

La sindrome da attivazione di PI3K δ (APDS)



ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
O.d.V.

Quaderni pubblicati da AIP O.d.V.

- N.1** La sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)
- N.2** Il sistema immunitario
- N.3** Le immunodeficienze primitive
- N.4** L'Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) o malattia di Bruton
- N.5** Le immunoglobuline
- N.6** La malattia Granulomatosa Cronica (CGD)
- N.7** La sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti (sindrome di Giobbe)
- N.8** La fisioterapia respiratoria nelle immunodeficienze primitive
- N.9** Sindrome da delezione 22q11.2
(Sindrome di DiGeorge - Sindrome velo-cardio-facciale)
- N.10** Atassia Telangiectasia (AT) e sindromi correlate
- N.11** Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)
- N.12** Le vaccinazioni nelle IDP

Quaderno N.13 La sindrome da attivazione di PI3K δ (APDS)

Prima edizione settembre 2022

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

Finito di stampare nel mese di settembre 2022.

Con il contributo non condizionante di





Raffaele Badolato

Università di Brescia

LA SINDROME DA ATTIVAZIONE DI PI3K δ (APDS)

Coordinamento scientifico della serie

Alessandro Plebani

Università di Brescia

Contributi

Lucia Savaré

Vassilios Lougaris

Annarosa Soresina

Laura Dotta

Definizione

Le Immunodeficienze Primitive sono malattie rare nelle quali il sistema immunitario non funziona in modo appropriato, per cui l'individuo ha un rischio aumentato di sviluppare infezioni invasive, allergie o altre condizioni. La Sindrome da Attivazione di PI3K δ (APDS) è una immunodeficienza congenita rara, identificata nel 2013-2014, di cui sono stati descritti finora almeno 250 casi nel mondo. In questa malattia i linfociti hanno una ridotta capacità di regolare la produzione di anticorpi e di eliminare le cellule infettate dai virus, per cui i soggetti affetti possono sviluppare infezioni a carico del polmone, delle alte vie aeree e possono andare incontro ad aumento di dimensioni di milza e linfonodi.

Nella maggior parte dei casi è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante: basta un genitore malato perché possa essere trasmessa ai figli, ma ci sono casi in cui entrambi i genitori sono sani in quanto la malattia è insorta *de novo*.

Come si presenta la malattia

La malattia si presenta dall'infanzia innanzitutto con infezioni frequenti, in particolare delle vie aeree come polmoniti, otiti e sinusiti (Figura 1, Tabella I). I germi più pericolosi per i bambini con APDS sono virus e batteri (in particolare batteri come lo *Streptococco pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*, detti "capsulati" perché rivestiti da una capsula protettiva, dai quali ci si può difendere solo con un'efficace produzione di anticorpi). Oltre alle infezioni respiratorie, i batteri provocano anche infezioni dell'occhio, della pelle (celluliti, ascessi cutanei), dei linfonodi (linfadeniti), dell'apparato digerente (gastroenteriti), fino a gravi infezioni disseminate a più organi (sepsi). Con gli anni, nei polmoni si possono formare le "bronchiectasie", ossia delle dilatazioni anomale dei bronchi che danneggiano la funzione respiratoria e in cui si accumulano germi difficili da eradicare.

I virus invece che colpiscono di più i bambini con APDS sono gli Herpes Simplex virus (HSV, causa del comune herpes labiale), il virus della Varicella-Zoster (VZV), il Citomegalovirus (CMV) e il virus di Epstein Barr (EBV, agente eziologico della mononucleosi infettiva). Tutti sono virus molto diffusi e

hanno la capacità, una volta infettato un organismo, di rimanervi presenti per sempre. In un soggetto sano, grazie all'azione del sistema immunitario, tale presenza rimane latente e non è avvertita se non in condizioni particolari di stress, in cui può riattivarsi per esempio un'infezione erpetica. I linfociti T dei soggetti con APDS, invece, non sono in grado di tenere sotto controllo tali virus, per cui le infezioni erpetiche sono ricorrenti e CMV ed EBV possono rimanere in circolo nel sangue a lungo, con il rischio di diffondersi a più organi causando polmoniti, gastroenteriti, e talvolta encefalite. Inoltre, il virus EBV può rimanere latente nei linfociti B e favorire lo sviluppo di linfomi a partenza da tali cellule.

