



GRUPPO DI LAVORO IMMUNODEFICIENZE
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA ED ONCOLOGIA PEDIATRICA

HYPER-IGE SYNDROME
RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

Versione definitiva:
Giugno 2013

**Coordinatore del Gruppo di Lavoro
Immunodeficienze:**

M.C. Pietrogrande (MI)

Comitato scientifico:

A. Aiuti (MI)
C. Azzari (FI)
R.M. Dellepiane (MI)
M. Duse (Roma)
M. Giacomelli (BS)
S. Martino (TO)
B. Martire (BA)
V. Moschese (Roma)
A. Pession (BO)
C. Pignata (NA)
A. Plebani (BS)
F. Porta (BS)
I. Quinti (Roma)
P. Rossi (Roma)
A. Soresina (BS)
G. Spadaro (NA)
A.G. Ugazio (Roma)

Responsabile:

R. Badolato (BS)
M.C. Pietrogrande (MI)

Redazione del documento:

R. Badolato (BS)
M.C. Pietrogrande (MI)

Data Review Committee:

A. Pession (BO)
R. Rondelli (BO)
A. Soresina (BS)

**Raccolta-Gestione-Analisi
Statistica dei dati:**

Centro Operativo AIEOP
Oncologia ed Ematologia Pediatrica
“Lalla Seràgnoli” Pad.13
Policlinico S.Orsola-Malpighi
Via Massarenti 11
40138 Bologna

INDICE

INTRODUZIONE E OBIETTIVI **pag. 4**

- **Caratteristiche cliniche**
 - **AD- HIES**
 - **AR-HIES**

- **Genetica e fisiopatologia**
- **Terapia**

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO **pag. 13**

- **Criteri di inclusione**
- **Indagini da eseguire**
 - **alla diagnosi**
 - **durante il follow-up**

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE **pag. 17**

PREVENZIONE **pag. 21**

BIBLIOGRAFIA **pag. 22**

OBIETTIVI

Le Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per la Hyper IgE Syndrome (HIES) o Sindrome da/con Iper IgE proseguono con la strategia del Gruppo di lavoro Immunodeficienze dell'AIEOP-IPINET ampliando la stesura di raccomandazioni condivise a un'altra Immunodeficienza sindromica, conosciuta da molti anni dal punto di vista clinico, ma della quale solo recentemente sono state evidenziate le mutazioni geniche responsabili della malattia. Proprio con la scoperta dei geni implicati è stato possibile evidenziare la forma autosomica dominante (AD-HIES) e la forma autosomica recessiva (AR-HIES) e finalmente fornire una patogenesi alle pleomorfe manifestazioni cliniche e capire la diversità fenotipica dei pazienti con AD-HIES e AR-HIES.

La registrazione, da parte dei Centri sparsi su tutto il territorio nazionale, dei dati clinici, di laboratorio, strumentali dei pazienti affetti da HIES porterà alla migliore conoscenza di queste malattie, soprattutto nell'ottica di applicare la migliore strategia terapeutica.

Sulla base di queste premesse gli obiettivi fondamentali di queste Raccomandazioni sono:

- Definire i criteri diagnostici per la AD-HIES e la AR-HIES
- Valutare la reale incidenza delle due forme
- Definire e applicare le raccomandazioni terapeutiche aggiornate
- Registrare la storia naturale e le eventuali complicanze della malattia
- Ottimizzare i criteri di diagnosi differenziale tra HIES, patologia allergica e altre immunodeficienze con IgE elevate per selezionare i pazienti da sottoporre alla diagnosi genetica

La prima parte (Introduzione) è dedicata a una revisione dei principali dati della letteratura in modo da evidenziare l'evoluzione delle conoscenze relative a questa sindrome. Vengono quindi descritte le caratteristiche cliniche e le basi fisiopatologiche e genetiche della forma AD-HIES e AR-HIES. Infine vengono presentate le opzioni terapeutiche disponibili con i relativi livelli di efficacia, quando misurabili.

Nella seconda parte (Protocollo Diagnostico) vengono fornite le indicazioni per i criteri di inclusione e per gli accertamenti da eseguire al momento della diagnosi e durante il follow-up.

Nella terza parte (Raccomandazioni Terapeutiche) vengono illustrate le linee guida per una gestione assistenziale multidisciplinare dei pazienti.

Nella quarta parte (Prevenzione) vengono trattate le problematiche relative al rischio genetico nelle due diverse forme.

INTRODUZIONE

La Hyper IgE Syndrome (HIES) o Sindrome da o con Iper-IgE comprende un gruppo di immunodeficienze sindromiche con prevalenza da 1 a 9 su 100000 ad esordio precoce nei primi mesi di vita, caratterizzata da livelli sierici di IgE molto elevati (>2000 IU/ml), dermatite cronica pruriginosa e infezioni recidivanti superficiali e profonde della cute e dei polmoni da germi piogeni (soprattutto da S.Aureus) con rischio di ascessualizzazione.

Fu descritta per la prima volta nel 1966 da Davis il quale riportò i casi di due bambine di 6 e 9 anni dai capelli rossi e dalla carnagione chiara affette da una malattia cronica manifestatasi, fin dai primi mesi di vita, con eczema grave notevolmente pruriginoso e ascessi freddi recidivanti sostenuti da S.Aureus. 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 tale malattia con il nome di Sindrome di Giobbe, poiché le gravi sofferenze fisiche e le lesioni cutanee caratteristiche dei pazienti affetti ricordavano quelle del personaggio biblico.

La sindrome fu ulteriormente definita e chiarita nel 1972 in un articolo da Rebecca H. Buckley et al. che notarono un simile quadro sintomatologico in due ragazzi con severa dermatite, facies caratteristica ed elevati livelli di IgE: da qui seguì la denominazione di “sindrome di Buckley” che risultò poi essere sovrapponibile alla “sindrome di Giobbe”.

Nel 1974 su proposta di Hill fu definitivamente accettato per questa Sindrome il termine di Hyper IgE Recurrent Infection Syndrome (HIES).

A partire dal 1975 con Van Scoy, che descrisse il caso di una giovane madre e della figlia entrambe con infezioni batteriche ricorrenti e candidiasi muco-cutanea cronica, si ipotizzò per la prima volta che la HIES potesse essere una malattia a trasmissione genetica. In seguito molti Autori come Blum, Jacobs, Buckley e Becker, Donabedian e Gallin descrissero casi familiari. Nel 1999 Grimbacher conducendo uno studio su 30 pazienti affetti da HIES e 70 loro familiari suggerì l'ipotesi di un'ereditarietà autosomica dominante. Il gene responsabile della malattia venne identificato nel 2007 da Menegishi: l'Autore descrisse infatti la presenza di mutazioni de novo in 8 di 15 pazienti valutati per HIES e trovò 5 mutazioni diverse localizzate nel dominio del gene per il segnale umano di trasduzione e attivazione della trascrizione 3 (STAT3= Signal Transducers and Activators of Transcription) nel cromosoma 17. Tale scoperta fu supportata anche da un lavoro di Holland et al. che descrissero mutazioni missense e delezioni di singoli codoni di STAT3 in 50 casi di HIES familiare e sporadica.

Successivamente Woellner et al e poco dopo Engelhard et al. hanno riportato in pazienti con AR-HIES mutazioni del gene DOCK8 come principale causa della AR-HIES. Nel 2006 era stato descritto da Minegishi et al un paziente nato da genitori consanguinei che mostrava le caratteristiche cliniche della HIES che presentava una mutazione omozigote del gene TYK2 codificante per una tirosina chinasi associata a recettori per citochine.

Esistono pertanto almeno due forme di HIES: la prima, più frequente, caratterizzata da trasmissione autosomica dominante o da mutazione “de novo” del gene STAT3 e la seconda, più rara (prevalenza <1/1000000) e generalmente più severa, legata ad una trasmissione autosomica recessiva che vede nella maggior parte dei casi implicato il gene DOCK8 e solo raramente il gene TYK2.

CARATTERISTICHE CLINICHE

AD-HIES

La AD-HIES è caratterizzata fondamentalmente da dermatite cronica e infezioni recidivanti, ma trattandosi di una sindrome multi sistemica interessa molti organi ed apparati con espressività e gravità della malattia molto diverse nei singoli casi.

- Manifestazioni cutanee:

La prima manifestazione a livello cutaneo può essere un “rash neonatale” a partenza dal volto e dallo scalpo di tipo papuloso e successivamente pustolo-crostoso e che può estendersi a tutto il corpo a differenza dell'acne neonatale che rimane localizzata al volto.

Sin dai primi mesi di vita quasi tutti i pazienti presentano comunque una dermatite cronica pruriginosa (eczema like) accompagnata da frequente lichenificazione della cute.

Le caratteristiche lesioni cutanee sono caratterizzate da papule vescicole molto pruriginose che si ricoprono di essudato sieroso e col tempo si trasformano in croste che, a causa anche del grattamento, si induriscono ed assumono un colore grigiastro. Le lesioni vanno incontro facilmente ad infezioni sostenute principalmente da *Staphylococcus aureus* (foruncolosi, piodermiti, celluliti).

Le lesioni cutanee presentano alcune analogie con quelle della dermatite atopica, ma la distribuzione e le caratteristiche nelle due patologie sono differenti. Nella dermatite atopica (DA), infatti, il rash interessa prevalentemente le superfici flessorie del corpo; nella HIES, invece, sono più colpiti il volto e le superfici estensorie. Le lesioni papulari della DA si caratterizzano, dal punto

di vista morfologico, per una base eritematosa diffusa, mentre nella HIES le lesioni eczematose sono spesso nettamente demarcate o non eritematose. Nonostante ciò la diagnosi differenziale tra le due entità morbose può risultare difficile specialmente nell'infanzia quando entrambe possono manifestarsi con dermatite diffusa pruriginosa, eosinofilia ed elevati livelli di IgE sieriche.

Alcuni elementi possono essere utilizzati per distinguere le due forme morbose: 1) la DA è usualmente associata ad altre condizioni allergiche quali asma e rinite. L'anamnesi familiare inoltre risulta spesso positiva per atopia; 2) le infezioni determinate da *S.aureus* nella DA sono superficiali mentre nei pazienti con HIES tali infezioni (come quelle causate da altri batteri) hanno la tendenza a svilupparsi più profondamente; 3) altri tipi di infezioni quali la candidiasi muco-cutanea cronica sono di frequente riscontro nella HIES mentre non vengono osservate nella DA; 4) la DA ha generalmente il suo esordio dopo l'età di 2-4 mesi mentre i pazienti con HIES iniziano a presentare i primi sintomi dell'eczema in epoca neonatale.

- Infezioni ricorrenti da germi piogeni

La sintomatologia infettiva causata principalmente da germi piogeni, in particolare dallo *S. aureus* ha, nella maggioranza dei casi, esordio precoce. Le infezioni più frequenti sono quelle a carico dell'apparato respiratorio (otiti, sinusiti, bronchiti e polmoniti), ma ogni organo o apparato può essere colpito da processi infettivi. L'insorgenza di tali infezioni può essere subdola in quanto la febbre può essere scarsa o assente e gli indici infiammatori solo modestamente elevati. Le infezioni a partenza dalla cute possono raggiungere il sottocute e i linfonodi vicini con la formazione di "ascessi freddi", cioè di ascessi in cui non sono evidenti i classici segni dell'infiammazione (ruber, calor e dolor).

