
Convegno

LE IMMUNODEFICIENZE.

Implicazioni diagnostico-cliniche, comunicativo-relazionali e gestione assistenziale

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 24 novembre 2010

Anna Colucci¹, Giuseppe Luzi², Anna Maria Luzi¹ e Giovanni Rezza¹
¹Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS
²Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma

RIASSUNTO - Le Immunodeficienze (ID) sono considerate un problema di salute in tutto il mondo. Il rapido progresso della ricerca scientifica in questo campo ha ampliato il divario tra le cure mediche avanzate e la mancanza di diagnosi appropriate e trattamenti tempestivi su tali condizioni. Il Convegno "Le immunodeficienze. Implicazioni diagnostico-cliniche, comunicativo-relazionali e gestione assistenziale", svoltosi presso l'Istituto Superiore di Sanità, ha focalizzato l'attenzione sui punti critici della diagnosi e dell'assistenza, includendo varie tematiche significative riguardanti gli aspetti comunicativo-relazionali tra la persona malata e l'operatore sanitario. Particolare attenzione è stata rivolta alla necessità di un'efficace rete tra professionisti del settore per la diagnosi e la cura delle persone con immunodeficienza.

Parole chiave: immunodeficienze; diagnosi; gestione clinica; comunicazione

SUMMARY (*Immunodeficiencies. Diagnosis, communication, health care*) - Immunodeficiency diseases (ID) are recognised as a worldwide health problem. The rapid progress of research in this field has widened the gap between cutting-edge medical care and the lack of appropriate diagnosis and timely treatment of these conditions. The Conference held at Italian Institute of Health on "Immunodeficiencies. Diagnosis, communications, health care" focused on the critical points of diagnosis and assistance, including the various aspects about the sensitive issues arising from patient-health care relationship and communication. A particular analysis has been stressed regarding the necessity of an effective professional network aiming at diagnosis and care of immune deficiency patients.

Key words: immunodeficiency; diagnosis; clinical management; communication

anna.colucci@iss.it

La risposta immunitaria è il risultato di un processo evolutivo che consente al nostro organismo l'interazione con l'ambiente esterno e la stabilità del proprio equilibrio omeostatico. Nella seconda metà del XX secolo gli studi sulla conoscenza del sistema immunitario hanno consentito di comprendere la patogenesi di numerose malattie; inoltre, l'adozione di opportune biotecnologie ha migliorato le nostre possibilità di diagnosi e terapia. La struttura del sistema immunitario e le sue funzioni costituiscono un insieme integrato composto da cellule e molecole. Nella specie umana si distinguono una risposta innata e una adattativa. La risposta specifica (immunità adattativa) si esprime solo nei vertebrati ed è basata su cellule linfocitarie T e B, che possiedono sulla loro membrana recettori in grado di riconoscere varie molecole (antigeni) presenti sugli agenti patogeni e nell'ambiente. L'interazione tra immunità innata e adattativa consente la sorveglianza con finalità di difesa, mentre un sofisticato sistema di

controllo permette la tolleranza verso molecole self. Le immunodeficienze (ID) si possono distinguere in primitive (IDP) e secondarie (IDS) (1).

Le IDP rappresentano un argomento di grande rilievo biologico: "esperimenti della natura", in grado di informarci sulle caratteristiche della risposta immunitaria nell'individuo sano e in corso di varie malattie. Le IDS costituiscono un capitolo altrettanto complesso. Esse non vengono causate, almeno in prima approssimazione, da intrinseche anomalie nello sviluppo e/o nelle funzioni delle varie popolazioni cellulari coinvolte (linfociti, neutrofilo, macrofagi, ecc.), ma sono conseguenti a cause che modificano in modo reversibile o irreversibile la capacità di espletare una risposta immunitaria efficace. Un modello paradigmatico delle IDS è dato dall'HIV; altri numerosi esempi riguardano gli stati secondari a malnutrizione, trattamento con immunosoppressori, sindromi proteino-disperdenti, stati ipercatabolici.

Con l'auspicio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, un comitato di esperti (Primary Immunodeficiency Expert Committee dell'International Union of Immunological Societies) ha classificato le IDP in base al compartimento cellulare maggiormente colpito:

- difetti combinati dei linfociti T e B;
- difetti prevalentemente localizzati nel compartimento della risposta umorale;
- immunodeficienza associata a sindromi;
- difetti congeniti dei fagociti (numero, funzione o entrambe);
- difetti del complemento;
- difetti dell'immunità innata.

