

IRCBG_22060

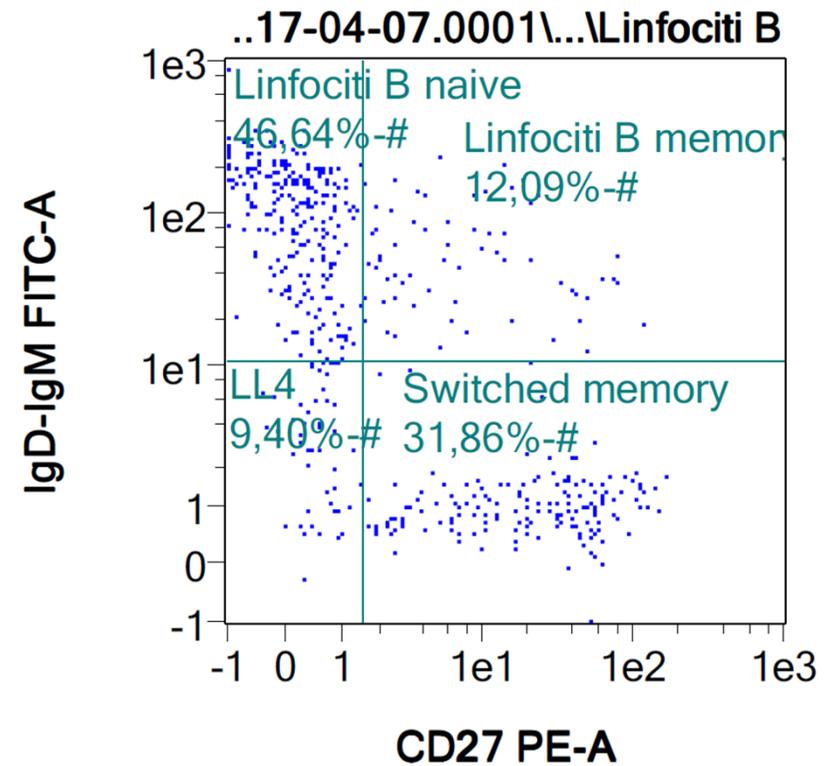
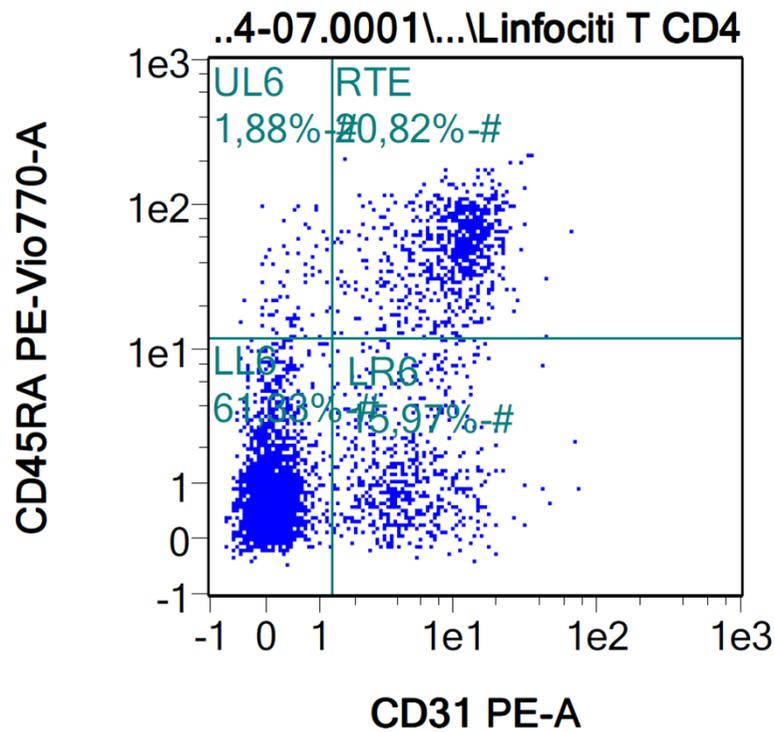
“Riunione della Società Italiana di Pediatria per
la formazione continua dei PLS del FVG: le
novità che cambiano la pratica”

