

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Ottobre 2006

numero 8

APPUNTI DI TERAPIA

I vaccini nei pazienti con malattie del metabolismo

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

L'utilità delle vaccinazioni nei bambini con malattie metaboliche è ormai riconosciuta da tutti; tuttavia, trattandosi spesso di malattie molto rare, è difficile nel singolo caso stabilire, sulla base dell'esperienza acquisita, resa nota attraverso le pubblicazioni scientifiche, se l'uso di uno o di un altro vaccino possa trovare delle precauzioni o addirittura delle controindicazioni.

E' quindi necessario partire da considerazioni generali per stabilire le singole indicazioni, con il rischio di suggerire comportamenti non sufficientemente documentati e provati.

E' quindi con grande interesse che è stata accolta la pubblicazione (Review Article) comparsa sul *Pediatrics* di agosto

2006: Kingsley JD, Barman M, Chatterjee A, et al. Immunizations for patients with metabolic disorders. *Pediatrics* 2006;118:e460-70.

ERRORI DEL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI E DEGLI ACIDI ORGANICI

Gli errori congeniti del metabolismo sono generalmente monogenici, di tipo autosomico recessivo, causati da mutazioni che portano alla sintesi di una proteina enzimatica non normale, e quindi poco o per niente funzionante. I prodotti alterati che vengono formati e/o la mancanza di una sostanza, essenziale per la sopravvivenza, possono portare a stati di malattia, che possono andare da forme molto lievi a forme letali. Le manifestazioni cliniche possono andare da forme acutissime (catastrofiche) a forme croniche: la malattia può includere ritardo di sviluppo psico-motorio, vomito persistente, elevati livelli di ammoniemia, epatomegalia, odori anormali del sudore o delle urine, insieme a una varietà di altri sintomi. Un intervento precoce e un trattamento appropriato possono minimizzare l'evoluzione della malattia fino a permettere a questi pazienti una vita relativamente normale. Nella Tabella 1 sono riportate le raccomandazioni per l'immunizzazione di alcuni dei disordini del metabolismo degli aminoacidi.

Difetto enzimatico	Gene	Aspetti fondamentali	Raccomandazioni per le vaccinazioni
Fenilchetonuria	Autosomico recessiva, cromosoma 12, difetto del gene della fenilalanina idrossilasi	Grave ritardo mentale, se non trattata	Procedere alle vaccinazioni del calendario, insieme al dosaggio della fenilalanina
Tirosinemia ereditaria infantile (tipo I)	Autosomico recessiva; cromosoma 15, difetto del gene della fumaril-acetoacetato idrolasi umana	Insufficienza a crescere, cirrosi epatica, porfiria epatica, sclerosi tubulare renale, crisi neurologiche paralitiche	Se è trattata con NTBC ¹ procedere all'applicazione delle vaccinazioni secondo la schedula corrente
Difetti del ciclo dell'urea: a) iperammoniemia congenita b) intolleranza proteico-lisurica	Tutte forme autosomico recessive (salvo l'ornitina transcarbamilasi); ognuna ha un distinto locus genico su differenti cromosomi. Tutti interrompono la conversione dell'NH ₃ a urea. Autosomico recessiva; cromosoma 14; difetti del gene SLC7A7	Irritabilità, vomito, letargia, insufficienza a crescere, coma, ritardo mentale nei sopravvissuti, in peggioramento dopo ogni episodio. Ritardo mentale; insufficienza a crescere; malassorbimento intestinale; alterazioni dei linfociti B e T	Il rapporto rischio/beneficio è a favore della vaccinazione nei sopravvissuti; è necessaria una stretta osservazione per la comparsa di febbre e di anoressia. Procedere alle vaccinazioni secondo la schedula corrente con monitoraggio stretto dei livelli di ammoniemia
Acidemia organica: a) acidemia metilmalonica b) acidemia glutarica tipo I c) deficienza di olocarbossilasi sintetasi d) deficienza di biotinidasi	Autosomico recessiva; cromosoma 6, difetti del gene metilmalonil CoA mutasi Autosomica recessiva; cromosoma 19; difetti del gene glutaril CoA deidrogenasi Autosomico recessiva Cromosoma 21: inizio neonatale; autosomica recessiva; cromosoma 3: inizio tardivo nell'infanzia	Ritardo psicomotorio; chetoacidosi; iperammoniemia; neutropenia associata alle infezioni A volte asintomatica; scompenso neurologico; encefalopatia acuta; segni extrapiramidali; ipoglicemia Attività convulsiva Atassia; ritardo mentale; alterazioni visive e auditive; acidosi chetolattica; associazione con SCID ² ; candidasi cutanea; infezioni respiratorie ricorrenti	Seguire le vaccinazioni secondo la schedula corrente Possono insorgere encefalopatia acuta e scompenso metabolico dopo la vaccinazione; vaccinare sotto stretta sorveglianza. Se la malattia è sotto controllo, si può procedere alle vaccinazioni, eccetto che in pazienti con SCID, nei quali i vaccini vivi sono controindicati. Se la malattia è sotto controllo, si può procedere alle vaccinazioni, eccetto che in pazienti con SCID, nei quali i vaccini vivi sono controindicati.