In modo caratteristico tali infezioni presentano andamento clinico severo e refrattarietà alle consuete terapie. Le polmoniti acute sono causate più frequentemente da *S.aureus*, *Str.pneumoniae* o *H.influenzae* e sono molto spesso associate alla formazione di bronchiectasie, fistole broncopleuriche e pneumatocele che possono super infettarsi con nuovi patogeni tra i quali i più frequenti sono *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus fumigatus*, o rompersi causando un pneumotorace. Sono stati descritti anche casi di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e di Nocardiosi.

-Infezioni fungine

Gli individui affetti da AD-HIES presentano particolare suscettibilità a sviluppare infezioni da miceti. In particolare la *C.albicans* è responsabile di infezioni cutanee e, meno spesso, dell'apparato digerente. Il quadro tipico è rappresentato dalla candidiasi muco-cutanea cronica del cavo orale e delle unghie con onicosi e/o poichilonichia (spesso associate a unghie a vetrino d'orologio e dita a bacchetta di tamburo, conseguenza della broncopneumopatia cronica). Sono stati osservati anche casi di infezioni profonde quali endoftalmite e endocardite.

Anche *Aspergillus fumigatus* e *Criptococcus neoformans* possono essere implicati, in particolare nelle complicanze polmonari. Le infezioni da *Aspergillus* si instaurano su quadri di pneumatocele e/o bronchiectasia e possono talora condurre a morte il paziente.

- Facies tipica

I pazienti affetti da AD-HIES presentano una facies particolare che è stata definita come "coarse-face" (facies con tratti grossolani del volto), caratterizzata da fronte pronunciata, occhi infossati con ipertelorismo, radice del naso allargata con naso prominente e aumentata distanza interalare, labbro inferiore pronunciato, cute di naso e orecchie ispessita, prognatismo e asimmetria facciale. La pelle del viso è generalmente rugosa e con pori evidenti.

Tale facies è patognomonica e i pazienti che la presentano appaiono incredibilmente somiglianti; inoltre le caratteristiche tipiche sembrano divenire più pronunciate con l'avanzare dell'età.

- Sistema scheletrico e connettivale

Il primo Autore a segnalare le anomalie ossee associate alla AD-HIES è stato Lallemand nel 1979 : egli aveva descritto 3 malati (su 9 presi in esame) i quali mostravano segni radiologici evidenti di osteoporosi e particolare propensione a sviluppare fratture ossee. Successivamente in molti studi sono stati segnalati casi di osteoporosi e fratture spesso causate da traumi lievi o inapparenti soprattutto a carico delle ossa di arti, bacino e coste.

E' stata riscontrata anche la presenza di scoliosi lieve o moderata in pazienti ormai non più adolescenti , iperestensibilità articolare e cranio-sinostosi

- Anomalie dentarie e del cavo orale

Caratteristiche sono le anomalie della dentinogenesi che si manifestano con ritenzione degli elementi decidui , mancata eruzione degli elementi permanenti o presenza di una dentizione doppia, caratterizzata da una fila di elementi decidui e una di elementi permanenti con conseguente malocclusione dentaria. L'eziologia di questo fenomeno sembra essere associata a mancata stimolazione del processo di riassorbimento delle radici degli elementi decidui.

Caratteristico è il palato ogivale in cui spesso si identifica un ponte centrale fibrotico, talvolta circondato da scanalature. La lingua spesso presenta una profonda crepa longitudinale.

- Anomalie vascolari

Sono state descritte in alcuni casi anomalie delle coronarie e dei vasi cerebrali, con tortuosità, dilatazioni, aneurismi, pseudo aneurismi; sono anche riportati dotti venosi pervi congeniti, sindrome della vena cava superiore, vasculiti e trombosi.

E' frequente il riscontro di ipertensione arteriosa.

- Alterazioni oculari

Sono stati descritti xantelasma, calazi giganti, distacco della retina.

- Accrescimento staturale-ponderale

L'accrescimento staturale-ponderale può essere notevolmente ritardato, verosimilmente per la patologia cronica a carico delle basse vie respiratorie che possono esitare in un'insufficienza respiratoria.

- Altre patologie associate

La HIES-AD si associa ad una maggiore incidenza di Linfomi non Hodgkin. Altre neoplasie presenti in questi pazienti includono i linfomi di Hodgkin, le leucemie, tumori epatici e polmonari. Sono state inoltre descritte associazioni con sindrome nefrosica, dermatomiosite, LES.

AR-HIES

La forma autosomica recessiva è più rara (prevalenza <1:1000000) della AD-HIES e talora si osserva consanguineità parentale. I pazienti affetti da AR-HIES presentano alcune delle caratteristiche della forma autosomica dominante quali dermatite e infezioni (tipico della AR-HIES il riscontro di infezioni virali), mentre mancano le manifestazioni scheletriche, la facies caratteristica, la formazione di pneumatocele.

- Manifestazioni cutanee

Come nella forma dominante le manifestazioni cutanee sono caratterizzate da dermatite cronica di tipo eczematoso generalmente ad esordio precoce, ma talora più tardivo, spesso sovrainfettata da *S. aureus* o da virus .

La caratteristica clinica peculiare della HIES-AR è rappresentata infatti dalla particolare suscettibilità alle infezioni virali. I patogeni più frequentemente isolati sono il *Molluscum contagiosum* che si manifesta con verruche piane o con aspetto condilomatoso, manifestazioni che

possono diventare particolarmente estese e deturpanti. Sono anche frequenti infezioni da Varicella-zoster e *Herpes simplex virus*, la cui manifestazione più tipica è l'eczema herpetico.

- Infezioni

I pazienti con AR-HIES presentano infezioni respiratorie ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie (otiti, sinusiti, mastoiditi, bronchiti, broncopolmoniti) da *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa* in modo analogo alla AD-HIES ma senza l'evoluzione verso la formazione di pneumatocele. Caratteristica peculiare dei pazienti AR-HIES è la maggiore suscettibilità alle infezioni virali cutanee e sistemiche, in particolare da *Molluscum contagiosum*, da Papillomavirus umano, da CMV, da Herpes simplex e zoster.

Sono state descritte inoltre gravi infezioni da JC virus a carico del SNC (meningiti, encefaliti) spesso con esito infausto.

Sono state riportate anche infezioni fungine e in alcuni casi (mutazione TYK2) micobatteriosi.

- Interessamento SNC

Molti pazienti affetti da AR-HIES presentano patologie a carico del SNC come paralisi del facciale fino all'emiplegia, vasculiti, infarti cerebrali, meningiti, encefaliti necrotizzanti, leucoencefalopatia multifocale progressiva associata a JC virus, spesso causa di morte anche in età pediatrica.

- Manifestazioni allergiche

In letteratura sono descritti in pazienti AR-HIES manifestazioni allergiche più frequenti rispetto all'AD-HIES quali asma e allergia alimentare. In particolare nel primo anno di vita è frequente il riscontro di allergia alle proteine del latte vaccino e all'uovo.

- Tumori

E' descritta inoltre aumentata suscettibilità allo sviluppo di tumori maligni durante l'infanzia e l'adolescenza. Lo spettro di neoplasie va dalla semplice displasia al carcinoma squamocellulare cutaneo a livello vulvare, anale o al volto, come conseguenza di infezioni croniche da Herpes simplex, *Molluscum contagiosum* e Papillomavirus. Sono stati documentati anche casi di linfoma o leucemia.

Tabella 3: principali differenze cliniche tra AD-HIES e AR-HIES

	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 (726-2.034 / μ l)	Sì marcata (2.500- 18.000 / μ l)
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

GENETICA E FISIOPATOLOGIA

Sindrome con Iper IgE autosomica dominante

Genetica

La sindrome da Iper-IgE a trasmissione autosomica dominante è causata da mutazioni del gene STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3). La mutazione è sporadica (*de novo*) in più del 90% dei casi, mentre la forma familiare è meno frequente. La condizione di omozigosi non è compatibile con la vita: infatti studi su topi knock-out hanno dimostrato che STAT3 è un gene indispensabile per la sopravvivenza dell'embrione nella fase di impianto.

Il gene STAT3 è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17, ha una lunghezza di 75 Kb ed è suddiviso in 24 esoni. Il trascritto, di circa 3400 paia di basi, è presente in 4 isoforme: STAT3 α o V1, STAT3 β o V3, STAT3 γ , STAT3 δ o V2.

STAT3 codifica per l'omonima proteina di 770 aminoacidi, espressa principalmente in cellule ematopoietiche oltre che in cuore, fegato, faringe, milza, timo, epitelio del tratto respiratorio e sistema muscoloscheletrico; essa strutturalmente presenta 4 domini e una regione linker:

- NH2-terminal domain (aminoacidi da 1 a 130);
- coiled coil domain (aminoacidi da 131 a 320);
- DNA binding domain (dominio di interazione al DNA) (aminoacidi da 321 a 485);
- regione linker (aminoacidi da 486 a 585);
- SH2 domain (SRC homology 2)(aminoacidi da 586 a 688), sito coinvolto nella fosforilazione della tirosina e nella trans-attivazione del dominio carbossi-terminale (aminoacidi da 689 a 770).

Dal punto di vista fisiopatogenetico, le proteine STAT rappresentano i principali substrati per le chinasi della famiglia Janus (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2). I complessi JAK-STAT trasducono il segnale che origina dell'interazione delle citochine (IL2, IL6, IL10, IL23, IFN α/β) per i rispettivi recettori, inducendo la trascrizione genica di geni bersaglio. Infatti, in seguito al legame di tali citochine con il proprio recettore, si assiste alla dimerizzazione e all'autofosforilazione del recettore stesso con conseguente legame ed attivazione delle tirosin chinasi specifiche della famiglia Janus. Le chinasi così attivate fosforilano alcuni residui di tirosina a livello del recettore e ciò permette a STAT3 di legarsi alle code recettoriali tramite il proprio dominio SH2. Ciò porta alla fosforilazione dei residui di tirosina del dominio SH2 di STAT3, cui consegue la dissociazione di STAT3 dal recettore e la formazione di omodimeri o eterodimeri con STAT1 e la traslocazione di questi ultimi nel nucleo, dove avviene il legame con STAT3-response element (Sre) che innesca la trascrizione di geni bersaglio.

Le mutazioni di STAT3 associate a sindrome Iper IgE sono prevalentemente mutazioni missense e mutazioni indel in-frame che si localizzano prevalentemente nel dominio SH2, nelle DNA binding regions e meno frequentemente nella regione di transattivazione di STAT3. Non è stata dimostrata una correlazione genotipo-fenotipo.

Fisiopatologia

Studi nel topo hanno dimostrato che STAT3 è fondamentale per la sopravvivenza dell'embrione nella fase di impianto. Infatti, STAT3 ha un ruolo cruciale nella proliferazione cellulare, nella sopravvivenza, nella migrazione, nell'apoptosi e nell'infiammazione di diversi tessuti e organi (pelle, timo, apparato respiratorio, fegato, ghiandole mammarie, neuroni, linfociti e macrofagi). In particolare, l'interazione di IL-22 con il suo recettore, espresso soprattutto a livello degli epitelii delle vie respiratorie ed a livello cutaneo, determina, tramite l'attivazione di STAT3, l'espressione di β -defensina. Nei soggetti con HIES-AD il difetto di tale proteina potrebbe spiegare la particolare predisposizione alle infezioni polmonari e cutanee.

