

La Sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti

(Sindrome di Giobbe)



ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
O.d.V.

Quaderni pubblicati da AIP O.d.V.

- 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
- N.9** Sindrome da delezione 22q11.2
(Sindrome di DiGeorge - Sindrome velo-cardio-facciale)
- N.10** Atassia Telangiectasia (AT) e sindromi correlate
- N.11** Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)

Quaderno N7

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

Revisione gennaio 2007

Ristampa maggio 2014

Revisione luglio 2019

È vietata la riproduzione totale o parziale dell'opera senza l'autorizzazione di AIP onlus.

Finito di stampare nel mese di luglio 2019 presso gli stabilimenti diColor Art, Rodengo Saiano (Bs).



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE O.d.V.

Raffaele Badolato (Università di Brescia)

Fausto Cossu (Università di Cagliari)

M.Cristina Pietrogrande (Università di Milano)

La Sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti

(Sindrome di Giobbe)

Definizione

Storia

Genetica e patogenesi

Caratteristiche cliniche

Diagnosi

Terapia

Fertilità e gravidanza

Sorveglianza oncologica

Prognosi

Registro IPINet

Coordinamento scientifico della serie

Alessandro Plebani

Università di Brescia

Hanno contribuito alla stesura del testo:

Manuela Cortesi

Maria Carrabba

Lucia Baselli

Definizione

La Sindrome da Iper-IgE (Hyper IgE Syndrome, HIES) comprende un gruppo di rare immunodeficienze primitive (prevalenza 1/100.000-1.000.000) caratterizzate dalla triade dermatite cronica, infezioni recidivanti ed elevati livelli di IgE (> 2000 UI/mL).

In letteratura sono descritte forme a trasmissione autosomica dominante (AD-HIES) e forme a trasmissione autosomica recessiva (AR-HIES).

Storia

Tale sindrome fu descritta per la prima volta nel 1966, quando *Davis et al.* riportarono il caso di due bambine non consanguinee di 6 e 9 anni affette da grave eczema a esordio precoce e accessi polmonari e cutanei recidivanti da *S.aureus*, descritti come “ascessi freddi” in quanto mancanti dei segni cardine dell’infiammazione (*calor, rubor, tumor, dolor, functio laesa*). Rifacendosi al passo biblico tratto dal libro di Giobbe “*Satana si allontanò dal Signore e colpì Giobbe con una piaga maligna dalla pianta dei piedi alla cima del capo. Giobbe prese un coccio per grattarsi e stava seduto in mezzo alla cenere*” questo autore definì la malattia **Sindrome di Giobbe**. Sei anni più tardi, *Buckley et al.* descrissero due ragazzi con grave dermatite, elevati livelli di IgE e dismorfismi facciali, coniando il nome di **Sindrome di Buckley**. Successivamente *Hill* propose il controverso, ma ancora diffusamente accettato, nome di **Hyper IgE Syndrome (HIES)**. Nel 1999 *Grimbacher et al.*, conducendo uno studio su 30 pazienti affetti da HIES e 70 loro familiari, inquadrarono la HIES come una malattia a trasmissione autosomica dominante (**AD-HIES**) a interessamento multisistemico, con manifestazioni sia immunologiche che non immunologiche, come anomalie del tessuto connettivo, scheletrico e vascolare. Otto anni dopo, il gene *signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3)* fu identificato da *Meneghishi et al.* come responsabile della patologia. Mentre la trasmissione autosomica

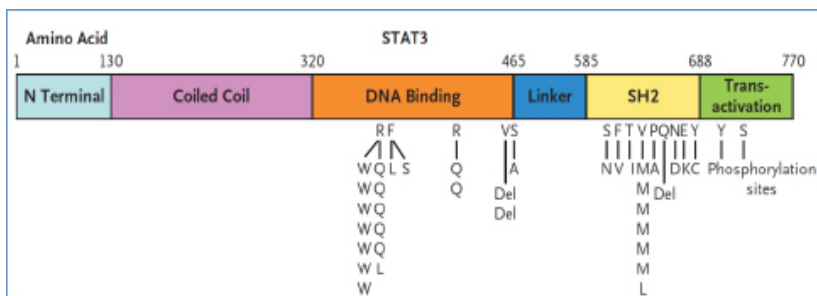
dominante si rendeva quindi chiara, si iniziarono a identificare casi in cui veniva suggerita una modalità di trasmissione autosomica recessiva. Nel 2004, *Renner et al.* descrissero 13 pazienti provenienti da 6 famiglie di consanguinei che soddisfacevano la triade clinica della HIES, ma si distinguevano fenotipicamente per la loro aumentata suscettibilità a infezioni cutanee virali e per la mancanza di anomalie del tessuto connettivo e scheletrico. Veniva così definita un'entità distinta della malattia, una forma di HIES a trasmissione autosomica recessiva (**AR-HIES**) associata a immunodeficienza combinata. Il gene *dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8)* fu identificato 5 anni dopo da *Engelhardt et al.* come principale causa della AR-HIES.

