

# LE IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE



XXX CONGRESSO NAZIONALE

## SIAAIC

Società Italiana di Allergologia,  
Asma ed Immunologia Clinica



FIRENZE 6/9 APRILE 2017 | [WWW.SIAAIC2017.ORG](http://WWW.SIAAIC2017.ORG)

**DOTT.SSA RAFFAELLA NERI**

**ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA-DIMED**

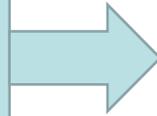
**UNIVERSITA' DI PADOVA**

*raffaella.neri@studenti.unipd.it*

# Ipogammaglobulinemia

## CONTESTO CLINICO

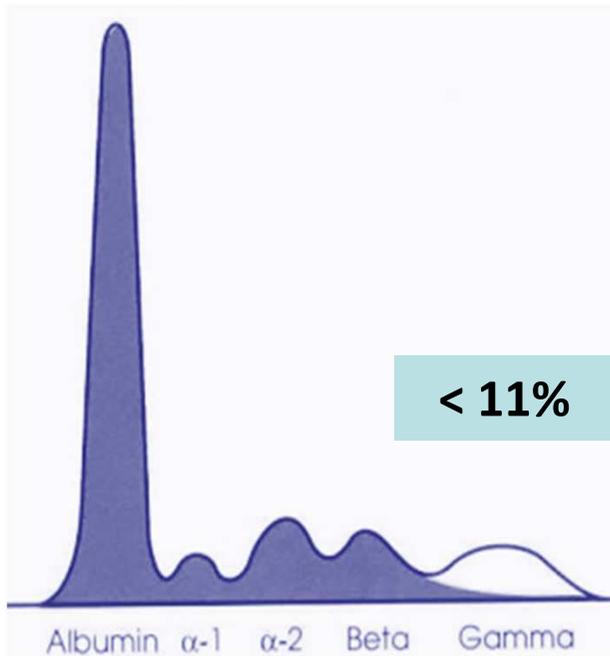
Problema attivo, anamnesi prossima, remota e familiare, visita medica, altri reperti laboratoristici e strumentali



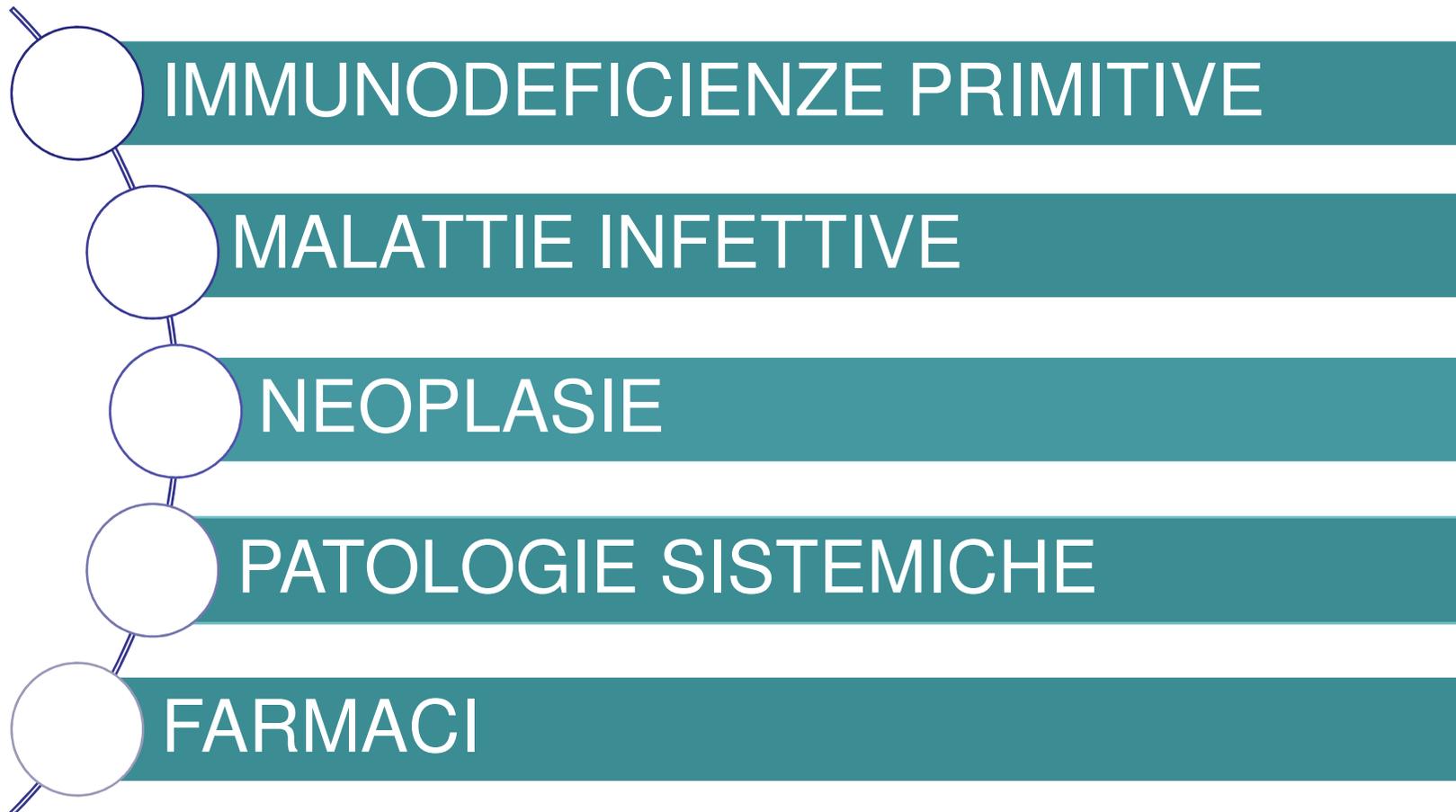
## RICONFERMA DEL DATO

DOSAGGIO IgG IgA IgM e sottoclassi

INDAGARE LA CAUSA DI  
IPOGAMMAGLOBULINEMIA



# DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL' IPOGAMMAGLOBULINEMIA (ESID)



# IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

J Clin Immunol. 2015 Nov;35(8):727-38. doi: 10.1007/s10875-015-0198-5. Epub 2015 Oct 7.

## The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies.

Bousfiha A<sup>1</sup>, Jeddane L<sup>2</sup>, Al-Herz W<sup>3,4</sup>, Ailal F<sup>2</sup>, Casanova JL<sup>5,6,7,8,9</sup>, Chatila T<sup>10</sup>, Conley ME<sup>5</sup>, Cunningham-Rundles C<sup>11</sup>, Etzioni A<sup>12</sup>, Franco JL<sup>13</sup>, Gaspar HB<sup>14</sup>, Holland SM<sup>15</sup>, Klein C<sup>16</sup>, Nonoyama S<sup>17</sup>, Ochs HD<sup>18</sup>, Oksenhendler E<sup>19,20</sup>, Picard C<sup>6,21</sup>, Puck JM<sup>22</sup>, Sullivan KE<sup>23</sup>, Tang ML<sup>24,25,26</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

There are now nearly 300 single-gene inborn errors of immunity underlying phenotypes as diverse as infection, malignancy, allergy, auto-immunity, and auto-inflammation. For each of these five categories, a growing variety of phenotypes are ascribed to Primary Immunodeficiency Diseases (PID), making PIDs a rapidly expanding field of medicine. The International Union of Immunological Societies (IUIS) PID expert committee (EC) has published every other year a classification of these disorders into tables, defined by shared pathogenesis and/or clinical consequences. In 2013, the IUIS committee also proposed a more user-friendly, phenotypic classification, based on the selection of key phenotypes at the bedside. We herein propose the revised figures, based on the accompanying 2015 IUIS PID EC classification.

- **Quadro clinico e anatomo-patologico eterogeneo**
- **Aumentata suscettibilità alle infezioni**
- **Aumentata incidenza di allergie**
- **Aumentata incidenza di neoplasie**
- **Aumentata incidenza di manifestazioni autoimmuni**



# Immunodeficienza Comune Variabile

- Riduzione delle IgG totali (almeno 2 SD al di sotto della media per età oppure  $< 5 \text{ g/L}$ ) e riduzione significativa di almeno uno tra IgM e IgA

- Scarsa risposta alle vaccinazioni:

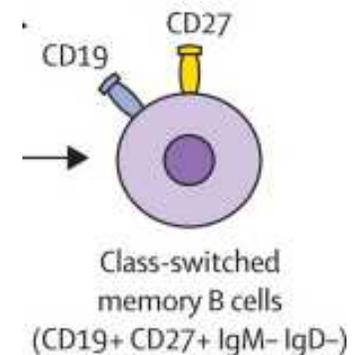
**Ag Proteici:** tetano, Hib, difterite, rabbia (IgG1, IgG2, IgG3)

**Ag Polisaccaridici:** Pneumovax (23-valente, Prevnar 2 e 13 sono coniugati come Hib). La coniugazione del vaccino converte la risposta da T-indipendente a T-dipendente. (IgG1, IgG2, IgG3)

- **Deficit di IgG3 ( $< 0.2 \text{ g/l}$  ovvero  $20 \text{ mg/dL}$ )**  
(Ameratunga et al, 2013, Clin and Exp Immunol, 174: 203–211)

- Riduzione delle switched memory B Cells

- Escludere cause di immunodeficienza secondaria



# IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE

Il deficit immunoglobulinico può essere **SECONDARIO A PATOLOGIE**, come:

- Infezioni ( HIV, CMV, EBV, morbillo, rosolia)
- Malattie neoplastiche
- Malnutrizione, malassorbimento
- Perdita di proteine (enteropatie protido-disperdenti, sindrome nefrosica, ustioni gravi, linfangectasia)
- Condizioni di ipercatabolismo (distrofia miotonica)

Oppure **SECONDARIO A FARMACI**.