In merito alle IDS si rileva che varie cause possono interferire sulla risposta del sistema immunitario inducendo una condizione di immunodeficienza. Nella pratica medica si tratta di un capitolo in espansione e solo in parte adeguatamente gestito a livello clinico. Le condizioni correlate alle IDS includono: uso di farmaci immunosoppressivi, steroidi ad alte dosi con trattamento prolungato, traumi, chirurgia/anestesia, infezioni recidivanti, l'infezione da HIV e le malattie a essa correlate. Tra le cause di maggior rilievo epidemiologico compare lo stato di malnutrizione con deficit di proteine e micronutrienti.

L'iter diagnostico delle ID dovrebbe, pertanto, considerarsi come un *work in progress*, nel quale oltre ai dati acquisiti vi sia anche una rapida capacità di adattamento delle conoscenze in relazione alla costante evoluzione delle procedure diagnostiche. Ai nostri giorni, uno schema completo può essere così definito:

- **immunodeficienze congenite** (forme primitive geneticamente definite, forme primitive non definite);
- **immunodeficienze secondarie** (Sindrome da Immunodeficienza Acquisita - malattia da HIV, da farmaci, patologie varie, malnutrizione, dismetabolismo, ecc.);
- **immunodeficienze dell'età adulta** (difetti congeniti a espressione tardiva, varianti *late onset* come l'Immunodeficienza Comune Variabile, difetti genetici di nuova identificazione, senescenza).

Il Convegno

Questi temi sono stati oggetto di confronto e discussione scientifica nell'ambito del Convegno "Le Immunodeficienze. Implicazioni diagnostico-cliniche,

comunicativo-relazionali e gestione assistenziale", organizzato, il 24 novembre 2010, dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con la Facoltà di Medicina e Psicologia (già Seconda Facoltà di Medicina e Chirurgia) della Sapienza Università di Roma.

Gli esperti, che hanno partecipato all'evento, hanno portato nelle loro relazioni scientifiche tematiche inerenti le implicazioni diagnostico-cliniche nelle immunodeficienze primitive e secondarie (Agata Polizzi e Domenica Taruscio, Roberto Paganelli, Maurizio Pietrogrande), le implicazioni farmacologiche e assistenziali (Giuseppe Luzi, Izabella Bartosiewicz e Bruno Laganà, Roberta Di Rosa, Simonetta Salemi) e quelle comunicativo-relazionali (Anna Maria Luzi e Anna Colucci, Mirella Taranto).

L'inquadramento delle IDP nell'ambito delle malattie rare è stato trattato da Agata Polizzi, Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, diretto da Domenica Taruscio. Si è evidenziato, in particolare, come il tema delle malattie rare, a causa della loro complessità, richieda una specifica competenza clinica e un'estrema specificità diagnostica. È necessario, quindi, che le diverse figure professionali coinvolte nella gestione di queste patologie siano in grado di dare alla persona malata l'assistenza appropriata, applicando i protocolli diagnostico-terapeutici più idonei ed erogando in modo efficiente, presso i Presidi identificati dal DM 279/2001 presenti sul territorio nazionale, prestazioni tempestive e di provata efficacia (2).

La finalità, in un'ottica di sanità pubblica, è quella di garantire una diagnosi precoce e una gestione efficace della persona con immunodeficienze primarie. Appare, inoltre, necessario promuovere un'interazione tra i diversi livelli di assistenza e un'integrazione interregionale delle reti assistenziali con la formazione di collaborazioni tra Presidi di alta specializzazione, dove è possibile effettuare la diagnosi clinica e di laboratorio, e gli altri Presidi sanitari identificati e inclusi nella rete nazionale.

Roberto Paganelli, Università degli Studi di Chieti, ha sottolineato l'eterogeneità dei quadri di presentazione e delle complicanze a seguito della quale i pazienti spesso sono diagnosticati in tempi diversi da vari specialisti e con problematiche differenti apparentemente non correlate tra loro. L'attenzione va posta, quindi, sul rapporto tra deficit e sintomi presentati e sulla relazione, con eventuali trattamenti farmacologici, tra infezioni e manifestazioni di ipersensibilità o infiammatorie. ▶



Maurizio Pietrogrande, Università degli Studi di Milano, ha sviluppato i temi dell'assistenza sul territorio mettendo in evidenza che se da un punto di vista scientifico una strategia vincente può essere quella dei centri di riferimento, anche supportati dalla normativa sulle malattie rare, da un punto di vista assistenziale, soprattutto per malattie rare come le IDP, si deve giungere a una rete integrata che garantisca ampia diffusione di competenze assistenziali e gestionali con coordinamento centrale, anche sfruttando le nuove tecnologie informatiche.

