

**I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI**

**OTITI RICORRENTI? FATTI GLI ANTICORPI... SE LI HAI!**

Alessandra Boncompagni<sup>1</sup>, Francesca Felici<sup>2</sup>, Iliara Fontana<sup>2</sup>, Sara Fornaciari<sup>2</sup>, Valentina Bianco<sup>2</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>1,3</sup>, Ezio Carlo Maria Di Grande<sup>4</sup>, Annarosa Soresina<sup>5</sup>, Sergio Amarri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia

<sup>2</sup>UO di Pediatria, Arcispedale "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia

<sup>3</sup>UO di Pediatria Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena

<sup>4</sup>UO di Pediatria, Ospedale "S. Anna", Castelnovo ne' Monti

<sup>5</sup>Unità di Immunologia pediatrica, Clinica Pediatrica, Università di Brescia, ASST "Spedali Civili", Brescia

*Indirizzo per corrispondenza:* ale.bonco@gmail.com

Bambino di 14 mesi, da circa una settimana ha febbre, tosse catarrale e otite media acuta sierosa bilaterale, associate a zoppia, in corso terapia antibiotica con amoxicillina.

Dai 7 mesi di vita otiti ricorrenti a cadenza circa mensile, trattate con antibioticoterapia. Regolarmente vaccinato, non scolarizzato. Al momento del ricovero è febbrile, in buone condizioni generali. Faringe e membrane timpaniche iperemiche. Lieve tumefazione del ginocchio destro, calda al termo tatto. Restante obiettività nei limiti.

Agli esami ematici leucocitosi, piastrinosi e innalzamento della PCR; l'Rx del ginocchio evidenziava tumefazione delle parti molli dell'articolazione. È stata iniziata terapia antibiotica con il ceftriaxone per via endovenosa. All'Rx torace riscontro di addensamento parenchimale destro; l'esame ecografico del ginocchio ha evidenziato iperplasia della sinovia con versamento articolare. Gli esami ematici di completamento mostravano severa ipogammaglobulinemia (IgA 0,2 mg/dl, IgM 0,9 mg/dl, IgG indosabili).

L'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie ha evidenziato il difetto di linfociti B, in assenza di alterazioni delle altre serie linfocitarie. Dopo somministrazione di due dosi ravvicinate di immunoglobuline ev sono stati raggiunti valori protettivi di IgG (749 mg/dl). Abbiamo inoltre assistito a lento ma progressivo miglioramento dell'obiettività clinica, bioumorale e strumentale.

È stato dimesso con indicazione a proseguire terapia antibiotica per os per un totale di 6 settimane. Alla visita post-dimissione presso il Centro di riferimento di Brescia, nell'ipotesi di agammaglobulinemia X recessiva (XLA), è stata eseguita la valutazione dell'espressione della proteina BTK (risultata assente) e sono state eseguite le indagini genetico molecolari pertinenti, che hanno permesso di diagnosticare la delezione degli esoni 16-17-18 del gene BTK. È stato così possibile porre diagnosi certa di XLA.

Attualmente il bambino prosegue la terapia sostitutiva con Ig vena.

L'**agammaglobulinemia di Bruton** è una rara malattia ereditaria caratterizzata da mutazioni del gene BTK, tirosinchinasi localizzata sul cromosoma X, le cui alterazioni causano un difetto nella normale differenziazione e maturazione dei linfociti B con conseguente severa ipogammaglobulinemia e quasi totale assenza di linfociti B CD19.

È una patologia X-linked recessiva che colpisce i maschi con una prevalenza di 1:200.000 (60% circa presenta nuova mutazione spontanea). La carenza nella produzione anticorpale causa maggior suscettibilità alle infezioni, generalmente evidente tra i 3 e i 18 mesi di vita. Frequente è l'esordio con infezioni respiratorie ricorrenti (otiti medie e broncopneumoniti) e artriti (preferenzialmente a ginocchia e caviglie); più insolito quello con gastroenteriti acute infettive e in rari casi con sepsi, meningite, piodermite e osteomielite. Complicanze croniche possono essere: broncopneumopatia e sinusopatia cronica; encefalite da enterovirus; insorgenza di neoplasie. I pazienti affetti da XLA necessitano di terapia sostitutiva con cicliche infusioni di immunoglobuline ev per ridurre il rischio di infezioni. Generalmente il dosaggio terapeutico è di 400 mg/kg ogni 21 giorni per mantenere livelli di IgG sieriche > 500 mg/dl (è possibile aumentare il dosaggio a 500 mg/kg o ridurre l'intervallo tra le somministrazioni a 15 giorni). In caso di infezioni localizzate dovrà ovviamente essere avviata tempestivamente un'adeguata terapia antibiotica mirata.

In conclusione, una storia di infezioni ricorrenti che necessitano di antibioticoterapia, soprattutto in bambini non scolarizzati, è meritevole di approfondimenti dal punto di vista immunitario.

---

### **Bibliografia di riferimento**

- AIEOP, Gruppo di Studio sulle Immunodeficienze Primitive. Agammaglobulinemia X-recessiva. Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia. 2001.
  - Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics 1952;9 (6):722.
  - Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al.; Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multi-center study. Clin Immunol 2002;104(3):221-30.
  - Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. Cell 1993;72 (2):279-90.
  - Vetrie D, Vorechovsk I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. Nature 1993;361(6409):226-33.
  - Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore) 2006;85 (4):193-202.
-