**36.7 MILLION**

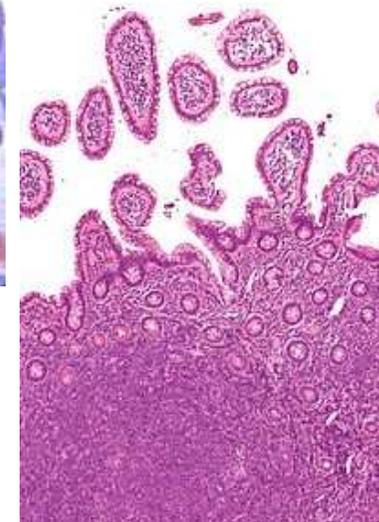
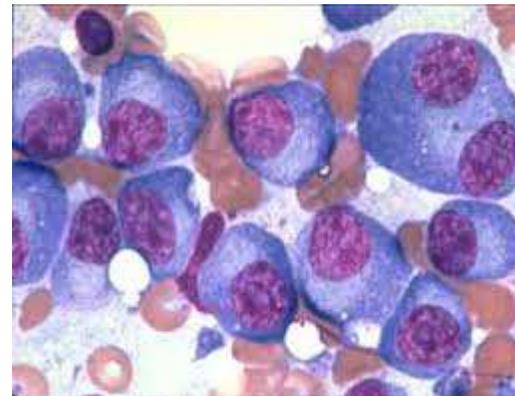
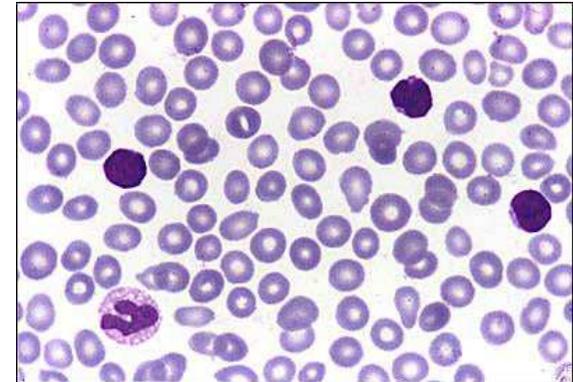
people worldwide are currently living  
with HIV/AIDS.

# MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE causa di ID SECONDARIA

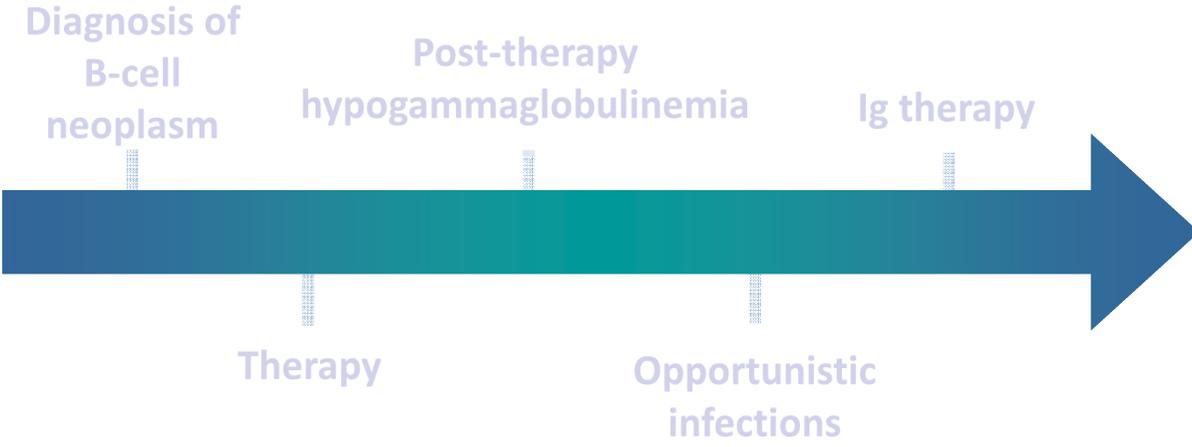
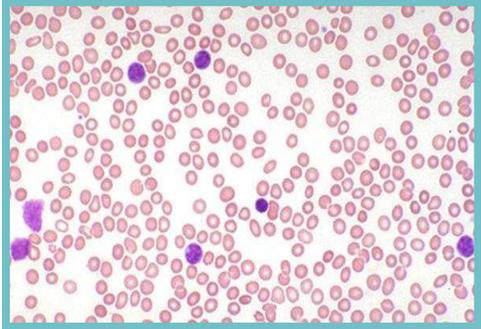
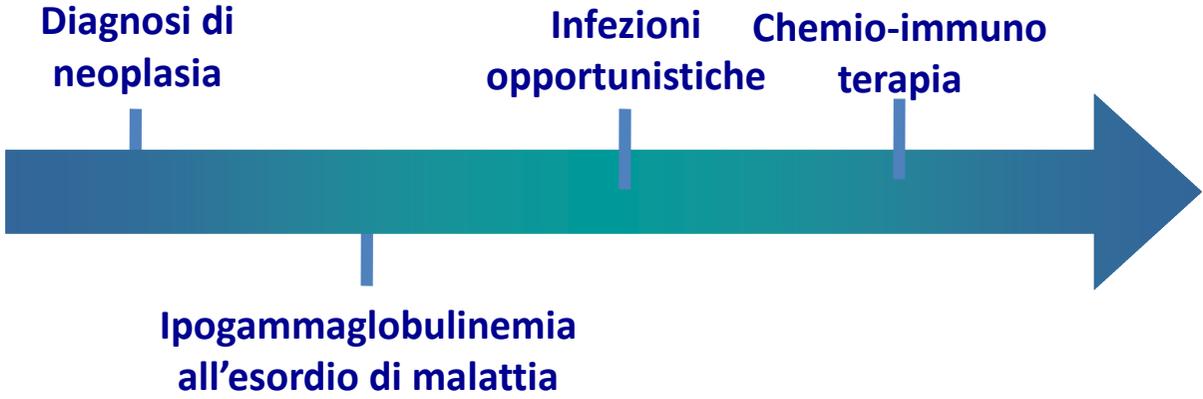
- **Leucemia linfatica cronica**
- **Linfoma di Hodgkin**
- **Linfomi non Hodgkin**

L. B a grandi cellule, L. Follicolare,  
L. Mantellare, L. Marginal zone,  
L. Burkitt

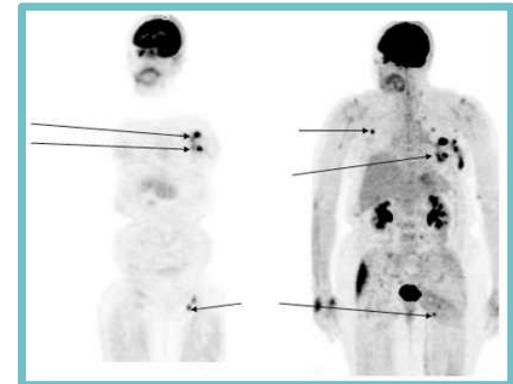
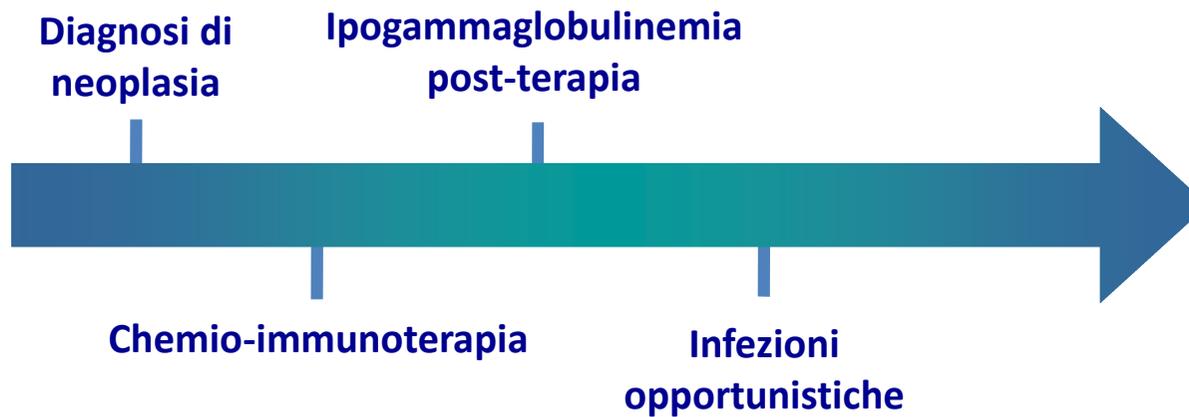
- **Mieloma Multiplo**
- **Mieloma Multiplo Smouldering**
- **Gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS)**