Negli ultimi 10 anni, altre malattie monogeniche con fenotipo HIES sono state descritte (mutazioni in *TYK2*, *PGM3*, *CARD11*, *ZNF432*), aumentando l'eterogeneità genetica di questa sindrome.

Genetica e patogenesi

Per oltre 40 anni non era stato possibile identificare i meccanismi patogenetici di questa malattia nella quale coesistono manifestazioni allergiche come la dermatite eczematosa cronica, infezioni gravi e recidivanti da germi piogeni e candidiasi mucocutanea cronica. Solo con i progressi della biologia molecolare è stato possibile evidenziare la causa della malattia ed identificarne almeno in grande parte i meccanismi patogenetici.

La **Sindrome da Iper-IgE a trasmissione autosomica dominante o Sindrome di Giobbe** è causata da mutazione del gene *STAT3* (Signal Transducer and Activator of Transcription 3). La probabilità di trasmissione della malattia da parte del genitore affetto a ciascun figlio è del 50%, anche se con variabilità di espressione. Sono state osservate frequentemente anche mutazioni “*de novo*”, cioè non presenti nei genitori.



Struttura, ed esempi di mutazioni, del gene STAT3 (modificata da Holland SM et al, 2007)

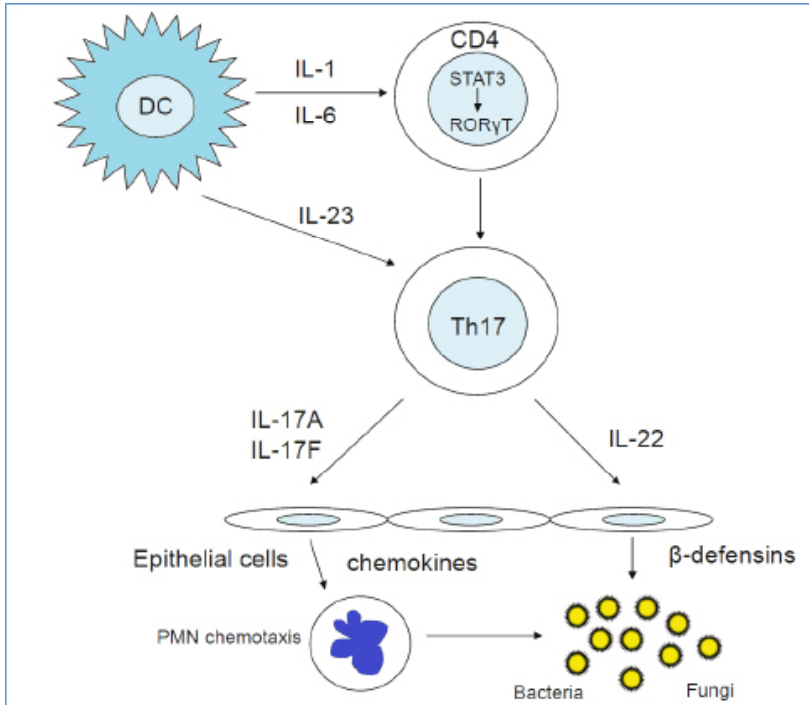
Il gene *STAT3* (cromosoma 17q21.2) è ampiamente espresso nelle cellule dell'organismo ed è implicato in diversi processi che vanno dalla cicatrizzazione tissutale, al rimodellamento vascolare, alla difesa immunitaria.

STAT3 è parte delle vie di trasmissione di un'ampia gamma di citochine, ad azione sia pro-infiammatoria, come IL-6, sia anti-infiammatoria, come IL-10. Mutazioni del gene *STAT3* portano di conseguenza ad una situazione di infiammazione aberrante.