Inoltre STAT3 gioca un ruolo chiave nella trasduzione del segnale di numerose citochine, ormoni e fattori di crescita ed è cruciale per la regolazione mediata da IL-6 dell'attività delle cellule T_H17 nel controllo delle infezioni micotiche, oltre che batteriche.

Lo sviluppo di linfociti T_H17 è stimolato da citochine pro-infiammatorie quali, oltre a IL-6, anche IL-1 ed IL-23, prodotte in risposta al legame di funghi e batteri al recettore Dectin-1 presente sulle cellule dendritiche. In particolare IL-23 sembra avere un ruolo nel mantenimento delle cellule T_H17, piuttosto che nella loro induzione.

Per contro, ad inibire la differenziazione T_H17 vi sono citochine quali IFN- γ e IL-4. Un aspetto sorprendente è che TGF- β , citochina anti-infiammatoria, è in grado di promuovere lo sviluppo dei T_H17, cellule pro-infiammatorie, purchè in presenza di mediatori dell'infiammazione quali IL-6 o IL-1; questo è probabilmente dovuto all'effetto soppressore di TGF- β sulla differenziazione T_H1 e T_H2.

I linfociti T_H17 secernono IL-17 che a sua volta induce il rilascio di chemochine come IL-8 che inducono il reclutamento dei leucociti, soprattutto neutrofili, nel sito d'infezione. Pertanto i Th17 giocano un ruolo fondamentale nella difesa verso le infezioni batteriche e fungine.

Esami di laboratorio

Le due principali alterazioni laboratoristiche nei pazienti con HIES-AD sono rappresentate dall'ipereosinofilia e da valori di IgE >2000 UI/ml; va osservato come le IgE possano essere < 2000 nel primo anno di età e possano nel corso degli anni gradualmente ridursi.

I livelli sierici di IgG, IgA e IgM generalmente rientrano nei range di normalità per età.

Le sottopopolazioni linfocitarie risultano normali, eccetto una possibile riduzione dei linfociti T naive (CD45RA+). Inoltre, sono virtualmente mancanti i linfociti di tipo Th17.

La diagnosi di certezza è possibile mediante l'analisi genetica del gene STAT3 attraverso il riscontro di mutazioni in eterozigosi del gene. In caso di mutazioni non precedentemente riportate occorre verificare il loro rapporto causale con l'alterazione funzionale della proteina STAT3 e/o il riscontro della stessa mutazione nella popolazione sana.

Sindrome con Iper IgE autosomica recessiva

Genetica e fisiopatologia

La sindrome HIES-AR è causata da mutazioni del gene DOCK8 (Dedicator of Cytokinesis 8) localizzato nella regione telomerica del braccio corto del cromosoma 9 (9p24.3). Si tratta di un gene di 192 Kb, organizzato in 46 o 48 esoni a seconda dell'isoforma, con un trascritto di 7230 bp che codifica per una proteina di 1701 aminoacidi, dal peso molecolare di 190 KDa. Tale proteina è suddivisa in tre domini, di cui i primi due altamente conservati:

- *DHR-2 domain (CZH-2)*,
- *DHR-1 domain (CZH-1)*,
- *DOCK domain*, nella regione C-terminale.

DOCK8 si localizza a livello citoplasmatico, ma è anche visibile nelle protrusioni cellulari (lamellipodi), ed appartiene alla superfamiglia di DOCK, fattori di scambio della guanina che attivano le Rho GTPasi (Cdc42 e Rac1) mediante il legame con GTP. L'attivazione della GTPasi determina riarrangiamenti dinamici nei filamenti di actina e la formazione di lamellipodi.

La precisa funzione di DOCK8 è tuttora sconosciuta ma, in analogia con le altre molecole della superfamiglia, la proteina probabilmente partecipa alla regolazione dei riarrangiamenti del citoscheletro richiesti per mantenere la struttura cellulare, la migrazione e l'adesione.

Il dominio DHR-1 di DOCK8 lega il fosfatidilinositolo (3,4,5)-trifosfato (PIP₃) consentendo un legame localizzato alla membrana, mentre il dominio DHR-2 lega le proteine appartenenti alla

famiglia Rho GTPasi e fornisce l'attività catalitica necessaria per l'adesione, la formazione dei lamellipodi e la polarizzazione cellulare.

DOCK8 è un gene ubiquitario: il relativo RNA messaggero è stato rilevato in diversi tessuti, quali rene, polmone, pancreas e placenta e in misura minore a livello di encefalo, cuore e muscoli scheletrici. Alti livelli della proteina sono stati riscontrati anche nelle colture di linfociti T dei soggetti sani, mentre nelle medesime linee cellulari di pazienti affetti da HIES-AR la proteina risulta assente o marcatamente ridotta.

Le mutazioni patologiche finora descritte sono microdelezioni subtelomeriche bialleliche o mutazioni puntiformi in omozigosi che comportano la prematura terminazione, il frameshift o la distruzione del sito di splicing.

DOCK8 risulta non essere essenziale per la produzione timica di cellule T, ma la sua assenza induce un'importante deplezione del compartimento periferico di linfociti CD4⁺ e CD8⁺.

E' stato riportato un singolo paziente giapponese, figlio di genitori consanguinei, con infezione da micobatteri e infezioni virali di tipo herpetico ed alti livelli di IgE. Il paziente presentava mutazione del gene TYK2 che comportava una risposta biologica ridotta a IL-12. In un secondo paziente con infezioni da patogeni intracellulari e virus herpetici è stata riportata mutazione di TYK2, ma in questo caso le IgE sono risultate nella norma.

Esami di laboratorio:

Nella HIES-AR si osserva una marcata ipereosinofilia con valori di eosinofili $>1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ e un importante aumento delle IgE sieriche ($> 2000 \text{ UI/ml}$).

Diversamente dalla HIES-AD, nella forma autosomica recessiva da mutazione di DOCK8 si osserva un'importante linfopenia con marcate anomalie delle sottopopolazioni linfocitarie. E' infatti caratteristica una netta riduzione dei linfociti CD3⁺ e CD4⁺. I linfociti CD8⁺ mostrano una significativa perdita di cellule naive CD45RA⁺CCR7⁺ (documentate riduzioni fino al 50%), ed una minore, ma comunque considerevole, riduzione dei CD8⁺ memory CD45RA⁻CCR7^{-/+}; la maggior parte delle cellule CD8⁺ mostrano quindi un fenotipo CD45R0⁺CCR7⁻ tipicamente associato a senescenza replicativa. Il difetto linfocitario, oltre che numerico, è anche funzionale come dimostra la ridotta risposta proliferativa delle cellule CD4⁺ e CD8⁺ dopo stimolazione con TCR, IL-12 e molecole costimolatorie. La diagnosi di certezza è possibile mediante l'analisi genetica del gene DOCK8.

TERAPIA

Non esiste ancora una terapia eziologica per la HIES : il trattamento consiste dunque principalmente nel controllo delle infezioni e dei sintomi.

Il trattamento della **dermatite cronica**, causa di grandi sofferenze per i pazienti, si avvale degli antistaminici per ridurre il prurito e di antibiotici sistemici in caso di sovra infezione in aggiunta ad agenti topici come antibatterici, creme emollienti e steroidi topici. Sono utilizzati per la disinfezione cutanea bagni quotidiani o a giorni alterni con una soluzione di ipoclorito di sodio, clorexidina o permangato di potassio.

L'allontanamento degli allergeni più irritanti e la dieta-terapia possono portare a miglioramento dei sintomi presentati.

In casi refrattari è stata impiegato Tacrolimus per via topica o Ciclosporina A per via sistemica con miglioramento dei sintomi.

Controversa è l' utilità dell'Omalizumab , un anticorpo monoclonale anti-IgE che inibisce il legame del loro recettore sulle mast cells e sui basofili e la loro conseguente attivazione.

Per quanto concerne le **infezioni batteriche** l'approccio fondamentale è rappresentato dalla profilassi antibiotica delle infezioni, in particolar modo da quelle causate da S.aureus.

E' stata riportata in letteratura l'efficacia della profilassi delle infezioni con meticillina, trimetoprim-sulfametoxazolo e amoxicillina-acido clavulanico in caso di ceppi di S.Aureus meticillino-resistenti. Viene consigliato che la profilassi con cotrimoxazolo, penicillina semisintetica o cefalosporina orale sia effettuata ciclicamente o in maniera continuativa a seconda della sintomatologia presentata, controllando periodicamente alcuni distretti corporei maggiormente suscettibili all'aggressione batterica attraverso l'esecuzione di esami culturali.

In letteratura è riportata l'opportunità di un terapia specifica per il trattamento degli **ascessi**. Infatti, nei casi in cui la remissione non viene ottenuta con la terapia farmacologica, è consigliato procedere a incisione e drenaggio chirurgico onde evitare ulteriore approfondimento di tali lesioni. E' anche riportata l'indicazione alla terapia chirurgica per i casi di pneumatocele secondari a polmonite quando questi permangano per oltre 6 mesi.

Per il trattamento e la prevenzione delle **infezioni fungine** sono stati impiegati vari farmaci antifungini (anfotericina B, ketokonazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, caspofungin) sia per os che per e.v. a seconda della severità del quadro clinico. Per il trattamento delle **infezioni da Herpes virus** è comunemente impiegato l'aciclovir.

La variabile produzione di anticorpi , soprattutto nei confronti degli antigeni batterici, nei pazienti con HIES, nonostante il normale livello di IgG, ha portato all'impiego di immunoglobuline endovena con risultati controversi. Anche l'impiego dell'IFN- γ non si è dimostrato utile dal punto di vista clinico.

L'efficacia del trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella Sindrome Iper IgE autosomica dominante è controversa. Sulla base di un primo lavoro, il trapianto di midollo osseo non è efficace nell'indurre la completa risoluzione dei sintomi, mentre un case report successivo suggeriva l'efficacia del trapianto di midollo. In particolare, i livelli di IgE si normalizzano immediatamente dopo il trapianto per poi risalire ai valori pre-trapianto. Al contrario, nei pazienti con sindrome IperIgE autosomica recessiva dovuta a mutazioni di DOCK8, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche si è dimostrato efficace nell'ottenere la risoluzione dell'eczema e delle infezioni ad esse associate anche in presenza di chimerismo misto del donatore. Sono stati riportati 8 casi di pazienti con sindrome Iper IgE AR sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Tra questi pazienti, il trapianto si è dimostrato efficace in 6 casi, mentre due sono deceduti per complicanze infettive.

RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE

Criteri di inclusione

Sono inclusi pazienti che presentino le seguenti caratteristiche:

- 1) Livelli plasmatici di IgE > 2000 UI *
- 2) Dermatite cronica severa o eritrodermia
- 3) Storia clinica con almeno due tra le seguenti manifestazioni:
 - a. Ascessi cutanei da piogeni
 - b. Broncopolmoniti ricorrenti
 - c. Formazione di pneumatocele
 - d. Candidiasi muco cutanea cronica
 - e. Mollusco contagioso
 - f. Infezione severa da Herpes simplex e zoster
 - g. Infezione severa da CMV
 - h. Infezione severa da HPV
 - i. Infezione severa da micobatteri
 - j. Osteoporosi e/o fratture patologiche
 - k. Scoliosi/iperestensibilità articolare
 - l. Disodontiasi
 - m. Facies tipica/palato ogivale

*Nel primo anno di vita i valori di IgE possono essere inferiori a 2000 UI

Criteri di esclusione:

Immunodeficienze che possono associarsi a livelli aumentati di IgE quali la sindrome di Omenn, IPEX, sindrome di Wiskott-Aldrich, sindrome di DiGeorge, sindrome di Netherton.

