

ilmedicopediatra 2024;33(2):19-22
doi: 10.36179/2611-5212-2024-7

La sindrome da attivazione di PI3K δ : una rara forma di IEI

Claudio Pignata¹, Federico Le Piane²

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli; ²Dipartimento Scientifico, Planning Congressi Srl, Bologna

Introduzione

Gli errori congeniti dell'immunità (*Inborn Errors of Immunity*, IEI) sono malattie rare con incidenza stimabile di circa 1/5000 per la popolazione generale, anche se è bene precisare che è molto complesso stabilire un'incidenza reale in quanto con l'arrivo della nuova diagnostica molecolare vengono ogni anno descritte decine di nuovi deficit immunologici. Oggi sono stati identificati più di 500 geni, la cui alterazione è responsabile di insorgenza di una IEI.

Le numerose forme "non convenzionali", scoperte negli ultimi anni, sono caratterizzate da fenotipi estremamente eterogenei e dunque ancora più complesse da diagnosticare.

All'interno di quest'ultimo gruppo rientra la sindrome da attivazione di PI3K δ (*Activated phosphoinositide 3-kinase (PI3K δ) syndrome*, APDS) una patologia descritta per la prima volta nel 2013 caratterizzata da un fenotipo estremamente eterogeneo contrassegnato da infezioni ricorrenti, manifestazioni autoimmuni, linfoproliferazione benigna, e nei casi peggiori, linfomi. Proprio a causa della recente definizione e della complessa standardizzazione del quadro clinico, non è ancora possibile stabilire la reale incidenza di questa patologia; secondo il registro ESID (*European Society of Immunodeficiencies*), in Europa sono presenti 177 pazienti, di cui 23 in Italia. È tuttavia molto probabile che i casi reali siano decisamente superiori a quelli diagnosticati fino a oggi.

Questo articolo si pone come obiettivo quello di aumentare il livello di attenzione nei confronti delle immunodeficienze e, in modo particolare, di una forma di recente introduzione come l'APDS. Fondamentale aumentare l'awareness, ricordando i principali segnali di allarme e quali tipologie di indagini possano essere eseguite ai diversi livelli in caso di sospetto clinico di patologia.

Corrispondenza:

Federico Le Piane
E-mail: f.lepiane@planning.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Pharming Group NV. Gli eventuali prodotti di un'azienda non sono citati nel testo.

How to cite this article: Pignata C, Le Piane F. La sindrome da attivazione di PI3K δ : una rara forma di IEI. *Il Medico Pediatra* 2024;33(1):19-22. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2024-7>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

La malattia

L'APDS è causata da alterazioni genetiche a carico dei geni *PIK3CD* o *PIK3R1*, i quali codificano, rispettivamente per la subunità effettrice e la subunità regolatoria di PI3K δ . Pertanto vengono distinte due forme di APDS tipo 1, se è mutato (*gain of function*) il gene *PIK3CD* e tipo 2 se è mutato (*loss of function*) il gene *PIK3R1*. La APDS è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, ossia è sufficiente che un genitore sia portatore di mutazione perché ci sia il 50% di probabilità di avere, a ogni gravidanza, un figlio malato. È necessario specificare che esistono anche casi, riportati in letteratura, di malattia insorta *de novo*, quindi comparsa in presenza di genitori sani. L'attivazione di PI3K δ causa il blocco dei linfociti B, i quali rimangono in una forma immatura: in grado di produrre IgM, ma non IgG. I linfociti T, al contrario, divengono cellule senescenti, dotate di scarsa funzionalità e che dunque tendono a morire spontaneamente.

I primi sintomi clinici compaiono mediamente intorno a 1 anno e 6 mesi di vita con infezioni frequenti, in particolare del tratto sino-polmonare come polmoniti, otiti e sinusiti. I germi più pericolosi per i soggetti affetti da APDS sono i batteri capsulati (In particolare lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*) e alcune tipologie di virus molto diffusi che sono innocui nella popolazione generale, ma che nei pazienti con APDS sono particolarmente pericolosi quali Herpes Simplex virus (HSV), il virus della varicella zoster (VZV), il Citomegalovirus (CMV) e il virus di Epstein Barr (EBV).