Una delle alterazioni immunologiche tipiche di questa malattia è l'impossibilità dei linfociti T CD4 di differenziare in senso Th17, in quanto tale differenziazione è STAT3 dipendente. Una difettiva risposta Th17 è comune a diverse immunodeficienze associate a candidiasi mucocutanea. Inoltre, il segnale IL-17 mediato è coinvolto nella proliferazione e nella chemiotassi dei neutrofilii oltre che nell'up-regolazione di peptidi antimicrobici a livello cutaneo, come le Beta-difensine, il cui deficit si associa a candidiasi mucocutanea e suscettibilità a infezioni da germi piogeni.

STAT3 gioca un importante ruolo anche nella regolazione delle metalloproteasi di matrice, responsabili del rimodellamento tissutale e nella trasmissione mediata da IL-11, la cui azione insufficiente provoca craniosinostosi e ritardata eruzione dentaria. Pertanto, le molteplici funzioni

di STAT3 spiegano la comparsa della sintomatologia caratteristica della Sindrome in presenza di mutazioni di questo gene.



Ruolo di STAT3 e conseguenza del suo malfunzionamento nella differenziazione dei Th17 e nella difesa contro le infezioni (modificata da Yong et al, Arthritis Res Ther 2012)

La **Sindrome da Iper-IgE a trasmissione autosomica recessiva (AR-HIES)** è molto più rara della forma causata da mutazioni di STAT3,

ed è dovuta nella maggioranza dei casi a mutazioni del gene *DOCK8* (Dedicator of Cytokinesis 8), e si caratterizza per una sintomatologia più grave, e più simile a quella di una immunodeficienza combinata.

Le alterazioni immunologiche osservate nei pazienti con AR-HIES riflettono l'importanza di *DOCK8* nel controllo della risposta immune.

DOCK8 infatti gioca un ruolo preminente sia nell'immunità innata che adattativa, partecipando alla regolazione dei riarrangiamenti del citoscheletro delle cellule richiesti per mantenere la struttura cellulare, la migrazione e l'adesione.

Quindi, mutazioni in *DOCK8* inficiano la sopravvivenza delle cellule dendritiche, linfociti T, B e NK. La proteina DOCK8 coordina le interazioni dell'actina citoscheletrica (essenziale per il mantenimento dell'integrità e della forma cellulare), per cui, in assenza di questa proteina, i linfociti T e NK vanno incontro a un tipo di morte cellulare (cytothripsis) che avviene tipicamente in tessuti come la cute e questo contribuisce alla suscettibilità alle infezioni cutanee, soprattutto dovute a virus.

Negli ultimi anni sono state identificate mutazioni in diversi altri geni responsabili di HIES come *CARD11* (a trasmissione AD), *TYK2*, *PGM3* (a trasmissione AR).

Alcune caratteristiche (quali gli elevati livelli di IgE, dermatite, infezioni cutanee e polmonari ricorrenti) sono comuni a tutti i sottotipi di HIES, tuttavia a ciascuna mutazione genetica corrispondono manifestazioni cliniche caratteristiche. Ad esempio, i soggetti portatori di mutazioni di *PGM3* mostrano tipicamente un importante coinvolgimento neurologico. I pazienti portatori di queste mutazioni descritti in letteratura sono ad oggi ancora pochi. La diagnosi genetica si rende indispensabile per predire il decorso clinico e l'eventuale indicazione a un trattamento specifico.

Caratteristiche cliniche

Alcune manifestazioni cliniche, quali dermatite ed infezioni, sono comuni sia alla forma autosomica dominante che alla autosomica recessiva. Si diversificano tuttavia per manifestazioni cliniche peculiari, gravità e decorso della malattia, pertanto le due patologie verranno descritte separatamente.

Sindrome da Iper-IgE autosomica dominante (AD-HIES)

La maggior parte dei pazienti con AD-HIES riferisce una storia di *rash* neonatale, che costituisce la prima manifestazione clinica di questa malattia, ad insorgenza a livello del volto e del cuoio capelluto in forma pustolosa o eczematosa. In molti casi questo *rash* presenta un decorso protratto ed evolve in dermatite atopica cronica pruriginosa, tipicamente colonizzata o sovra-infettata da *S.aureus*, mentre in altri va incontro a risoluzione in seguito a terapia antibiotica e/o steroidea.