Per i pazienti che soddisfano questi criteri di inclusione (fenotipo HIES) verranno compilate la scheda di accompagnamento (**Modulo di accompagnamento**). Per i pazienti con diagnosi di sindrome con Iper IgE sarà necessario compilare la scheda di registrazione (**Mod.**) e la scheda di diagnosi (**Mod.**); in seguito, andranno compilate le schede di follow-up annuale (**Mod.**), tutte da inviare al Centro Operativo AIEOP/ FONOP di Bologna.

Tutti i soggetti che soddisfano i criteri di diagnosi seguiranno le raccomandazioni terapeutiche previste.

Diagnosi di HIES

La **diagnosi di certezza di HIES di tipo AD** può essere posta in presenza di: soggetto con storia di dermatite/eritrodermia, IgE elevate (> 2000 UI), infezioni severe e almeno una delle seguenti condizioni:

- mutazione in eterozigosi del gene STAT3 non dimostrabile nella popolazione sana

La **diagnosi probabile di HIES di tipo AD** viene invece definita di fronte a: soggetto con storia di dermatite/eritrodermia, IgE elevate (> 2000 UI), infezioni severe e almeno una delle seguenti condizioni:

- Deficit di linfociti di tipo Th17

La **diagnosi di certezza di HIES di tipo AR** può essere posta in presenza di: soggetto con storia di dermatite/eritrodermia, IgE elevate (> 2000), infezioni severe e almeno una delle seguenti condizioni:

- Mutazione in omozigosi o eterozigosi composta del gene DOCK8
- assenza di proteina DOCK8 valutata tramite western blot nei leucociti
- presenza di fratelli/sorelle, zii o nipoti dermatite/eritrodermia, IgE elevate (> 2000), infezioni severe
- Mutazione in omozigosi di TYK2

Una **diagnosi probabile di HIES di tipo AR** viene invece definita di fronte a: soggetto con storia di dermatite/eritrodermia, IgE elevate (> 2000), infezioni severe e almeno una delle seguenti condizioni:

- linfopenia
- linfopenia CD4 e/o CD8
- prevalenza di linfociti T di memoria (CD45R0+) rispetto ai linfociti naive (CD45RA+).

Diagnosi differenziale

Nella diagnostica delle sindromi con Iper IgE occorre escludere le seguenti immunodeficienze che possono associarsi a livelli aumentati di IgE:

sindrome di Omenn, IPEX, sindrome di Wiskott-Aldrich, sindrome di DiGeorge, sindrome di Netherton. Alcuni elementi peculiari di queste condizioni possono aiutare nella diagnostica differenziale, ma in molti casi occorre ricorrere alla diagnosi molecolare di queste forme di immunodeficienza.

Invio dei campioni

Su richiesta del Centro afferente, il Centro di Brescia eseguirà l'analisi di mutazione del gene STAT3 e/o DOCK8 e eventualmente l'analisi dell'espressione della proteina DOCK8 per la diagnosi di certezza di malattia dopo l'invio di Scheda di accompagnamento (**Modulo di accompagnamento**). E' necessario che l'invio dei campioni sia preceduto da specifico consenso informato di ciascuna famiglia, ottenuto e conservato dal Centro afferente per ciascuno dei propri pazienti arruolati.

Per questi accertamenti è necessario inviare:

- **n. 2 provette contenenti ciascuna 3 ml di sangue in ACD (provetta da emocromo).**

I campioni devono essere spediti a temperatura ambiente a :

BRESCIA

Prof. Raffaele Badolato
Istituto di Medicina Molecolare "Angelo Nocivelli"
Clinica Pediatrica
Spedali Civili
P.le Spedali Civili 1
25123 Brescia

- l'invio dei campioni dovrà essere accompagnato dal **modulo HIES / A** debitamente compilato e avverrà tramite il servizio TRACO 10, a carico del Centro Coordinatore, che garantisce la consegna dei campioni entro le ore 10 del giorno seguente.
- I campioni vanno inviati dal **lunedì al mercoledì** di ogni settimana.
- I risultati delle analisi molecolari verranno comunicati entro 2 mesi.

Indagini da eseguire all'esordio e durante il follow-up:

- Alla diagnosi:

Emocromo completo

Calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, vitamina D

PCR, VES

IgG, IgA, IgM

IgE totali + RAST per i principali allergeni inalanti ed alimentari

PRICK-test

CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD4/CD45RA, CD4/CD45RO, (facoltativi: CD4/DR, Th17)

Anticorpi anti-herpes, anti-varicella, anti-HCV, anti-EBV, anti-CMV + eventuale ricerca DNA virale

Risposta proliferativa ai mitogeni (PHA, anti-CD3)

Tamponi cutanei, nasale e lesioni

Espettorato

Spirometria

Ortopantomografia (opzionale)

Rx rachide (opzionale)

Rx torace o TC torace (opzionale)

Test molecolare allergeni (opzionale)

-Ogni 6 mesi:

emocromo completo

transaminasi

azotemia, creatinina, uricemia, elettroliti

Tamponi cutanei lesioni

Esame colturale dell'espettorato

- Ogni 12 mesi:

Oltre agli esami previsti ogni 6 mesi

CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD4/CD45RA, CD4/CD45RO,

IgG, IgA, IgM

IgE totali

Spirometria

Risposta proliferativa ai mitogeni (PHA, anti-CD3)

Test molecolare allergeni (opzionale)

-Valutazioni da eseguire su indicazione clinica

Rx torace o TC torace

Ecografia addome

RMN cerebrale

Visita cardiologica+ECG+ecocardiogramma

Prove di funzionalità respiratoria

Culture (da liquidi biologici o tamponi) nel sospetto di infezioni

Tampone cutaneo per HPV, Herpes simplex, Mollusco contagioso

Mineralometria ossea computerizzata

Visite specialistiche su indicazioni cliniche (dermatologica, allergologica, odontoiatrica, ortopedica, etc..)

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE

La terapia della HIES è in gran parte comune alle due forme cliniche, pur con delle varianti dettate dalla diversa gravità della sintomatologia e dell'evoluzione clinica.

Trattamento della dermatite cronica

La dermatite cronica è presente nella AD-HIES e nella AR-HIES sin dal primo anno di vita e il prurito intenso e la sovra infezione sono sempre presenti.

Il trattamento della dermatite cronica si avvale principalmente di:

- **Antistaminici per os:** vanno impiegati alla comparsa dei primi sintomi per alleviare il prurito che favorisce la sovra infezione e spesso proseguiti a lungo, anche per tutta la vita.
- **Trattamento topico con soluzioni disinfettanti:** sono impiegate soluzioni antibatteriche a base di clorexidina, ipoclorito di sodio 0.005% o permanganato di potassio; sono consigliati bagni o spugnature quotidiani o frequenti bagni in piscina con acqua clorata.
- **Trattamento con antibiotici topici:** in caso di manifestazioni impetiginose locali è necessario ricorrere all'applicazione di antibiotici topici tra i quali di prima scelta sono la mupirocina e l'acido fusidico associati o meno a terapia antibiotica per via sistemica, per evitare la formazione di ascessi cutanei.
- **Trattamento topico con creme emollienti:** molto importante è tenere la cute idratata per evitarne l'ispessimento; i molti prodotti in commercio vanno applicati quotidianamente e per ottenere il massimo effetto andrebbero applicati subito dopo il bagno.
- **Trattamento topico con creme cortisoniche:** come per la dermatite atopica i cortisonici topici sono il mezzo terapeutico più efficace per ridurre l'infiammazione. Il loro uso va limitato il più possibile ai periodi di acuzie e vanno preferiti quelli con minore assorbimento sistemico.
- **Trattamento con immunomodulatori topici:** da alcuni anni sono disponibili alcune nuove molecole quali il tacrolimus e pimecrolimus con attività immunosoppressiva a livello locale usualmente impiegate nel trattamento della dermatite atopica moderata-grave con possibile indicazione per la dermatite cronica della HIES.
- **Trattamento con immunomodulanti per via sistemica:** nei casi refrattari agli usuali trattamenti è possibile impiegare la Ciclosporina A per via sistemica con la quale sono stati riportati risultati incoraggianti.

Trattamento delle infezioni acute

Infezioni Batteriche

Occorre una sorveglianza stretta delle infezioni in corso di sindrome Iper IgE attraverso l'esecuzione periodica di tamponi cutanei per batteri e funghi, e colture dell'escreato in modo da potere indirizzare la terapia antimicrobica in modo mirato.

A fronte di ogni episodio infettivo occorre effettuare la ricerca dell'agente causale ed iniziare la terapia empirica, da modificare sulla base dell'antibiogramma. La terapia iniziale di tipo empirico deve prevedere l'associazione di antibiotici che siano efficaci verso batteri Gram+ e Gram- e in particolare verso lo **Stafilococco aureo** che è l'agente eziologico più frequentemente in causa nei pazienti affetti da HIES. La terapia antibiotica di prima scelta può essere costituita da amoxicillina o ampicillina + acido clavulanico; in alternativa, possono essere efficaci cefalosporine di terza generazione.

Nei pazienti con uso intensivo di antibiotici esiste un alto rischio di colonizzazione da parte di microrganismi multi resistenti ed in particolare di Stafilococco aureo multi resistente (MRSA). Nei soggetti in cui sia stato isolato un MRSA o quando ci sia il sospetto clinico, si consiglia di iniziare prontamente la terapia con antibiotici attivi verso MRSA come vancomicina, teicoplanina o necessario, linezolid secondo antibiogramma.

Nel caso di riscontro di colonizzazione cutanea o nasale di MRSA occorre effettuare la bonifica del germe nel paziente e nei genitori eventualmente portatori.

Nei pazienti con pregresse infezioni o colonizzazione da **Pseudomonas spp** è consigliabile che la terapia empirica preveda l'uso di farmaci attivi verso questi patogeni come ceftazidime, ciprofloxacina, amino glicosidici, meropenem. Per la prevenzione della colonizzazione, si consiglia l'analisi microbiologica dell'escreato ogni 1-3 mesi, in relazione all'andamento clinico. Al riscontro di prima infezione da Pseudomonas si consiglia terapia eradicante secondo uno dei seguenti schemi:
-ciprofloxacina 30 mg/kg in due per 3 settimane
-ciprofloxacina 30 mg/kg in due per + tobramicina due volte al di per aerosol per 4 settimane

Infezioni fungine.

L'infezione muco-cutanea da **Candida** e l'onicomicosi vanno trattate con terapia locale (nistatina o miconazolo), ma più frequentemente occorre ricorrere alla terapia sistemica (fluconazolo, itraconazolo).

Nei pazienti con bronchiectasie e/o pneumatoceci vi è un alto rischio di infezioni da **Aspergillus spp** o più raramente da **criptococco** per le quali è necessario ricorrere a terapia con Amfotericina B liposomiale o con altri farmaci attivi come itraconazolo, voriconazolo, caspofungin.

Profilassi delle infezioni

Prevenzione infezioni cutanee. Sebbene non siano disponibili dimostrazioni di efficacia, la riduzione della colonizzazione batterica e nasale sono probabilmente utili nel ridurre il rischio di infezioni severe. A questo scopo si consigliano bagni per 5-10 minuti con ipoclorito di sodio (candeggina) in modo che la diluizione finale sia 0.005% (8 ml di ipoclorito di sodio 6% ogni 10 litri di acqua) due volte a settimana e applicazione di mupirocina due volte al giorno per 5 giorni al mese nei pazienti e nei conviventi (per ridurre il rischio di portatori sani di stafilococco).