Le alterazioni del sistema immunitario si manifestano sotto forma di tumefazione della milza e/o del fegato, dei linfonodi e sviluppo di autoimmunità.

Le malattie autoimmuni compaiono generalmente in adolescenza o in età adulta e possono colpire qualsiasi organo. In alcuni casi il sistema immunitario può essere responsabile della distruzione dei globuli rossi causando così un'anemia emolitica autoimmune, che si manifesta con stanchezza, pallore cutaneo, ittero e affanno respiratorio. Oppure possono essere distrutte le piastrine che sono necessarie per prevenire le emorragie così da determinare sanguinamenti dal naso, dal cavo orale e dalla pelle (ematomi o piccole emorragie puntiformi chiamate petecchie). Queste due patologie sono le più tipiche tra le malattie autoimmuni dei pazienti con APDS, ma anche l'apparato gastrointestinale può essere colpito con comparsa di diarrea, dolori addominali, perdita di peso e ritardo di crescita. Infine, una delle conseguenze più gravi della disregolazione immunitaria nella APDS è il rischio aumentato di svilupparsi tumori poiché circa il 13% dei pazienti sviluppa una neoplasia in particolari linfomi.

Come si sviluppa la malattia

La malattia è causata da alterazioni genetiche a carico dei geni PIK3CD e PIK3R1 che codificano per le due subunità che compongono la proteina PI3K δ : una effettrice p110 δ e una regolatoria p85 α . Nella APDS uno dei geni (PIK3CD o PIK3R1) delle due subunità di PI3K δ è mutato e produce

una proteina che si trova in stato di attivazione anomalo e pertanto si parla di mutazione con aumento di funzione (Gain of Function, GOF) o riduzione della funzione (Loss of Function - LOF). Se ne distinguono, pertanto, due tipi: APDS1 (aumento della funzione - Gain of Function) se è mutato il gene PIK3CD che codifica per p110 δ (75% dei casi) e APDS2 (riduzione della funzione - Loss of Function) se è mutato il gene PIK3R1 che codifica per p85 α (25% dei casi). Il difetto della proteina PI3K δ altera il funzionamento dei diversi tipi di linfociti causando un maggiore rischio di sviluppare infezioni ma anche un'aumentata proliferazione dei linfociti con rischio di linfomi (Figura 2). Dato che sono coinvolti sia i linfociti B che i linfociti T, la APDS viene considerata come una immunodeficienza “combinata”.

Normalmente, in presenza di un'infezione, i linfociti si attivano e maturano progressivamente fino a diventare più efficaci nel combattere il germe. Stimolati dai linfociti T, i linfociti B producono gli anticorpi (o immunoglobuline, Ig) di cui esistono più tipi: quelle prodotte per prime sono le IgM, poi le IgA e le più potenti IgG. I linfociti B agiscono soprattutto contro i batteri mentre i linfociti T ci proteggono dai virus. Al termine dell'infezione rimangono dei linfociti T e B di “memoria” che riconosceranno subito quel germe nel caso in cui dovesse infettare di nuovo l'organismo. L'attivazione di PI3K δ ha due effetti opposti sui linfociti: i B sono bloccati in una forma immatura capace di produrre IgM ma non IgG; i linfociti T, invece, maturano “troppo” diventando cellule senescenti che funzionano meno e tendono a morire spontaneamente (Figura 2). Tutto ciò causa problemi nel sistema immunitario sia nella difesa contro le infezioni che risulta meno efficace, sia in eccesso di risposta che comporta autoimmunità. Queste alterazioni si osservano anche attraverso gli esami di laboratorio: le immunoglobuline nel sangue sono di solito ridotte (ipogammaglobulinemia), in particolare IgG e IgA, mentre le IgM possono essere aumentate. E' spesso ridotto il numero totale di linfociti nel sangue, tra i quali i B sono prevalentemente giovani (*naïve*) e i T prevalentemente senescenti.