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

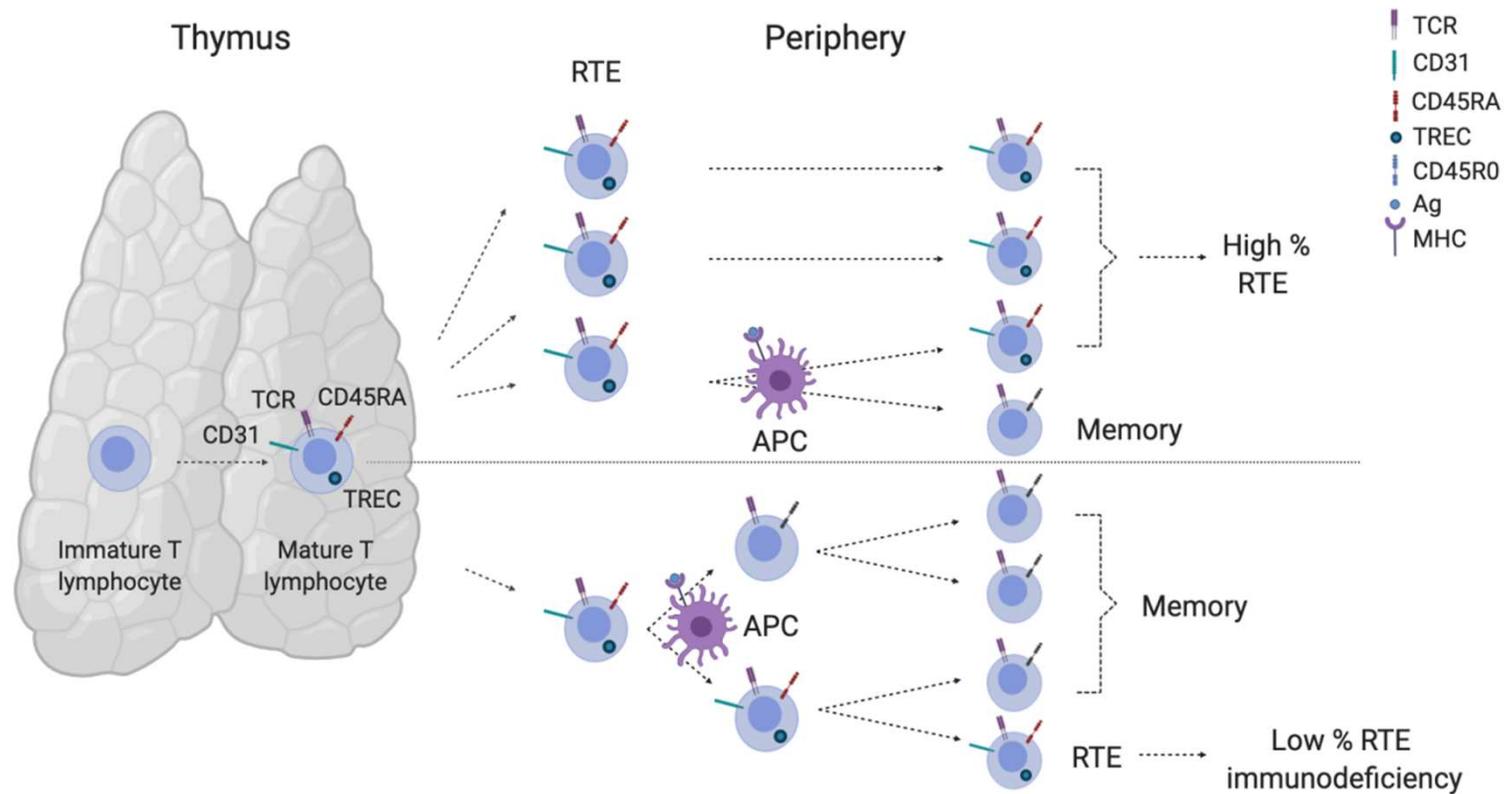
1) F, 3 ½ aa

- 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

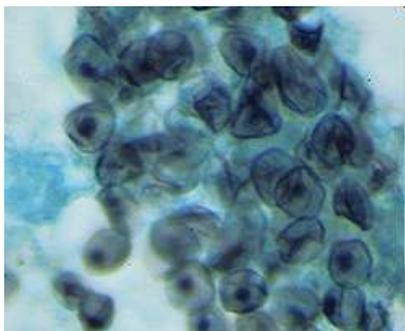
Si associno a linfopenia o ipogammaglobulinemia

M, 10 m



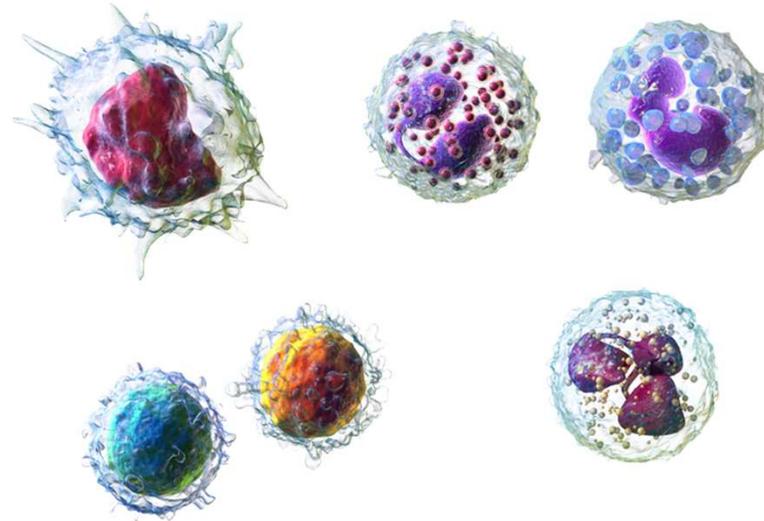
Giunge in ospedale per
**distress respiratorio
ingravescente**

