

IRCBG\_22060

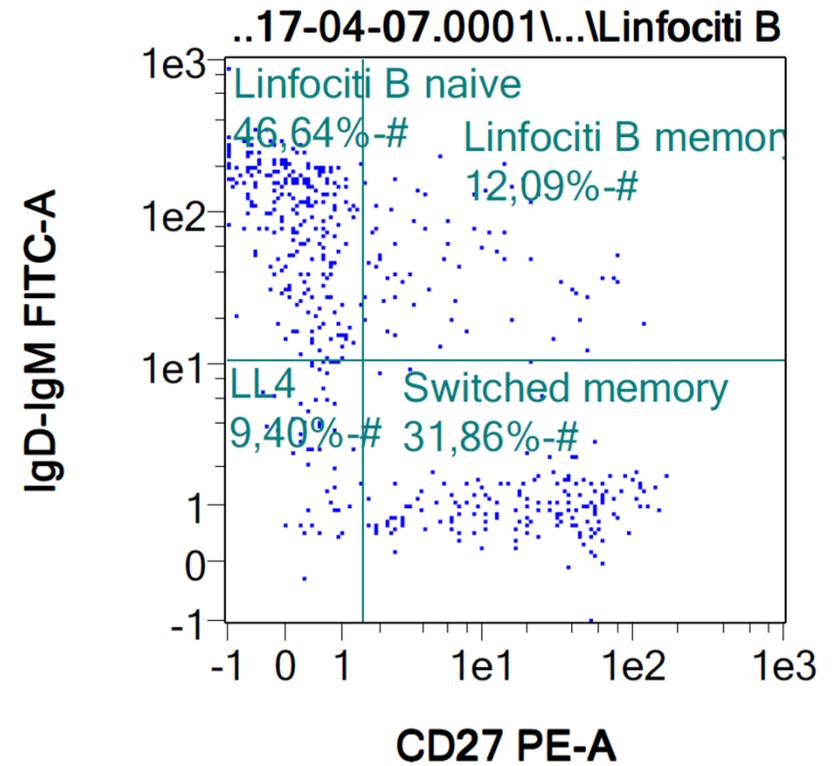
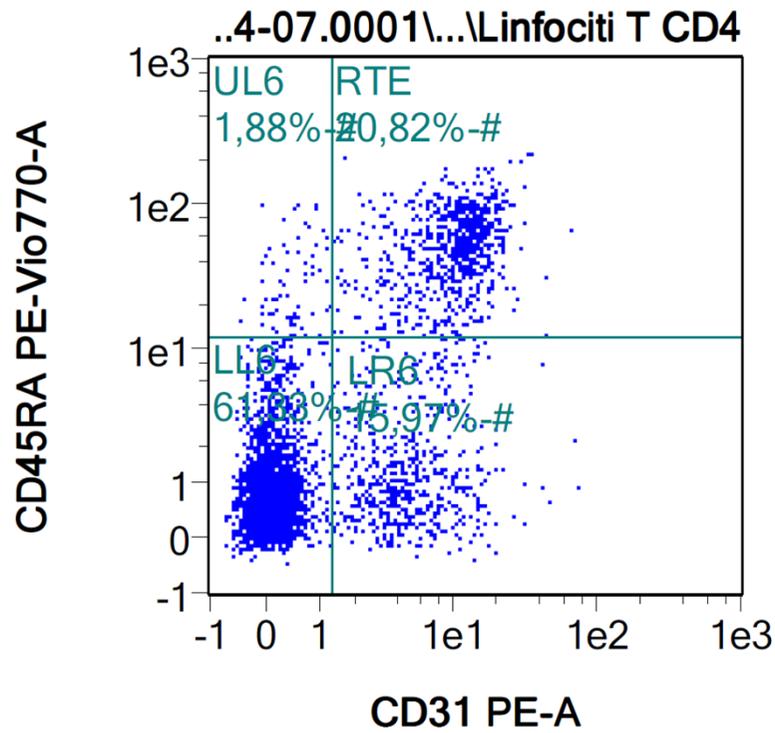
“Riunione della Società Italiana di Pediatria per  
la formazione continua dei PLS del FVG: le  
novità che cambiano la pratica”

