



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

ADUNANZA N. 259 LEGISLATURA N. X

delibera  
734

DE/PR/ARS    Oggetto:    Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)  
0 NC                            per la gestione del paziente adulto e pediatrico con  
                                         Immunodeficienza Primitiva sul territorio marchigiano  
  
Prot. Segr.  
837

Lunedì 24 giugno 2019, nella sede della Regione Marche, ad Ancona, in via Gentile da Fabriano, si è riunita la Giunta regionale, regolarmente convocata.

Sono presenti:

- |                       |                |
|-----------------------|----------------|
| - LUCA CERISCIOLI     | Presidente     |
| - ANNA CASINI         | Vicepresidente |
| - MANUELA BORA        | Assessore      |
| - LORETTA BRAVI       | Assessore      |
| - FABRIZIO CESETTI    | Assessore      |
| - MORENO PIERONI      | Assessore      |
| - ANGELO SCIAPICHETTI | Assessore      |

Constatato il numero legale per la validità dell'adunanza, assume la Presidenza il Presidente della Giunta regionale, Luca Ceriscioli. Assiste alla seduta il Segretario della Giunta regionale, Deborah Giraldi.  
Riferisce in qualità di relatore il Presidente Luca Ceriscioli.  
La deliberazione in oggetto è approvata all'unanimità dei presenti.

**NOTE DELLA SEGRETERIA DELLA GIUNTA**

Inviata per gli adempimenti di competenza

- alla struttura organizzativa: \_\_\_\_\_
- alla P.O. di spesa: \_\_\_\_\_
- al Presidente del Consiglio regionale
- alla redazione del Bollettino ufficiale

Il \_\_\_\_\_

L'INCARICATO

Proposta o richiesta di parere trasmessa al Presidente del Consiglio regionale il \_\_\_\_\_  
prot. n. \_\_\_\_\_

L'INCARICATO



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente adulto e pediatrico con Immunodeficienza Primitiva sul territorio marchigiano**

LA GIUNTA REGIONALE

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente deliberazione, predisposto dal Dirigente della P.F. Territorio e Integrazione Ospedale Territorio, dal quale si rileva la necessità di adottare il presente atto;

RITENUTO necessario per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio, che vengono condivisi, di deliberare in merito;

VISTO il parere di cui all'articolo 16 bis della legge regionale 15 ottobre 2001 n. 20, sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica del Dirigente della P.F. Territorio e integrazione Ospedale Territorio e che attesta che dalla deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della regione;

VISTA la proposta del Direttore dell'Agenda Regionale Sanitaria;

VISTO l'articolo 28 dello statuto della Regione;

Con la votazione, resa in forma palese, riportata a pagina 1

DELIBERA

- di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente adulto e pediatrico con immunodeficienza primitiva sul territorio marchigiano-, come da Allegato A che forma parte integrante della presente deliberazione;
- di stabilire che gli eventuali oneri derivanti dalla presente deliberazione sono a carico degli Enti del SSR nell'ambito dei budget assegnati.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA  
Deborah Giraldi

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA  
Luca Ceriscioli



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

DOCUMENTO ISTRUTTORIO

**Normativa di riferimento**

**DGR n.1031 del 18/09/2006 Malattie rare** "Revisione dell'applicazione in ambito regionale del DM 279/2001 - Individuazione di altre funzioni di interesse regionale";

**Deliberazione della Assemblea legislativa regionale n. 38 del 16/12/2011 "Piano socio-sanitario regionale 2010/2014 Sostenibilità, appropriatezza, innovazione e sviluppo";**

**DGR n. 1345 del 30/9/2013 "Riordino delle reti cliniche della Regione Marche";**

**DGR n. 1219 del 27/10/2014 "Modifica della deliberazione n. 1345 del 30/9/2013 concernente il riordino delle reti cliniche del/a Regione Marche e della deliberazione n. 551 del 17/4/2013 concernente la definizione di parametri per la riduzione delle strutture complesse e semplici degli enti del SSR";**