I caratteristici ascessi cutanei recidivanti “freddi” da *S.aureus* compaiono nella prima infanzia, così come le infezioni naso-sinusali e polmonari ricorrenti, generalmente sostenute da *S.aureus*, *S.pneumoniae* e *H.influenzae*. I pazienti colpiti da tali infezioni tipicamente non presentano i segni e sintomi dell’infiammazione sistemica e questo può comportare un ritardo diagnostico.

Il processo di cicatrizzazione aberrante in seguito alle infezioni polmonari esita di frequente in bronchiectasie e pneumatoceci a rischio di sovra-infezione secondaria da parte di germi quali *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa* e micobatteri polmonari atipici.

Comune è, inoltre, la candidiasi mucocutanea che si può presentare a livello di unghie, orofaringe, esofago e genitali.

La natura pleiotropica di *STAT3* rende ragione della moltitudine di alterazioni cliniche, non solo di tipo immunologico, osservabili nei pazienti affetti da questa sindrome. Se la presenza di craniosinostosi si può rendere evidente nei primi mesi di vita, è solo successivamente che si manifesta una *facies* tipica, caratterizzata da asimmetrie facciali, occhi infossati, naso allargato, palato ogivale e pori cutanei evidenti. Anche la ritenzione dei denti primari è frequente; l’eruzione dei denti secondari avviene normalmente solo dopo la rimozione dei primari.

Le anomalie muscolo-scheletriche includono iperestensibilità articolare, scoliosi, fragilità ossea e osteopenia che, in assenza di terapia, in età

adulta può divenire osteoporosi marcata con esordio precoce. Le alterazioni vascolari possono presentarsi in forma di aneurismi, dilatazioni e tortuosità delle arterie di medio calibro (tra cui le arterie coronarie e cerebrali). Talvolta all'imaging del sistema nervoso centrale si riscontrano anomalie a significato clinico ancora incerto.

Un certo numero di pazienti con AD-HIES presenta disturbi gastrointestinali. Le manifestazioni più comuni includono reflusso gastroesofageo, disfagia e dolori addominali ricorrenti, così come infezioni del tratto gastroenterico provocate in genere da funghi come *C. albicans* e *C. neoformans*.

Nonostante i valori di IgE totali possano essere molto elevati e sia frequente la presenza di IgE specifiche per numerosi allergeni alimentari e inalanti, questi pazienti presentano meno allergie alimentari ed episodi di anafilassi rispetto ai pazienti atopici.

Sindrome da Iper-IgE autosomica recessiva (AR-HIES)

Ad esordio nella prima infanzia, in genere entro il secondo anno di vita, la dermatite atopica costituisce il primo sintomo di questa malattia. Le frequenti infezioni ne esacerbano le gravità, trattandosi però, in questo caso, non solo di infezioni batteriche (tipicamente da *S. aureus*) con tendenza all'ascensualizzazione, ma anche virali. La difficoltà a controllare le infezioni virali cutanee è una caratteristica distintiva di questa immunodeficienza: i patogeni coinvolti sono tipicamente il Papillomavirus (HPV), che provoca diffuse e ricorrenti verruche, l'Herpes simplex Virus (HSV), il Molluscum Contagiosum Virus (MCV) e il Varicella Zoster Virus (VZV). Di frequente compaiono eczema erpetico, infezioni croniche ulceranti orolabiali e anogenitali da HSV, cheratite erpetica, estese lesioni confluenti da MCV e gravi episodi di varicella.

I pazienti con mutazione del gene *DOCK8* non hanno generalmente difficoltà nel controllare le infezioni virali sistemiche. Ma, occasionalmente

si può riscontrare viremia asintomatica da CMV o da EBV, che può diventare problematica in corso di terapia con immunosoppressori, come durante il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Con la stessa frequenza delle infezioni virali, seppure generalmente meno problematiche, si osservano anche le infezioni fungine, come la candidiasi mucocutanea. Lo spettro infettivo dei pazienti con mutazione di *DOCK8*, oltre alle manifestazioni cutanee, include anche infezioni delle alte e basse vie respiratorie (otiti, sinusiti, mastoiditi e broncopolmoniti) da *S.aureus*, *H.influenzae* e *P.aeruginosa* e inoltre infezioni del sistema nervoso centrale da Herpes Virus e JC Virus.