**Immunodeficienze, autoimmunità e  
autoinfiammazione: le cose nuove che  
un pediatra "non può non sapere"**

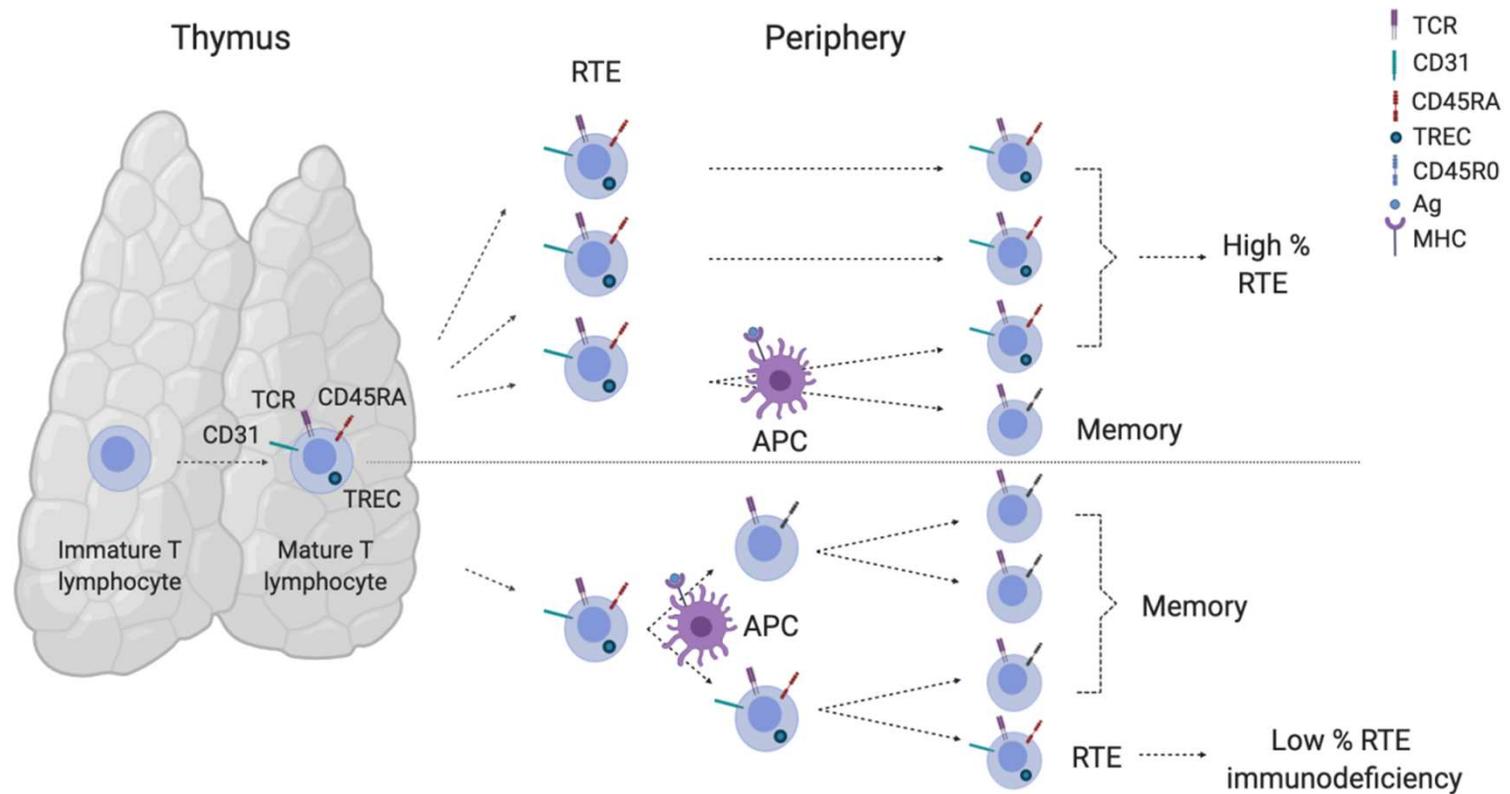
## 1) F, 3 ½ aa

- Infezione respiratorie ad alta ricorrenza, anche d'estate
- Diversi cicli antibiotici con beneficio e ricaduta
- Non frequenta la scuola materna
- 2 ricoveri per polmonite (pneumococco e interstiziale). Linfociti 3-400/mcL, immunoglobuline nella norma
- Sottopopolazioni linf: inversione CD4/CD8

?



# RTE o TREC



## ADA SCID LATE ONSET

- Le infezioni ricorrenti nel bambino prescolare non indicano un difetto immunitario a meno che

Mostrino una spiccata risposta agli antibiotici

Comprendano infezioni serie o protratte

Si associno a scarso accrescimento

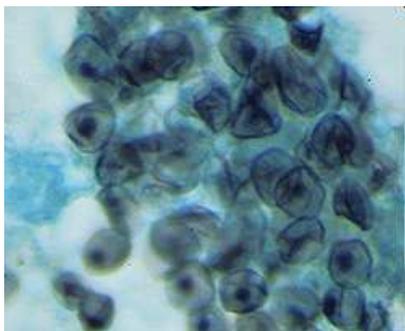
Si associno a linfopenia o ipogammaglobulinemia

M, 10 m



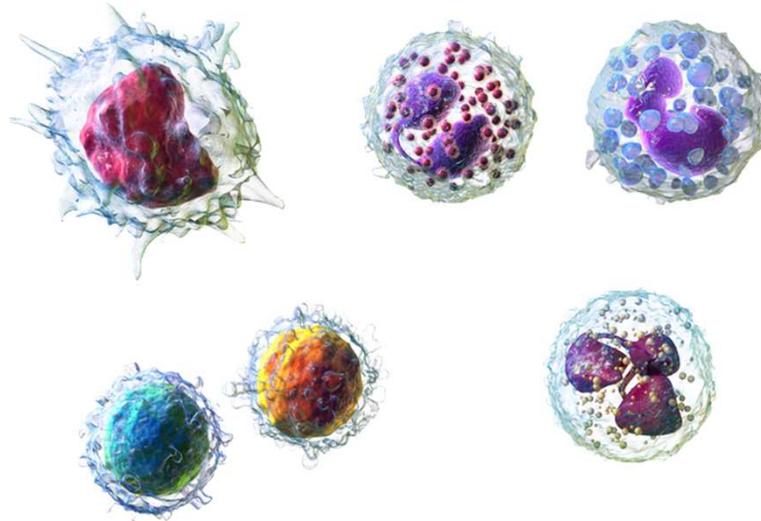
Giunge in ospedale per  
**distress respiratorio  
ingravescente**

Normale conta linf,  
Lieve neutropenia  
IgG 340, IgA 1 mg/dl,  
IgM 14 mg/dl,



Isolato *Pneumocystis jirovecii*  
Immunodeficienza Combinata  
HIGM X-linked da Difetto di CD40L

# INFEZIONI, Inusuali per frequenza, gravità, patogeno



## 2) M 2 aa

- Dai 2 aa, episodi di gastrite acuta ed ematemesi
- A 4 aa, gastrite emorragica con infiltrati linfocitari nello stomaco e duodeno
  - non celiachia, né HbP, né IBD
  - Non beneficio da inibitori di pompa protonica
  - Parziale beneficio da glucocorticoidi
  - Non efficacia di risparmiatori (aza, MTX)
- Gastrite autoimmune. Anticorpi anti-parete gastrica+
- 7 aa: Febbri ricorrenti, linfadenopatia cervicale, splenomegalia