# Due modalità di presentazione dell'ipogammaglobulinemia nella LLC



# Due modalità di presentazione dell'ipogammaglobulinemia nella LLC



# FARMACI causa di ID SECONDARIA



- **Immunosoppressori**

Corticosteroidi, Micofenolato, Ciclofosfamide, Methotrexate, Azatioprina, Sali d'oro

- **Antiepilettici**

Fenitoina, Carbamazepina, Valproato di Sodio, Lamotrigina

- **Chemioterapici**

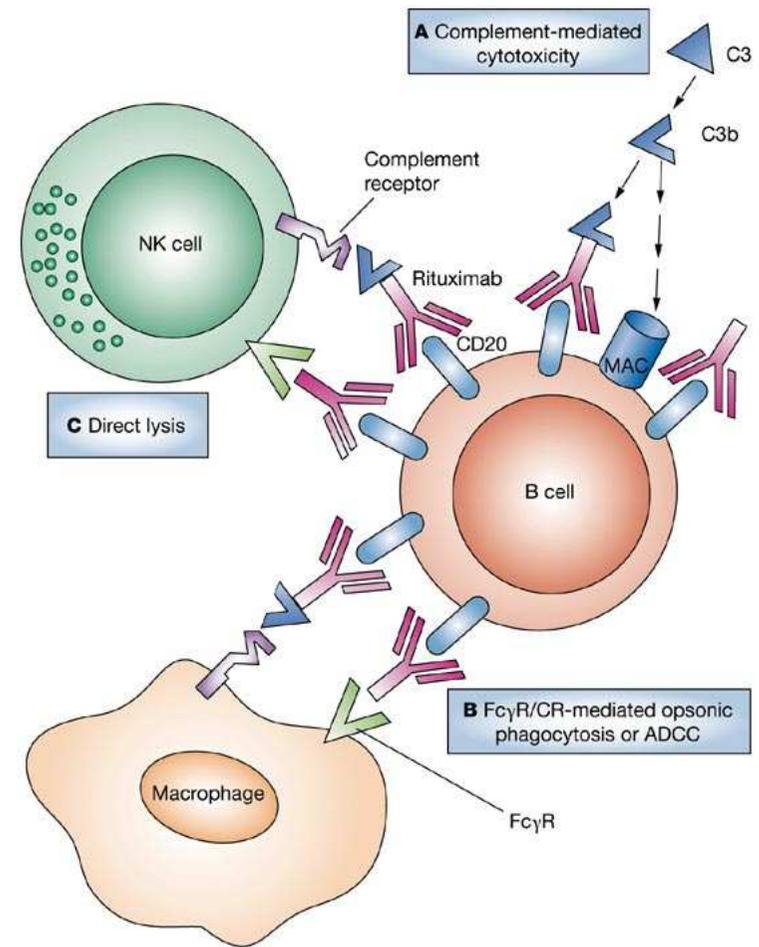
Imatinib, Desatinib, Fludarabina

- **Anticorpi monoclonali anti cellule B**



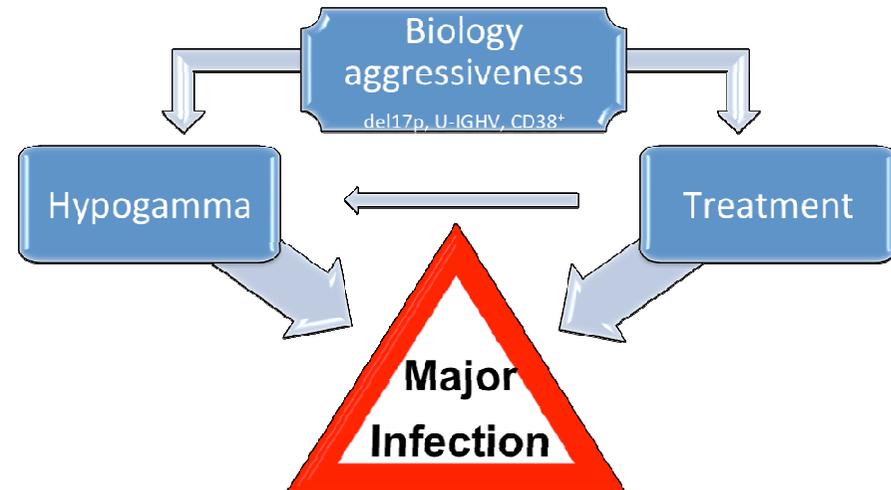
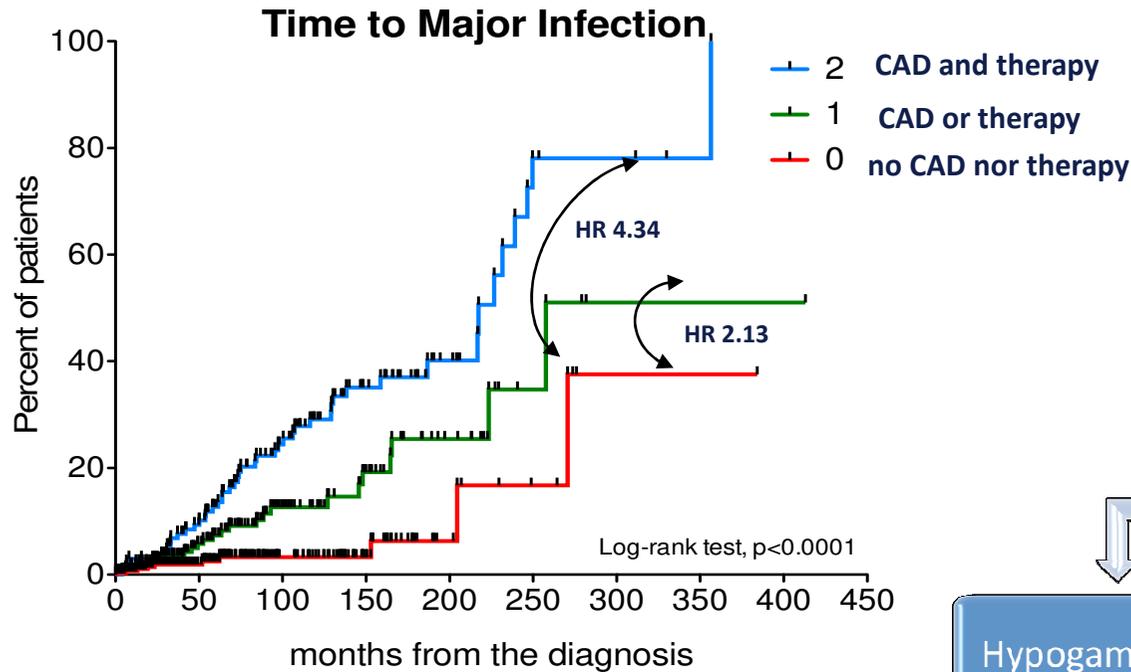
# Farmaci biologici

- Rituximab (anti CD20)
- Ofatumumab (anti CD20)
- Muronomab (anti CD3)
- Alemtuzumab (anti CD52)
- Basiliximab (anti CD25)
- Daclizumab (anti CD25)
- Tocilizumab (anti IL6R)
- Abatacept (CTLA-4-Ig)



**Rituximab-opsonized B cells are subject to attack and killing by at least three pathways**  
*Nature Clinical Practice Rheumatology (2007) 3, 86-95*

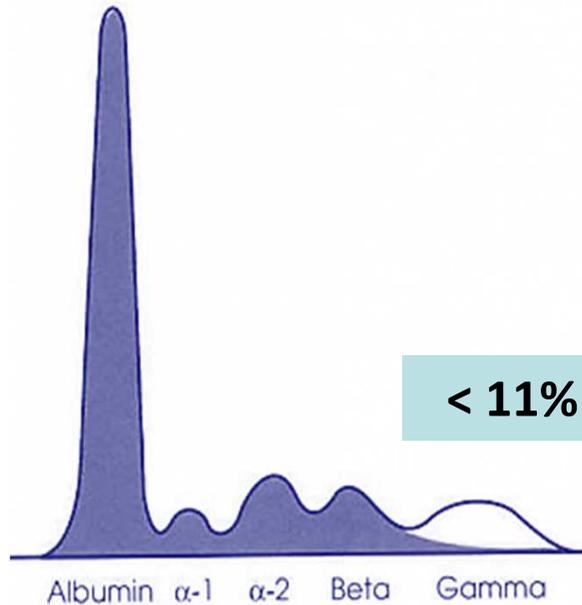
# Fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni maggiori nei pazienti affetti da LLC: deficit anticorpale e necessità di chemio-immunoterapia



# Ipogammaglobulinemia

## CONTESTO CLINICO

Problema attivo, anamnesi prossima, remota e familiare, visita medica, altri reperti laboratoristici e strumentali



RICONFERMA DEL DATO  
DOSAGGIO IgG IgA IgM e sottoclassi

INDAGARE LA CAUSA DI  
IPOGAMMAGLOBULINEMIA

APPROCCIO TERAPEUTICO

# Il ruolo della terapia sostitutiva con Ig nelle ID secondarie



# Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency - an expert opinion

Expert Rev Clin Immunol. 2016 Sep;12(9):921-6 Agostini C, Blau IW, Kimby E, Plesner T.

