre periodica (HIDS)	<ul style="list-style-type: none"> • Febbri ricorrenti • Dolore addominale • Vomito, diarrea • Dolore alle articolazioni • Lesioni cutanee • Mal di testa

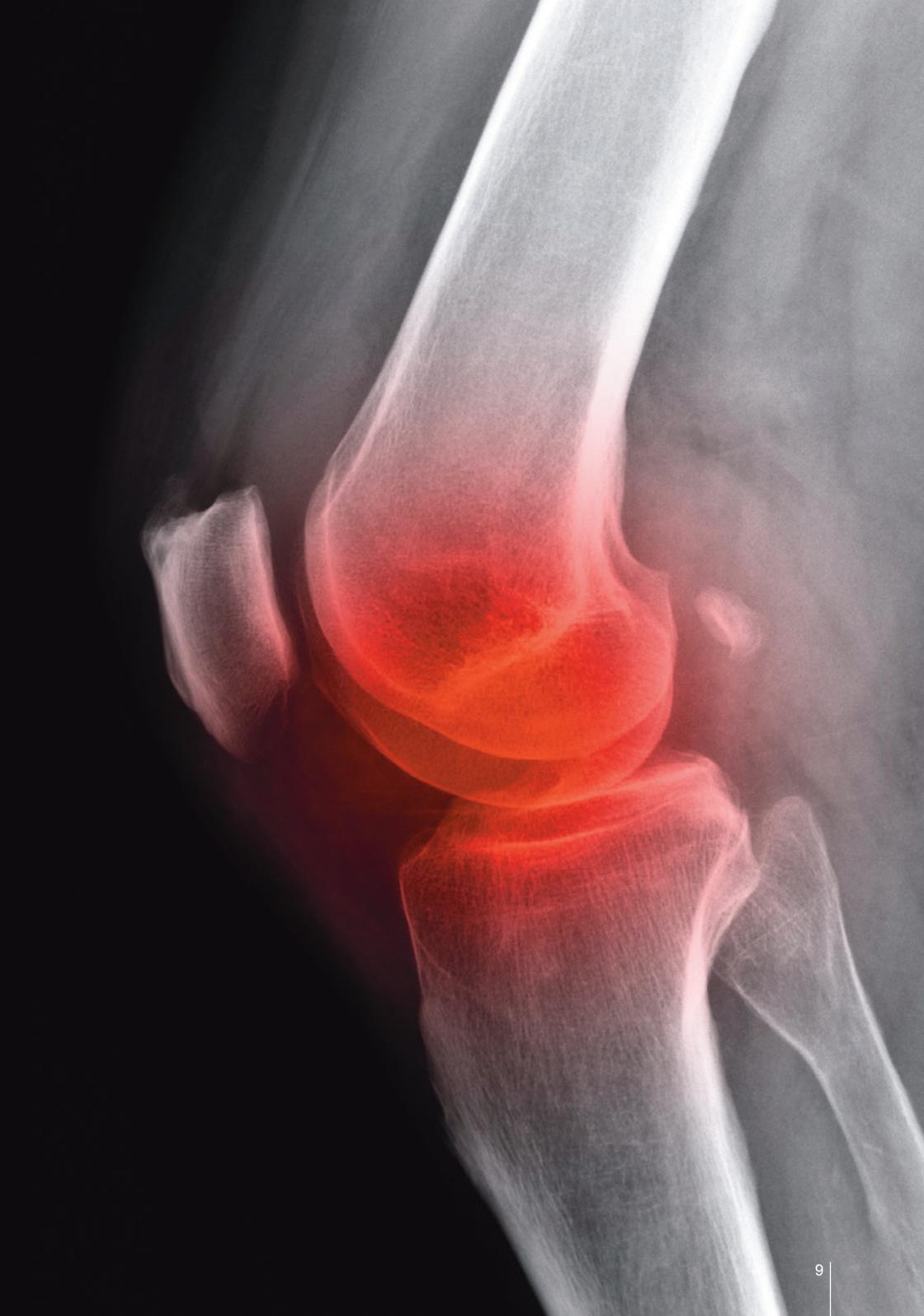


TAVOLA 3

COMUNI DISTURBI AUTO-INFIAMMATORI E SINTOMI ASSOCIATI

<p>Sindrome periodica associata alla Criopirina (CAPS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome familiare da freddo (?) autoinfiammatoria (FCCAS) • Sindrome Muckle-Wells (MWS) • Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID)/ Sindrome neurologica cronica infantile cutanea ed articolare (CINCA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mal di testa • Rash/eruzione cutanea • Dolore alle articolazioni e muscolare • Febbre a seguito di esposizione al freddo (visto in FCAS) • Insufficienza renale (visto in MWS) • Problemi uditivi (visto in MWS) • Congiuntiviti (visto in MWS) • Danno agli organi (visto in NOMID)
<p>Sindrome di Blau</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • Infiammazione oculare • Rash cutaneo e granuloma
<p>Morbo di Crohn</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Dolore addominale • Affaticamento • Perdita di peso • Sangue e muco nelle feci
<p>Artrite piogenica, piodermite gangrenosa e sindrome acneica (PAPA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite produttrice di pus • Ulcere cutanee • Acne cistica
<p>Sindrome osteomielitica cronica ricorrente multi-focale (CRMO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Febbri ricorrenti • Dolori e lesioni alle ossa
<p>Sindrome di Majeed</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Febbri ricorrenti • Dolori alle ossa • Infiammazione cutanea

TERAPIA PER LE MALATTIE REUMATOLOGICHE, AUTOIMMUNI ED AUTOINFIAMMATORIE

Molti pazienti con IDP e disturbi reumatologici ed autoimmuni, potrebbero essere curati con un insieme di medicinali immunomodulatori che includano corticosteroidi ed alte dosi di immunoglobulina. Dal momento che l'uso prolungato di tali corticosteroidi è associato ad effetti collaterali seri, potrebbero essere utilizzati altri agenti immunosoppressivi come aziatropina, leflunomide, metotressato, icofenolato, tacrolimus, ciclofosfamide o ciclosporina.