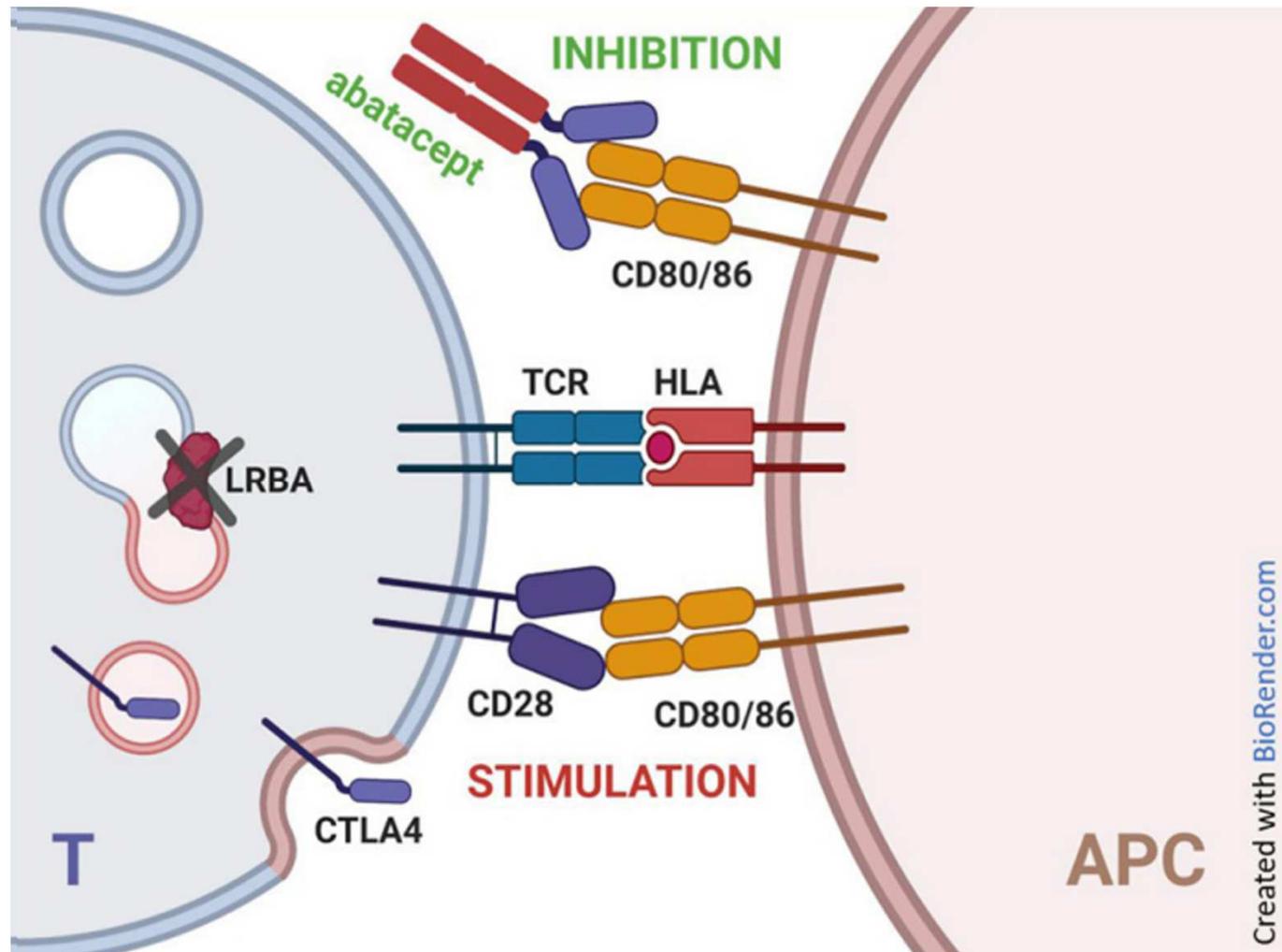
10 aa

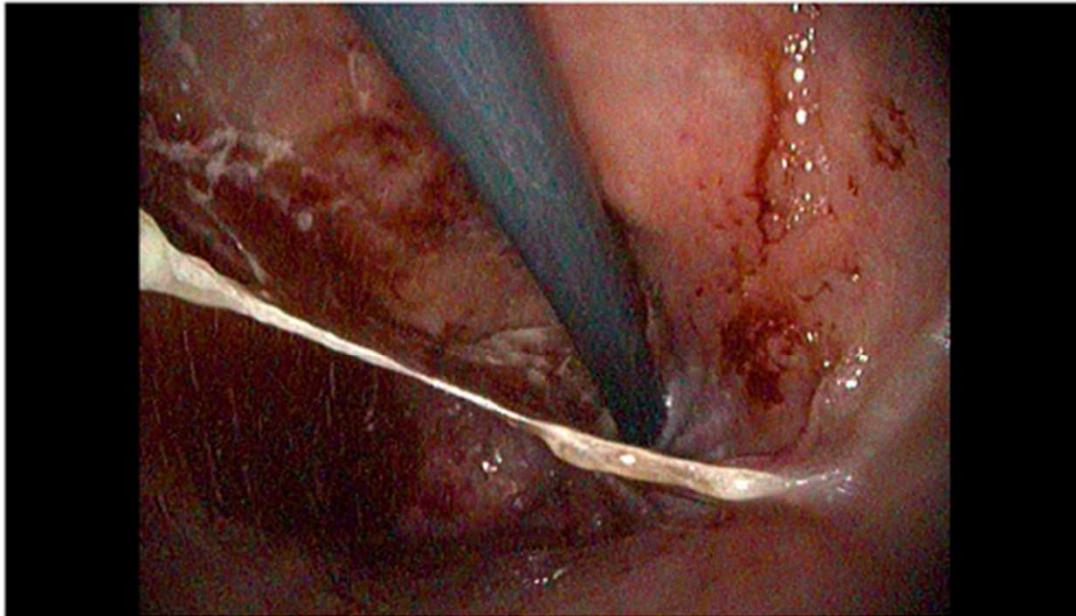
- Difetto di LRBA (R2139X/R2439X)
- Ridotta espressione di CTLA4 in citometria



## Case Report: Refractory Autoimmune Gastritis Responsive to Abatacept in LRBA Deficiency

*Valentina Boz<sup>1</sup>, Erica Valencic<sup>2</sup>, Martina Girardelli<sup>2</sup>, Alessia Pin<sup>2</sup>, Laura Gamez Diaz<sup>3</sup>,  
Alberto Tommasini<sup>1,2\*</sup>, Sara Lega<sup>2</sup> and Matteo Bramuzzo<sup>2</sup>*