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

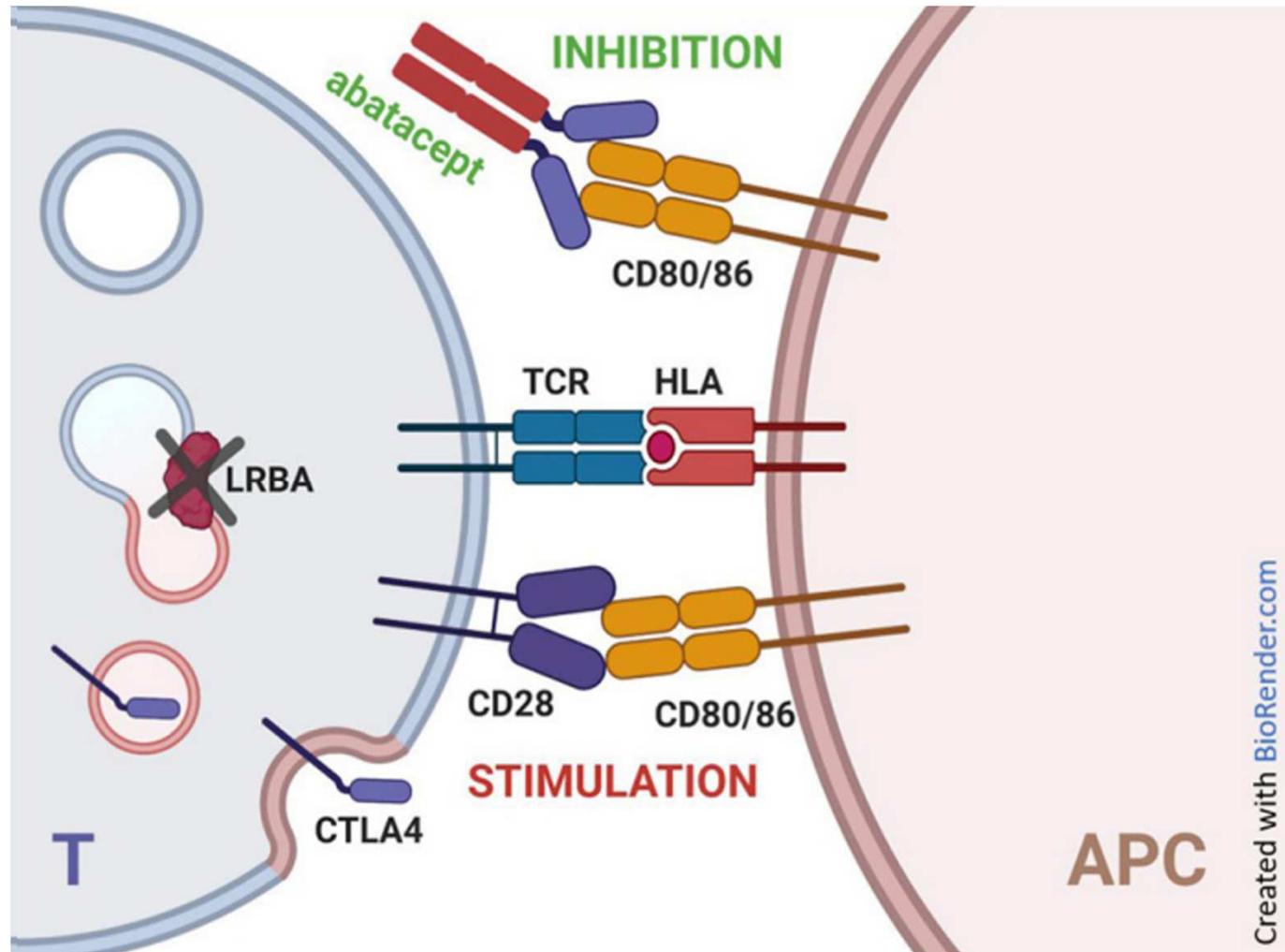
10 aa

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



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

*Valentina Boz¹, Erica Valencic², Martina Girardelli², Alessia Pin², Laura Gamez Diaz³,
Alberto Tommasini^{1,2*}, Sara Lega² and Matteo Bramuzzo²*