Profilassi antimicrobica e antistafilococcica.

Benché manchino dati sulla strategia per ridurre il numero e la severità di episodi infettivi, vi è accordo sull'efficacia di un trattamento diretto contro lo Stafilococco aureo con l'obiettivo di ridurre il numero di infezioni cutanee e polmonari e di prevenire lo sviluppo di pneumatocele.

Cotrimoxazolo: 6 mg/Kg/die di trimetoprim per os in una o due somministrazioni.

In caso di colonizzazione da Stafilococco resistente al cotrimossazolo è consigliabile sostituire con antibiotico efficace identificato sulla base dell'antibiogramma.

Per la prevenzione delle infezioni da Pseudomonas si consiglia attenta igiene delle mani, separazione dei pazienti in relazione allo stato di colonizzazione, separazione di apparecchi per aerosol, anche all'interno della stessa famiglia per prevenire il contagio tra i pazienti. In caso di colonizzazione da Pseudomonas spp, si consiglia terapia antibiotica con tobramicina (via aerosol due volte al di con apparecchio idoneo) per 4 settimane, a mesi alterni e controllo mensile dell'escreato e della funzionalità respiratoria. In caso di mancata risposta o recidiva è consigliata terapia continuativa con colimicina (due volte al di) via aerosol e trattamento sistemico con antibiotici efficaci.

Profilassi antifungina

La profilassi anti-fungina non è consigliata sistematicamente in tutti i pazienti. Tuttavia, nei pazienti che abbiano presentato infezioni da Candida, oppure in corso di trattamenti antibiotici prolungati, è consigliabile associare anche la profilassi con

Fluconazolo 6-12 mg/kg una volta al di (max 400 mg/die)

In pazienti che abbiano presentato un episodio infettivo da Aspergillo, è consigliabile sostituire il fluconazolo con

Itraconazolo: 10 mg/Kg die per os in unica somministrazione giornaliera (fino ad una dose massima di 200 mg/die)

Profilassi antivirale con acyclovir.

Non esiste accordo riguardo la profilassi antivirale, che tuttavia appare potenzialmente importante in considerazione dell'aumentata incidenza di infezioni ricorrenti e severe da Herpes Simplex 1 e 2. Nei pazienti che hanno sviluppato almeno un episodio di infezione grave da HSV va iniziata profilassi antivirale con

Acyclovir: 5 mg/Kg/dose ogni 8 ore per os

Trattamento delle complicanze polmonari

Le infezioni ricorrenti a carico dell'apparato respiratorio portano alla comparsa di complicanze polmonari sia nei pazienti AD-HIES che AR-HIES. Come nelle altre immunodeficienze deve essere intrapresa una precoce fisioterapia respiratoria. Sono consigliati i lavaggi nasali con soluzione fisiologica due volte al giorno e la fisioterapia respiratoria con PEP mask prima dell'instaurarsi del danno polmonare.

Particolare attenzione va posta nei pazienti con AD-HIES che presentano pneumatocele prima di stabilire un programma di fisioterapia respiratoria. In alcuni pazienti con BPCO evolutiva può essere necessario ricorrere all'ossigenoterapia notturna o addirittura continua.

Lo pneumatocele che persista per oltre sei mesi può richiedere trattamento chirurgico. Occorre valutare che anche lo stesso intervento chirurgico si può associare a complicanze polmonari.

Terapia delle manifestazioni allergiche (asma, allergie alimentari)

Manifestazioni allergiche quali asma ed allergie alimentari sono più frequenti nella AR-HIES. Per quanto riguarda la terapia dell'asma va effettuata secondo le usuali linee guida (es. GINA Guidelines 2012) sia per quanto riguarda la terapia dell'asma acuto che la terapia di fondo. Importante evidenziare gli allergeni in causa anche se nei pazienti HIES la positività dei RAST per moltissimi allergeni probabilmente in modo aspecifico, rende difficile individuare quelli realmente responsabili. Utile l'esecuzione, quando possibile, dei PRICK test. Frequente è il sospetto di allergia alimentare nei pazienti con HIES per la frequente positività dei RAST per allergeni alimentari, soprattutto latte e uovo. La dieta di eliminazione andrebbe effettuata nei pazienti in cui la positività dei RAST viene confermata dalla positività dei PRICK test o dalla sintomatologia clinica, confermata da challenge test.

Trattamento dei problemi odontostomatologici

Per l'alterazione della dentinogenesi i pazienti con AD-HIES presentano ritardata perdita dei denti decidui e /o ritardata eruzione degli elementi permanenti o presenza di una dentizione doppia oltre a processi cariosi e a frequenti ascessi dentari. Spesso è presente inoltre palato ogivale e con l'andare degli anni si evidenzia prognatismo. La valutazione odontoiatrica deve essere pertanto eseguita il più precocemente possibile in modo da favorire una fisiologica dentizione permanente con l'estrazione dei denti decidui e in modo da effettuare interventi precoci di ortodonzia quando necessari; inoltre va promossa una corretta igiene orale per evitare sovrainfezioni batteriche e fungine.

Trattamento dei problemi scheletrici

I pazienti con AD-HIES possono presentare osteoporosi e fratture patologiche, quindi molto importante è la precoce valutazione della mineralizzazione ossea e di eventuali difetti vitaminici e un'adeguata terapia di supplementazione con vitamina D e calcio ed eventualmente il ricorso a terapia con difosfonati in caso di grave osteoporosi. E' consigliabile una periodica valutazione ortopedica per prevenire l'insorgenza di scoliosi e trattarla adeguatamente nel caso in cui sia già presente.

Terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena (IVIG).

L'utilizzo di IVIG per contrastare il rischio infettivo è giustificato dal difetto di produzione anticorpale o quando persistano gli episodi di broncopolmonite malgrado la profilassi antibiotica. Lo schema terapeutico prescritto è lo stesso di quello indicato dalle raccomandazioni per l'XLA e la CVID.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Sindrome Iper IgE autosomica dominante (mutazione di STAT3)

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche non è indicato nella sindrome Iper IgE di tipo autosomica dominante (da mutazione di STAT3) in quanto non si è dimostrato efficace nel normalizzare il quadro clinico ed immunologico.

Sindrome Iper IgE autosomica recessiva (mutazione di DOCK8)

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche costituisce al momento l'unica terapia potenzialmente risolutiva della sindrome HIES da mutazione di DOCK8. Nei casi finora descritti, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, se coronato da successo, è in grado di ottenere la guarigione dall'eczema con miglioramento dei parametri immunologici e dei livelli di IgE e di ridurre il rischio infettivo. Tuttavia, per il rischio di complicanze legate al trapianto l'indicazione deve essere valutata con attenzione in funzione del tipo di donatore disponibile (HLA-identico è generalmente preferibile) e dello stato clinico del paziente. A causa della scarsità di dati disponibili sull'efficacia, la scelta del trapianto dovrà essere individualizzata per il singolo paziente.

Vaccinazioni

Sindrome Iper IgE autosomica dominante (STAT3)

Sono raccomandate tutte le vaccinazioni consigliate.

In particolare, importante per ridurre l'incidenza di infezioni nella HIES è l'utilizzo sistematico dell'immunoprofilassi attiva.

Sindrome Iper IgE autosomica recessiva (DOCK8)

I vaccini costituiti da patogeni uccisi o da antigeni purificati (anti-polio inattivato, DTP, Hib, anti-pneumococco, anti-meningococco, anti-HPV, anti-epatite B) sono raccomandati in questi pazienti. Per quanto concerne l'uso dei vaccini vivi attenuati (MPR, anti-varicella, anti-rotavirus) il loro utilizzo deve essere effettuato caso per caso sulla base di una valutazione dello stato immunologico che prenda in considerazione il grado di linfopenia.

PREVENZIONE

Sindrome Iper IgE autosomica dominante (STAT3)

Nel caso di pazienti con storia familiare positiva, il riscontro della mutazione in eterozigosi del gene STAT3 negli individui affetti conferma che tale mutazione è associata alla malattia.

Nel caso di pazienti con storia familiare negativa, il mancato riscontro della mutazione in entrambi i genitori conferma che si tratta di un caso “sporadico”. Inoltre, se la mutazione di STAT3 venga osservata in un genitore senza segni di malattia, questo mette in discussione la diagnosi genetica. Occorre pertanto verificare la presenza della mutazioni nella popolazione sana e/o stabilire il suo effetto sulla funzione della proteina.

Sindrome Iper IgE autosomica recessiva (DOCK8)

Stato di portatore di malattia.

L'identificazione dello stato di portatore della malattia è indispensabile per un corretto consiglio genetico ed è indicato nei genitori dei pazienti e nei i soggetti collaterali del paziente.

L'identificazione dello stato di portatore di malattia viene effettuato tramite analisi di mutazione del gene DOCK8.

Invio dei campioni

Il Centro Coordinatore di Brescia è disponibili ad eseguire gli accertamenti genetici per l'identificazione dello stato di portatore su richiesta dei centri afferenti.

Per questi accertamenti è necessario un prelievo di:

- **5 ml di sangue in EDTA**, se l'identificazione dello stato di portatore avviene mediante l'analisi di mutazione del gene DOCK8

I prelievi vanno inviati a temperatura ambiente al seguente indirizzo:

BRESCIA

Prof. Raffaele Badolato
Laboratorio di Biologia Molecolare
e Genetica Medica
Clinica Pediatrica
Spedali Civili
P.le Spedali Civili 1
25123 Brescia

BIBLIOGRAFIA

Introduzione

- Davis SD, Schaller J, Wedgwood Rj. **Job's Syndrome: recurrent "cold" staphylococcal abscesses.** *Lancet* 1966; 1: 1013-15
- Buckley RH, Wray BB and Belmaker EZ. **Extreme Hyperimmunoglobulin E and undue susceptibility to infection.** *Pediatrics* 1972; 49:59
- Hill HR, Quie PG: **Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections.** *Lancet* 1974, 1:183-197
- Van Scoy RE, Hill HR, Ritts RE Jr et al. **Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis and hyperimmunoglobulinemia E.** *Ann Inter Med* 1975; 82: 766-71
- Blum R, Geller G, fish LA. **Recurrent severe staphylococcal infections, eczematoid rash, extreme elevations of IgE, eosinophilia and divergent chemotactic responses in two generations.** *J Pediatr* 1977 Apr; 90 (4): 607-9
- Jacobs JC, Norman M. **A familial defect of neutrophil chemotaxis with asthma, eczema and recurrent skin infections.** *Pediat Ras* 1977; 11:732
- Buckley RH and Becker WG. **Abnormalities in the regulation of human IgE syntesis.** *Immunol Rev* 1978; 41:288
- Donabedian H and Gallin JI. **The Hyperimmunoglobulin E-recurrent infection syndrome A review of the NIH experience and the literature..** *Medicine* 1983; 62:195-208
- Anna Fusco, Ilaria Vigliano, Loredana Palamaro, Emilia Cirillo, Giuseppina Aloj, Giovanna Piscopo, Giuliana Giardino, Claudio Pignata. **Altered signaling through IL-12 receptor in children with very high serum IgE levels.** *Cellular Immunology* 265 (2010) 74–79
- Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, Miller JA, O'Connell AC, Puck JM. **Hyper IgE syndrome with recurrent infections: an autosomal dominant multisystem disorder.** *The New England Journal of Medicine.* 1999; 340: 692-702
- Minegishi Y et al. **Dominant- negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome.** *Nature* 2007
- Holland SM, DeLeo FR, Grimbacher B. et al. **STAT3 mutations in the Hyper-IgE Syndrome.** *N Engl J Med* 2007; 357: 1608-19
- Minegishi Y, Saito M et al. **Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity.** *Immunity* 2006 Nov; 25 (5) : 745-755
- Renner E.D, Grimbacher B et al.; **Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity;** *The journal of Pediatrics;* 2004; 144: 93-99