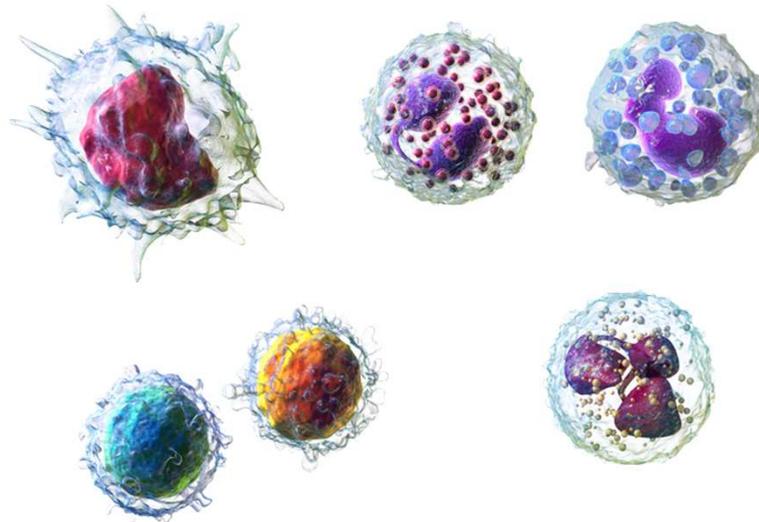
**FIGURE 1** | Retroverted view of the proximal stomach, showing diffuse mucosal congestion and hyperemia with discrete amounts of mucus and bleeding.



**FIGURE 3** | Endoscopic view of the large curvature of the stomach showing a normal mucosa with decreased gastric folds and increased visibility of the mucosal vascular pattern.

# AUTOIMMUNITA'

## Precoce, multipla, refrattaria



### 3) F, 2 aa

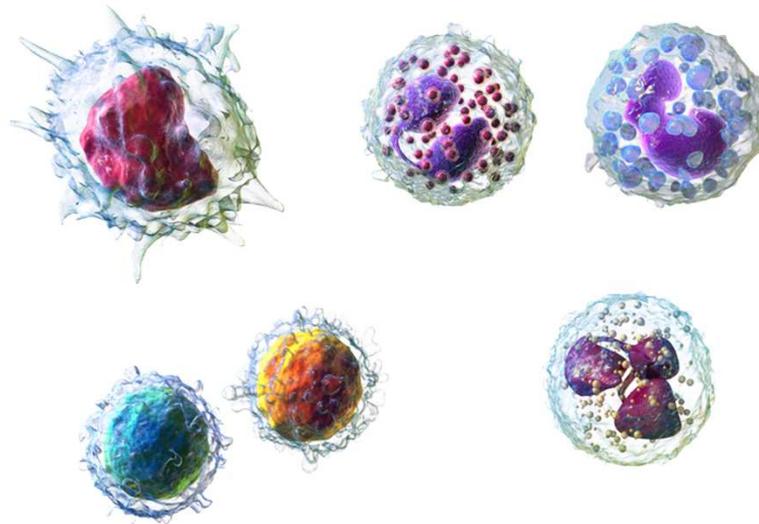
- Dai 10 mesi: 15 episodi di febbre di non chiara origine
  - 4-5 giorni con febbre elevata, inappetenza, irritabilità, mal di pancia
  - a volte faringo-tonsillite e adenite cervicale
  - ricorrenza regolare a cadenza mensile

### 3) F, 2 aa

#### ○ PFAPA ?

- Risponde bene alla monodose di cortisone
- Non ha le infezioni dell'asilo quando le hanno i compagni
- La mamma aveva tolto le tonsille da bambina

# AUTOINFIAMMAZIONE, Febbre, rash, periodismo, no infezioni, no anticorpi



Risposta a blocco di singola citochina

## 4) M, 2 aa

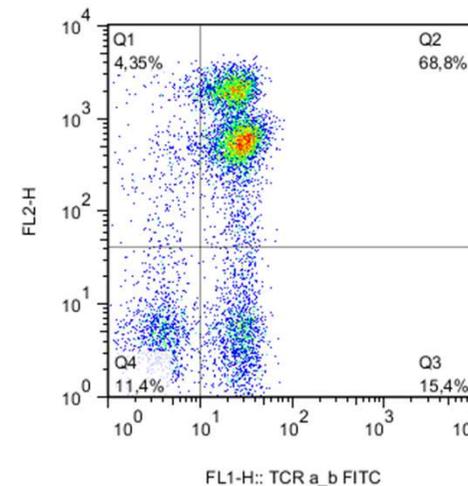
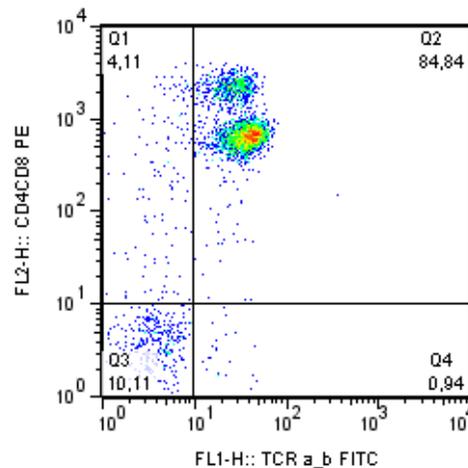
Splenomegalia, piastrinopenia, linfadenopatia