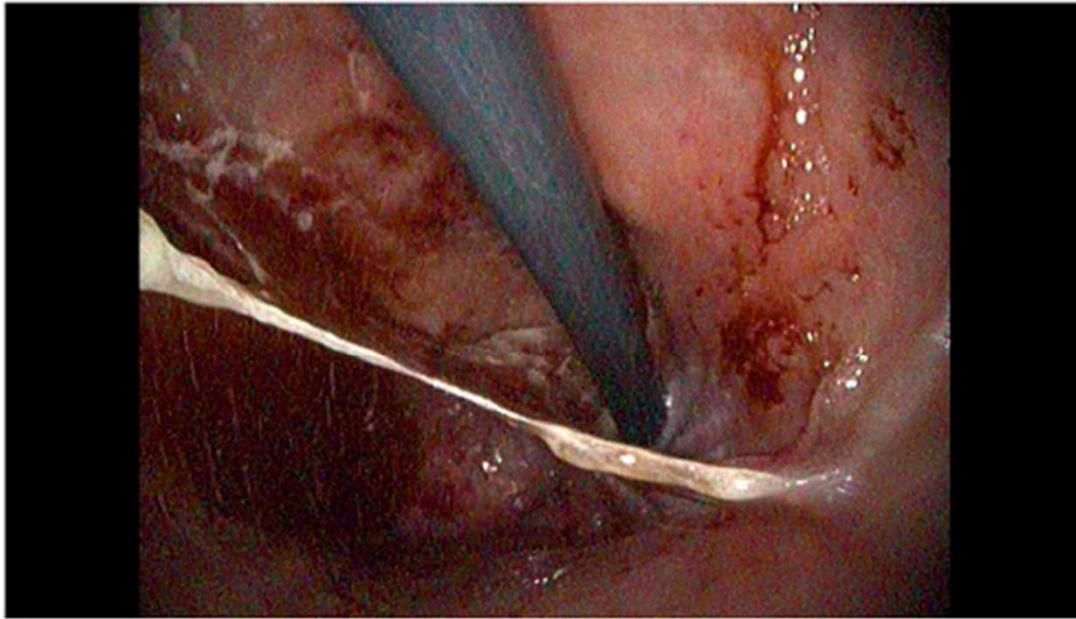


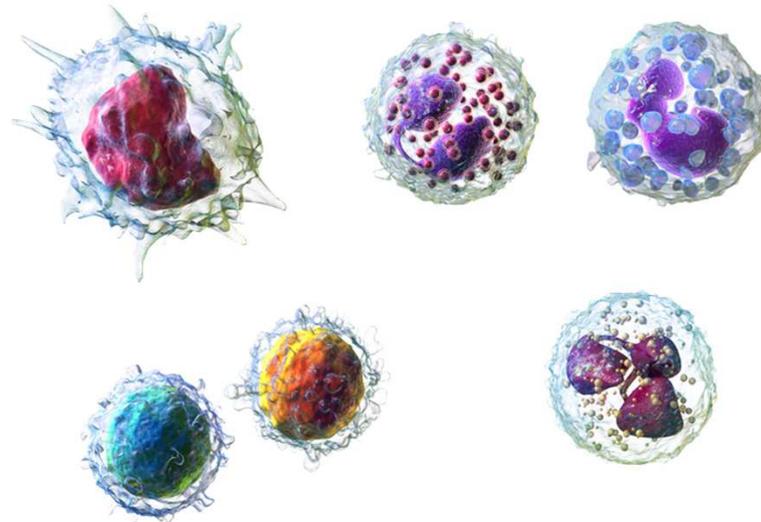
FIGURE 1 | Retroverted view of the proximal stomach, showing diffuse mucosal congestion and hyperemia with discrete amounts of mucus and bleeding.



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

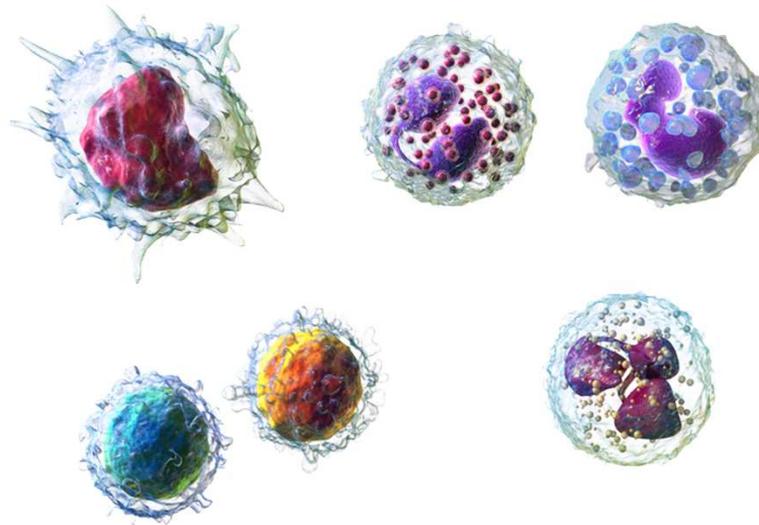
- Dai 10 mesi: 15 episodi di febbre di non chiara origine
 - 4-5 giorni con febbre elevata, inappetenza, irritabilità, mal di pancia
 - a volte faringo-tonsillite e adenite cervicale
 - ricorrenza regolare a cadenza mensile

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

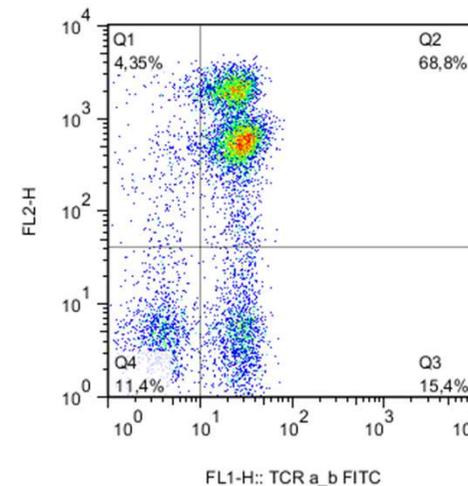
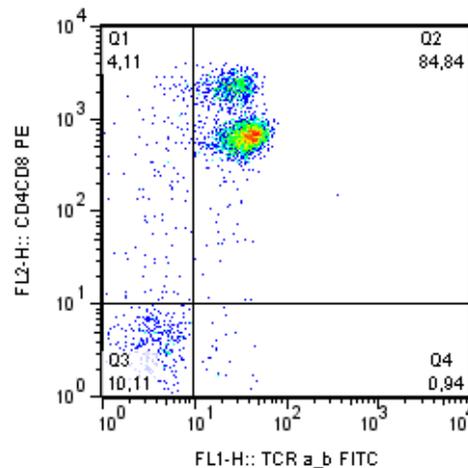
Splenomegalia, piastrinopenia, linfadenopatia