Inoltre, l'alterato funzionamento di PI3K δ comporta la proliferazione dei linfociti determinando l'ingrossamento dei linfonodi (anche detto linfadenopatia), non solo a livello superficiale (collo, ascelle, inguine) ma

anche in profondità, lungo le vie respiratorie e il tratto gastrointestinale. Tale stimolazione persistente, unita a volte alla presenza di infezioni virali croniche, predispone i soggetti con APDS allo sviluppo di linfomi. Anche la milza e il fegato, che contengono cellule del sistema immunitario, possono essere ingrossati (splenomegalia ed epatomegalia).

Alcuni bambini con APDS2, e molto meno quelli con APDS1, hanno un ritardo di crescita e di sviluppo, in quanto la proteina p85 α è espressa in un ambito più ampio rispetto alla p110 δ e quindi vengono danneggiate anche altre funzioni oltre alla difesa immunitaria.

Ereditarietà

Ogni gene è presente nelle nostre cellule in due copie (alleli). La APDS è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, ossia è sufficiente che uno dei due alleli di PI3K δ sia mutato perché si manifesti. Se in una coppia un genitore è malato ci sarà il 50% di probabilità di avere un figlio malato ad ogni gravidanza, senza differenza tra maschi e femmine. Ci sono anche casi de novo in cui la mutazione non è ereditata dai genitori ma si verifica per la prima volta nel paziente. È opportuno, una volta nota la diagnosi genetica, pianificare in anticipo eventuali gravidanze e, a discrezione dei genitori, eseguire una visita genetica e la diagnosi prenatale.

Diagnosi

Di fronte a un bambino con infezioni respiratorie frequenti e gravi o altri dei sintomi descritti, il sospetto clinico di APDS non è univoco, perché anche altre immunodeficienze hanno manifestazioni simili. Indizi utili sono il tipo di infezioni unito alla presenza di linfonodi ed aumento di dimensioni di fegato e/o milza. Gli esami di laboratorio sono di aiuto e mostrano bassi livelli di immunoglobuline IgG e IgA nel sangue a fronte di IgM invece elevate. Spesso si hanno bassi livelli di anticorpi diretti contro antigeni specifici detti “polisaccaridici” (presenti sui batteri capsulati come lo *S. pneumoniae* e l'*H. influenzae* che sono appunto i più frequenti agenti patogeni delle infezioni respiratorie). L'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie, ossia dei diversi tipi di linfociti che ci sono nel sangue, mostra linfociti B ridotti e tutti immaturi e

linfociti T sbilanciati verso quelli terminalmente differenziati. La diagnosi certa di APDS è effettuata solo con l'analisi genetica dei geni PIK3CD e PIK3R1 che codificano per le due subunità di PI3K δ .

Come si cura la malattia

Il trattamento della APDS deve agire su due fronti: da una parte prevenire e curare le infezioni dovute al deficit immunitario e, dall'altra, curare le manifestazioni autoimmuni con terapie immunosoppressive che riducono ulteriormente la funzione immunitaria.

Riguardo l'aspetto infettivo, ad oggi le cure si basano su:

- terapia sostitutiva con immunoglobuline, somministrate periodicamente ogni 1-4 settimane per via endovenosa o sottocutanea in modo da mantenere livelli protettivi il più possibile costanti;
- profilassi continuativa con farmaci antibiotici e antivirali;
- trattamento aggressivo delle infezioni e monitoraggio delle infezioni croniche da CMV e EBV;
- vaccinazioni anti *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e in generale con tutti i vaccini inattivati, mentre sono controindicati i vaccini a virus vivi (Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella, Rotavirus) perché, anche se attenuati, potrebbero causare la malattia in un soggetto con APDS.

Riguardo l'autoimmunità, le terapie sono varie e dipendono dal tipo di malattia autoimmune: immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa (per la piastrinopenia autoimmune), corticosteroidi e altri farmaci immunosoppressori come Rituximab, Azatioprina, Micofenolato, Ciclosporina, Sirolimus.

Tra questi farmaci, il Sirolimus è quello teoricamente più "preciso" perché inibisce una proteina, chiamata mTOR, che a sua volta viene attivata da PI3K δ e dunque agisce indirettamente sul meccanismo della malattia. Infatti è efficace nel ridurre le linfadenopatie, ma lo è meno sulla malattia intestinale e l'anemia e piastrinopenia autoimmuni, oltre ad avere diversi effetti collaterali.