Hb: 9.7 g/dl , PTL: 67.000/mm<sup>3</sup>

L 3700

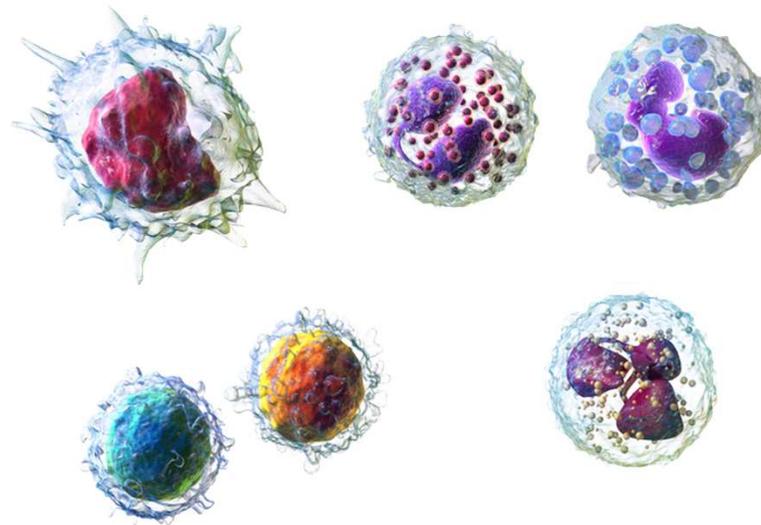
N 1360

M 2400



# LINFOPROLIFERAZIONE

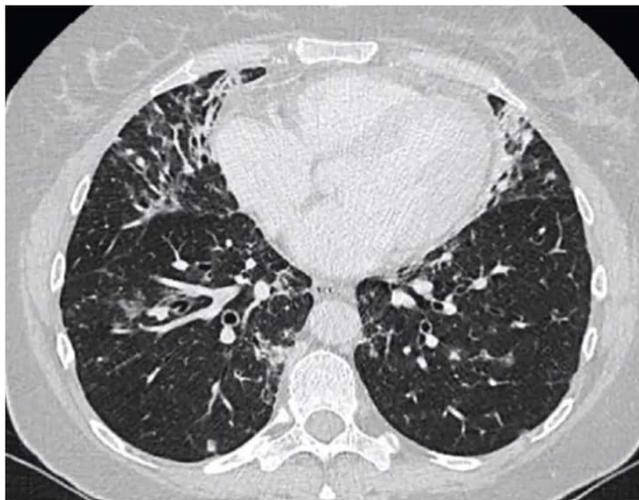
Spesso con autoimmunità ematologica



Rischio di linfoma

## 5) M 12 aa

- Splenomegalia in visita sportiva
- Esami ematici: ipogammaglobulinemia



Bronchiectasie

Nodularità multiple

Aumento ACE

GLILD

Meerburg JJ, et al (2020). Analysis of GLILD Using Two Scoring Systems for CT Scans—A Retrospective Cohort Study. *Front. Immunol.* 11:589148.

---

M 12 aa

○ INFEZIONE + LINFOPROLIFERAZIONE

## 6) F, 9 aa



Dai 4 aa: Aftosi orale, cefalea e astenia  
Cheilite e stomatite, talora candidiasi orale  
2 episodi di paronichia

GB: 3500/mmc  
AST **54 U/I**, ALT **48 U/I**, gGT 14 U/I  
VES **40 mm/h**, PCR 2.6 mg/L  
IgG **1803/dL**, C3 125 mg/dl, C4 33 mg/dl

Biopsia epatica: flogosi aspecifica

ENA+, anti-dsDNA +, cANCA +, Anti-Jo1, anti SSB, Ro 60 ANA  
1:160, Coombs dir. +, -

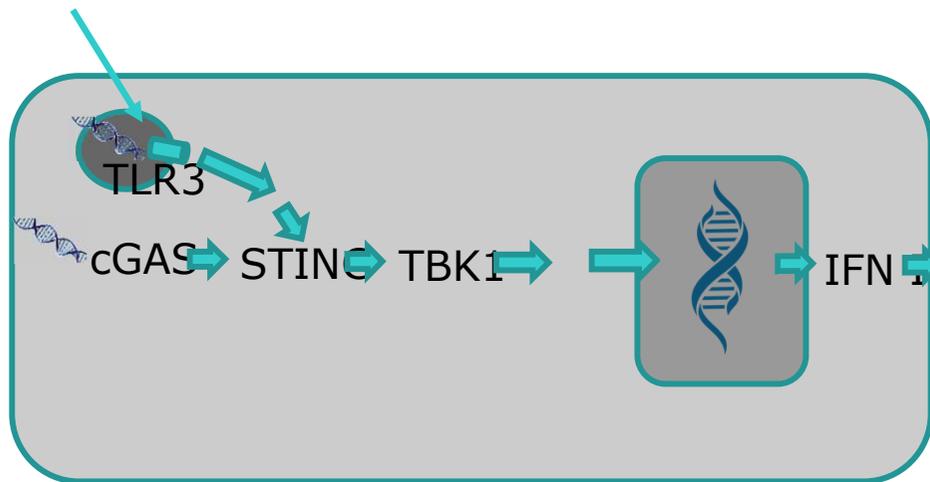
*Interferon score 31.5 (v.n. < 2.6)*

## Pannello geni LES-Beçet



## STAT1 GOF

### Idrossiclorochina



### JAK inhibitors





Regular Article



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Heterozygous *STAT1* gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype

Infezioni cutanee  
 e respiratorie  
 Candidiasi

Bronchiectasie

Malattie autoimmuni

Asma /eczema

Aneurismi

---

M 12 aa

○ INFEZIONE + AUTOIMMUNITA'

## 7) M, 3 m



2 m: feci striate di sangue  
GB 19.880/mmc (N 12.980/mmc)  
Hb 8,7 gr/dl, **PLT 38.000/mmc**  
**PCR 169 mg/L** **VES 120 mm/h**  
Emocoltura neg

Nonostante la terapia antibiotica → PCR 359 mg/L

Citometria: diagnosi di sindrome di Wiskott Aldrich

Conferma genetica: mutazione c.1384 1385delAG nel gene *WAS*

Terapia: prima anakinra, poi terapia genica

---

M, 3 m

○ INFEZIONE + AUTOINFIAMMAZIONE

## 8) M, 18 aa

16 aa **piastrinopenia** (30-90000/mcL) persistente in corso di terapia per epilessia comparsa poco più di un anno prima (RMN encefalo neg.)