- Woellner C, Schaffer AA, Puck JM, Renner ED, Knebel C, Holland SM, Plebani A, Grimbacher B. **The Hyper IgE syndrome and mutations in TYK2.** *Immunity* 2007 May; 26 (5) 535
- Engelhardt KR, Woellner C 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

Caratteristiche cliniche, genetica e fisiopatologia

AD-HIES

- Cheryl L. , Eberling MD, Joie D. Et al; **Dermatitis and the Newborn Rash of Hyper-IgE Syndrome.** *Arch Dermatol*; 2004; 140:1119-1125
- Schimke L, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J; **Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunological and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:611-7
- Szczawinska A, Kycler Z, Pietrucha B. **The hiperimmunoglobulin E syndrome – clinical manifestation diversity in primary immune deficiency.** *Orphanet Journal of Rare Disease* 2011; 6:76
- Erlewyn-Lajeunesse MDS. **Hyperimmunoglobulin E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment.** *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 133-141
- Grimbacher B, Holland S.M, Puck J.M **Hyper-IgE syndromes.** *Immunological Reviews* 2005; 203: 244-250
- Santambrogio L, Mosotti M, Pavoni G, Harte M, Pietrogrande MC. **Pneumatocele complicated by fungal lung abscesses in Job's syndrome. Successful lobectomy with the aid of videothoracoscopy.** *Scand Cardiovasc J* 1997; 31 (3): 177-9
- Freeman AF, Davis J, Anderson VL, Barson W, Darnell DL, Puck JM, Holland SM. **Pneumocystis jiroveci infection in patients with Hyper-Immunoglobulin E Syndrome.** *Pediatrics* 2006 Oct; 118 (4): 1271-5
- Buckley RH. **The HyperIgE syndrome.** In Stiehm ER, ed *Immunological disorders in infant and children.* 4th ed. Philadelphia: W:B: Saunders 1966: 413-22
- Andrich MP, Chen CC, Gallin JI. **Abnormal bone scintigraphy before clinical symptoms in a patient with defective phagocyte function.** *Clin Nucl Med* 1993; 18: 153-4
- Sato E, Yannamoto H, Honda T, Koyama S, Kubo K, Sediguchi M. **Acute respiratory distress syndrome due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus sepsis in HyperIgE syndrome.** *Eur Respir J* 1996 Feb; 9 (2): 386-8
- Desai K, Huston DP, Harriman GR. **Previously undiagnosed hyper-IgE syndrome in an adult with multiple systemic fungal infections.** *J allergy Clin Immunol* 1996 Dec; 98: 1123-4

- Haslett RS, Moriarty AP, Vijadurai P, McGalliard JN, Chandua A. **Candida endophtalmitis in Job's syndrome.** *Arch Ophtalmol* 1996 May; 114 (5): 617-8
- Yates AB, Mehrotra D, Moffit JE. **Candida endocarditis in a child with hyperimmunoglobulinemia e syndrome.** *J Allergy Clin Immunol* 1997 Jun; 99:770-2
- Van Der Meer JW, Bont L, Verhage J. **Aspergillus infection in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome.** *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1337
- Stone BD, Wheeler JG. **Disseminated cryptococcal infection in a patient with hyperimmunoglobulinemia E syndrome.** *J Pediatr* 1990; 117: 92-5
- Desai K, Huston DP, Harriman GR. **Previously undiagnosed hyper-IgE syndrome in an adult with multiple systemic fungal infections.** *J allergy Clin Immunol* 1996 Dec; 98: 1123-4
- Pasic S, Lilic D, Pejnovic n, Vojvodic D, simic R, Albinun M. **Disseminated bacillus Calmette-Guerin infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome.** *Acta Paediatr* 1998 Jun; 87 (6): 702-4
- Borges WG, Hensley T, Carey JC, Petrak A, Hill HR. **The face of Job.** *J Pediatr* 1998; 133: 303-5
- Kirchner SG, Sivit CJ, Wright PF. **Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: association with osteoporosis and recurrent fractures.** *Radiology* 1985; 156: 362
- Freeman AF, Holland SM. **The Hyper IgE syndromes.** *Immunol Allergy Clin North Am* 2008 May; 28(2): 277-91
- Minegishi Y. **Hyper IgE syndrome.** *Curr Opin Immunol* 2009 Oct; 21(5) 487-92
- Smithwick EM, Finelt M, Pahwa S et al. **Cranial synostosis in Job's syndrome.** *Lancet* 1978; i:826
- Hoger PH, Boltshauser E, Hitzig WH. **Craniosynostosis in hyper-IgE syndrome.** *Eur J Pediatr* 1985; 144:414-7
- Nicola Tamassia, Monica Castellucci, Marzia Rossato, Sara Gasperini, Daniela Bosisio, Mauro Giacomelli, **Raffaele Badolato**, Marco A. Cassatella, and Flavia Bazzoni. **Uncovering an IL-10-dependent NF- κ B recruitment to the IL-1ra promoter that is impaired in STAT3 functionally defective patients.** *FASEB Journal* 2010 24(5):1365-75
- O'Connel AC, Puck JM, Grimbacher B et al. **Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 177-85
- Esposito L., Colangelo B., Pavesi P., Dellepiane R.M., Farronato G., Pietrogrande M.C. **Sindrome da Iper-IgE: una patologia sistemica con importanti implicazioni odontostomatologiche.** *Il dentista moderno*, 2010 Apr; 84-9

- Gharib AH, Pettigrew RI, Elagha A, Hsu A, Welch P, Holland SM, Freeman AF. **Coronary abnormalities in hyper-IgE recurrent infection syndrome: depiction at coronary MDCT angiography.** *AJR Am J Roentgenol* 2009 Dec; 193 (6): 478-81
- Yavuz H, Chee R. **A review on the vascular features of the hyperimmunoglobulin E syndrome.** *Clin Exp Immunol* 2010 Mar; 159 (3): 238-44
- Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. **Extensive xantelasma associated with anaplastic large cell lymphoma and hyperimmunoglobulin E syndrome.** *Int J Dermatol* 2003; 42: 944-6
- Patteri P, Serru A, Chessa ML, Loi M, Pinna A. **Recurrent giant chalazia in hyperimmunoglobulin E (Job's) syndrome.** *Int Ophthalmol* 2009 Oct; 29 (5): 415-7
- Crama N, Toolens AM, van der Meer JW, Cruysberg JR. **Giant chalazia in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper IgE) syndrome.** *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 258-60
- Arora V, Kim UR, Khazei HM, Kusagur S. **Ophthalmic complications including retinal detachment in hyperimmunoglobulinemia E (Job's) syndrome: case report and review of literature.** *Indian J Ophthalmol* 2009 Sep-Oct; 57 (5): 385-8
- Grimbacher B, Dutra AS, Holland SM, Fisher RE, Pao M, Gallin JI, Puck JM. **Analphoid marker chromosome in a patient with hyper-IgE syndrome, autism and mild mental retardation.** *Genet Med* 1999 Jul-Aug; 1 (5): 213-8
- Geha RS, Leung DYM. **Hyper Immunoglobulin E syndrome.** *Immunodeficiency Rev* 1989; 1 (2) : 155-72
- Tanji C, Yorioka N, Kanahara K et al. **Hyperimmunoglobulin E syndrome associated with nephrotic syndrome.** *Inter Med* 1999; 38: 491-4
- Min JK, Cho ML, Kim SC et al. **Hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome in a patient with juvenile dermatomyositis.** *Korean J Intern Med* 1999; 14: 95-8
- Schoper K, Feldges A, Baerlocher K, Parisot RF, Wilhelm JA, Matter L. **systemic lupus erythematosus in Staphylococcus aureus hyperimmunoglobulinemia E syndrome.** *BMJ Clin Res Ed* 1983; 287: 524-6
- North J, Kotecha S, Houtman P, Whaley K. **systemic lupus erythematosus complicating hyper IgE syndrome.** *Br J Rheumatol* 1997; 36: 297-8
- Woellner C, Gertz M, Schaffer A. **Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome.** *J Allergy Clin Immunology* 2010; 125 (2) 424-432
- Yong P, Freeman A, Engelhardt K. **An update on the hyper-IgE syndromes.** *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14: 228
- Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM et al. **Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4.** *Am J Hum Genet* 1999; 65: 735-44

- Giacomelli BM, Tamassia N, Moratto D, Bertolini P, Ricci G, Bertulli C, Plebani A, Cassatella M, Bazzoni F, Badolato R. **SH2 domain mutations of STAT3 gene result in impairment of IL-10 function in hyper-IgE syndrome patients.** *Eur J Immunol.* 2011 Jul 26 (10):3075-84.

AR-HIES

- Renner E.D, Grimbacher B et al.; **Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity;** *The Journal of Pediatrics;* 2004; 144: 93-99
- Engelhardt KR, Woellner C 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
- Dinwiddie DL, Kingsmore SF, Caracciolo S, Rossi G, Moratto D, Mazza C, Sabelli C, Bacchetta R, Passerini L, Magri C, Bell CJ, Miller NA, Hateley SL, Saunders CJ, Zhang L, Schroth GP, Barlati S, Badolato R. **Combined DOCK8 and CLEC7A mutations causing immunodeficiency in 3 brothers with diarrhea, eczema, and infections.** *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):594-597.
- Grimbacher B, Holland SM, Puck JMI. **Hyper- IgE syndromes,** *Immunological Reviews,* 2005;203: 244-250
- Freeman AF, Holland SM. **Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper IgE syndromes.** *Pediatr Res* 2009 May; 65: 32-37
- Leonard GD, Posades E, Hermann PC, Andreson VL, Jaffe ES, Holland SM, Willson WH. **Non-Hodgkin's lymphoma in job's syndrome: a case report and literature review.** *Leuk Lymphoma* 2004 Dec; 45 (12) 2521-5
- Angelini L, Pietrogrande M.C, Delle Piane M.R, Zibordi F, Cinque P, Maccagnano C, Vago L. **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a child with Hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome and review of the literature.** *Neuropediatrics* 2001; 32: 250-255

TERAPIA

- Geha RS, Leung DYM. **Hyper Immunoglobulin E syndrome.** *Immunodeficiency Rev* 1989; 1 (2) : 155-72
- Freeman AF, Holland SM. **The Hyper IgE syndromes.** *Immunol Allergy Clin North Am* 2008 May; 28(2): 277-91
- Grimbacher B, Holland SM, Puck JMI. **Hyper- IgE syndromes,** *Immunological Reviews,* 2005;203: 244-250
- Etzioni A, Shehaden N, Brecher A, Yorman S, Pollack S. **Cyclosporin A in hyperimmunoglobulin E syndrome.** *Ann Allergy Asthma and Immunol* 1997; 78: 413-4
- Wolach B, Eliakin a, Pomeranz A et al. **Cyclosporin treatment of hyperimmunoglobulin E syndrome.** *Lancet* 1996; 347: 67