L'unica possibilità di guarigione dalla APDS è il trapianto di midollo osseo (TMO), in cui il sistema immunitario del malato viene sostituito con quello di un donatore sano. Tuttavia, il trapianto non è eseguito di routine perché è

gravato da complicanze non rare e spesso gravi con una mortalità che arriva fino al 20%. Per cui viene proposto a bambini con forme gravi di APDS in cui, nonostante le terapie di supporto con immunoglobuline e antibiotici, si verificano infezioni frequenti e severe che richiedono spesso ricoveri in ospedale. Oppure in caso di complicanze da linfoproliferazione, ad esempio una epatosplenomegalia tale da ostacolare il flusso sanguigno nell'addome o l'ostruzione delle vie respiratorie causata da linfadenopatie del collo. Inoltre, il malato deve avere un donatore compatibile che viene cercato prima tra gli eventuali fratelli e sorelle e poi, se necessario, nella banca di donatori volontari di midollo a livello nazionale e internazionale.

Prospettive

La APDS è una patologia di recente scoperta, per cui la ricerca è attiva nello studio delle migliori strategie terapeutiche che potrebbero evolversi nei prossimi anni.

La qualità di vita dei pazienti con APDS è molto variabile e dipende dalla gravità delle complicanze che si manifestano. Alcuni soggetti ottengono un buon controllo delle infezioni e dell'autoimmunità con la terapia di supporto e hanno una buona aspettativa di vita. Per altri la situazione è più difficile a causa di complicanze o frequenti ricoveri. L'obiettivo è conoscere sempre meglio i meccanismi patogenetici della malattia per trovare una terapia che agisca contemporaneamente sul fronte del deficit immunitario e dell'autoimmunità. In particolare sono in studio farmaci che agiscano proprio inibendo l'attività eccessiva di PI3K δ . Sono in sperimentazione almeno 3 farmaci, di cui due, Leniolisib e Nemiralisib, sono stati utilizzati in pazienti con APDS nell'ambito di studi clinici. I primi dati su Leniolisib ne mostrano la capacità di ridurre le linfadenomegalie. Servirà ancora del tempo e altri studi per stabilirne con certezza l'efficacia e gli eventuali effetti collaterali.

Bibliografia

- Tangye SG, Bier J, Lau A, Nguyen T, Uzel G, Deenick EK. Immune Dysregulation and Disease Pathogenesis due to Activating Mutations in PIK3CD-the Goldilocks' Effect. *J Clin Immunol.* 2019 Feb;39(2):148-158. doi: 10.1007/s10875-019-00612-9. Epub 2019 Mar 25.
- Preite S, Gomez-Rodriguez J, Cannons JL, Schwartzberg PL. T and B-cell signaling in activated PI3K delta syndrome: From immunodeficiency to autoimmunity. *Immunol Rev.* 2019 Sep;291(1):154-173. doi: 10.1111/imr.12790.
- Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, Aghamahdi F, Abolhassani H, Condcliffe AM, Aghamohammadi A, Azizi G. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K δ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Dec;59(3):323-333. doi: 10.1007/s12016-019-08738-9.
- Brodsky NN, Lucas CL. Infections in activated PI3K delta syndrome (APDS). *Curr Opin Immunol.* 2021 Oct;72:146-157. doi: 10.1016/j.coi.2021.04.010. Epub 2021 May 27.
- Tessarin G, Rossi S, Baronio M, Gazzurelli L, et Al. Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome 1: Clinical and Immunological Data from an Italian Cohort of Patients. *J Clin Med.* 2020 Oct 17;9(10):3335. doi: 10.3390/jcm9103335.
- Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Aiuti A, et Al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Front Immunol.* 2018 Mar 16;9:543. doi: 10.3389/fimmu.2018.00543.
- Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, et Al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):266-275. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.032. Epub 2018 May 18.
- Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, Ehls U, Uzel G, et Al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-

- delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jan;149(1):410-421.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.036. Epub 2021 May 24. PMID: 34033842;
- Rao VK, Webster S, Dalm VASH, Šedivá A, et Al. Effective “activated PI3K δ syndrome”-targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood.* 2017 Nov 23;130(21):2307-2316. doi: 10.1182/blood-2017-08-801191. Epub 2017 Sep 29.