**DGR n. 1286 del 17/11/2014 "Linee di indirizzo per lo predisposizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e Piani Integrali di Cura (PIC) della Regione Marche";**

**D.M 70 del 2/4/2015 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera "** (GU Serie Generale n.127 del 4-6-20 15);

**DGR n. 541 del 15/07/2015 "Recepimento Decreto Ministero della Salute 2 aprile 2015. n. 70: "Regolamento recante la definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" (G. U. Serie Generale n. 127 del 4-6-2015).**

**DGR 882/2016 del 01/08/2016** Recepimento dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento "*Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)*" del 16 ottobre 2014 (rep atti 140/CSR). Linee di indirizzo per la definizione della attività della rete delle Malattie Rare della Regione Marche.

**Motivazione ed esito dell'istruttoria**

La Regione Marche ha da sempre dedicato grande attenzione alle malattie rare e messo in atto una serie di azioni volte alla definizione ed al consolidamento di un sistema per la diagnosi e l'assistenza ai pazienti, definendo il percorso assistenziale del paziente con malattia rara, dalla diagnosi della malattia al riconoscimento del diritto all'essenzione ed alla presa in carico (DGR n.1031/2006).

In un'ottica di sistema a rete, che prevede un collegamento sinergico tra livello centrale, i presidi regionali ed il territorio, secondo criteri di omogeneità ed integrazione funzionale, la Regione, con DGR n.1735 del 2013, ha dato disposizioni relative alla costituzione del Coordinamento Regionale Malattie Rare, istituito con decreto n.11/RAO del 28/12/13 dell'Agenzia Regionale Sanitaria. Il Coordinamento Regionale Malattie Rare, composto da referenti individuati dai Direttori degli Enti del SSR e da due rappresentante delle associazioni di pazienti, è coordinato dal Dirigente della P.F. Territorio, Integrazione ospedale-territorio dell'Agenzia Regionale Sanitaria ed ha tra le sue funzioni quella di revisionare il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente di cui alla DGR n.1031/2006 e quella di proporre l'adozione di specifici protocolli clinici condivisi.

Il Centro Regionale Malattie Rare (CRMR), individuato con DGR n.882/2016, "*eroga interventi diagnostici e terapeutici ad alta complessità finalizzati alla gestione completa del malato con patologia rara dalla diagnosi al follow up, in regime ambulatoriale, di ricovero ordinario e di DH o attraverso modalità alternative (es. PAC) con un approccio multidisciplinare, sia con team dedicati che con rete di consulenze*". Al CRMR sono inoltre affidati "*compiti di aggiornamento delle procedure diagnostiche, terapeutiche ed amministrative legate alle MR, sorveglianza delle innovazioni tecnologiche, monitoraggio dell'efficacia dei processi di cura complessi, aggiornamento dei registri per le procedure a permanenza, comunicazione e condivisione della presa in carico con gli altri nodi della Rete...riferimento e supporto per tutta la rete; organizzazione del PDTA più adeguato... e l'aggiornamento delle condizioni cliniche, il monitoraggio ambulatoriale multi specialistico, formazione medico-infermieristica in Azienda e territorio, coordinamento secondo specifici protocolli del personale sanitario nell'affrontare l'emergenza/urgenza, valutazione della qualità percepita dal paziente...*".

Per tale motivo è stato attivato un tavolo tecnico multidisciplinare e multiprofessionale composto dai seguenti referenti del Servizio Sanitario Regionale e della associazione dei pazienti, finalizzato alla realizzazione del PDTA del paziente adulto e pediatrico con Immunodeficienza Primitiva sul territorio marchigiano:



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Prof. Armando Gabrielli, Direttore SOD Clinica Medica, AOU Ospedali Riuniti AN;  
Prof.ssa Maria Giovanna Danieli, SOD Clinica Medica, AOU Ospedali Riuniti AN;  
Dr. Paolo Pierani, Oncoematologia Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti, AN;  
Dr.ssa Irene D'Alba Oncoematologia Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti, AN;  
Dr.ssa Anna Ficcadenti, Direttore SOsD Coordinamento Interdipartimentale MR, AOU Ospedali Riuniti AN;  
Dr. Luca Butini, Servizio di Immunologia, AOU Ospedali Riuniti AN;  
Dott.ssa Deborah Gordini, Agenzia Regionale Sanitaria;  
Dr. Giuseppe Visani, Direttore Ematologia e Centro Trapianti Ospedale San Salvatore- Pesaro, AO Marche Nord;  
Dr.ssa Sara Barulli, Ematologia e Centro Trapianti Ospedale San Salvatore- Pesaro, AO Marche Nord;  
Dr. Francesco Alesiani, UO Oncologia- Area Vasta 3, ASUR Marche;  
Dr.ssa Giuseppina Siracusa- Direttore UOC Medicina Trasfusionale- Area Vasta 4, ASUR Marche;  
Dr.ssa Lucia Marinangeli - UOC Medicina Trasfusionale- Area Vasta 4, ASUR Marche;  
Dr. Piero Galieni, Direttore Ematologia Ospedale Ascoli Piceno, Area Vasta 5, ASUR Marche;  
Dr. Carlo Rasetti- UOS malattie autoimmuni e reumatologiche- Area Vasta 5, ASUR Marche;  
Dr.ssa Anna Maria Resta- UOC Farmacia Territoriale- Area Vasta 1, ASUR Marche;  
Dr.ssa Adriana Pompilio- SOD Farmacia, AOU OR Ancona;  
Dr. Giovanni Guidi- Direttore Distretto di Fano AV1, ASUR Marche;  
Dr. Alessandro Segato Rappresentante Associazione nazionale pazienti con PID;  
Dr.ssa Rebecca Micheletti Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva- UNIVPM

**Referenti del PDTA sono** la Prof.ssa Maria Giovanna Danieli per le PID dell'adulto e il Dr Paolo Pierani per l'età pediatrica.

Il tavolo di lavoro ha quindi elaborato un PDTA, condiviso con le Direzioni Sanitarie degli Enti del SSR, da implementare sul territorio marchigiano, avendo come riferimento le "*Linee di indirizzo per la predisposizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e Piani Integrati di Cura (PIC) della Regione Marche*" approvate con DGR n.1286 del 17/11/14.

Alla luce di quanto esposto si propone alla Giunta l'adozione della presente deliberazione.

Per quanto attiene alle risorse necessarie per le prestazioni derivanti dell'attuazione della presente delibera, secondo quanto previsto dalla LR 38/2017, dalla applicazione della citata legge non derivano nuovi o maggiori oneri per il bilancio regionale. Pertanto gli enti interessati provvedono agli adempimenti previsti con le risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente.

Il sottoscritto, in relazione al presente provvedimento, dichiara, ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del DPR 62/2013 e della DGR 64/2014.

Alla luce di quanto esposto si propone alla Giunta l'adozione della presente deliberazione.

**Il Responsabile del procedimento**

Deborah Gordini



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**PARERE DEL DIRIGENTE DELLA P.F. TERRITORIO E INTEGRAZIONE OSPEDALE TERRITORIO**

Il sottoscritto, considerata la motivazione espressa nell'atto, esprime parere favorevole sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica della presente deliberazione e dichiara, ai sensi dell'articolo 47 del D.P.R. 445/2000, che in relazione al presente provvedimento, non si trova in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'articolo 6 bis della legge 241/1990 e degli articoli 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della deliberazione della Giunta n. 64/2014. Attesta, infine, che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione Marche.

Il Dirigente  
Claudio Martini

**PROPOSTA DEL DIRETTORE DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA**

Il sottoscritto propone alla Giunta regionale l'adozione della presente deliberazione, in relazione alla quale dichiara, ai sensi dell'articolo 47 del D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'articolo 6 bis della legge 241/1990 e degli articoli 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della deliberazione della Giunta n. 64/2014.