Giuseppe Luzi, Sapienza Università di Roma, che insieme a Giovanni Rezza dell'ISS ha coordinato i lavori del Convegno, ha riassunto gli aspetti biologici delle ID e ha evidenziato come gli sviluppi delle conoscenze nel contesto delle IDP abbiano contribuito a migliorare sia la fase diagnostica sia quella assistenziale. In particolare, l'attenzione è stata data soprattutto alle forme secondarie e ad alcune delle forme di IDP di più frequente riscontro clinico (deficit anticorpali).

Elizabeta Bartosiewicz, collaboratrice di Bruno Laganà, Sapienza Università di Roma, ha riportato l'attenzione sulla terapia con i farmaci biologici, al centro di un ampio interesse pubblico per il suo elevato costo e per la sua efficacia. Si tratta di anticorpi e recettori, ottenuti tramite l'ingegneria genetica, in grado di contrastare l'azione delle citochine pro-infiammatorie, mimando gli effetti dei naturali meccanismi di regolazione cellulare. I farmaci biologici si sono dimostrati efficaci in diverse patologie autoimmuni come: artrite reumatoide, spondiloartriti, psoriasi, morbo di Crohn e vasculiti, sia nelle forme moderate sia in quelle severe non rispondenti alle terapie convenzionali. Tali farmaci consentono, oggi, alle persone con patologie autoimmuni una migliore qualità di vita oltre che una maggiore

prospettiva di vita. Gli eventi avversi più comunemente riscontrati, quali reazioni locali nel sito di iniezione e sintomi costituzionali, sono lievi e limitati nel tempo. Di gran lunga più temute sono, invece, le complicanze infettive, riguardanti soprattutto l'infezione del tratto respiratorio superiore, le infezioni opportunistiche e la riattivazione della tubercolosi, che possono avere gravi conseguenze per il paziente e influire sulla terapia.

In merito all'uso delle immunoglobuline per via endovenosa, al ruolo nelle immunodeficienze e nella disregolazione immunitaria, Roberta Di Rosa, Sapienza Università di Roma, e Simonetta Salemi, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma, hanno trattato rispettivamente la gestione della sepsi e la programmazione delle Linee guida per l'uso delle immunoglobuline per via endovenosa (Intravenous IgG, IVIG). Aspetti importanti in quanto fondati su essenziali punti clinici, sul ruolo dell'impiego *off-label* e sui costi di gestione. Roberta Di Rosa ha descritto la sepsi quale entità clinica frequente, le cui manifestazioni sono il prodotto di complesse interazioni tra microorganismo e risposta immunitaria, infiammatoria e coagulativa dell'ospite. L'indicazione all'impiego delle IVIG ad alte dosi nella terapia della sepsi rimane comunque controversa: in letteratura sono riportate diverse meta-analisi che presentano limitazioni costituite principalmente dall'inclusione di trial datati, precedenti ai più recenti sviluppi terapeutici. Uno specifico ambito di utilizzazione delle IVIG sembrano essere i casi di Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) e di Fascite Necrotizzante (NF), gravi infezioni invasive da Streptococchi di gruppo A (GAS), con mortalità compresa tra il 30% e l'80%. Un recente studio, condotto in 19 centri di terapia intensiva europei, ha evidenziato nel gruppo trattato con IVIG una mortalità ridotta al 10% *vs* 36% nei controlli.

Simonetta Salemi ha rilevato come dal 1992 a oggi si sia assistito a un aumento del consumo delle IVIG con un trend del 15% annuo e con una crescita mondiale della domanda da 7,4 t a 55 t l'anno. Il numero crescente di patologie nelle quali le IVIG vengono utilizzate per la loro attività immunomodulante, associato ai potenziali rischi a esse connessi, agli elevati costi e alla possibile carenza, suscitano un'importante necessità di Linee guida basate sulle evidenze. La notevole eterogeneità delle condizioni cliniche nelle quali le IVIG vengono utilizzate *off-label*, la rarità di alcune patologie e la mancanza di studi clinici controllati randomizzati si riflettono nelle diverse interpretazioni che le varie orga-

nizzazioni hanno fornito delle "evidenze" per l'utilizzo *off-label* delle IVIG. Sono, pertanto, necessari ulteriori studi per limitare l'utilizzo inappropriato delle IVIG e garantire un uso corretto nei malati, per i quali hanno un vero significato salvavita.

