



DESENSIBILIZZAZIONE A FARMACI ENZIMATICI NELLE MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO 1S E TIPO 2: NUOVO APPROCCIO COMBINATO



Federico Spataro,¹ Fabio Viggiani,¹ Valentina Rollo,¹ Domenico Giorgio Macchia,² Rita Fischetto,³ Eustachio Nettis,¹ Danilo Di Bona,¹ Luigi Macchia.¹

¹Scuola e Cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti d’Organo. Università di Bari – Aldo Moro.
² Dipartimento Interdisciplinare di Medicina. Università di Bari – Aldo Moro.
³ Malattie metaboliche e genetiche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari.

Le MPS sono un gruppo di *malattie rare* da accumulo lisosomiale causate da deficit enzimatici di natura genetica. La terapia si basa sull’infusione dell’enzima deficitario (ricombinante), che, con elevata frequenza, può causare reazioni di ipersensibilità e conseguente interruzione della terapia. Di seguito, dimostriamo l’efficacia della desensibilizzazione rapida, combinata a quella Allergen-Immunotherapy-like (AIT-like), in pazienti affetti da MPS tipo 1-S e tipo 2 che avevano sviluppato reazioni immediate durante la terapia enzimatica sostitutiva.

Materiali e Metodi

	Tipo di MPS	Deficit	Sesso	Età	Terapia
Paziente 1	1-S	α-L-iduronidasi	M	35	laronidasi
Paziente 2	2	iduronato-2-sulfatasi	M	38	idursulfasi
Paziente 3	2	iduronato-2-sulfatasi	M	9	idursulfasi



Reazione immediata con orticaria-angioedema durante la terapia enzimatica, con sospensione del trattamento.

Diagnosi:

- Test cutanei (skin prick test e test intradermici)
- Test di proliferazione linfocitaria

	SPT (diametro)	IDT 1:100 (diametro)	IDT 1:10 (diametro)	TPL
Paziente 1	negativo	positivo (7 mm)	positivo (8.5 mm)	negativo
Paziente 2	negativo	Positivo (10 mm)	non eseguito	non eseguito
Paziente 3	negativo	Positivo (7 mm)	Positivo (9 mm)	negativo

Terapia: approccio combinato

- Desensibilizzazione rapida. 3 diluizioni con 12-step a velocità di infusione e concentrazioni crescenti del farmaco della durata di circa 6 ore. Induzione di una tolleranza momentanea (24 ore). Tabella 1
- Desensibilizzazione AIT-like. 3-4 somministrazioni s.c. di dosi e concentrazioni crescenti del farmaco a giorni alterni (11 sessioni). Induzione di una tolleranza più duratura ed efficace nel tempo. Tabella 2

Tabella 1. Idursulfase, dose target 24 mg.

STEP	soluzione	durata (min)	velocità (ml/h)	ml erogati	dose erogata (mg)
1	1/100	15	4	1	0.00048
2	1/100	15	10	2.5	0.0012
3	1/100	15	20	5	0.0024
4	1/100	15	40	10	0.0048
5	1/10	15	10	2.5	0.012
6	1/10	15	20	5	0.024
7	1/10	15	40	10	0.048
8	1/10	15	80	20	0.096
9	1/1	15	20	5	0.24
10	1/1	15	40	10	0.48
11	1/1	15	80	20	0.96
12	1/1	180	150	450	21.84
Totale		347			23.7

Tabella 2. Idursulfase.

	1° s.c.			2° s.c.			3° s.c.			4° s.c.			
STEP	Conc. (mg/ml)	Vol. (ml)	Dose (mg)	Conc. (mg/ml)	Vol. (ml)	Dose (mg)	Conc. (mg/ml)	Vol. (ml)	Dose (mg)	Conc. (mg/ml)	Vol. (ml)	Dose (mg)	Total dose (mg)
1	0.02	0.1	0.002	0.02	0.1	0.002	0.02	0.2	0.004				0.008
2	0.02	0.3	0.006	0.02	0.3	0.006	0.02	0.3	0.006				0.018
3	0.2	0.15	0.03	0.2	0.15	0.03	0.2	0.3	0.06				0.12
4	0.2	0.3	0.06	0.2	0.3	0.06	0.2	0.6	0.12				0.24
5	2	0.15	0.3	2	0.15	0.3	2	0.15	0.3	2	0.15	0.3	1.2
6	2	0.25	0.5	2	0.25	0.5	2	0.25	0.5	2	0.25	0.5	2
7	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	4
8	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	4
9	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	4
10	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	4
11	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	4

Conclusioni

Alla luce della diagnosi di allergia immediata ai rispettivi farmaci enzimatici e dell’importanza del dover continuare la terapia enzimatica, si è deciso di desensibilizzare i nostri pazienti secondo un approccio combinato.

⇒ La desensibilizzazione rapida ha permesso loro di ricevere prontamente la terapia senza reazioni avverse; mentre la desensibilizzazione AIT-like ci ha consentito di ritornare ai regimi infusionali standard (durata di circa 3 ore).