In età adolescenziale o nella prima età adulta compaiono generalmente le malattie autoimmuni. Queste possono colpire qualsiasi organo; tuttavia le due principali forme riscontrate nei pazienti con APDS sono l'anemia (manifestata con stanchezza, pallore cutaneo, ittero e affanno respiratorio) e la citopenia di più linee cellulari (che si manifesta con sanguinamenti del cavo orale e del naso). Risulta spesso colpito anche l'apparato gastrointestinale, dove si assiste alla comparsa di sintomi Chron-like, quali: diarrea, forti dolori addominali,

improvvisa perdita di peso. La conseguenza più grave dell'APDS è il rischio aumentato di sviluppare tumori, in particolare il linfoma.

La diagnosi

I sintomi e le caratteristiche immunologiche descritti precedentemente possono condurre al sospetto clinico di APDS, ma non dimostrarlo in modo univoco in quanto anche altre immunodeficienze sono caratterizzate da manifestazioni simili. Dunque la diagnosi definitiva di APDS può essere effettuata solamente mediante test genetico. Oggi, in questo settore, la genetica ha fatto degli enormi passi in avanti e sono disponibili tecniche avanzate di screening genetico, quali ad esempio la *Next Generation Sequencing* (NGS), la *Whole Genome Sequencing* (WGS), e la *Whole Exome Sequencing* (WES). L'utilizzo di tali tecniche permette di valutare la presenza di mutazioni sul gene di interesse.

Tuttavia nonostante la disponibilità di queste nuove tecniche di analisi genetica, la diagnosi è tutt'oggi complessa e nella maggioranza dei casi arriva solamente dopo anni di sofferenza da parte dei pazienti, i quali prima di arrivare all'accertamento della patologia operano un lungo pellegrinaggio, passando da uno specialista all'altro.

Secondo alcuni dati presenti in letteratura, per questi pazienti, la prima visita con uno specialista immunologo può arrivare anche con 10 anni di ritardo.

Proprio per questa ragione è fondamentale aumentare l'attenzione della comunità medica a patologie rare come questa. È mandatorio, nel contesto italiano, stabilire due livelli di attenzione: un primo livello destinato ai generalisti, i quali devono essere in grado di identificare i primi campanelli d'allarme e indirizzare i giovani pazienti a uno screening di primo livello. Già una conta leucocitaria alterata rispetto all'età del paziente può essere un primo indizio e quindi sufficiente per inviare il paziente verso un centro di secondo livello (preferenzialmente di immunologia), dove uno specialista, a seguito di valutazione clinica, scelga in modo opportuno se sottoporre il paziente a test genetico.

La sfida terapeutica: come si cura l'APDS?

A oggi non esiste ancora una terapia indicata per l'APDS, per questo motivo i pazienti vengono trattati in maniera empirica con una terapia rivolta al miglioramento del sintomo. Il trattamento deve agire sia sulle infezioni dovute al deficit immunitario sia curare le manifestazioni autoimmuni con terapie immunosoppressive, che riducono ulteriormente la funzione immunitaria. Per quello che riguarda l'aspetto infettivo, la terapia è principalmente basata su:

- **terapia sostitutiva con immunoglobuline:** somministrata per via endovenosa e/o sottocutanea (terapia salvavita – attualmente non sospendibile) da effettuare quando è documentato un deficit dell'immunità umorale;
- **profilassi antimicrobica:** tuttavia l'aumentata attenzione nei confronti delle resistenze antibiotiche ha reso la profilassi eleggibile solo per quei pazienti in cui non risultino alternative accettabili;
- **trattamento aggressivo delle infezioni:** trattamento con antivirali e stretto monitoraggio di viremia da EBV e CMV;
- **profilassi vaccinale:** si ritiene fondamentale operare, laddove possibili, vaccini di protezione. Questi pazienti tuttavia mostrano una risposta alterata ai vaccini, la cui funzione è indipendente dal comparto T (es. vaccino anti pneumococco).