- **Very little evidence-based data is available on the use of IgRT in SID.**
- Most guidelines are mere extrapolations from the **experience in PID.**
- **Growing experience** indicates that **IgRT could play an important role in the management of SID**
- **Open questions surrounding the prophylactic use of IgRT in SID:**
  - *IgRT initiation,*
  - *route of administration,*
  - *dose optimization,*
  - *therapy discontinuation*

***Urgent need for new studies in the field and  
Key points to design them adequately.***

# Indicazioni terapeutiche della IgRT

## ID primitive:

agammaglobulinemia, ipogammaglobulinemia congenita, SCID, IDCV, deficit sottoclassi IgG

## ID secondarie:

- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con **LLC-B** che non hanno risposto alla profilassi antibiotica.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con **MM** in fase di plateau che non hanno risposto alla vaccinazione antipneumococcica.
- Ipogammaglobulinemia in **HSCT**.
- **AIDS** congenito con infezioni batteriche ricorrenti.

## ...e per le ID secondarie a farmaci?

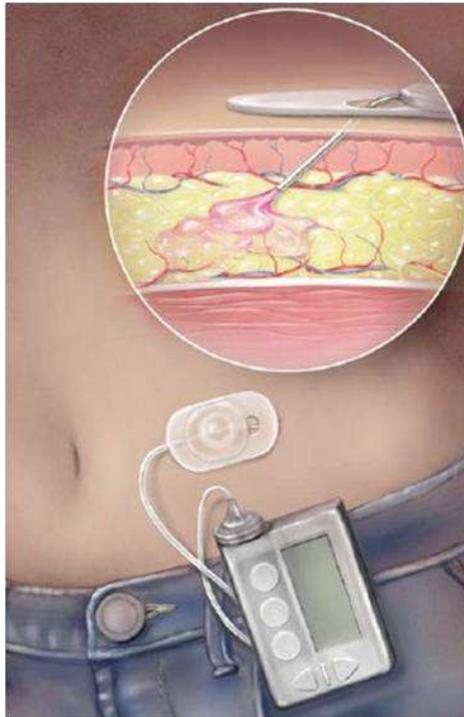
- Malattie linfoproliferative (in particolare LNH) trattate con **Rituximab + CT**
- Patologie immunomediate trattate con **farmaci immunosoppressori e Rituximab**

### Incidence of Hypogammaglobulinemia in Patients Receiving Rituximab and the Use of Intravenous Immunoglobulin for Recurrent Infections

Carla Casulo, Jocelyn Maragulia, Andrew D. Zelenetz

Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia April 2013

# Le immunoglobuline



**SCIg**

*versus*



**IVIg**

# Somministrazione endovenosa di Ig

## Svantaggi

- Reazioni da ipersensibilità: febbre, rash cutaneo, fino allo shock anafilattico
- Necessità di accesso venoso
- Necessità di somministrazione in ambiente protetto
- Elevata variazione picco-valle (*wearing-off effect*)



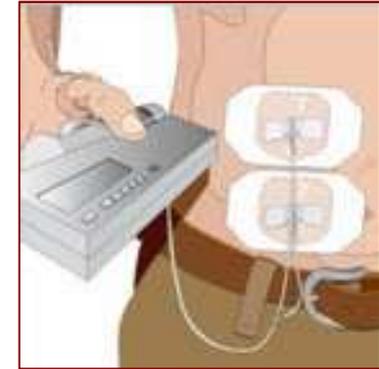
## Vantaggi

- Somministrazione ogni 3-4 settimane
- Biodisponibilità 100%
- Picco elevato ed immediato post-infusione

# Somministrazione sottocutanea di Ig

## Vantaggi

- Reazioni più lievi e per lo più locali
- Nessuna necessità di accesso venoso
- Somministrazione domiciliare dopo training
- Minima variazione picco-valle di IgG sieriche



## Svantaggi



- Somministrazione ogni 5-14 giorni
- Biodisponibilità inferiore (65-70% rispetto alle IVIg)
- Picco non elevato e ritardato (24-48h post-infusione)

## Le SCIg sono disponibili a diverse concentrazioni

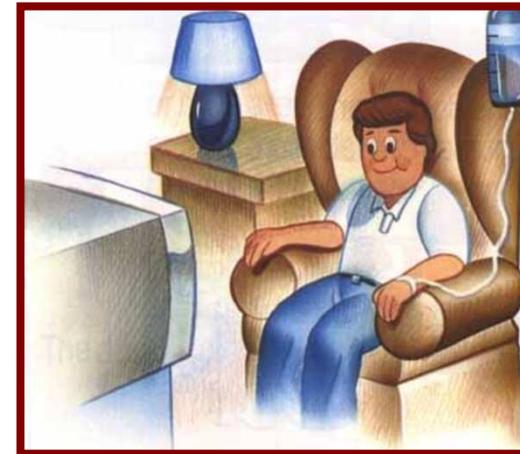


**SCIg al 16 %**  
(1,6 g/10 mL sol. Iniettabile)

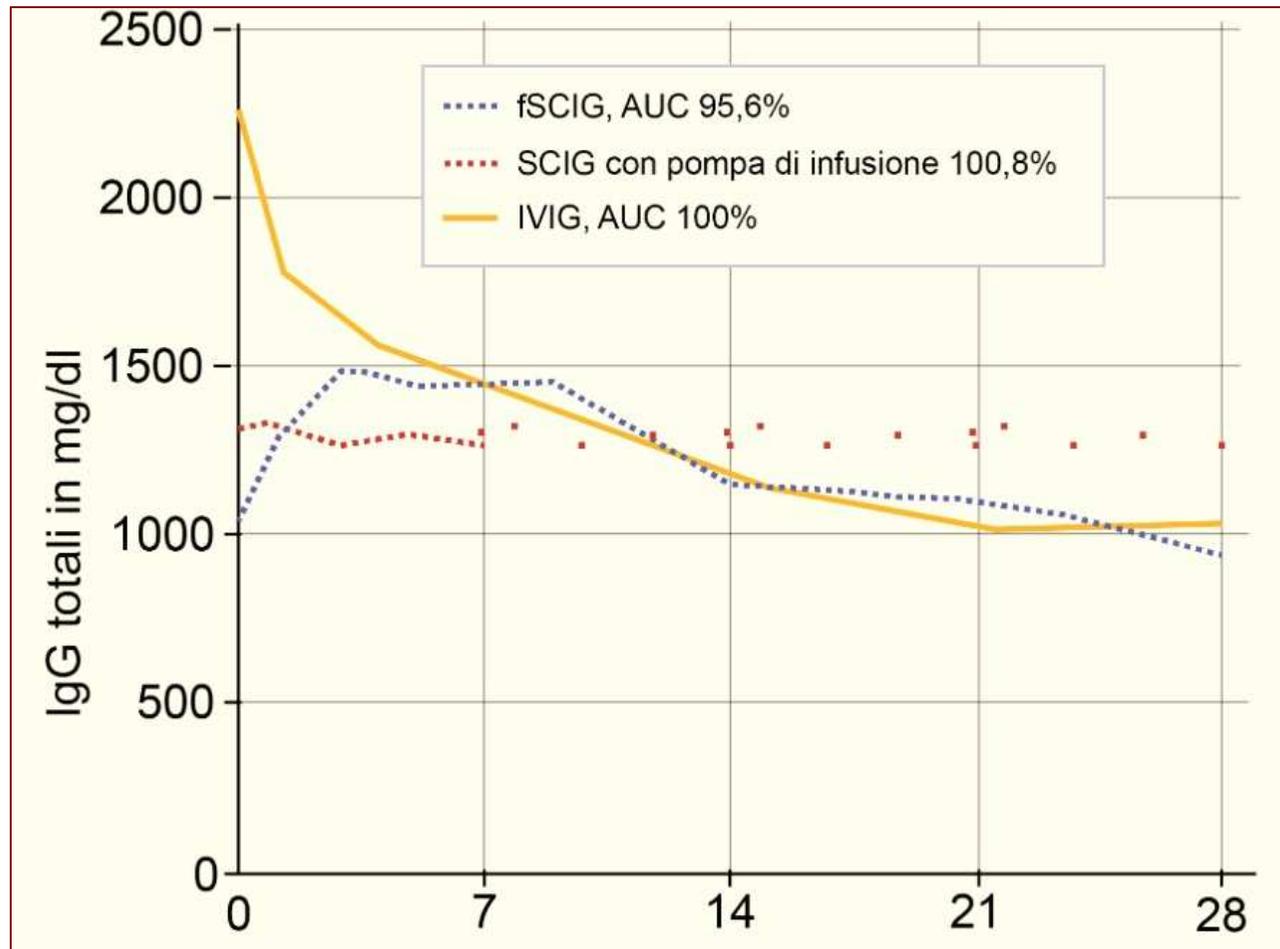
**SCIg al 16,5%**  
(1,65 g/10 mL sol. Iniettabile)