Tabella 1

Manifestazione clinica	Frequenza (% di pazienti)	Età di insorgenza
Infezioni respiratorie	96%	Infanzia
Linfoadenomegalia, epatosplenomegalia	70%	Età scolare
Malattie autoimmuni	28%	Età scolare-adolescenza
Malattia infiammatoria intestinale	26%	Età scolare
Bronchiectasie	60%	Adolescenza-età adulta
Tumori	13%	Età adulta

Figure

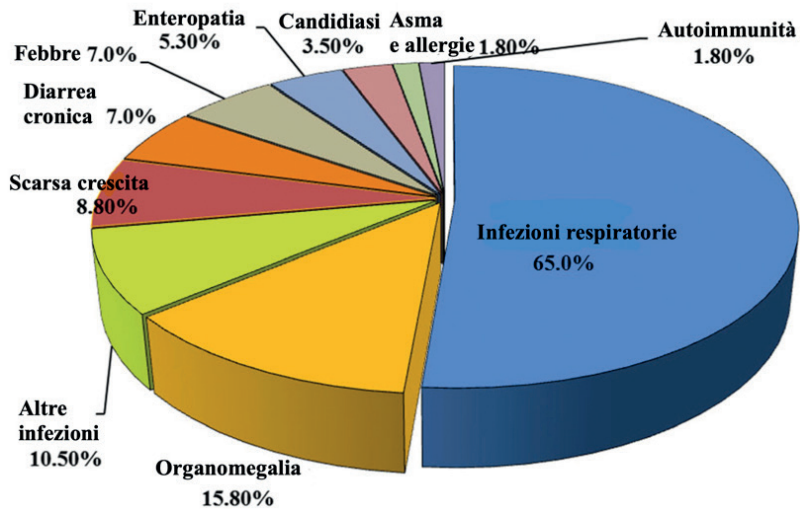


Figura 1 Primi sintomi con cui si presenta la APDS. Modificata da Jamee M, et Al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K δ Syndrome (APDS): a Systematic Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2020.

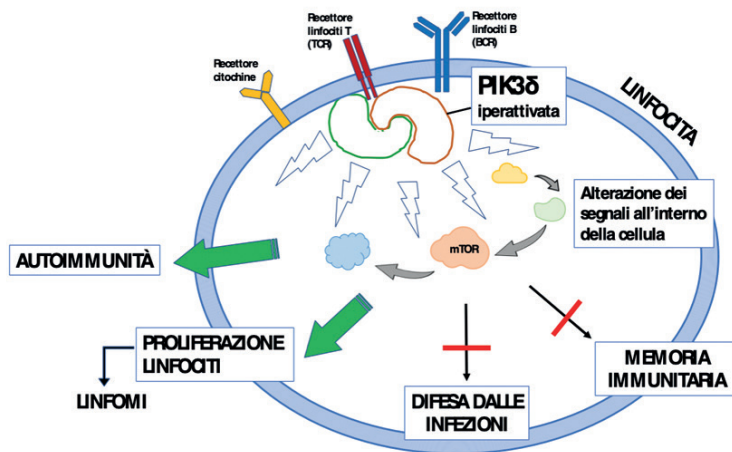


Figura 2 L'iperattivazione di PI3K δ altera l'equilibrio del sistema immunitario.

