

## Progetti innovativi per le malattie rare

### ***Infezioni opportunistiche dell'adulto come eventi 'sentinella' per la diagnosi di difetti congeniti od acquisiti dell'immunità (protocollo di studio ADOPRI)***

*Prof.ssa Paola Parronchi<sup>1</sup>, Prof. Francesco Liotta<sup>1</sup>, Prof. Francesco Annunziato<sup>2</sup>, Dr. Boaz Palterer<sup>2</sup>, Dr. Alessio Mazzoni<sup>2</sup>, Prof. Alessandro Bartoloni<sup>3</sup>, Dr. Filippo Bartalesi<sup>3</sup>, Dr. Filippo Lagi<sup>3</sup>, Dr.ssa Jessica Mencarini<sup>3</sup>, Prof. Lorenzo Zammarchi<sup>4</sup>, Prof. Gian Maria Rossolini<sup>5</sup>, Dr.ssa Annamaria Bartolesi<sup>5</sup>, Dr. Tommaso Gianì<sup>5</sup>, Dr.ssa Eleonora Riccobono<sup>5</sup>, Prof.ssa Sara Tomassetti<sup>6</sup>, Dr. Massimo di Pietro<sup>7</sup>, Dr. Andrea Matucci<sup>8</sup>, Dr.ssa Alessandra Vultaggio<sup>8</sup>, Dr. Emanuele Vivarelli<sup>8</sup>*

*1 SOD Immunologia e Terapie Cellulari, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi*

*2 Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi*

*3 SOD Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi*

*4 CRR Malattie Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi*

*5 Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi*

*6 SOD Pneumologia Interventistica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi*

*7 Malattie Infettive, Azienda USL Toscana Centro*

*8 SOD Immunoallergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi*

#### **Abstract**

I difetti congeniti dell'immunità (Inborn Errors of Immunity, IEI) sono una famiglia eterogenea di malattie rare, che contiene oltre 430 entità (classificazione IUIS 2019) e che include le immunodeficienze primitive, le malattie auto-infiammatorie e le sindromi da immuno-disregolazione. Le infezioni ricorrenti e da patogeni opportunisti sono il più frequente campanello di allarme per l'identificazione di stati di immunodeficienza.

Il concetto di "infezioni sentinella" è quello di patologie determinate o da germi opportunisti o con caratteristiche e localizzazione atipiche che sono di per sé un criterio sufficiente per sospettare uno stato di immunodeficienza. È sempre più frequente che una immunodeficienza venga identificata in soggetti adulti sia per la grande variabilità genotipo-fenotipo che per la diversa penetranza dei difetti genici che per tardiva considerazione in ambito specialistico [1].

Solo l'approccio multidisciplinare consente di inquadrare opportunamente soggetti adulti con infezioni opportunistiche nell'ambito dei rari deficit funzionali del sistema immunitario.

#### **Background scientifico**

Lo spettro delle infezioni da opportunisti causate da difetti dei linfociti T CD4+ è ben nota a causa della forma secondaria ad AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita). Tuttavia, nell'ambito delle forme primitive, anche i pazienti con immunodeficienza combinata (CID) o linfocitopenia CD4+ idiopatica (ICL) presentano un ampio spettro di infezioni da patogeni opportunisti, in particolare verrucosi disseminate, infezioni fungine, da micobatteri, criptococco, *Pneumocystis*, *Nocardia*, etc.

Nei difetti primitivi dei fagociti, come nella malattia granulomatosa cronica (Chronic granulomatous disease, CGD), si verificano infezioni da patogeni atipici, in particolar modo da patogeni intracellulari e catalasi-positivi. Tra i patogeni più frequentemente descritti troviamo *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *Listeria sp.*, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia*, *Aspergillus sp.*, *Candida sp.*[2]



Difetti di vie specifiche dell'immunità possono generare quadri clinici di suscettibilità limitata a specifici patogeni. Ad esempio, i difetti dall'asse IL-12/IFN- $\gamma$  causano la predisposizione ad infezioni da micobatteri non-tubercolari (NTM) e *Salmonella sp.* [3].

Anche le *Nocardia sp.*, bacilli gram-positivi ubiquitari, possono causare infezioni invasive in pazienti immunocompromessi, inclusi pazienti con difetti dei T CD4+, dei fagociti e dell'asse IL-12/IFN- $\gamma$  [4].

La leishmaniosi è una zoonosi causata da protozoi del genere *Leishmania* trasmessi attraverso punture di insetti dei generi *Phlebotomus* (nel Vecchio Mondo) e *Lutzomyia* (nel Nuovo Mondo) endemica in circa 90 paesi inclusa l'Italia. Essa può causare tre principali forme cliniche: leishmaniosi viscerale, cutanea e mucocutanea. Le forme più gravi e ricorrenti prediligono pazienti immunodepressi, in particolare i pazienti linfopenici e con difetti della risposta immunitaria di tipo Th1 [5,6].

Il progresso nel campo delle immunodeficienze sta sistematicamente erodendo la quota di pazienti apparentemente immunocompetenti ma che presentano infezioni da opportunisti. Questo è dovuto sia all'identificazione di nuovi meccanismi patogenetici (e.g. autoanticorpi anti-citochine) che di difetti genetici con penetranza incompleta che rendono ragione della presentazione clinica in soggetti adulti.

### **Obiettivi**

- i) Individuare i fattori di suscettibilità in soggetti con infezioni 'sentinella' senza noti fattori di immunodepressione;
- ii) descrivere la prevalenza e l'epidemiologia di pazienti con infezioni 'sentinella' senza noti fattori di immunodepressione;
- iii) creare iter assistenziali dedicati e personalizzati per pazienti con infezioni 'sentinella' senza noti fattori di immunodepressione.

### **Risultati attesi**

La collaborazione tra specialisti ha già consentito di porre diagnosi di PID su base genetica o acquisita in diversi pazienti adulti che si sono presentati con una delle sopracitate infezioni sentinella. Eventuali ulteriori pazienti con sospetta immunodeficienza identificati sulla base delle caratteristiche cliniche particolari potranno quindi essere indirizzati verso percorsi diagnostici e terapeutici basati sulle evidenze attualmente disponibili per una medicina di precisione.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Area Vasta Centro (codice protocollo 20119).

### **Riferimenti bibliografici**

- [1] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020;40:66–81. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>.
- [2] Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2013;27:89–99. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.11.002>.
- [3] Rosain J, Kong X-F, Martinez-Barricarte R, Oleaga-Quintas C, Ramirez-Alejo N, Markle J, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014–2018 update. *Immunol Cell Biol* 2019;97:360–7. <https://doi.org/10.1111/imcb.12210>.
- [4] Martínez-Barricarte R. Isolated Nocardiosis, an Unrecognized Primary Immunodeficiency? *Front Immunol* 2020;11:590239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590239>.



[5] Parvaneh N, Barlogis V, Alborzi A, Deswarte C, Boisson-Dupuis S, Migaud M, et al. Visceral leishmaniasis in two patients with IL-12p40 and IL-12R $\beta$ 1 deficiencies. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64. <https://doi.org/10.1002/psc.26362>.

[6] Gonzalez-Granado LI, Dominguez-Pinilla N, Gallego-Bustos F, Ruiz-Contreras J, Allende LM. Visceral Leishmaniasis May Unmask X-linked Hyper-IgM Syndrome. *J Clin Immunol* 2016;36:363–5. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0270-9>.