**SCIg al 20%**  
(2 g/10 mL sol. Iniettabile)

**fSCIg al 10%**  
(1 g/10 mL sol. Iniettabile, +  
ialuronidasi)



# La Farmacocinetica delle Ig



# IgRT nelle ID Secondarie

## Quando iniziare il trattamento?

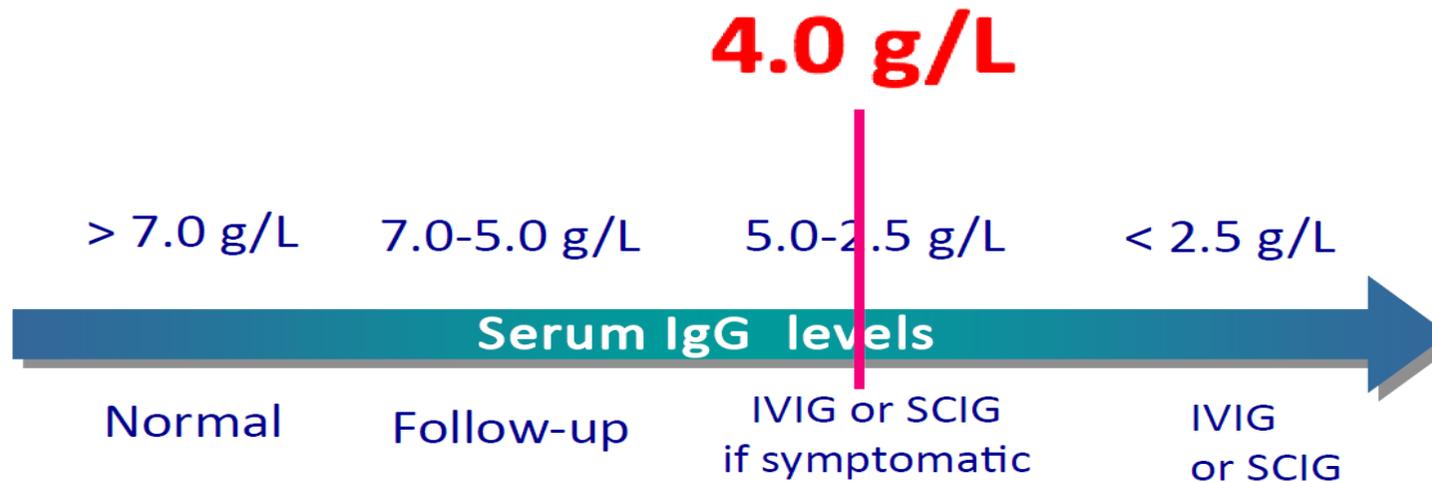
### ➤ Clinica:

#### IPOGAMMAGLOBULINEMIA SINTOMATICA

Infezioni non neutropeniche (conta di neutrofili  $> 1000/\text{mm}^3$ ) ad esordio acuto con durata  $> 2$  settimane nonostante terapia antibiotica, o **recidivante** dopo sospensione dell'antibioticoterapia o che hanno richiesto l'**ospedalizzazione**.

### ➤ Valore di IgG sieriche:

Nelle PID, la soglia dei 4 g/L di IgG sembra essere la soglia critica.



# IgRT nelle ID Secondarie

## Target terapeutico

### Dalle ID Primitive...

#### ➤ Dose iniziale:

IVIg → **400 mg/Kg** ogni 3-4 settimane

SCIg → le indicazioni iniziali (FDA) prevedevano una dose pari al 137% della dose di IVIg; attualmente l'evidenza depone più per un **rapporto 1:1** (almeno in Europa)

**IL TROUGH LEVEL VA PERSONALIZZATO**



**Valore protettivo: 7.44 g/L IgG**

dato ottenuto da curva ROC in 706 pazienti con LLC

(A. Visentin et al. *Haematologica*, 2015)

# SCIG effects in patients at higher risk for major infections

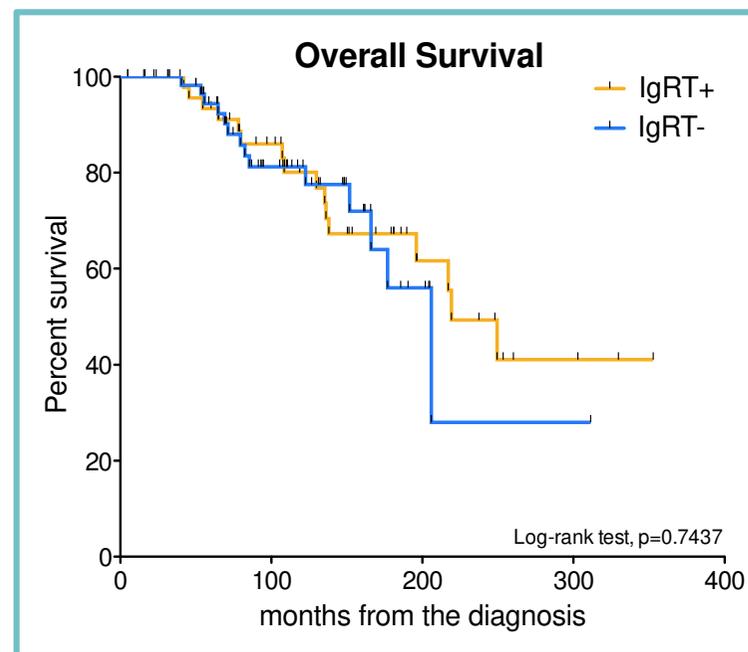
*A. Visentin et al. Haematologica, 2015*

- 126 pazienti affetti da LLC-B sottoposti a trattamento chemioterapico e con ipogammaglobulinemia;
- 71 pazienti su 126 trattati con SCIG;

**Differenza significativa nell'incidenza di infezioni maggiori tra i pazienti trattati con SCIG e i non trattati:**

- 0.044 infezioni/paziente-anno nei non trattati con SCIG;
- 0.019 infezioni/paziente-anno nei trattati con SCIG.

**Aumentata sopravvivenza.**



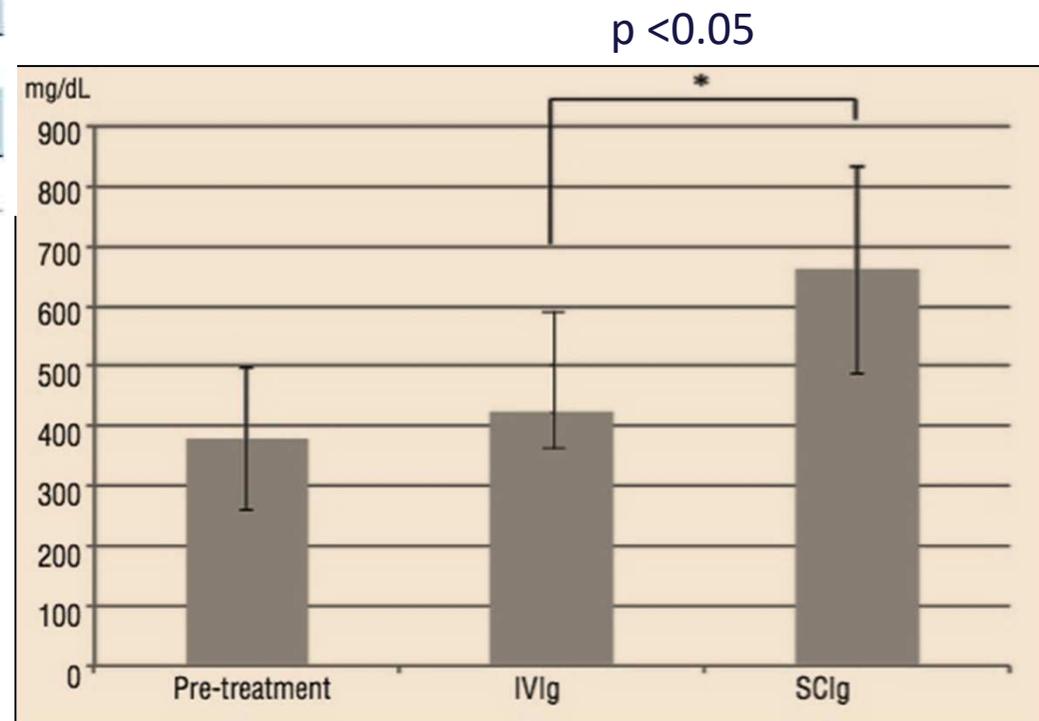
# Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: a single-center experience in 61 patients