Hb: 9.7 g/dl , PTL: 67.000/mm³

L 3700

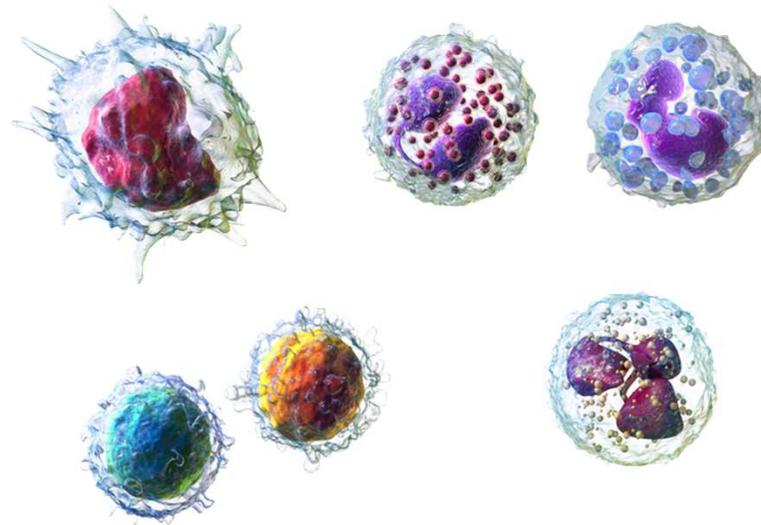
N 1360

M 2400



LINFOPROLIFERAZIONE

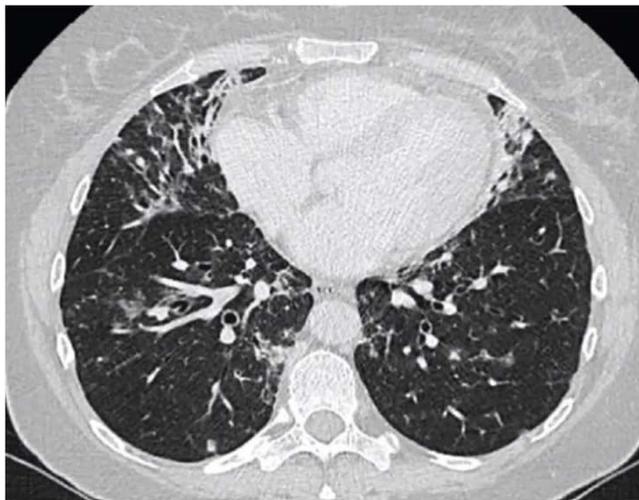
Spesso con autoimmunità ematologica



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. +, -

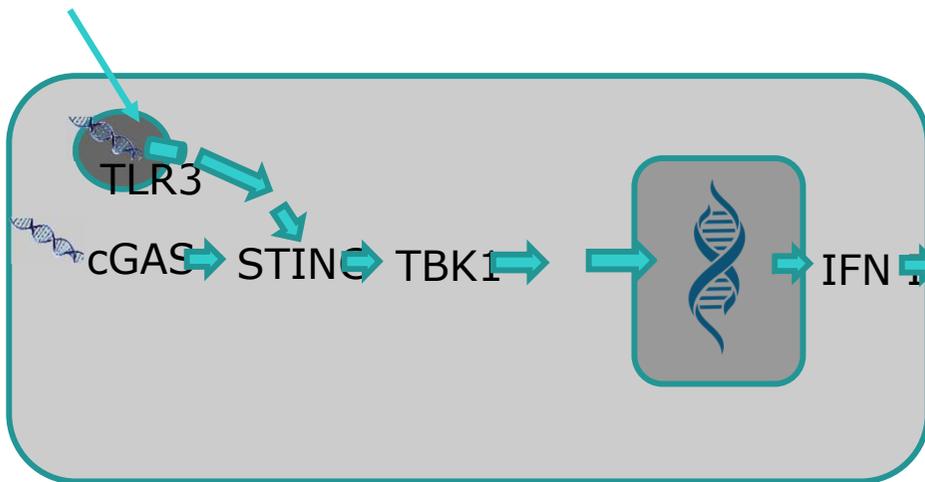
Interferon score 31.5 (v.n. < 2.6)

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.)