Il Direttore  
Rodolfo Pasquini

La presente deliberazione si compone di n. 60 pagine di cui.....n.....55 pagine di allegati.

Il Segretario della Giunta  
Deborah Gualdi



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

*Allegato A*

**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente adulto e pediatrico con Immunodeficienza Primitiva sul territorio marchigiano**

**INDICE**

1. INTRODUZIONE
2. OBIETTIVI DEL PDTA
3. EPIDEMIOLOGIA
4. METODOLOGIA (PDTA paziente adulto)
5. FLOW-CHART (PDTA paziente adulto)
6. KEY INTERVENTIONS (PDTA paziente adulto)
7. METODOLOGIA (PDTA paziente pediatrico)
8. FLOW-CHART (PDTA paziente pediatrico)
9. KEY INTERVENTIONS (PDTA paziente pediatrico)
10. LA RETE REGIONALE PER LE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE NELL'ADULTO E IN ETA' PEDIATRICA
11. ALLEGATI AL PDTA
12. MONITORAGGIO
13. INDICATORI
14. BIBLIOGRAFIA

**1. INTRODUZIONE**

Le Immunodeficienze Primitive (PID) costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie causate da un difetto dei geni implicati nei normali meccanismi della risposta immunitaria. Dal punto di vista clinico, le alterazioni del sistema immunitario sono associate ad una aumentata suscettibilità a contrarre infezioni gravi, frequentemente a localizzazione multipla e sostenute da germi opportunistici o non comuni e si possono associare a patologie autoimmuni e neoplasie. Alcune forme sono caratterizzate da esordio precoce (primi due anni di vita), con sintomi tipici quali arresto di crescita, diarrea intrattabile, infezioni severe ricorrenti e resistenti al trattamento, accessi di organo e cutanei ricorrenti. Altre forme si manifestano con quadri altrettanto severi durante l'adolescenza o nelle epoche successive. Nell'età adulta la forma più frequente è la immunodeficienza comune variabile (CVID). Le immunodeficienze primitive (PID) rappresentano un settore in cui vi è stata una sorprendente evoluzione delle conoscenze nelle ultime due decadi e sono infine profondamente cambiate le modalità terapeutiche oggi a disposizione per questi pazienti.

**2. OBIETTIVI DEL PDTA**

Il PDTA è una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso), a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica situazione patologica o anche l'assistenza sanitaria necessaria in particolari condizioni della vita.

L'obiettivo di un PDTA è incrementare la qualità dell'assistenza attraverso il continuum, migliorando gli outcome del paziente, promuovendo la sicurezza dei pazienti, aumentando la soddisfazione dell'utenza ed ottimizzando l'uso delle risorse.

Con il seguente documento si vuole proporre un Model PDTA per la gestione del paziente adulto e pediatrico con Immunodeficienza primitiva.

Gli obiettivi da raggiungere non possono prescindere da:



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

- garanzia di equità di accesso agli strumenti di gestione della fase acuta ai pazienti della Regione Marche, nel rispetto di qualità e appropriatezza, favorendo lo sviluppo professionale di professionisti ed équipe esperte e competenti, al fine di migliorare gli esiti e quindi ridurre la disabilità conseguente.
- Sviluppo di una migliore conoscenza della patologia
- Sviluppo di un'adeguata informazione e comunicazione con i cittadini.

**3. EPIDEMIOLOGIA**

Le Immunodeficienze Primitive (PID), per le loro caratteristiche clinico-epidemiologiche, sono inserite tra le 8.000 Malattie Rare ad oggi riconosciute a livello mondiale in base alla loro prevalenza nella popolazione generale (inferiore a 1: 2.000). La Società Europea per le Immunodeficienze (ESID, European Society for Immunodeficiency) ha messo a punto una banca dati elettronica al fine di costruire un pool di dati comune per definire in modo più accurato queste malattie. Dal suo avvio nel 2004 al giugno 2018, sono stati registrati nel database dell'ESID più di 28.000 casi da 31 Paesi di cui 3.000 casi italiani raccolti tramite l'IPINET (Italian primary immunodeficiency network).