- Bard S, Paralusim A, Aviles-Izquierdo JA, Fernandez Cruz , Sanchez-Ramon S. **Eczematous dermatitis in the setting of hyper IgE syndrome succesfully trated with omalizumab.** *Arch Dermatol.* 2008; 144 (12): 1662-3
- Kathryn J. Sowerwine, Steven M. Holland, and Alexandra F. Freeman **Hyper-IgE syndrome update** *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Feb;1250:25-32.
- Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, Davis J, Quezado M, Anderson V, Puck JM, Holland SM. **Causes of death in hyper-IgE syndrome.** *J Allergy Clin Immunol.* 2007 May;119(5):1234-40. Epub 2007 Mar 1.
- Huang JT, Abrams M, Tloutan B, Rademaker A, Paller AS. **Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity.** *Pediatrics.* 2009 May;123(5):e808-14. doi: 10.1542/peds.2008-2217.
- Gennery AR, Flood TJ, Abinum M, Cant AJ. **Bone marrow transplantation does not correct the Hyper-IgE syndrome.** *Bone marrow Trasplant* 2000 Jun; 25 (12): 1303-5
- Gatz SA, Benninghoff U, Schultz C. **Curative treatment of autosomal-recessive hyper-IgE syndrome by hematopoietic cell transplantation.** *Bone marrow Transplant* 2011, 46: 552-556
- Bittner TC, Pannicke U, Renner ED. **Successful long-term correction of autosomal recessive hyper-IgE syndrome due to DOCK8 deficiency by hematopoietic stem cell transplantation.** *Klin Padiatr* 2010, 222: 351-355
- Barlogis V, Galambrun C, Chambost H. **Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for DOCK8 deficiency.** *J allergy Clin Immunol* 2011, 128: 420-422



CODICE AIEOP	CITTA'	DENOMINAZIONE CENTRO	RESPONSABILE/I
0901	ANCONA	Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Via F. Corridoni 11 60123 ANCONA Tel. 071 5962360 – 130 - Fax 071 36363 Cell. Albano: 333 2515636 e-mail: paolopierani@libero.it ,	Prof. Paolo Pierani
0905	ANCONA	Clinica Medica Università Politecnica delle Marche Azienda Ospedali Riuniti Via Conca, 10 60020 Torrette di Ancona Tel. 071 2206101 / 071 596.4203 Fax 071 596.4225 e-mail: m.g.danieli@univpm.it	Prof. Armando Gabrielli Prof.ssa Maria Giovanna Danieli
1308	BARI	Dipartimento Biomedicina dell'Età Evolutiva Clinica Pediatrica I P.zza G. Cesare 11 70124 BARI Tel. 080 5478973 - 5542867 Fax 080 5592290 e-mail: baldo.martire@bioetaev.uniba.it	Dr. Baldassarre Martire
1307	BARI	Unità Operativa Complessa di Pediatria Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII" Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Via Amendola 207, I-70100 Bari (Italy) Tel. 080.5596585 (dir) – 586 (rep) mail: fabiocardinale@libero.it sistocl@alice.it	Dr. Fabio Cardinale Dr. Claudio Sisto
1306	BARI	Dip.di Scienze Biomediche e Oncologia umana - Sezione Medicina Interna - Policlinico P.zza G. Cesare 11 70124 BARI Tel. 080 5478828-862 Fax 080 5478820 e-mail: g.ranieri@dimo.uniba.it	Prof. Francesco Dammacco Prof. Giuseppe Ranieri
0603	BOLOGNA	Clinica Pediatrica Via Massarenti 11	Prof. Andrea

		40138 BOLOGNA Tel. 051 6364678 Fax 051 6364679 Tel. 051 6364443 e-mail: andrea.pession@unibo.it roberto.rondelli@aosp.bo.it fernando.specchia@unibo.it giampaolo.ricci@unibo.it	Pession Dr. Roberto Rondelli Dr. Fernando Specchia Dr. Giampaolo Ricci
0605	BOLOGNA	Divisione di Pediatria - Ospedale "Maggiore" Largo Nigrisoli, 2 40133 BOLOGNA Tel. 051/6478564 fax 051/6478949	Dott. Paolo Minelli
1701	BOLZANO	Pediatria Ospedale Regionale Via Lorenz Boehler 5 39100 Bolzano (BZ) Tel.: 0471/908648 – TeleFax: 0471/908115 e-mail: laura.battisti@asbz.it	Dott.ssa Laura Battisti
0305	BRESCIA	Clinica Pediatrica Spedali Civili P.le Spedali Civili, 1 25123 BRESCIA Tel. 030 3995700 - 3995715 Fax 030 3388099 - 3996175 e-mail: plebani@med.unibs.it annarosa.soresina@spedalicivili.brescia.it vlougarisbs@yahoo.com badolato@med.unibs.it	Prof. Alessandro Plebani Dr.ssa Annarosa Soresina Dr. Vassilios Lougaris Prof. Raffaele Badolato
0320	BRESCIA	UO Reumatologia ed Immunologia Clinica Spedali Civili P.le Spedali Civili 1 25123 BRESCIA Tel. 030 3995486 - Fax 030 3995085 e-mail: airo@bresciareumatologia.it micol.frassi@gmail.com	Prof. Angela Tincani Dr. Paolo Airò Dr.ssa Micol Frassi
1602	CAGLIARI	Centro TMO Ospedale Regionale Microcitemie Clinica Pediatrica Università di Cagliari Via Jenner 09121 CAGLIARI Tel. 070 6095512 - Fax 070 6095694 e-mail: fcossu@mcweb.unica.it ; rosamariamura@asl8cagliari.it	Dott.ssa Rosa Maria Mura Dr. Fausto Cossu
1603	CAGLIARI	Allergologia e Immunologia Clinica Policlinico Universitario Via S. Giorgio 12 09124 CAGLIARI Tel. 070 51096240 - Fax 070 51096128 e-mail: manconip@pacs.unica.it	Prof. Sergio Del Giacco Prof. Paolo Emilio Manconi
1401	CATANZARO	U.O. Ematologia e Oncologia Pediatrica Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" Viale Pio X 88100 CATANZARO	Dr.ssa Caterina Consarino

		Tel. 0961 883069 - 205 Fax 0961 883250 Cell. Consarino: 348 2695100 Cell. Dello Russo: 347 7140224 e-mail: cconsar@tin.it	Dr.ssa Anna Maria Dello Russo
1404	CATANZARO	U.O. di Pediatria Univ. Studi di Catanzaro Ospedale Pugliese Viale Pio X 88100 CATANZARO Tel. 0961 883007 - Fax 0961 883489 Cell. Anastasio: 335 8364937 e-mail: roberto.miniero@unicz.it elisa.anastasio@tin.it	Prof. Roberto Miniero Dr.ssa Elisa Anastasio
1502	CATANIA	Divisione Ematologia-Oncologia Pediatrica Clinica Pediatrica - Università Catania Via Santa Sofia 78 95123 CATANIA Tel. 095 3782683 - 3782490 Fax 095 3781453 e-mail: smarino@unict.it diberuss@unict.it	Prof. Santo Marino Prof. ssa Giovanna Russo
1003	CHIETI	Dipartimento di Medicina Centro di Immunologia Clinica e Reumatologia Palazzina SEBI, Università G. d'Annunzio Via dei Vestini 66013 Chieti scalo (CH) Tel. Amb. 0871 358412 Fax 0871 3556706 e-mail: rpaganel@unich.it	Prof. Roberto Paganelli
1403	COSENZA	U.O. Pediatria - Ospedale "Annunziata" Via Migliori 1 87100 Cosenza Tel. 0984 681343 - Fax 0984 681315 Cell. Carpino: 347 9363550 e-mail: d.sperli@virgilio.it , luicarp@libero.it	Dr. Domenico Sperli Dr. Luigi Carpino
0701	FIRENZE	Dipartimento A.I. Oncoematologia Pediatrica e Cure Domiciliari U.O. Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer Viale Pieraccini, 24 50139 Firenze Tel.: 055/5662489 - 2416 TeleFax: 055/5662746 - 2400 E-Mail: f.bambi@meyer.it eleonora.gambineri@unifi.it	Dr. Franco Bambi Dr.ssa Eleonora Gambineri

0705	FIRENZE	Dipartimento di Pediatria Ospedale "A. Meyer" Viale G. Pieraccini 24 50139 FIRENZE Tel. 055 5662542 - 2405 Fax 055 4221012 e-mail: azzaric@unifi.it , c.azzari@meyer.it	Prof.ssa Chiara Azzari
0704	FIRENZE	Dipartimento di Biomedicina SOD Immunoallergologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi SOD Immunologia e Terapie Cellulari Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Viale Morgagni 85 50134 FIRENZE Tel. 055 4296426 - 4296495 Fax 055 7947425 Tel Day Hospital 055 7947421 e-mail: a.matucci@dmi.unifi.it	Prof. Enrico Maggi Prof. Sergio Romagnani Dr. Andrea Matucci Dr.ssa Alessandra Vultaggio
0202	GENOVA	Seconda Divisione di Pediatria Divisione Malattie Infettive Istituto G. Gaslini Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA Tel. 010 5636793 FAX 010 5636211 e-mail: eliocastagnola@ospedale-gaslini.ge.it , marcogattorno@ospedale-gaslini.ge.it	Dr. Marco Gattorno Dr. Elio Castagnola
1004	L'AQUILA	Clinica Pediatrica Università degli studi dell'Aquila L'AQUILA Tel. 0862/312029 Fax 0862/312029	Prof. Giovanni Nigro
1304	LECCE	Unità Operativa di Pediatria - UTIN Azienda Ospedaliera "Cardinale G. Panico" Via San Pio X 4 73039 Tricase (LE) Tel. 0833 544104 - Fax 0833 543561 e-mail: acivino@piafondazionepanico.it	Dr. Giuseppe Presta Dr.ssa Adele Civino
0315	MANTOVA	Pediatria - Ospedale Poma Via Albertoni 1 46100 MANTOVA Tel. 0376 201454 - Fax 0376 201772 e-mail: silvia.fasoli@tin.it	Dr. Fabio Buzi Dr. G. Gambaretto Dr.ssa Silvia Fasoli
1504	MESSINA	Genetica e Immunologia Pediatrica Azienda "G. Martino" Via Consolare Valeria Gazzi 98100 MESSINA Tel. 090 2213114 - Fax 090 2213788 Cell. Gallizzi: 347 4341001 e-mail: carmelo.salpietro@unime.it , rgallizzi@unime.it	Prof. Carmelo Salpietro Dr.ssa Romina Gallizzi
0314	MILANO	Clinica Pediatrica II-Università di Milano Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS	Prof.ssa Maria Cristina