	AD-HIES	AR-HIES
Tipo di ereditarietà	Autosomica dominante	Autosomica recessiva
Eczema cronico	Sì	Sì
Ascessi ricorrenti	Sì	Sì
Polmoniti ricorrenti	Sì	Sì
Pneumatocele	Sì	No
↑ Conta assoluta eosinofili	Sì	Sì, marcata
Sintomi cerebrali	No	Sì
Vasculiti	No	Sì
Mollusco contagioso	No	Sì
Complicazioni da Herpes Virus	No	Frequenti
Ricorrenti fratture patologiche	Sì	No
Scoliosi	Sì	No
Iperestensibilità articolare	Sì	No
Ritenzione dei denti primari	Sì	No
Letalità	Età adulta	Età infantile (in assenza di trapianto di cellule staminali ematopoietiche)

In tabella sono riportate le principali differenze cliniche tra AD-HIES e AR-HIES (modificata da Grimbacher et al, Immunol Rev 2005)

Le manifestazioni allergiche costituiscono le caratteristiche più tipiche della forma AR-HIES: oltre ad eczema ed elevati livelli di IgE sieriche, i

pazienti presentano gravi allergie alimentari e/o agli inalanti, asma, esofagite eosinofila, rinite allergica, anafilassi. Le manifestazioni autoimmuni possono presentarsi in forma di anemia emolitica autoimmune, ipotiroidismo e/o vasculite. Il deficit immunitario causato dalla mancanza di DOCK8 provoca inoltre un aumentato rischio di sviluppare tumori, tipicamente nelle forme indotte da virus.

Diagnosi

Nella **AD-HIES** il dato di laboratorio più significativo è la presenza di elevati livelli di IgE sieriche (> 2000 IU/mL) associata ad ipereosinofilia (eosinofili $> 700/\mu\text{L}$). Il picco di IgE sieriche generalmente supera anche di molto le 2000 IU/mL, ma tende a decrescere, talvolta quasi a normalizzarsi, con l'età e non correla con la gravità della malattia. Le IgE specifiche risultano positive per la maggior parte degli allergeni testati, tuttavia vi è scarsa concordanza con i prick test. L'emocromo solitamente è normale, sebbene possa esserci neutropenia relativa. Anche se i livelli di IgG, IgM e IgA sono il più delle volte nei limiti di norma, la risposta anticorpale specifica contro gli organismi capsulati può essere compromessa. Le sottopopolazioni linfocitarie mostrano spesso una diminuzione dei linfociti T e B di memoria. Virtualmente assenti sono i linfociti Th17.

La diagnosi di certezza, che si effettua mediante analisi genetica, si basa sul riscontro di mutazioni in eterozigosi del gene *STAT3* a cui si associa un difetto nel funzionamento della molecola da questo codificata. Anche nella **AR-HIES** si osservano ipereosinofilia, spesso più spiccata (eosinofili $>1.500/\text{ml}$) e aumento delle IgE sieriche (> 2000 UI/mL), ma essendo un'immunodeficienza combinata che coinvolge sia i linfociti T che B, si ha nel tempo una progressiva linfopenia con anomalie delle sottopopolazioni linfocitarie. La diagnosi di certezza si basa sul riscontro di mutazioni in omozigosi o in eterozigosi composta del gene

DOCK8. Lo studio in Western Blot della proteina DOCK8 nei leucociti ne dimostra l'assenza.

La **diagnosi differenziale** va eseguita principalmente con malattie allergiche come la dermatite atopica e con altre immunodeficienze in cui è presente aumento delle IgE sieriche (Sindrome di Omenn, Malattia di Netherton, Sindrome di Wiskott-Aldrich, IPEX, ecc.)

Terapia

Il principale obiettivo del trattamento di AD-HIES è la **prevenzione delle infezioni**. L'identificazione precoce di mutazioni del gene *STAT3* rende possibile l'avvio di terapie profilattiche prima dello sviluppo di complicanze. La **profilassi antibiotica**, mirata soprattutto contro *S.aureus* (es: trimetoprim/sulfametossazolo), è utile per diminuire la frequenza delle polmoniti, con l'obiettivo principale di prevenire alterazioni del parenchima polmonare (pneumatoceci, bronchiectasie). Il controllo della malattia cutanea, esacerbata ancora una volta da *S.aureus*, si avvale sia della terapia antibiotica orale che della terapia topica con antibiotici e antisettici, quali la Clorexidina o con soluzioni a base di ipoclorito oltre a trattamenti topici emollienti e cortisonici. Spesso i pazienti devono assumere antistaminici per l'intenso prurito cutaneo.