Nel registro delle Malattie Rare della Regione Marche, al gennaio 2019, risultano registrati 113 pazienti, di cui 23 in età pediatrica (0-18 anni) pari al 20% del totale.

**4. METODOLOGIA (PDTA dell'adulto)**

È stata condotta una revisione della letteratura, consultando le principali banche dati, al fine di identificare le migliori evidenze scientifiche, provenienti da studi di letteratura secondaria, da utilizzare per la realizzazione del PDTA. Per l'età adulta la letteratura si riferisce alla immunodeficienza comune variabile (CVID)

Criteri di inclusione:

- Pubblicazione in lingua inglese/italiano;
- Data di pubblicazione non superiore a 3 anni.

I documenti selezionati sono stati:

- International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders (2016)

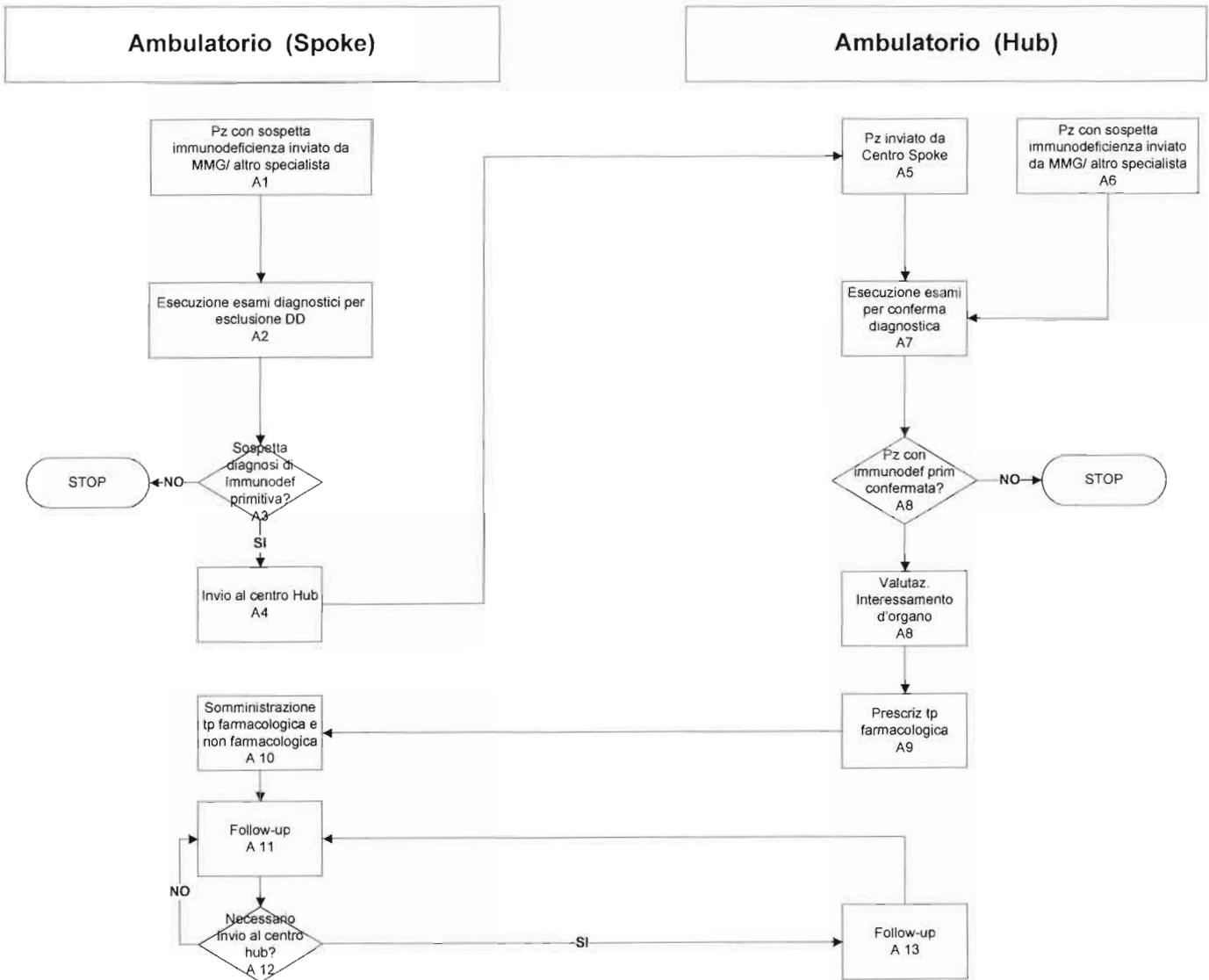
Nella successiva fase di realizzazione del PDTA, ogni raccomandazione selezionata, proveniente dai documenti selezionati, è stata tradotta in "Intervento Chiave". Ogni intervento chiave è costituito da una descrizione del rationale, che identifica il motivo per cui diventa cruciale l'effettuazione dell'attività e la descrizione dell'intervento come attività core da garantire al paziente stesso.