N. Compagno, F. Cinetto, G. Semenzato and C. Agostini

haematologica | 2014; 99(6)

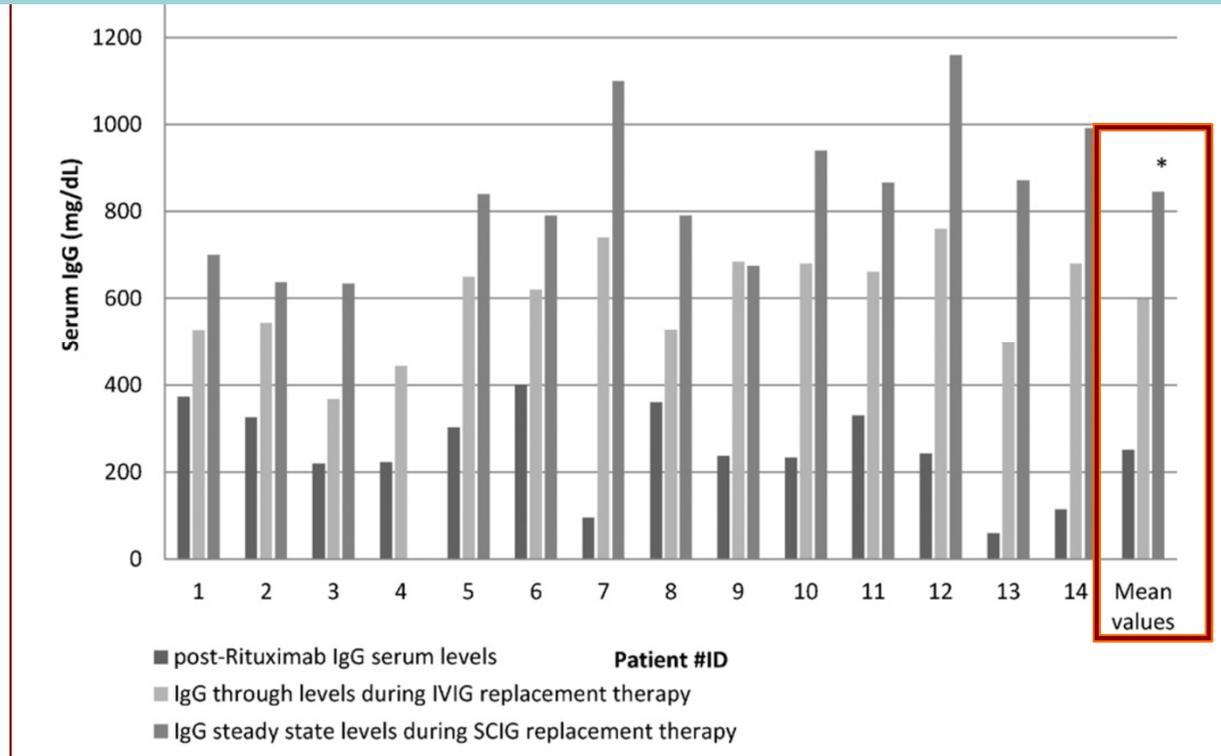
Characteristic		Total n=61 (%)
Sex, n. (%)	Male	35 (57)
	Female	26 (43)
Age class, n. (%)	20 to 64	20 (33)
	>65	41 (67)
Mean age, years		67,7
Diagnosis, n. (%)	B-CLL	40 (66)
	NHL	21 (34)
Rituximab		42 (69)

42 of 61 patients treated with anti-CD20 mAb before the onset of hypogamma (range 6-25 admin)



# Intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement in secondary hypogammaglobulinemia

G. Spadaro, A. Pecoraro A. De Renzo R. Della Pepa, A. Genovese  
Clinical Immunology 166–167 (2016) 103–104



**Higher mean serum IgG levels are reached when using the SCIG after a switch from the IVIG ( $p < 0.001$ ); IVIG and SCIG offer comparable protection against infections.**

# Continuing IgG replacement therapy for hypogammaglobulinemia after Rituximab - for how long?

Sara Barmettler, MDa Christina Price, MDb

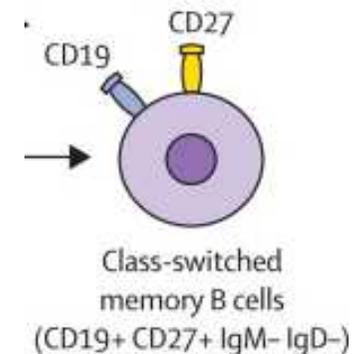
J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2015, VOLUME 136, NUMBER 5

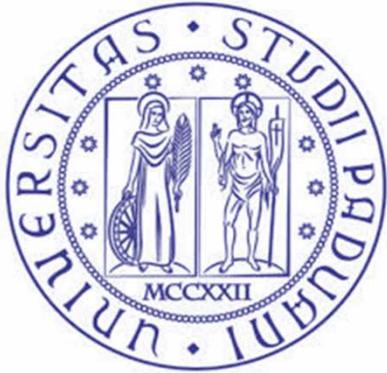
In patients treated with **R + CT**, B-cell recovery can take **up to 18 - 24 months**,

B-cell depletion usually lasts for up to **6 months in Rituximab treatment alone**

## Conclusions/Recommendations to determine the treatment length:

- Evaluating **Ig levels and flow cytometry** before initiation of therapy.
- Trend the B-cell subsets (**switched memory B cells**)
- Trend **IgA and IgM** levels.





# L'esperienza del nostro centro

**DESCRIZIONE DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA  
ID PRIMITIVE E ID SECONDARIE  
TRATTATI CON TERAPIA SOSTITUTIVA CON SCIG  
PER UN PERIODO DI  $33.5 \pm 19.5$  MESI  
(RANGE 7-120 MESI)**