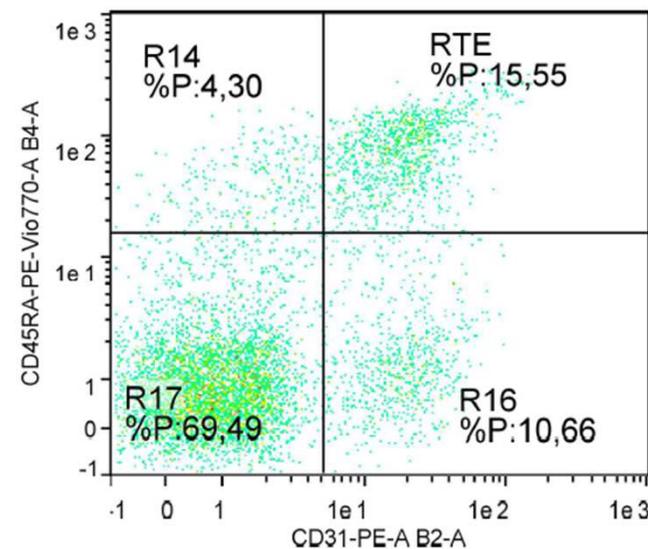
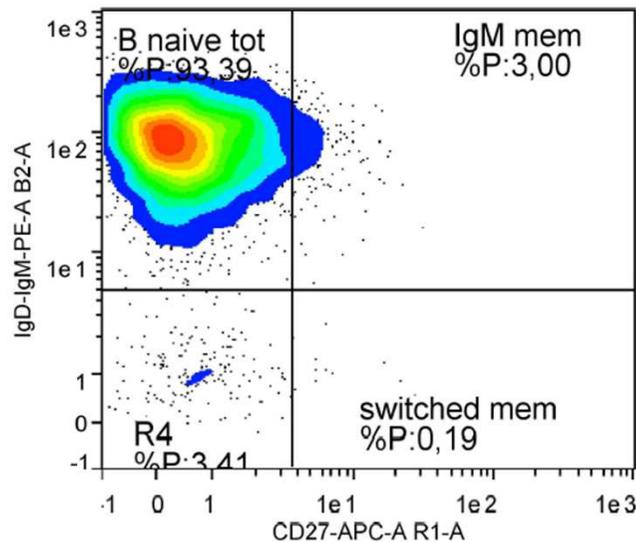
**WBC 3400** (N 1400), pregressa mononucleosi, Parvovirus B19 DNA in midollo. Lieve **splenomegalia**. Riferite sinusiti ricorrenti.

Esami fluttuanti, 2 anni dopo peggioramento PLT

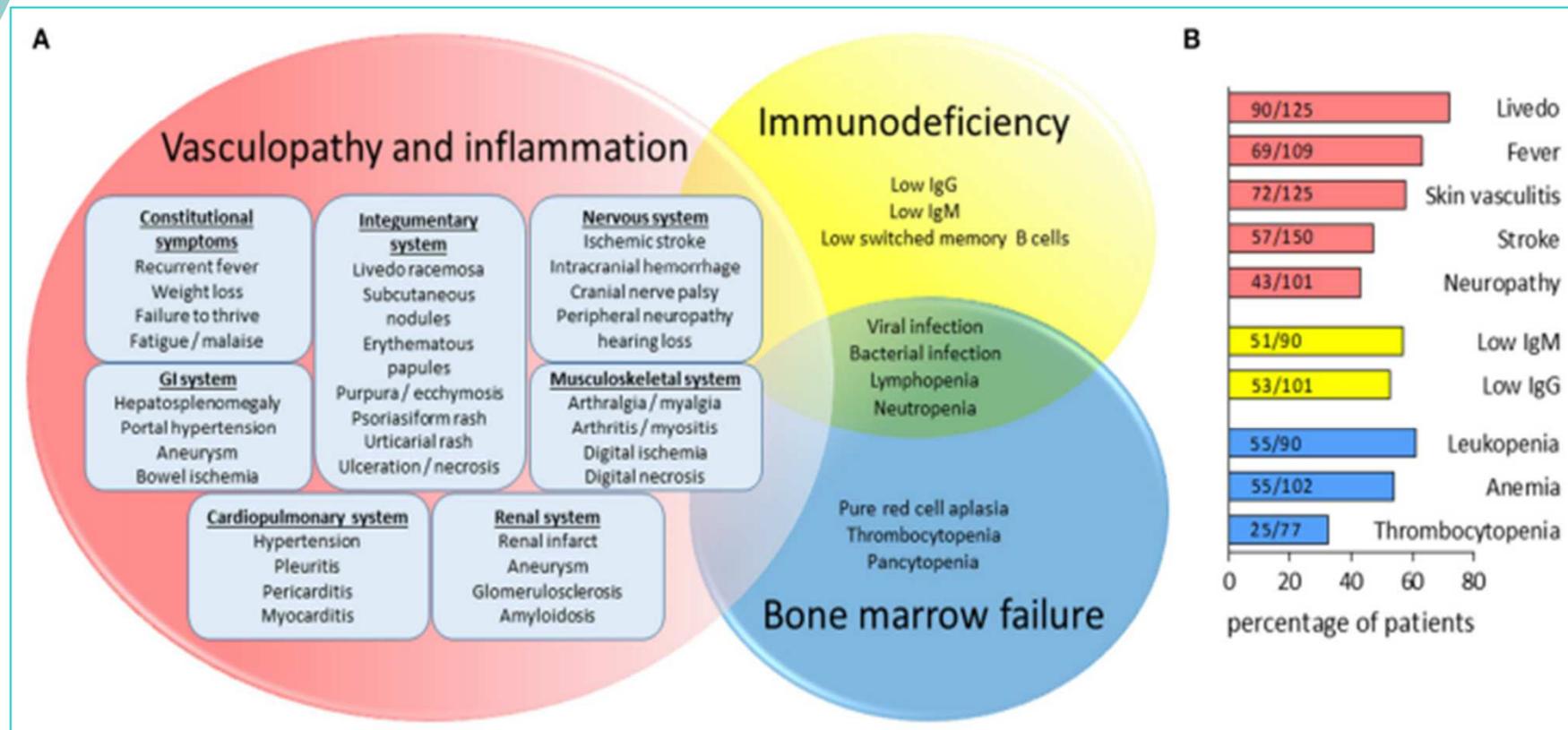
Diagnosi: **Sindrome di Evans**, ma immunoglobuline in discesa, su valori border-line