La **profilassi antifungina** è raccomandata nei pazienti che presentino infezioni croniche o ricorrenti di tipo fungino. La profilassi per le infezioni da *Aspergillus* dovrebbe essere raccomandata in quei pazienti che abbiano sviluppato pneumatocele, in quanto a maggior rischio di sviluppare aspergilloma.

Nella AR-HIES è inoltre importante associare anche la **profilassi antivirale per il rischio di infezioni da virus herpetici**.

Nel caso di infezione conclamata, la cui diagnosi è resa più difficile dalla mancanza dei segni e sintomi tipici come febbre e brividi, si raccomanda un **trattamento antimicrobico** mirato e tempestivo. Non di rado

sono necessari incisioni e drenaggi degli ascessi o interventi chirurgici per gli pneumatoceli.

La **fisioterapia respiratoria** e l'**ossigenoterapia** sono utili terapie di supporto.

La **terapia sostitutiva con immunoglobuline** può essere utile nel diminuire l'incidenza di infezioni sino-polmonari e dovrebbe essere considerata nei pazienti con infezioni polmonari ricorrenti nonostante adeguata profilassi antibiotica e in quelli con già instaurato danno del parenchima polmonare, anche se tale terapia rimane ancora controversa. La **dietoterapia** (dieta di eliminazione) è consigliata in base alla clinica o a una netta positività dei prick-test.

Il **trapianto di cellule staminali ematopoietiche** non è indicato per l'AD-HIES, mentre al momento costituisce l'unica terapia potenzialmente risolutiva per l'AR-HIES causata da mutazione di *DOCK8*, nella quale è raccomandato a causa dell'elevato tasso di mortalità associato a questa patologia. In seguito al trapianto si assiste ad un miglioramento sia del quadro cutaneo che infettivo. In alcuni pazienti si ha risoluzione delle allergie alimentari, che rimangono invece persistenti in altri.

Le **vaccinazioni** sono raccomandate secondo il normale calendario vaccinale nell'AD-HIES, mentre nell'AR-HIES l'uso di vaccini vivi attenuati (Morbilli, Parotite, Rosolia, Varicella, Rotavirus) deve essere valutato caso per caso sulla base dello stato immunologico.

Fertilità e gravidanza

Poiché la probabilità di trasmissione della malattia da parte del genitore affetto a ciascun figlio è del 50%, anche se con variabilità di espressione, la programmazione di una eventuale gravidanza di una coppia con uno dei due affetto da AD-HIES, deve essere preceduta dalla consulenza genetica. La fertilità non è compromessa se non sono presenti gravi esiti di infezioni pregresse. La presenza nella storia clinica di ascessi

addominali o degli organi dell'apparato genito-urinario possono talvolta pregiudicare la fertilità o complicare il corso della gravidanza. Negli uomini particolare attenzione deve essere posta al monitoraggio di eventuali episodi di uretriti o prostatiti, che possono complicarsi con ascessi prostatici silenti nel loro decorso.

La gravidanza delle pazienti con AD-HIES deve essere programmata e seguita da una équipe multidisciplinare di medici esperti nella sindrome da AD-HIES e da ginecologi-ostetrici della patologia della gravidanza. Nei casi in cui la gravidanza sia pianificata insieme ai curanti e seguita regolarmente durante il suo decorso, la profilassi idonea e il tempestivo controllo delle eventuali infezioni o complicanze sono solitamente efficaci permettendo un decorso regolare della gravidanza e del puerperio. Particolare attenzione deve essere posta nelle pazienti che presentino una storia di ascessi mammari, poiché nel periodo dell'allattamento la complicanza è frequente. In situazioni particolarmente complesse che richiedono l'uso di terapie antibiotiche incompatibili con l'allattamento o di lesioni particolarmente estese, deve esserne presa in considerazione l'eventuale interruzione.

Non esiste invece alcuna esperienza nei pazienti affetti da AR-HIES. Qualche dato sarà forse disponibile in futuro nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali.

Sorveglianza oncologica

Tutti i pazienti con AD-HIES e con AR-HIES necessitano di un monitoraggio periodico e sistematico per il controllo delle infezioni e dello sviluppo di eventuali neoplasie.