E' stato mappato, tramite creazione di flow-chart, il processo clinico-assistenziale del paziente adulto con Immunodeficienza Comune Variabile, attraverso i vari setting assistenziali. Ogni forma della flow-chart è stata numerata e le raccomandazioni che sono state scelte per la costruzione del PDTA presentano un link ad una delle forme, in modo tale da identificare il setting assistenziale ed il momento temporale nel processo clinico-assistenziale del paziente in cui deve essere garantita l'attività core derivante dalla raccomandazione.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

5. FLOW-CHART (PDTA dell'adulto)



df

y



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

6. KEY INTERVENTIONS (PDTA dell'adulto)

6.1 SOTTOGRUPPO: DIAGNOSI

La diagnosi di CVID si basa sui criteri codificati dall'ESID. La maggior parte dei pazienti avrà almeno 1 delle manifestazioni cliniche caratteristiche (infezione, autoimmunità, linfoproliferazione). Tuttavia, può essere effettuata una diagnosi di CVID in soggetti asintomatici che soddisfano i criteri da 2 a 5 (Racc 2-3-4), specialmente nei casi di familiarità. (Racc.1)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

La diagnosi di CVID si basa essenzialmente su dati anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali. Pazienti con sintomi suggestivi devono essere sottoposti ad indagini laboratoristiche e strumentali per confermare la diagnosi ed escludere cause secondarie di ipogammaglobulinemia.

**ATTIVITA' CORE**

Effettuare la diagnosi di CVID utilizzando i criteri descritti (Tab 2, Punto 8 – criteri ESID).

Collegamento nel PDTA: AI/A6

Necessario il dosaggio dei livelli dei 4 isotipi delle Ig: IgG IgM IgA e IgE, considerando gli intervalli normali legati all'età e ove possibile gli intervalli specifici per popolazione, tenendo conto delle differenze razziali. L'ipogammaglobulinemia deve essere definita in base all'intervallo di riferimento aggiustato per età del laboratorio in cui viene effettuata la misurazione. Il livello di IgG deve essere ridotto in almeno 2 misurazioni a più di 3 settimane di distanza in tutti i pazienti. La ripetizione del dosaggio delle Ig può essere omessa se il livello è molto basso (<100-300 mg / dL a seconda dell'età); se sono presenti altre caratteristiche e se si considera nel miglior interesse del paziente iniziare la terapia con Ig il più rapidamente possibile. Anche il livello di IgA o IgM deve essere ridotto. (Si noti che alcuni esperti preferiscono una definizione più ristretta che richiede un ridotto livello di IgA, oltre che di IgG, in tutti i pazienti). (Racc.2)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Nel sospetto di CVID occorre valutare in tutti i pazienti i livelli di IgG IgA IgM IgE, considerando l'intervallo di riferimento, aggiustato per età, del laboratorio in cui si effettua la misurazione. Per la diagnosi, le IgG devono essere ridotte in almeno due misurazioni, a meno che il valore non sia particolarmente basso secondo l'età e devono essere altresì ridotti i livelli di IgA e/o IgM.