M, 18 aa

**IgG 516, IgA 28, IgM 30 mg/dL**



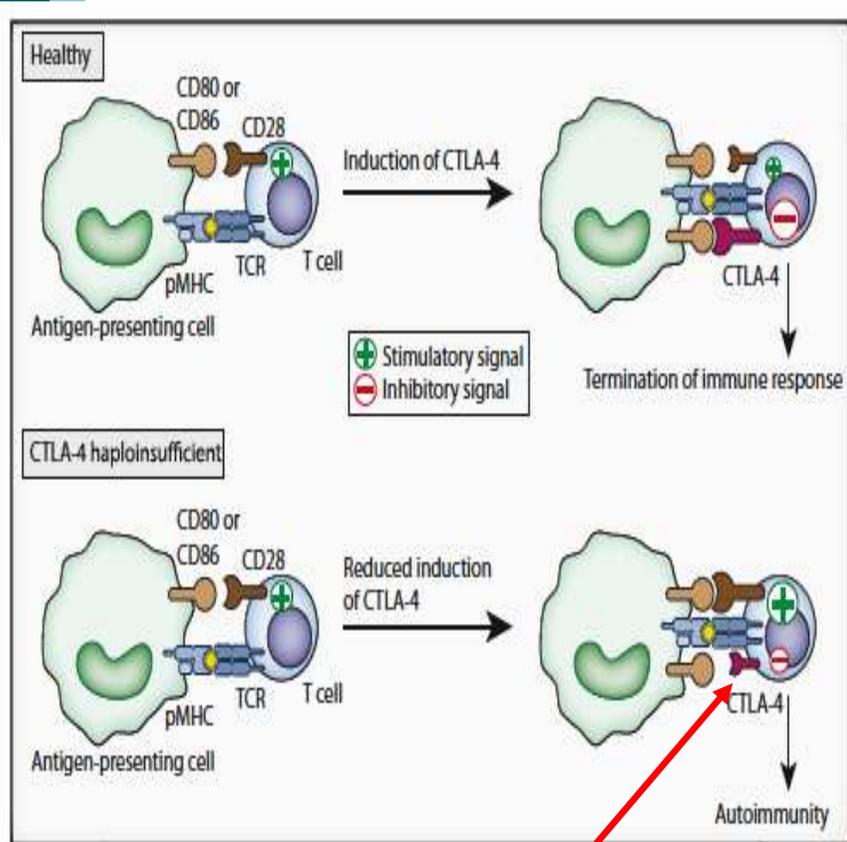
**Ipogammaglobulinemia commune variabile (CVID)**  
 Esami genetici: Eterozigosi composta in **ADA2**



REUMATOLOGIA	Overlap Behcet LES Autoimmunità	Esordio precoce e manifestazioni multiple  Sindrome da overlap  Familiarità  Ipogammaglobulinemia  Linfopenia  Anomalie delle sottopopolazioni linfocitarie
	Leucopenie associate ad ANA+	
GASTROENTEROLOGIA	Sindrome tireogastrica	
	Sprue inclassificata	
	Enteropatia autoimmune	
EMATOLOGIA	Sindrome di Evans	
	Linfoproliferazione cronica	
ENDOCRINOLOGIA	Poliendocrinopatie ad esordio precoce	

## 9) F, 43 aa

- 4-10 aa > **febbri** ricorrenti
- 14 aa > **piastrinopenia** trattata con cicli di glucocorticoide
- 21 aa **febbri, dolori addominali, uveite acuta, eritema nodoso**, guarito con glucocorticoide
- 22-23 aa **anemia** emolitica autoimmune, **leucopenia**, debole positività **ANA e LAC**, C3, C4 nl, **ischemie a PET** > **Lupus?** > prednisone, HCQ, ciclosporina, ac. Acetilsalicilico
- 30 aa, **sinusite cronica e polmonite**, infezione da **CMV**, leucopenia severa
- 32 aa, **TIA**, > ciclofosfamide e rituximab
- 33 aa, diagnosi di **Ipogammaglobulinemia commune variabile** > Ig sostitutive
- 34-38 aa, infezione da **CMV** e **enterocolite** infiammatoria, **colangite sclerosante, pneumopatia**
- 40 aa: **aplasia midollare**: trapianto? Incremento immunosoppressione?



Abatacept

Abatacept ...  
troppo tardi?