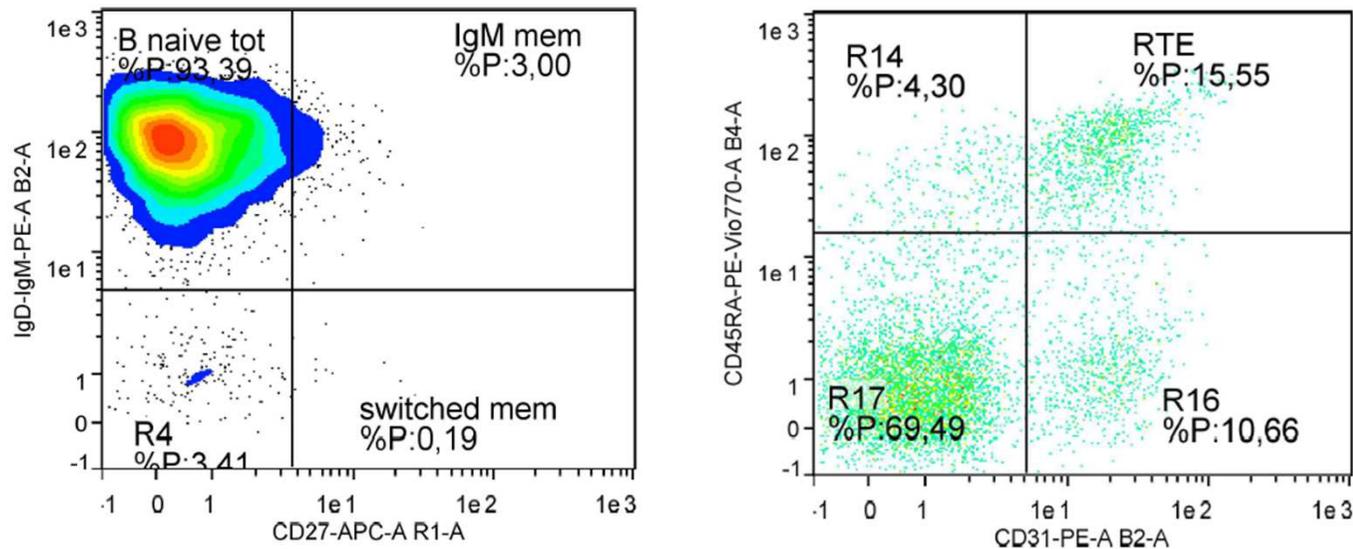
WBC 3400 (N 1400), pregressa mononucleosi, Parvovirus B19 DNA in midollo. Lieve **splenomegalia**. Riferite sinusiti ricorrenti.

Esami fluttuanti, 2 anni dopo peggioramento PLT

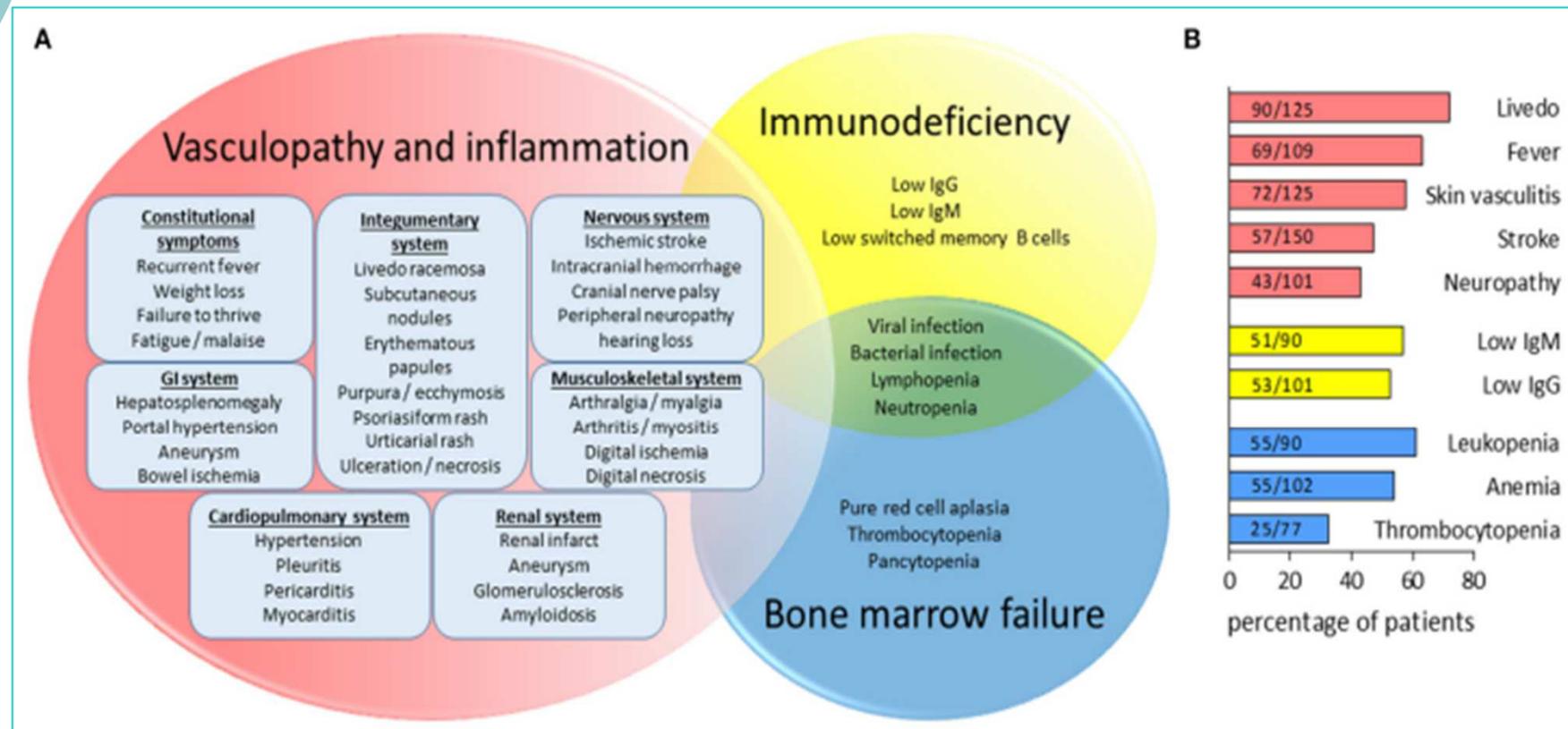
Diagnosi: **Sindrome di Evans**, ma immunoglobuline in discesa, su valori border-line