**ATTIVITA' CORE**

Misurare in tutti i pazienti i livelli di IgG IgA IgM IgE, considerando l'intervallo di riferimento

18



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

aggiustato per età.

Collegamento nel PDTA: A2/A7

E' necessario escludere altre cause di ipogammaglobulinemia (Tabella 3, Punto 8). Durante la valutazione di un paziente con sospetto deficit anticorpale considerare sempre le diverse condizioni di ipogammaglobulinemia acquisita. (Racc.4)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Nel sospetto di CVID, vanno sempre escluse cause acquisite di ipogammaglobulinemia, che includono tra le altre farmaci (antiepilettici, rituximab, uso prolungato di corticosteroidi ecc.), neoplasie (mieloma, linfomi e LLC), sindrome nefrosica ed enteropatie protido-disperdenti.

**ATTIVITA' CORE**

Escludere cause secondarie di ipogammaglobulinemia.

Collegamento nel PDTA: A2/A7

E' fortemente raccomandato studiare in tutti pazienti con livelli sierici di IgG superiori a 100 mg / dl le risposte agli antigeni T-dipendenti (TD) e T-indipendenti (TI), quando possibile. In tutti i pazienti sottoposti a tali test, deve esservi una compromissione dimostrabile della risposta ad almeno 1 tipo di antigene (TD o TI). A discrezione del medico, può non essere necessaria la ricerca degli anticorpi specifici, se tutti gli altri criteri sono soddisfatti e se il ritardo derivante dalla misurazione degli anticorpi pre- e post-vaccinazione è ritenuto dannoso per la salute del paziente e/o ritarda la terapia con IgG esponendo il paziente a potenziale morbilità. (Racc.3)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

La compromissione della risposta ai vaccini è un elemento estremamente importante per la diagnosi CVID e va valutata sempre, eccetto nei casi di riduzione molto severa delle IgG o se le caratteristiche cliniche e laboratoristiche sono fortemente suggestive di CVID. Occorre valutare la risposta anticorpale sia verso antigeni T-dipendenti che T-indipendenti, quando possibile. Tipicamente vengono valutate le risposte ai vaccini per tetano, difterite, *Haemophilus influenza B* e pneumococco.

**ATTIVITA' CORE**

Valutare in tutti i pazienti le risposte agli antigeni T-dipendenti e T-indipendenti

Collegamento nel PDTA: A7

Per la massima specificità diagnostica, la citometria a flusso dei linfociti circolanti periferici per



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

delineare le popolazioni di cellule T, B e natural killer per escludere l'immunodeficienza combinata è essenziale. La misurazione dei sottotipi di cellule B può essere utile per differenziare la CVID da altre patologie. (Racc. 14).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

La caratteristica comune ai pazienti con CVID è rappresentata da un deficit della funzione B cellulare, intrinseco o correlato al signaling da parte di altre cellule/molecole. Il difetto principale è rappresentato dalla mancanza di switch isotipico. Alcuni pazienti possono mostrare anche un livello ridotto di cellule T (soprattutto naive) e natural killer. Pertanto per avere massima specificità diagnostica è opportuno eseguire una tipizzazione linfocitaria.