¹NTBC = 2-(2-nitro-4-trifluorometil benzoi)-1,3-cicloesanedione

²SCID = immunodeficienza combinata grave

ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO DEI LIPIDI

Questo gruppo di malattie metaboliche comprende disordini dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi, errori del

metabolismo e del trasporto delle lipoproteine, disordini dei depositi dei lipidi e attività anormali dei lisosomi e dei peroxisomi. Molti di questi sono dei disordini silenti, che possono manifestare sintomi clinici dopo molti anni e non sono soggetti a scompenso metabolico acuto, mentre altri presentano episodi acuti che possono mettere in pericolo la vita e che quindi richiedono precisazioni nei confronti delle vaccinazioni (Tabella 2).

Difetto enzimatico	Gene	Aspetti fondamentali	Raccomandazioni per le vaccinazioni
Disordini del catabolismo degli acidi grassi Acil-CoA deidrogenasi (MCAD)	Autosomica recessiva; cromosoma 1p31; difetti del gene MCAD	Ipotonicità; vomito; letargia; encefalopatia; arresto respiratorio; epatomegalia; convulsioni; apnea; arresto cardiaco; coma; morte improvvisa; nelle forme croniche sono presenti disturbi dello sviluppo e del comportamento; stanchezza muscolare cronica; insufficienza a crescere; paralisi cerebrale e deficit di attenzione iperattività	Procedere alle vaccinazioni secondo la schedula corrente; vaccinare contro lo pneumococco
Disordini dei depositi di lipidi Sindrome di Zellweger	Autosomica recessiva; cromosoma 12; difetti del gene PXR1	Attività convulsiva; alterazioni craniche; epicanto; morte spesso entro i primi 3 mesi di vita	Procedere all'applicazione completa della schedula corrente
Adrenoleucodistrofia, legata all'X	Cromosoma X; legata all'X; difetto del gene ABCD-1	Inizio tardivo dei sintomi; disfunzione della corteccia surrenale; demielinizzazione della sostanza bianca; i sintomi vanno da un quadro clinico normale all'insufficienza surrenalica fino alla paraparesi progressiva	I pazienti hanno spesso ricevuto già molti vaccini prima della diagnosi; dopo la diagnosi può essere continuata la schedula vaccinale
Gangliosidosi GM1	Autosomica recessiva; cromosoma 3; difetti del gene della β -galattosidasi	Convulsioni tonico-cloniche; deterioramento neurologico; epatomegalia; anasarca; alterazioni visive; compromissione respiratoria	Procedere alla schedula delle vaccinazioni, specialmente per proteggere il b. dalle infezioni delle vie aeree superiori. Vaccinarlo contro lo pneumococco
Malattia di Niemann-Pick A e B	Autosomica recessiva; cromosoma 11; difetti del gene della sfingomielinasi	Neurodegenerazione; epatosplenomegalia; pancytopenia; compromissione respiratoria; alterata attività monociti/ macrofagi	Procedere alla vaccinazione secondo la schedula, per fornire protezione dopo la splenectomia e le infezioni respiratorie; vaccinare contro lo pneumococco e il meningococco
Leucodistrofia metacromatica (a inizio infantile, giovanile e adulto)	Autosomica recessiva; cromosoma 22; difetti del gene della arilsulfatasi	Ipotonicità, neurodegenerazione; convulsioni miocloniche; insufficienza a crescere; problemi emotivi	Applicazione completa della schedula delle vaccinazioni
Malattia di Krabbe (leucodistrofia con cellule globoidi)	Autosomica recessiva; cromosoma 14; difetto del gene GALC	Degenerazione progressiva neurocognitiva; attività convulsiva; rigidità degli arti; compromissione respiratoria	I pazienti hanno spesso ricevuto già molti vaccini prima della diagnosi; dopo la diagnosi può essere continuata la schedula vaccinale. Vaccinare contro lo pneumococco

ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI

I 4 carboidrati che hanno un ruolo importante nel metaboli-

smo sono: glucosio, galattosio, fruttosio e glicogeno. Difetti nelle loro vie metaboliche portano a differenti quadri clinici, che vanno da forme asintomatiche a presentazioni letali (Tabella 3).