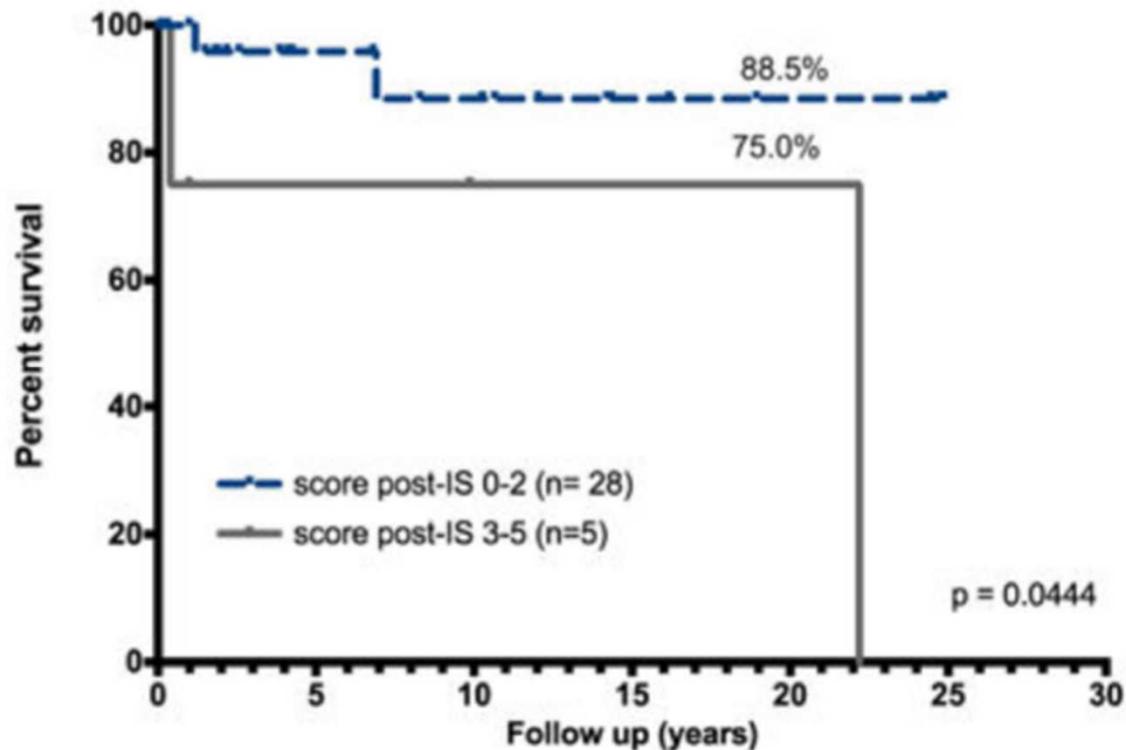
MALATTIA	GENI	MECCANISMO	LABORATORIO	AUTOIMMUNITA' INFIAMMAZIONE	PROLIFERAZIONE LINFATICA	INFEZIONI	TERAPIA
APDS	PIK3CD PIK3R1	PI3K delta hyperactivation	Ig basse, DNT, CD8 T senescenti	IBD	Linfonodi, milza	Respiratorie, herpes	HSCT; Inibitori PI3Kδ
CTLA4 def	CTLA4	Difetto di regolazione linfocitaria	Ig basse, DNT, Ridotti B memoria	Tiroide, Intestino, citopenie, talora sintomi simil-lupus	Linfonodi, milza	Respiratorie	Abatacept
LRBA def.	LRBA						
STAT1 GOF	STAT1	Iper attivazione STAT1	ANA+, signature interferonica	Citopenie, epatopatia, sintomi simil-lupus		Infezioni cutanee, respiratorie, candida, TB	Inibitori di JAK
STAT3 GOF	STAT3	Iper attivazione STAT3		Citopenie	Linfonodi, fegato, milza		

## 10) M, 8 aa

- Dermatite
- Talora diarrea
- Scarso accrescimento
- Calprotectina fecale negativa, A1AT fecale aum.
- Anti-TTG positivi, ma non risposta a dieta
- Risponde a betametasone in singola dose settimanale

Genetica: sindrome IPEX  
Cortisone, sirolimo, trapianto?

## 10) M, 8 aa



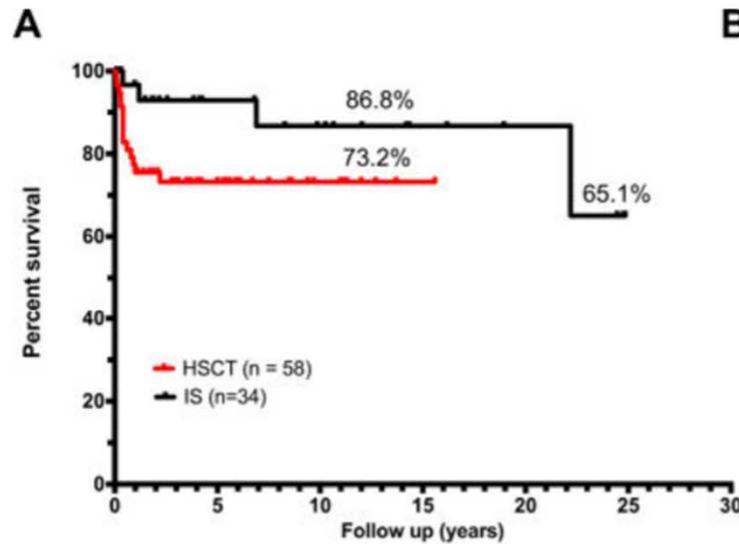
in Ped 2021

7.10.041.

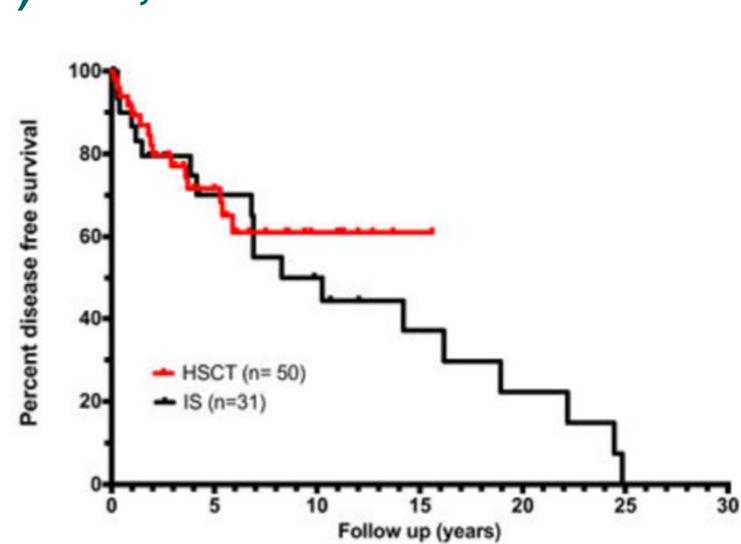
• different  
retrospective

Pazienti in immunosoppressione  
in rapporto all'interessamento d'organo

# 10) M, 8 aa



	Survival probability (%)				
<b>HSCT</b>	82.8	75.5	73.2	73.2	73.2
<b>IS</b>	96.7	96.7	92.9	86.8	86.8
<b>Time</b>	<b>6m</b>	<b>1y</b>	<b>5y</b>	<b>10y</b>	<b>15y</b>



	Survival probability (%)				
<b>HSCT</b>	93.9	89.3	71.6	61.0	61.0
<b>IS</b>	90.0	83.1	65.1	50.1	37.1
<b>Time</b>	<b>6m</b>	<b>1y</b>	<b>5y</b>	<b>10y</b>	<b>15y</b>

**FIG 5.** Probability of survival and disease status after treatment. **A**, Survival analysis of IPEX patients undergoing HSCT or IS (n = 92,  $P = .055$ ). **B**, Disease-free survival analysis of IPEX patients undergoing IS or HSCT censored for deaths (n = 81,  $P = .419$ ).