Lo sviluppo di malattie linfoproliferative, in particolare linfomi è stato osservato in alcuni pazienti affetti da AD-HIES. Si ipotizza che l'effetto della mutazione a carico di *STAT3* possa alterare i linfociti T, e di conseguenza i linfociti B, favorendo la degenerazione in senso linfoproliferativo. I

pazienti con AR-HIES necessitano di particolare attenzione nella sorveglianza mediante indagini molecolari atte a individuare eventuali infezioni anche indolenti da herpesvirus, citomegalovirus (CMV) ed Epstein-Barr virus (EBV) che, in associazione alle alterazioni che le mutazioni a carico di *DOCK8* causano ai linfociti, possono favorire l'insorgenza di malattie linfoproliferative.

Il controllo delle infezioni, la profilassi antibiotica, la sorveglianza mediante indagini strumentali periodiche, gli screening oncologici esistenti e il periodico controllo degli esami ematici sono adeguati a individuare precocemente l'insorgenza di eventuali complicanze oncologiche.

Prognosi

La diagnosi precoce e la profilassi delle infezioni sono i due fattori principali in grado di influenzare la prognosi di questa malattia sia nella AD-HIES che nella AR-HIES che rimane comunque più grave e quindi con prognosi peggiore.

La “pazienza” di questi pazienti nell'affrontare i numerosi problemi della malattia sin dai primi anni di vita e in particolare la dermatite con l'intenso prurito e le infezioni ripetute, spesso con lunghe ospedalizzazioni, fanno davvero venire in mente il personaggio biblico e non per niente è proverbiale la “pazienza di Giobbe”.

Molti pazienti hanno raggiunto l'età adulta (40-50 anni e oltre), spesso con una qualità di vita accettabile, aiutati anche dal loro atteggiamento positivo nell'affrontare le difficoltà.

Il segreto è quello di farsi seguire bene da chi conosce la malattia e sa prevenire le complicanze!

Registro IPInet e raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche

La Sindrome da Iper-IgE rientra nel quadro di un disegno operativo del Network Italiano delle Immunodeficienze Primitive (IPINET), che conta attualmente oltre 60 Centri aderenti, con l'obiettivo di individuare un approccio ottimale alla diagnosi e terapia, nonché alla prevenzione e gestione delle complicanze, da offrire a tutti i pazienti sul territorio nazionale.

Nel 2013 è nato il Registro italiano della Sindrome da iper-IgE che ha raccolto i dati retrospettivi e prospettici della coorte italiana di questi pazienti.

L'applicazione di questo registro di malattia ha consentito di:

- valutare la reale incidenza della AD-HIES e AR-HIES
- registrare la storia naturale e le varie complicanze della malattia
- definire i criteri diagnostici in particolare per individuare i pazienti da sottoporre alla diagnosi genetica
- applicare le raccomandazioni terapeutiche aggiornate.

Bibliografia

Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966, 1:1013-1015.

Bukcley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972, 1:59-70.

Hill HR, Quie PG: Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1974, 1:183-187.

Kirchner SG, Sivit CJ, Wright PF. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: association with osteoporosis and recurrent fractures. *Radiology* 1985, 156:362.

Santambrogio L, Nosotti M, Pavoni G, et al. Pneumatocele complicated by fungal lung abscess in Job's syndrome. Successful lobectomy with the aid of videothoracoscopy. *Scand Cardiovasc J* 1997, 31:177-179.

Borges WG, Hensley T, Carey JC, et al. The face of Job. *J Pediatr* 1998, 133:303-305.

Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999, 340:692-702.

O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B, Facchetti F, et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000, 89:177-185.

Angelini L, Pietrogrande MC, Dellepiane MR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a child with hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome and review of the literature. *Neuropediatrics* 2001, 32:250-255.

Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004, 144:93-99.

Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007, 448:1058-1062.

Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005, 203:244-250.

Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007, 357:1608-1619.

Woellner C, Schäffer AA, Puck JM, et al. The hyper IgE syndrome and mutations in TYK2. *Immunity* 2007, 26(5):535.

Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008, 28:277-291.

Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:1289-1302.

Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 2009, 21:487-492.

Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:611-617.

Tamassia N, Castellucci M, Rossato M, et al. Uncovering an IL-10-dependent NF-kappaB recruitment to the IL-1ra promoter that is impaired in STAT3 functionally defective patients. *FASEB J* 2010, 24:1365-1375.

Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:424-432.

Giacomelli M, Tamassia N, Moratto D, et al. SH2-domain mutations in STAT3 in hyper-IgE syndrome patients result in impairment of IL-10 function. *Eur J Immunol* 2011, 41:3075-3084.

Gatz SA, Benninghoff U, Schütz C, et al. Curative treatment of autosomal-recessive hyper-IgE syndrome by hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow Transplant* 2011, 46: 552-556.

Barlogis V, Galambrun C, Chambost H, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for DOCK8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*

2011, 128:420-422.

Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, et al. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012, 14:228.

Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci* 2012, 1250:25-32.

Minegishi Y, Saito M. Cutaneous manifestations of Hyper IgE syndrome. *Allergol Int* 2012, 61:191-196.

Carrabba M, Badolato R, Dellepiane RM, Pignata C, Dell'Era L, Baselli LA, Specchia F, Cossu F, Soresina A, Dotta L, Consolini R, Finocchi A, Cancrini C, Fabio G, Pietrogrande MC, IPINET Investigators Group. IPINET Registry: the longitudinal follow up of the AD-HIES patients' cohort. Oral communication presented at the 18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2018), Lisbon, Portugal, 24-27 October 2018.

Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019, 39:49-61.

Lorenzini T, Giacomelli M, Scomodon O, Cortesi M, Rivellini V, Dotta L, Soresina A, Dellepiane RM, Carrabba M, Cossu F, Cancrini C, Specchia F, Giardino G, Pignata C, Plebani A, Pietrogrande MC, and Badolato R, IPINET (Italian Network for Primary Immunodeficiencies). Autosomal-dominant hyper-IgE syndrome is associated with appearance of infections early in life and/or neonatal rash: Evidence from the Italian cohort of 61 patients with elevated IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019, Feb 20 [Epub ahead of print].

Chi siamo

Aip O.d.V. 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 di Volontariato (O.d.V.), iscritta nel Registro Generale della Regione Lombardia. AIP O.d.V. 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.

AIP O.d.V. supporta la rete IPINET (Italian Primary Immunodeficiencies Network) che ha lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le immunodeficienze primitive da applicare sul territorio nazionale.

AIP O.d.V. 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 caso 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 Senior

Coordinatore: Prof. Alessandro Plebani (Brescia)

Prof. Agostini Carlo (Padova)

Prof. Aiuti Alessandro (Milano)

Prof.ssa Azzari Chiara (Firenze)

Prof. Badolato Raffaele (Brescia)

Prof.ssa Cancrini Caterina (Roma)

Prof.ssa Chessa Luciana (Roma)

Prof.ssa Duse Marzia (Roma)

Prof. Lunardi Claudio (Verona)

Prof. Martino Silvana (Torino)

Prof. Martire Baldo (Bari)

Prof. Matucci Andrea (Firenze)

Prof. Notarangelo Luigi (USA)

Prof.ssa Pietrogrande M. Cristina (Milano)

Prof.ssa Quinti Isabella (Roma)

Prof.ssa Russo Giovanna (Catania)

Prof.ssa Soresina Annarosa (Brescia)

Prof. Spadaro Giuseppe (Napoli)

Contatti

Sede Legale: c/o Cattedra di Clinica Pediatrica

Università degli Studi di Brescia;

Piazzale Spedali Civili, 1; 25123 Brescia (BS)

Segreteria: c/o Casa delle Associazioni,

Via Giovanni Cimabue, 16; 25134 Brescia (BS).

Tel.: 39 3510269978

e-mail: info@aip-it.org

website: www.aip-it.org

Per adesioni e donazioni

- Online Paypal dell'Associazione - conto Pay Pal dell'Associazione con carta di credito o prepagata l'indirizzo email info@aip-it.org
- c/c Postale: n. 11643251 intestato a: Associazione per le Immunodeficienze PrIMITIVE-O.d.V.
- c/c Bancario B.C.C. di Busto Garolfo e Buguggiate; Fil. di Busto Garolfo (MI); Via Manzoni 50. Iban IT44E0840432690000000028751

Dona il tuo 5X1000 ad AIP O.d.V. C.F. 98042750178



SEDE LEGALE

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

SEGRETERIA

c/o Casa delle Associazioni,
Via Giovanni Cimabue, 16; 25134 Brescia (BS)

e-mail: info@aip-it.org

www.aip-it.org