Difetto enzimatico	Gene	Aspetti fondamentali	Raccomandazioni per le vaccinazioni
Galattosemia I	Autosomico recessiva; cromosoma 9; difetto del gene della galattosio-1-fosfato o della uridiltransferasi (GALT)	Ittero neonatale; cataratta; epatomegalia; vomito e insufficienza a crescere	Procedere alla vaccinazione completa
Glicogenosi tipo I	Autosomico recessiva; cromosoma 11; difetti del gene della glucosio-6-fosfatasi o della glucosio-6-fosfato translocasi	Ipoglicemia neonatale; acidosi lattica neonatale; attività convulsiva ipoglicemica; alterata funzione delle piastrine; il sottotipo 1b ha in più ricorrenti infezioni batteriche, neutropenia e insufficiente funzione dei monociti e dei neutrofili	Procedere alla vaccinazione completa
Aspartilglucosaminuria	Autosomico recessiva; cromosoma 4; difetti nel gene della aspartilglucosaminidasi	Infezioni ricorrenti; ipotonia; degenerazione neurocognitiva; attività consulsiva; compromissione respiratoria	Procedere alla vaccinazione completa. Vaccinare contro lo pneumococco.

ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PURINE E DELLE PIRIMIDINE

Le purine e le pirimidine sono componenti essenziali di tutti i processi biologici, perché esse forniscono i componenti fondamentali sia dell'RNA che del DNA; esse agiscono co-

me coenzimi per la regolazione di molti metabolismi e come substrati per la traduzione dei segnali cellulari. Le alterazioni del loro metabolismo possono causare una varietà di sintomi complessi, che interessano spesso il sistema nervoso centrale (ritardo psicomotorio) e compromettono la respirazione (Tabella 4).

Difetto enzimatico	Gene	Aspetti fondamentali	Raccomandazioni per le vaccinazioni
Deficienza di uridin-monofosfato idrolasi-1 (P5'N-1)	Autosomica recessiva; cromosoma 7; difetti nel gene P5'N-1	Anemia emolitica; emoglobinuria; splenomegalia; ritardo psicomotorio	Procedere alla vaccinazione completa. Vaccinare contro lo pneumococco e il meningococco.
Aciduria orotica ereditaria (deficienza di uridin 5'-monofosfato (UMP) sintetasi)	Autosomico recessiva; cromosoma 3q13; difetti nel gene della UMP sintetasi	Ritardo psicomotorio; anemia; leucopenia; anomalie dell'immunità cellulo-mediata; midollo osseo megaloblastico	Procedere alla vaccinazione completa. Può essere utile successivamente valutare la risposta antigenica alla vaccinazione
Deficienza della adenilsuccinasi	Autosomica recessiva; cromosoma 22; difetti nel gene della adenilsuccinasi liasi	Ritardo psicomotorio; convulsioni; aspetti autistici; distrofia muscolare; compromissione respiratoria	Procedere alla vaccinazione completa. Vaccinare contro lo pneumococco
Deficienza combinata della xantina-ossidasi e della solfito ossidasi (deficienza del cofattore molibdeno)	Autosomica recessiva; cromosoma 6; difetto nel gene per la biosintesi del cofattore contenente molibdeno	Convulsioni tonico-cloniche neonatali; ipotonia; progressione verso il ritardo mentale grave; compromissione respiratoria	Procedere alla vaccinazione completa. Vaccinare contro lo pneumococco
Deficienza della diidropirimidina deidrogenasi (DPD)	Recessiva autosomica; cromosoma 1; difetti del gene DPD	Può essere asintomatica; ritardo mentale; microcefalia; ipertonia; convulsioni; compromissione respiratoria	Procedere alla vaccinazione completa. Vaccinare contro lo pneumococco

La vaccinazione annuale contro l'influenza non è stata compresa dagli autori nelle precedenti tabelle; tuttavia virtualmente tutti i pazienti con malattie congenite del metabolismo possono giovare di questa vaccinazione.

I vaccini vivi attenuati contro l'influenza, come tutti i vaccini vivi attenuati, sono controindicati quando il disordine metabolico comporta una significativa immunodeficienza, come l'intolleranza proteica lisinurica e la deficienza di biotinidasi. Ugualmente sono controindicati i vaccini vivi attenuati, quando la compromissione del sistema nervoso centrale non si sia stabilizzata.

Ovviamente le conoscenze e le ipotesi sopra riportate possono essere completate e arricchite nei prossimi anni, con il progredire delle conoscenze. Quanto riportato tuttavia è un ottimo punto di partenza in un campo fino a oggi completamente deserto.