M, 18 aa

IgG 516, IgA 28, IgM 30 mg/dL



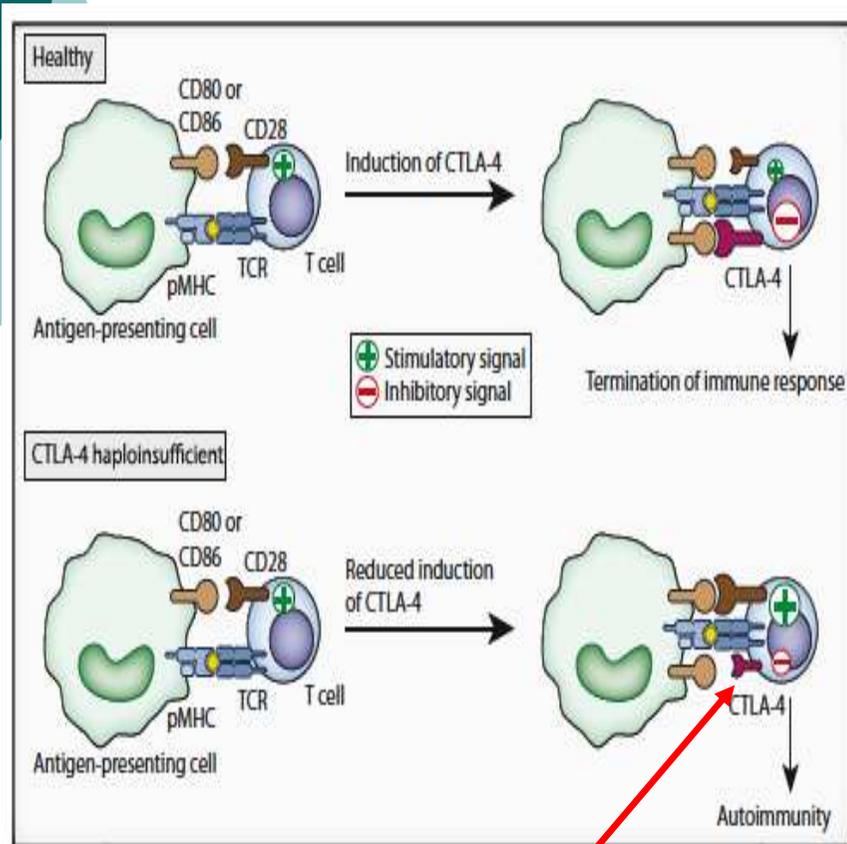
Ipogammaglobulinemia commune variabile (CVID)
 Esami genetici: Eterozigosi composta in **ADA2**



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?

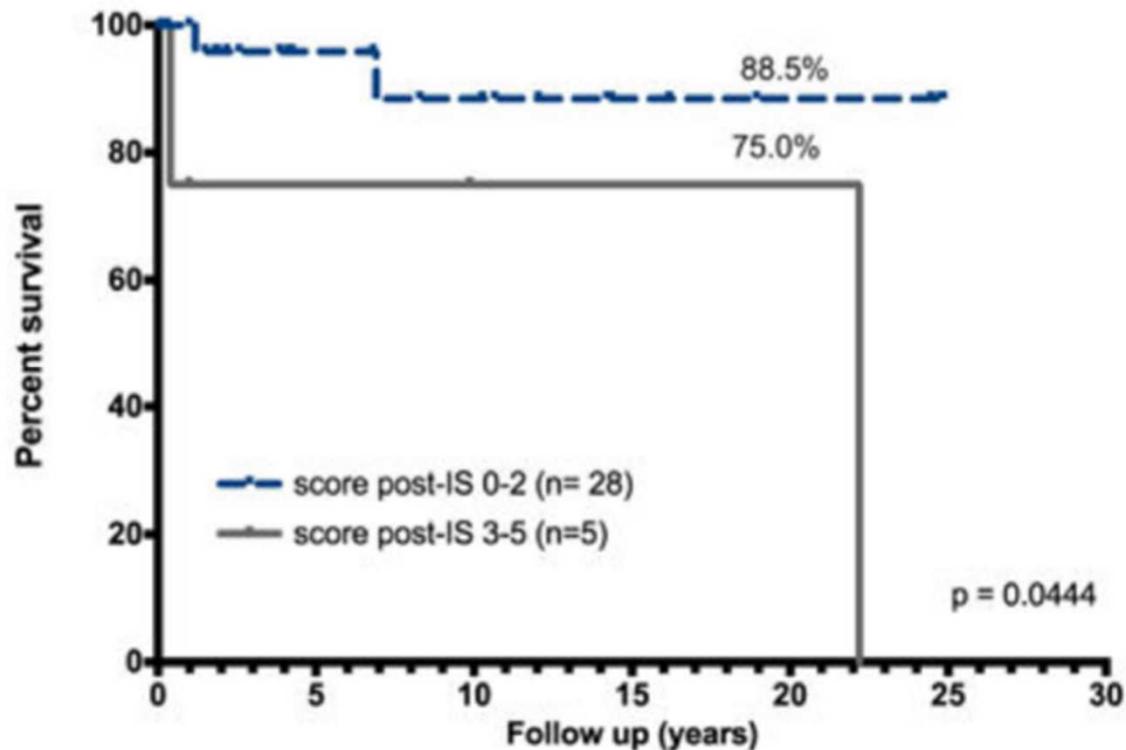
MALATTIA	GENI	MECCANISMO	LABORATORIO	AUTOIMMUNITA' INFIAMMAZIONE	PROLIFERAZIONE LINFATICA	INFEZIONI	TERAPIA
APDS	PIK3CD PIK3R1	PI3K delta hyperactivation	Ig basse, DNT, CD8 T senescenti	IBD	Linfonodi, milza	Respiratorie, herpes	HSCT; Inibitori PI3Kδ
CTLA4 def	CTLA4	Difetto di regolazione linfocitaria	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