# A single centre experience (unpublished data)



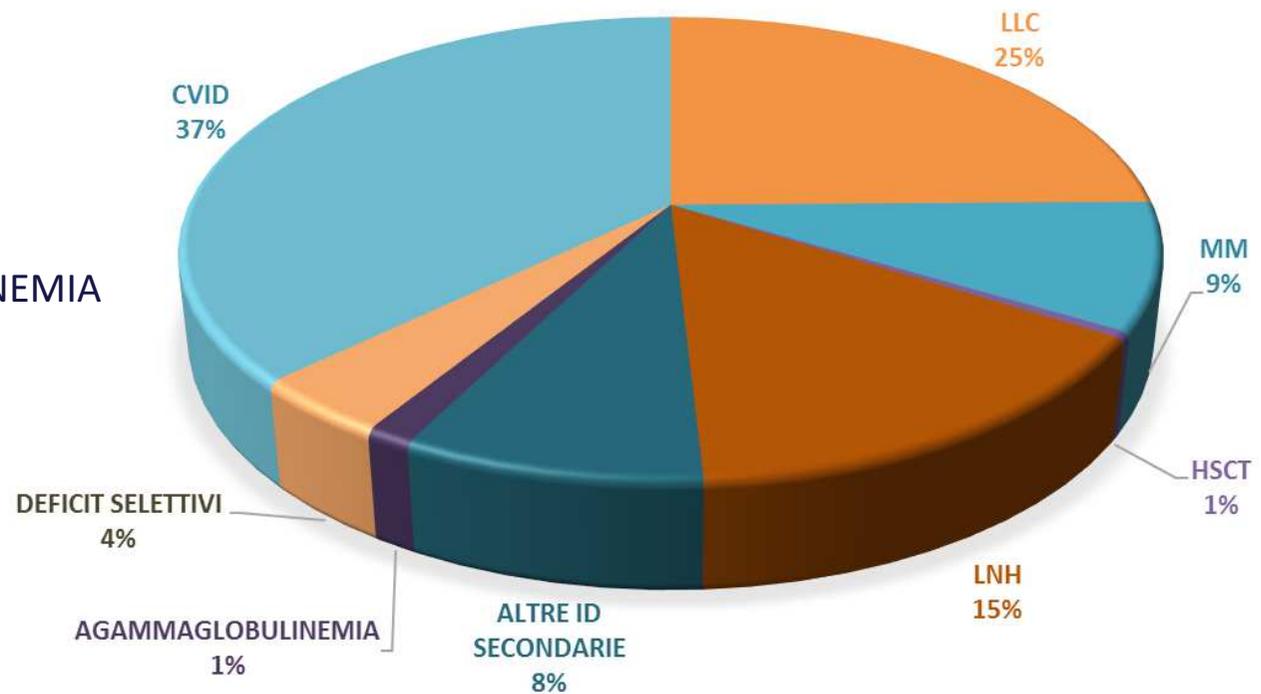
## 219 PAZIENTI ADULTI

### 96 ID PRIMITIVE

- 84 CVID
- 9 DEFICIT SELETTIVO
- 3 AGAMMAGLOBULINEMIA

### 123 ID SECONDARIE

- 56 LLC
- 20 MM
- 1 HSTC
- 34 LNH TRATTATI CON RITUXIMAB
- 19 ALTRE ID SECONDARIE

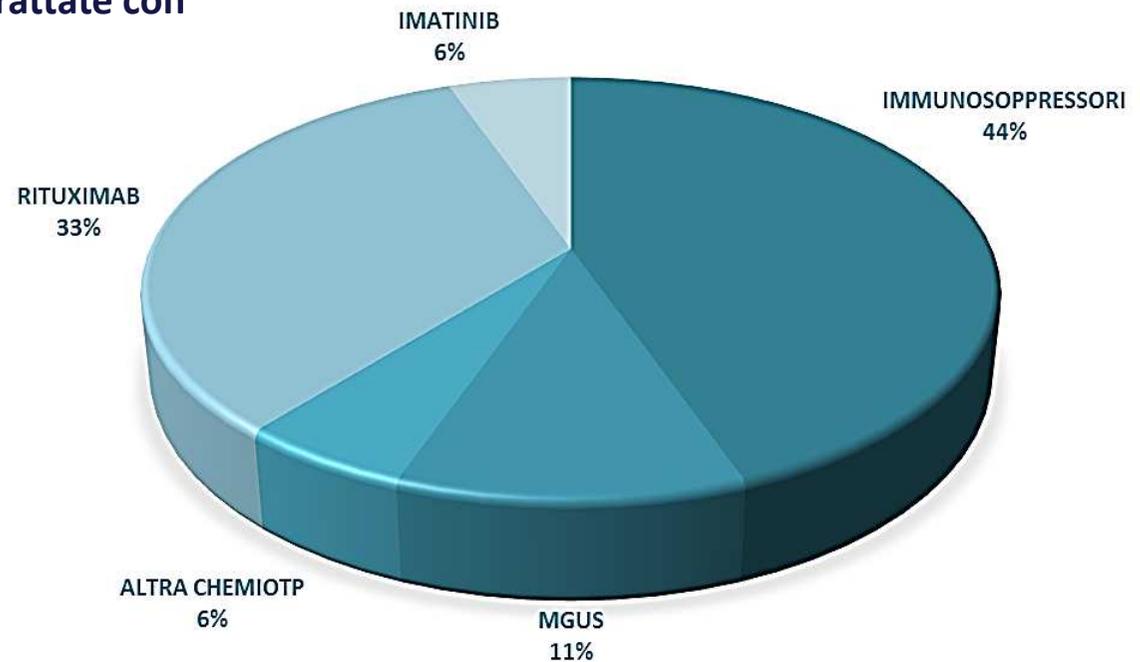


# A single centre experience (unpublished data)



## ALTRE ID SECONDARIE

- 8 MALATTIE IMMUNOMEDIATE trattate con **IMMUNOSOPPRESSORI**  
(es. steroide, ciclofosfamide)
- 6 MALATTIE IMMUNOMEDIATE  
trattati con **RITUXIMAB**
- 2 MGUS
- 1 LLA ph+ trattata con **IMATINIB**
- 1 paziente con TIMOMA e **SINDROME DI GOOD**

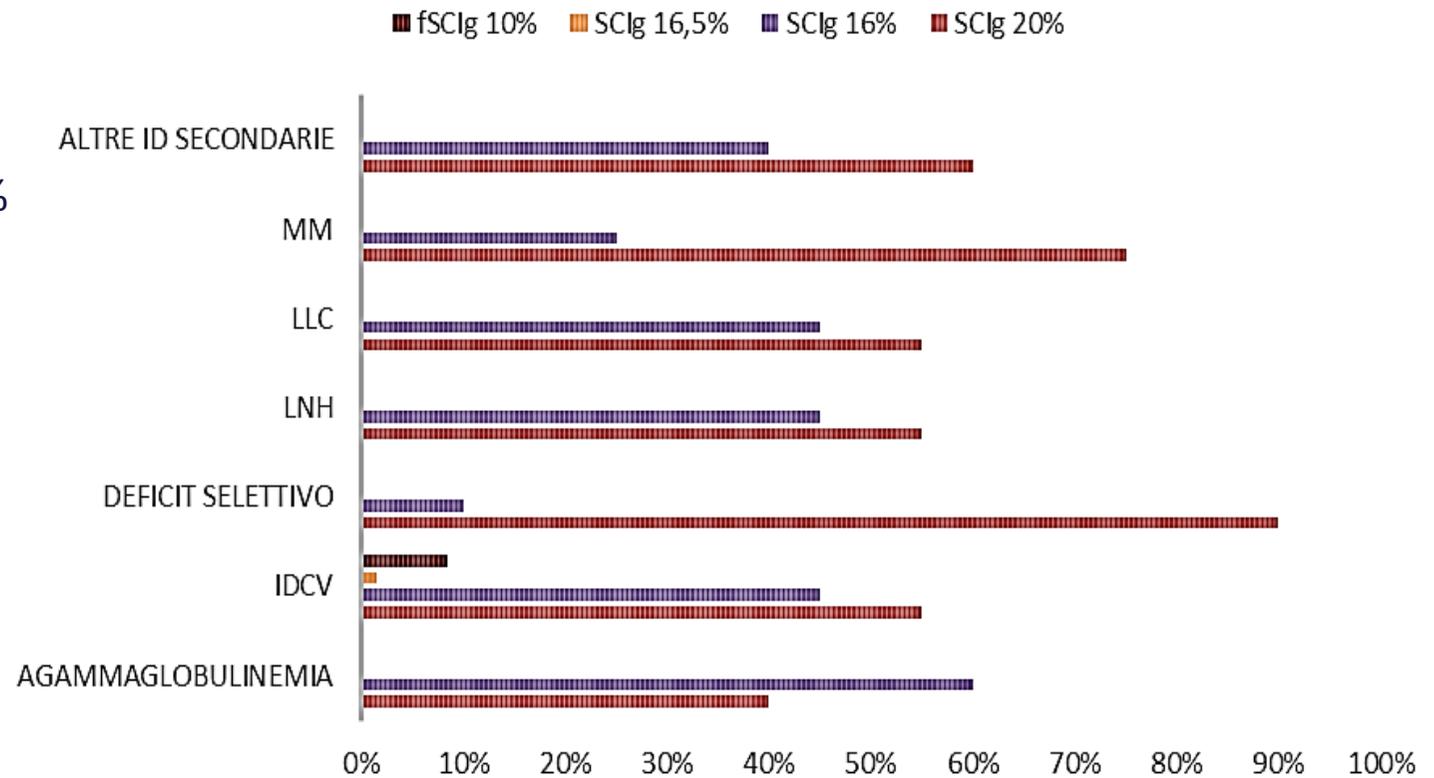


# A single centre experience (unpublished data)



## FORMULAZIONI DI SCIG UTILIZZATE:

- 55% SCIg al 20%
- 35% SCIg al 16%
- 1,5% SCIg al 16.5%
- 8.5% fSCIG al 10%



**A single centre experience**  
*(unpublished data)*



**CONFRONTO TRA PAZIENTI CON ID PRIMITIVA (PID)  
E PAZIENTI CON ID SECONDARIA (SID)**

	<b>ID PRIMITIVE</b>	<b>ID SECONDARIE</b>
<b>ETÀ MEDIA</b>	48.2 ± 11.6 anni	69 ± 11.5 anni
<b>DURATA MEDIA DEL TRATTAMENTO CON SCIG</b>	44.1 ± 23.5 mesi	26.7 ± 12.3 mesi
<b>FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE</b>	OGNI 6-7 GIORNI	OGNI 10-14 GIORNI
<b>TROUGH LEVEL IgG</b>	7.3 ± 1.6 g/L	6.2 ± 1.5 g/L
<b>FREQUENZA DELLE INFEZIONI DOPO L'INIZIO DEL TRATTAMENTO</b>	RIDOTTA	RIDOTTA
<b>EVENTI AVVERSI</b>	REAZIONI LOCALI LIEVI	REAZIONI LOCALI LIEVI