Anna Maria Luzi e Anna Colucci, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (ISS), diretto da Giovanni Rezza, hanno posto l'attenzione sugli aspetti comunicativo-relazionali che sottendono una malattia causata da deficit dell'immunità umorale e/o dell'immunità cellulare. In tale ambito, la formulazione del sospetto diagnostico, la comunicazione della diagnosi, la costruzione di un piano terapeutico, la gestione di situazioni di crisi, l'accettazione e l'adattamento funzionale alla patologia rappresentano solo alcuni aspetti con i quali la persona malata, i suoi familiari e l'operatore sanitario devono confrontarsi all'interno di una relazione professionale. Attivare una relazione d'aiuto efficace consente, inoltre, all'operatore sanitario di poter tener conto anche dei valori e della concezione di salute e di malattia della persona, favorendo il miglioramento delle capacità di autodeterminazione di ciascun individuo. In questo contesto clinico, risulta necessario che i professionisti coinvolti, opportunamente formati e aggiornati, siano in grado di integrare le competenze tecnico-scientifiche specifiche del ruolo svolto, con quelle comunicativo-relazionali, essenziali per attivare processi di diagnosi e cura centrati sulle esigenze di ogni singola persona in quel determinato momento del suo ciclo vitale (3, 4).

Mirella Taranto, direttore dell'Ufficio Stampa dell'ISS, ha evidenziato come l'interesse mostrato dai mezzi di comunicazione di massa per le immunodeficienze nasca alla fine degli anni '80 del XX secolo, quando sulla scena mondiale compare l'AIDS e prosegue per molti anni con curve d'attenzione più o meno legate a diversi fattori collegati soprattutto ai meccanismi con i quali si costruisce la notizia. L'universo globale delle patologie legate all'immunodeficienza rimane, tuttavia, ancora oggi nell'ombra. Una riflessione sulla fisiologia dell'informazione e sul suo funzionamento mostra come anche la malattia faccia notizia attraverso un vero e proprio mercato con le sue regole e come queste regole non rispecchino sempre e necessariamente esigenze scientifiche. Quali sono queste regole? Cosa separa il mondo scientifico da quello della comunicazione, cosa invece li unisce e quali sono le difficoltà,

comprese quelle etiche, quando si fa comunicazione istituzionale? Partendo da questi interrogativi è stata posta l'attenzione sulla diversità dei molteplici mezzi di comunicazione per comprendere anche la differenza dei livelli comunicativi e dei diversi accessi alle notizie in base alla specifica natura dei mezzi e alle metodologie utilizzate per trasmettere il sapere scientifico.

Conclusioni

Il costo delle immunodeficienze, a tutt'oggi, risulta essere alto in termini di qualità di vita per coloro i quali, direttamente o indirettamente, ne sono coinvolti, nonché delle risorse economiche, gestionali e mediche dedicate. Resta, pertanto, critica la necessità di fornire una continua informazione sull'argomento, sia attraverso i consueti canali disponibili, sia diffondendo meglio la conoscenza dei centri diagnostico-clinici che si occupano di immunodeficienze.

La finalità della giornata di studio è stata quella di contribuire all'identificazione di elementi utili per la costituzione e l'implementazione di una rete assistenziale efficace e con un adeguato controllo della spesa pubblica nel territorio, proprio integrando le diverse competenze a tutto campo, sia nell'ambito delle IDP, sia nel contesto ancora più ampio delle IDS. Il Convegno ha, quindi, rappresentato un evento scientifico non limitato a definire unicamente gli aspetti diagnostici e terapeutici delle IDP come malattie rare, ma ha consentito di estendere il dibattito evidenziando i nodi cruciali a livello biologico-clinico, comunicativo-relazionale e organizzativo-assistenziale. ■

Riferimenti bibliografici

1. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2009. *Allergy Clin Immunol* 2010;3:563-8.
2. Italia. Decreto Ministeriale - Ministero della Sanità - 18 maggio 2001, n. 279 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124", *Gazzetta Ufficiale* n. 160, 12 luglio 2001, Supplemento Ordinario n.180/L.
3. De Mei B, Luzi AM, Gallo P. Proposta di un percorso formativo sul counselling integrato. *Ann Ist Super Sanità* 1998; 34(4):529-39.
4. Frati A, Luzi AM, Colucci A. Communication for health promotion: history and identification of effective methods. *Ann Ist Super Sanità* 2010;46(4):422-6.