Per pazienti aventi condizioni autoinfiammatorie, potranno essere usati agenti anti-infiammatori (come medicinali non steroidei anti-infiammatori (NSAID), colchicina o immunomodulatori). Se non fosse efficace una terapia immunosoppressiva o anti-infiammatoria, potrebbero essere necessarie terapie biologiche. Queste terapie comprendono inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), come l'etanercept, infliximab e adalimumab, interleukin (IL)-1 e terapie mirate IL-6 come anakinra, canakinumab, rilocept o tocilizumab.

L'assunzione di questi medicinali dovrebbe essere sempre fatta dietro consiglio del medico curante, che effettuerà un controllo costante per monitorare se saranno presenti variazioni nella malattia e se si sviluppano effetti collaterali.



ULTERIORI INFORMAZIONI E SUPPORTO

Questo opuscolo è stato prodotto dall'Organizzazione Internazionale dei Pazienti con Immunodeficienze primitive (IPOPI). Sono disponibili altri opuscoli di questa serie. Per ulteriori informazioni e dettagli inerenti l'organizzazione mondiale del paziente IDP, visitate cortesemente **IPOPI.org**.

ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE (AIP)

Legal Headquarters

c/o Cattedra di Clinica
Pediatria
Università degli Studi
di Brescia
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia (BS)
Segreteria

Operative Office

c/o Casa delle Associazioni,
Via Giovanni Cimabue, 16
25134 Brescia

Contact

Phone: +39 3510269978
E-mail: info@aip-it.org
Legal mail: aip.onlus@pec.it



ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
O.d.V.

“Questa traduzione è stata creata da un'entità diversa da IPOPI. Per questo motivo, pur facendo il possibile per garantire l'accuratezza della traduzione, l'IPOPI non garantisce l'accuratezza, l'affidabilità o la tempestività delle informazioni tradotte e non sarà responsabile di eventuali perdite causate dall'affidamento sull'accuratezza, l'affidabilità o la tempestività di tali informazioni.”

GRIFOLS

Sostenuto da una borsa di studio da parte di Grifols