		Via Commenda 9 20122 MILANO Tel. 02 55032496 - Fax 02 50320210 e-mail: mariacristina.pietrogrande@unimi.it , rosamaria.dellepiane@policlinico.mi.it	Pietrogrande Dr.ssa Rosa Maria Dellepiane
0316	MILANO	Medicina Interna Università degli Studi di Milano Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS Via F. Sforza, 35 20122 MILANO Tel. 02 55033563 - 3353 Fax 02 50320236 Cell. Carrabba: 349 2645001 e-mail: giovanna.fabio@unimi.it , maria.carrabba@gmail.com	Dr.ssa Giovanna Fabio Dr.ssa Maria Carrabba
0317	MILANO	Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università di Milano Policlinico San Marco Corso Europa 7 24040 ZINGONIA-OSIO SOTTO Tel. 035/886308 - FAX 035/886308 Cell. Pietrogrande: 335 5464082 e-mail: maurizio.pietrogrande@unimi.it	Prof. Maurizio Pietrogrande
0318	MILANO	Unità di Ricerca Clinica Pediatrica HSR-TIGET Istituto Scientifico San Raffaele Via Olgettina 58 MILANO Tel. 02 26434875 - 4669 - 4387 Fax 02 26434668 Cell. Bacchetta: 348 9004403 E-mail: m.roncarolo@hsr.it , a.aiuti@hsr.it , rosa.bacchetta@hsr.it	Prof.ssa Maria Grazia Roncarolo Prof. Alessandro Aiuti Dr.ssa Rosa Bacchetta
0302	MONZA	Clinica Pediatrica Ospedale "S. Gerardo" Via Donizetti 106 20052 MONZA Tel. 039 2333513 - Fax 039 2301646 e-mail: abiondi.unimib@gmail.com	Prof. Andrea Biondi
1207	NAPOLI	Unità Operativa Complessa di Immunologia Pediatrica Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali -Sezione Pediatria Università "Federico II" Via Pansini 5 80131 NAPOLI Tel. 081 7464340 - Fax 081 5451278 e-mail: pignata@unina.it	Prof. Claudio Pignata
1203	NAPOLI	Divisione di Pediatria-Ematologia Ospedale "Pausilipon" Via Posillipo 226 80123 NAPOLI	Prof. Vincenzo Poggi Dr. Giuseppe Menna

		Tel. 081 2205410 Fax 081 2205418 e-mail: vinpog@iol.it	
1208	NAPOLI	I Divisione Medica Pediatrica Ospedale Santobono Via M. Fiore 6 80100 NAPOLI Tel. 081 2205636 - 5584058 Fax 081 2205608 Cell. Sottile: 347 6683074 e-mail: ritasottile@libero.it	Dr. Rocco Di Nardo Dr.ssa Rita Sottile
1211	NAPOLI	Centro per la diagnosi e la cura delle Immunodeficienze Primitive Immunologia e Allergologia Clinica Università degli Studi Napoli "Federico II" Via Pansini 5 80131 NAPOLI Tel. e fax 081 7462261 - Fax 081 2203998 e-mail: spadaro@unina.it	Prof. Gianni Marone Dott. Giuseppe Spadaro
0401	PADOVA	Clinica Oncoematologica Pediatrica Università di Padova Via Giustiniani 3 35128 PADOVA Tel. 049 8218003 - FAX 049 8213510 e-mail: giuseppe.basso@unipd.it , mariacaterina.putti@unipd.it	Prof. Giuseppe Basso Dr.ssa Maria Caterina Putti
0410	PADOVA	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Immunologia Clinica Via Giustiniani 2 35128 PADOVA Tel. 049 8756523 - FAX 049 8754179 Cell. Agostini: 339 2074486 e-mail: carlo.agostini@unipd.it	Prof. Gianpietro Semenzato Prof. Carlo Agostini
1505	PALERMO	U.O. Clinica Pediatrica Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo Via del Vespro, 129 90127 Palermo Tel 091 6555424 e-mail: giovanni.corsello@unipa.it	Prof. Giovanni Corsello
1501	PALERMO	Oncoematologia Pediatrica Via Benedettini 1 90100 PALERMO Tel. 091 6666130 - 015 Fax 091 6666001 e-mail: oncoematoped@ospedalecivicopa.org	Dr. Paolo D'Angelo Dr. Antonino Trizzino
0601	PARMA	Oncoematologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria Azienda Ospedaliera di Parma Via A. Gramsci 14	Dr. Giancarlo Izzi Dr.ssa Patrizia Bertolini

		43100 PARMA Tel. 0521 702222 - 702210 Fax 0521 702360 e-mail: gcizzi@ao.pr.it , pbertolini@ao.pr.it	
0303	PAVIA	Oncoematologia Pediatrica IRCCS Policlinico San Matteo P.le Golgi, 2 27100 Pavia Tel. 0382 502607 Fax 0382 501251 e-mail: m.zecca@smatteo.pv.it	Dr. Marco Zecca
0319	PAVIA	Clinica Pediatrica - Policlinico "S.Matteo" P.le Golgi 2 27100 PAVIA Tel. 0382 502770 - 557 - 629 Fax 0382 527976 Cell. Bossi: 347 6836146 e-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it , r.maccario@smatteo.pv.it , g.bossi@smatteo.pv.it	Prof. Gianluigi Marseglia Dr.ssa Rita Maccario Dr.ssa Grazia Bossi
0903	PESARO	U.O. Pediatria Neonatologia Azienda Ospedaliera San Salvatore P.le Cinelli 4 61100 PESARO Tel 0721 362459 Fax 0721 362460 e-mail: pediatria.ps@abanet.it , l.felici@ospedalesansalvatore.it	Dr. Leonardo Felici
0703	PISA	Clinica Pediatrica III Via Roma 66 56100 PISA Tel. 050 992840 - 2222 Fax 050 888622 Cell. Consolini: 349 6444236 e-mail: c.favre@clp.med.unipi.it , rita.consolini@clp.med.unipi.it	Dr. Claudio Favre Dr.ssa Rita Consolini
0607	RIMINI	Divisione Pediatria Ospedale "Infermi" Via Settembrini 11 47900 RIMINI Tel. 0541 705210 - Fax 0541 705360 Cell. Sacchini: 333 2947863 e-mail: vvecchi@auslrn.net , psacchini@auslrn.net ; ropericoli@libero.it	Prof. Vico Vecchi Dr.Roberta Pericoli Dr.ssa Patrizia Sacchini Dr.ssa Gloria Rinaldi
1110	ROMA	Dipartimento Pediatrico Ospedale Bambino Gesù P.zza S. Onofrio 4 00165 ROMA Tel. 06 68592508 - 2020 - 2006 Fax 06 68592508 Cell. Cancrini: 347 8866298 Cell. Finocchi: 339 7163380 e-mail: ugazio@opbg.net , rossi@opbg.net ,	Prof. Alberto G. Ugazio Prof. Paolo Rossi Dr.ssa Susanna Livadiotti Dr.ssa Caterina Cancrini Dr. Andrea Finocchi Dr.ssa Alessandra Simonetti

		cancrini@med.uniroma2.it , livadiotti@opbg.net , andrea.finocchi@uniroma2.it , alessandra.simonetti@opbg.net	
1107	ROMA	Clinica Pediatrica Università Cattolica Sacro Cuore Largo Gemelli 8 00135 ROMA Tel. 06 30514348 - 4290 Fax 06 3051343 e-mail: iclpe@rm.unicatt.it	Prof. Achille Stabile
1108	ROMA	Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile Università "La Sapienza" Viale Regina Elena 324 00163 ROMA Tel. 06 4404994 - Fax 06 490274 Cell. Iacobini: 338 8396363 e-mail: marzia.duse@uniroma1.it , metello.iacobini@uniroma1.it	Prof.ssa Marzia Duse Dr. Metello Iacobini
1109	ROMA	Dipartimento di Medicina Clinica Università "La Sapienza" Viale dell'Università 37 00186 ROMA Tel. 06 49972007 - Fax 06 4463877 e-mail: isabella.quinti@uniroma1.it e-mail: massimo.fiorilli@uniroma1.it	Prof.ssa Isabella Quinti Prof. Massimo Fiorilli
1111	ROMA	Centro Interdisciplinare Pediatria Specialistica Policlinico Tor Vergata Viale Oxford 81 00133 ROMA tel. 06 20900525/33 - fax 06 20900530 e-mail: moschese@med.uniroma2.it chini@med.uniroma2.it simona.graziani@infinito.it	Prof.ssa Viviana Moschese Prof.ssa Loredana Chini Dr.ssa Simona Graziani
1212	SALERNO	Pediatria AORN "S.Giovanni di Dio E. Ruggi d' Aragona" Via S. Leonardo 84100 SALERNO tel. 089 200486 - fax 089 200486 e-mail: pedsalerno@libero.it , francescocecere@hotmail.com	Dr. Francesco Cecere
0702	SIENA	Dipartimento di Pediatria Università degli studi di Siena V.le Bracci 16 53100 SIENA tel 0577 581640 - fax 0577 586152 e-mail: dambrosio@unisi.it	Prof. Alfonso D' Ambrosio
0408	TREVISO	Divisione Pediatrica Ospedale Regionale Treviso Via Ospedale 7	Dr. Paolo Grotto Dr. Giuseppe De Zan Dr.ssa Stefania

		31100 TREVISO Tel. 0422 322266 - Fax 0422 322232 e-mail: gdezan@ulss.tv.it	Strafella
0501	TRIESTE	U.O. Emato-oncologia Pediatrica Ospedale Infantile "Burlo Garofolo" Via dell'Istria 65/I 34137 TRIESTE Tel. 040/3785342 - Fax 040/3785494 Cell. Tommasini: 349 5330829 e-mail: tamaro@burlo.trieste.it , rabusin@burlo.trieste.it , tommasini@burlo.trieste.it	Prof. Paolo Tamaro Dott. Marco Rabusin Dr. Alberto Tommasini
0105	TORINO	Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita Piazza Polonia 94 10126 TORINO Tel. 011 3135798 - Fax 011 3135015 Cell. Martino 338 1269750 e-mail: pierangelo.tovo@unito.it , silvana.martino@unito.it	Prof. Pierangelo Tovo Dr.ssa Silvana Martino
0504	UDINE	Dipartimento di Medicina Interna, SOC Medicina 2 Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia 33100 Udine Tel: +39-0432-552601; Fax: +39-0432-552631; e-mail: decarli.marco@aoud.sanita.fvg.it decarli.stefano@aoud.sanita.fvg.it	Dott. Marco De Carli Dott. Stefano De Carli
0309	VARESE	Clinica Pediatrica Ospedale "Filippo Del Ponte" P.zza Biroldi 1 21100 VARESE Tel. 0332 285300 - 299247 Fax 0332 235904 e-mail: luigi.nespoli@ospedale.varese.it mamadda@libero.it	Prof. Luigi Nespoli Dr.ssa Maddalena Marinoni
0405	VENEZIA	Dip.to Oncologia ed Ematologia Oncologica Ospedale P.F. Calvi Largo S. Giorgio 2 NOALE (VE) Tel. 041 5896221 - Fax 041 5896259 e-mail: emanoale@tin.it , a.porcellini@libero.it	Prof. Adolfo Porcellini
0412	VERONA	U.O.Medicina Interna B U.S.Malattie Autoimmuni Cattedra di Immunologia Clinica VI Piano lotto B, Policlinico "G.B. Rossi", P.le L. A. Scuro, 37134 Verona	Prof. Claudio Lunardi Dr. Giuseppe Patuzzo

		Tel. 045 812 4401; 045 812 4627; Fax: 045 802 7473; malattieautoimmuni@ospedaleuniverona.it ; claudio.lunardi@univr.it	
0413	VERONA	Clinica Pediatrica Policlinico G.B. Rossi P.le L.A. Scuro, 10 37126 Verona Tel. 045 8124392 - Fax 045 8124779 e-mail: attilio.boner@univr.it daniela.degani@ospedaleuniverona.it	Prof. Attilio Boner Dr.ssa Daniela Degani