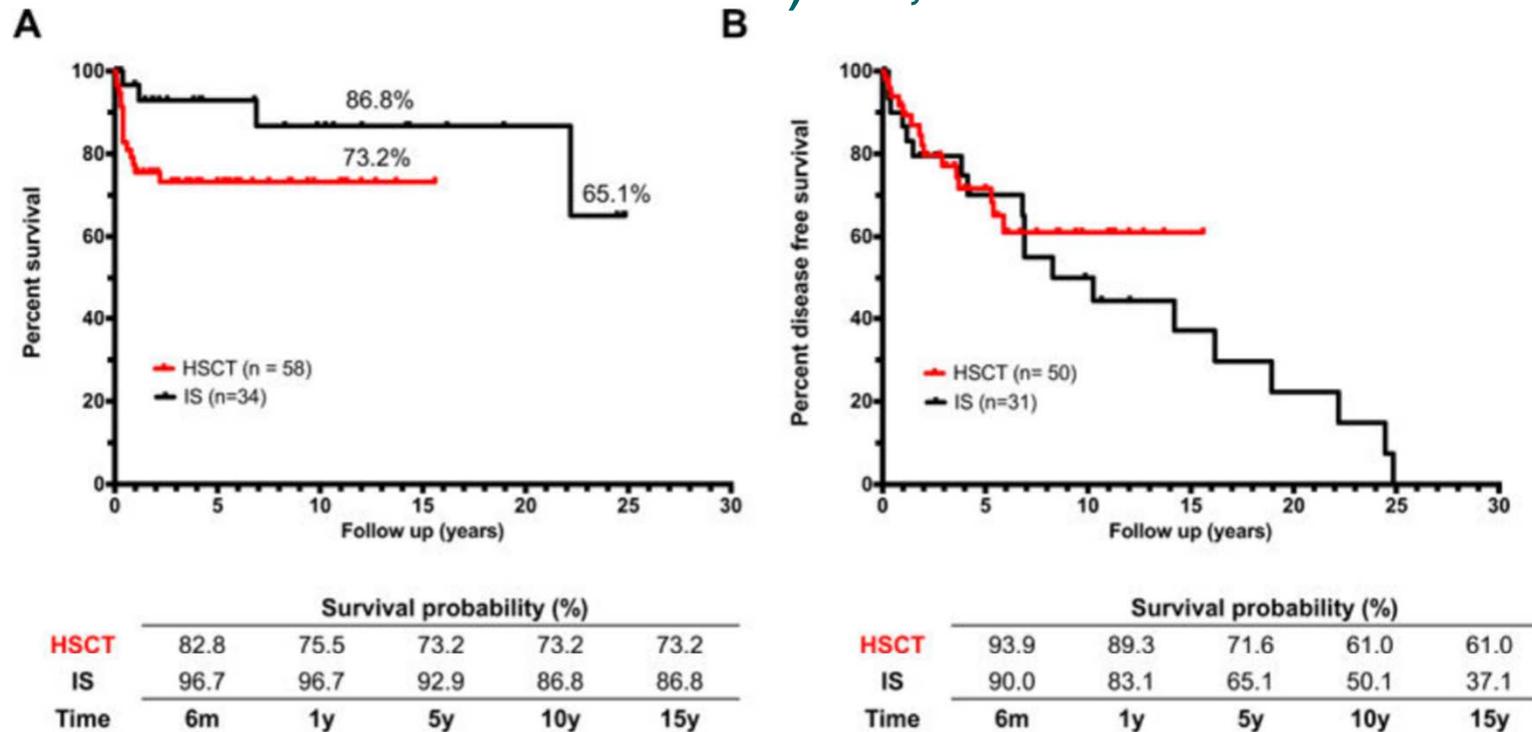


FIG 5.

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 ($n = 81$, $P = .419$).