Per quanto riguarda la componente delle manifestazioni autoimmuni, le terapie possono essere variegata in funzione del tipo di patologia autoimmune che si manifesta. I farmaci più utilizzati sono corticosteroidi e immunosoppressori come il rituximab e la rapamicina. Quest'ultima, ha come target specifico la proteina mTOR, la quale rientra nella cascata attivata da PI3Kdelta e dunque agisce direttamente sul meccanismo della patologia. La rapamicina si è dimostrata efficace nel ridurre le linfadenopatie, ma non per la parte gastrointestinale della malattia e meno ancora sulla componente autoimmune.

Oggi l'unica reale possibilità di guarigione per questa Sindrome è rappresentata dal trapianto di midollo os-

seo (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT*). Tuttavia, sebbene questa rappresenti una grande possibilità, il trapianto non è una opzione in prima linea in quanto non è oggi possibile determinare un reale bilancio rischio-beneficio per i pazienti con diagnosi di APDS. I dati presenti in letteratura evidenziano come in questi pazienti vi sia un elevato rischio di reazioni avverse e/o di fallimento nell'attecchimento di cellule staminali. A ogni modo è necessario sottolineare che questi dati sono inficiati da un bias, in quanto il trapianto è stato condotto in situazioni cliniche già gravemente compromesse. Risulterebbe necessario costruire un algoritmo decisionale che permetta di comprendere quale sia il paziente maggiormente indicato al trapianto, oggi la scelta più facile risulta operare questa preferenza sulla base del possibile donatore: qualora il paziente in questione abbia un fratello/sorella aploidentico APDS negativo oppure sia presente nella lista dei volontari un donatore MUD 10/10, allora il soggetto risulta un buon candidato al trapianto. In tutti gli altri casi risulta preferibile, in prima linea, un approccio farmacologico.

La maggiore conoscenza dei meccanismi patogenetici all'origine di questa sindrome ha permesso di sviluppare inibitori specifici per PI3Kδ. Questa nuova classe di farmaci, grazie alla sua azione target potrebbe essere la chiave di volta per il trattamento dell'APDS. Il leniolisib, oggi in fase 3 di sperimentazione clinica, ha dimostrato anche in studi a lungo termine ottimi risultati in termini di efficacia e sicurezza.

Conclusioni

L'APDS resta una malattia rara di recente scoperta e, come tale, ancora tanto deve essere chiarito in merito alla patogenesi della malattia. Oggi il progresso della medicina, sia nell'ambito della diagnostica che della farmacologia, rende migliore la prospettiva di questi malati.

Dunque diviene sempre più fondamentale aumentare la conoscenza dei medici e contribuire a incrementare l'attenzione per le patologie rare. Una particolare attenzione dovrà essere riservata alle IEI, in quanto

tutt'oggi in Italia gli specialisti immunologi sono pochi e fin troppo spesso vengono coinvolti tardi nel processo decisionale. Attori fondamentali devono e dovranno essere i pediatri di libera scelta, in quanto primi professionisti sanitari di questi soggetti avranno il compito fondamentale di riconoscere i campanelli d'allarme così da ottenere una quanto più possibile precoce diagnosi.

Bibliografia di riferimento

Carpier JM, Lucas CL. Epstein-Barr virus susceptibility in activated PI3K δ syndrome (APDS) immunodeficiency. *Front Immunol* 2017;8:2005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.02005>

Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol* gennaio 2022;149:410-421.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.036>

Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:210-218.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.022>

Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, et al. Clinical practice guideline for activated phosphatidylinositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. *Immunol Med* 2023;46:153-157. <https://doi.org/10.1080/25785826.2023.2210366>

Rao VK, Kulm E, Šedivá A, et al. Interim analysis: open-label extension study of leniolisib for patients with APDS. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:265-274.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.032>

Redenbaugh V, Coulter T. Disorders related to PI3K δ hyperactivation: characterizing the clinical and immunological features of activated PI3-Kinase Delta syndromes. *Front Pediatrics* 2021;9:702872. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.702872>

Ricci S. Il sospetto di immunodeficienza primitiva. *Il Medico Pediatra* 2017:22-27.