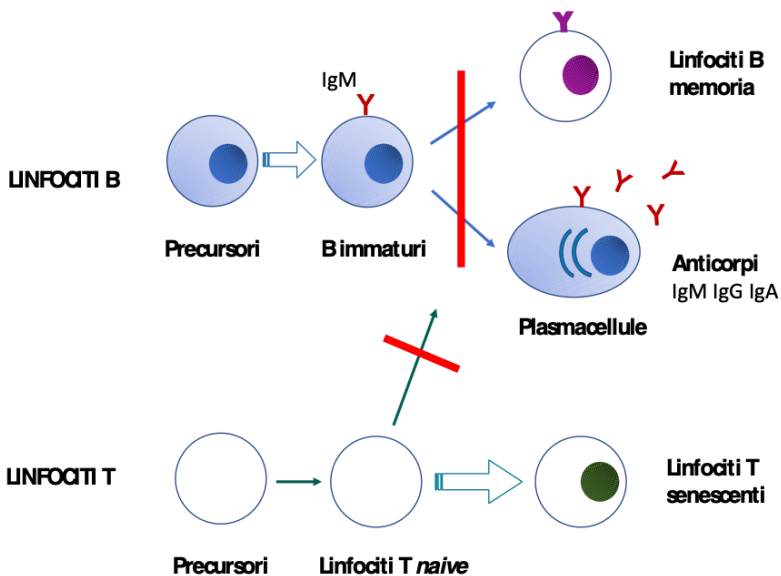


Figura 3 L'iperattivazione di PI3K δ altera la maturazione dei linfociti. Aumentano i B immaturi e si riducono i B memoria e le plasmacellule, produttrici di anticorpi. I linfociti T stimolano di meno i B a maturare e a produrre gli anticorpi. Si riducono i T giovani naive e aumentano i T senescenti.

Chi siamo

Aip O.d.V. riunisce in Italia le famiglie e i pazienti affetti da malattie di origine genetica legate al sistema immunitario, malattie gravi, rare e poco conosciute. È stata fondata nel 1991 da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione ed alla promozione della ricerca in questo campo. È una Organizzazione di Volontariato (O.d.V.), iscritta nel Registro Generale della Regione Lombardia. AIP O.d.V. è retta e gestita da un Consiglio Direttivo e da alcune famiglie di riferimento a livello locale ed è seguita, sul piano scientifico, da un Comitato Scientifico del quale fanno parte alcuni tra i più accreditati Clinici e Ricercatori italiani.

AIP O.d.V. supporta la rete IPINET (*Italian Primary Immunodeficiencies Network*) che ha lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le Immunodeficienze Primitive da applicare sul territorio nazionale e aderisce all'IPOPI (*International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies*), organismo internazionale che raggruppa le varie associazioni nazionali per le Immunodeficienze Primitive.

Obiettivi

- Creare una “rete” di comunicazione tra le famiglie per scambiarsi esperienze e condividere problemi, nonché intervenire economicamente in caso di necessità;
- Informare i pazienti e le loro famiglie sulla ricerca, sulla diagnosi e sulle terapie relative alle IDP;
- Diffondere le informazioni sulle IDP nell'opinione pubblica, tra i medici e il personale paramedico;
- Sostenere la ricerca scientifica e tecnologica nell'ambito della diagnosi e della terapia delle Immunodeficienze Primitive;
- Favorire una “rete” nazionale, geografica e per patologie, dei centri clinici ed universitari sulle IDP;
- Assicurare ai pazienti il riconoscimento dei loro diritti sul piano sanitario, scolastico e lavorativo, anche con interventi legislativi;
- Garantire ai pazienti ricoverati e/o in Day Hospital un'assistenza ottimale per livello tecnico-scientifico, in un ambiente rispettoso del malato.

Comitato Scientifico Senior

Coordinatore: Prof. Alessandro Plebani (Brescia)

Prof. Agostini Carlo (Padova)

Prof. Aiuti Alessandro (Milano)

Prof.ssa Azzari Chiara (Firenze)

Prof. Badolato Raffaele (Brescia)

Prof.ssa Cancrini Caterina (Roma)

Prof.ssa Chessa Luciana (Roma)

Prof.ssa Duse Marzia (Roma)

Prof. Lunardi Claudio (Verona)

Prof. Martino Silvana (Torino)

Prof. Martire Baldo (Bari)

Prof. Matucci Andrea (Firenze)

Prof. Notarangelo Luigi (USA)

Prof.ssa Pietrogrande M. Cristina (Milano)

Prof.ssa Quinti Isabella (Roma)

Prof.ssa Russo Giovanna (Catania)

Prof.ssa Soresina Annarosa (Brescia)

Prof. Spadaro Giuseppe (Napoli)

Contatti

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

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

Tel.: 39 3510269978

e-mail: info@aip-it.org

website: www.aip-it.org

Per adesioni e donazioni

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

Dona il tuo 5X1000 ad AIP O.d.V.

CF 98042750178



ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
O.d.V.

SEDE LEGALE

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

SEGRETERIA

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

Tel.: +39 3510269978

e-mail: info@aip-it.org

website: www.aip-it.org

Con il contributo non condizionante di



Pharming