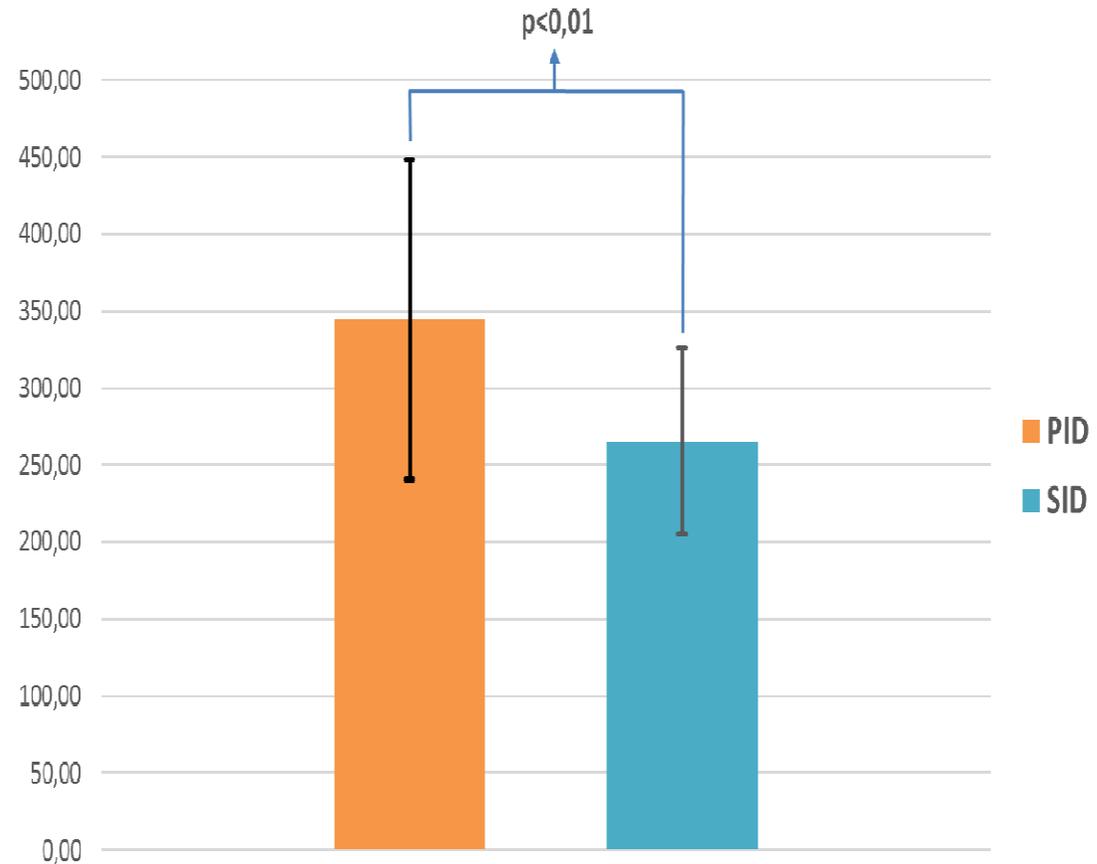
## A single centre experience (unpublished data)



### Confronto dosaggio mensile medio di SCIg (mg/kg)

- PID  $344,67 \pm 104$
- SID  $265,97 \pm 61$

**( $p < 0.01$ )**



## A single centre experience (unpublished data)



### Facciamo i conti....

- 200 pazienti in trattamento sostitutivo con IVIg comporterebbero, ipotizzando un'infusione ogni 4 settimane:
  - ✓ 50 accessi/settimana, ovvero,
  - ✓ 10 accessi al giorno per infusione e.v. di Ig
- Frequenza di reazioni avverse
- Necessità di reperire un accesso venoso o di utilizzare un PICC in pazienti già pluri-chemiotrattati
- Qualità di vita dei pazienti

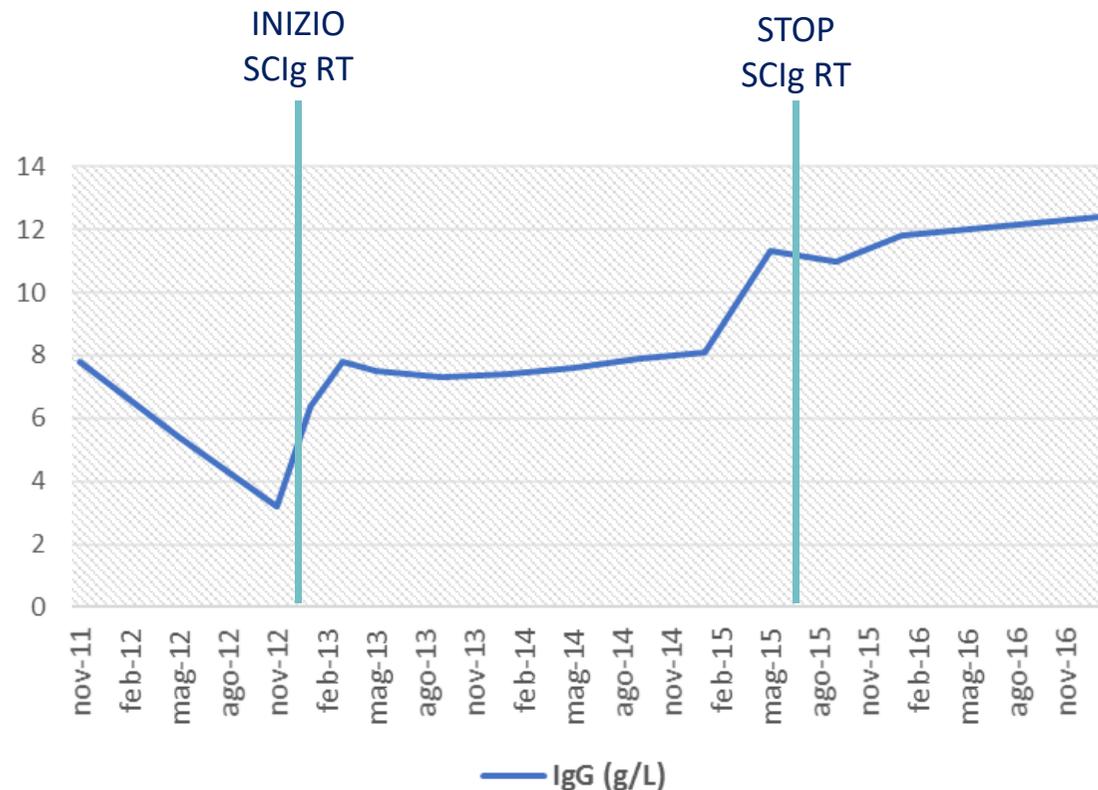


## A single centre experience (unpublished data)



### SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO NEI PAZIENTI AFFETTI DA ID SECONDARIA A TRATTAMENTO CON RITUXIMAB

- **Marzo 2000**  
diagnosi di LNH FOLLICOLARE
- **Diversi cicli di chemioterapia**  
con Rituximab  
fino a febbraio 2013
- **Novembre 2012**  
riscontro di  
ipogammaglobulinemia  
sintomatica per cui inizia SCIg
- **Giugno 2015**  
sospensione delle SCIg



**COMPLETO RECUPERO DELLA  
PRODUZIONE DI IG**

# CONCLUSIONI

- **Il reperto di ipogammaglobulinemia nella pratica clinica, anche se accidentale, non deve mai essere trascurato e richiede un approccio diagnostico rigoroso.**
- **Le cause di ipogammaglobulinemia possono essere primitive o più frequentemente secondarie, soprattutto nel paziente adulto.**
- **Nelle ID secondarie il trattamento sostitutivo con Ig ha mostrato evidenti benefici sulla diatesi infettiva dei pazienti, anche se non sono state ancora definite linee guida dettagliate.**

# CONCLUSIONI

- **I risultati finora ottenuti nel nostro centro, suggeriscono che la sicurezza e l'efficacia delle SCIg è simile nel trattamento delle ID primitive e delle ID secondarie, indipendentemente dai meccanismi alla base del deficit di IgG.**
- **Nella casistica da noi analizzata, nei pazienti con ID secondaria è richiesto un dosaggio terapeutico di IgSC inferiore rispetto a quello necessario nelle ID primitive.**
- **Infine, nelle ID secondarie non sembra essere sempre necessaria una sostituzione con Ig protratta per tutta la vita, con ovvie implicazioni economiche.**

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE



*raffaella.neri@studenti.unipd.it*

XXX CONGRESSO NAZIONALE  
**SIAAIC**  
Società Italiana di Allergologia,  
Asma ed Immunologia Clinica



**FIRENZE** 6/9 APRILE 2017  
Palazzo dei congressi di Firenze