**ATTIVITA' CORE**

Per la diagnosi di CVID va eseguita una tipizzazione linfocitaria

Collegamento nel PDTA: A7

Lo studio genetico per le forme monogeniche di CVID o per i polimorfismi modificanti la malattia non è generalmente necessario per la diagnosi e la gestione nella maggior parte dei pazienti, specialmente quelli che presentano solo infezioni in assenza di disregolazione immunitaria, autoimmunità, neoplasie o altre complicazioni. In questi ultimi gruppi di pazienti, invece, difetti di singoli geni possono essere suscettibili a terapie specifiche (ad esempio, la terapia con cellule staminali) e la diagnosi genetica molecolare deve essere presa in considerazione quando possibile. (Racc.5)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

La CVID è una malattia complessa ed eterogenea, le cui basi genetiche sono attualmente solo parzialmente comprese. La maggior parte dei casi sono sporadici, tuttavia sono descritte forme monogeniche (dal 5 al 25% dei casi), per lo più a trasmissione autosomica dominante. Lo studio genetico molecolare non è necessario per la diagnosi, ma può essere utile nei pazienti con complicanze per eventuali terapie specifiche.

**ATTIVITA' CORE**

Eseguire lo studio genetico solo in casi selezionati.

Collegamento nel PDTA: A7

Alcuni pazienti con ridotti livelli di IgG e ridotta risposta al vaccino potrebbero non soddisfare i criteri per CVID (alla valutazione iniziale) perché i livelli di IgA o IgM non sono ridotti. Questa è una forma di ipogammaglobulinemia con deficit anticorpale che non dovrebbe essere chiamata CVID (potrebbe essere chiamata "deficit di IgG non specifico" o "ipogammaglobulinemia non specifica"). In alternativa, i livelli di IgG e IgA possono essere ridotti, ma la risposta al vaccino

M



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

può risultare normale. In tutti questi casi, i pazienti devono essere valutati ripetutamente nel tempo poiché i livelli di immunoglobuline e la funzione anticorpale possono ridursi al punto che i criteri sono soddisfatti e può essere posta diagnosi di CVID. Alcuni pazienti possono invece presentare manifestazioni cliniche compatibili con CVID, ma non soddisfare i criteri di laboratorio, a causa del fatto che i livelli delle IgG o di altri isotipi sono nella norma, o le risposte al vaccino sembrano adeguati. Anche questi pazienti devono essere seguiti longitudinalmente. (Racc. 6)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

In alcuni casi inizialmente potrebbe non essere posta diagnosi di CVID, poiché potrebbero non essere soddisfatti tutti i criteri laboratoristici (ad esempio, normale risposta ai vaccini, riduzione esclusivamente dei livelli di IgG, con normali IgA e IgM). Tali pazienti vanno seguiti longitudinalmente nel tempo perché la loro funzione anticorpale potrebbe ridursi al punto da soddisfare tutti i criteri di CVID.

**ATTIVITA' CORE**

Distinguere la CVID da altre forme di ipogammaglobulinemia, meritevoli comunque anch'esse di follow-up longitudinale.

Collegamento nel PDTA: A2/A7. A11/A13

In tutti i pazienti con sospetta sarcoidosi devono essere dosate le immunoglobuline sieriche. (Racc. 12)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Le malattie granulomatoze in corso di CVID possono mimare la sarcoidosi. In soggetti con diagnosi di CVID, la presenza di granulomatosi sistemica non va confusa con sarcoidosi, tuttavia nei pazienti che non hanno ancora ricevuto diagnosi di CVID, tali sintomi e segni potrebbero essere confusi con sarcoidosi. Pertanto nei pazienti in studio per sarcoidosi vanno sempre dosate le immunoglobuline sieriche.

**ATTIVITA' CORE**

Dosare le immunoglobuline sieriche nei casi di sospetta sarcoidosi.

Collegamento nel PDTA: A2/A7

La misurazione dei livelli di IgE non è di solito necessaria per porre diagnosi di CVID, ma un'elevata concentrazione di IgE è insolita in questa malattia e dovrebbe portare a considerare diagnosi alternative e/o a procedere a un'indagine sulla disregolazione immunitaria. Quando i

88



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

livelli di IgM sono normali o elevati in concomitanza di bassi livelli di IgG e IgA, il clinico deve prendere in considerazione una delle sindromi da Iper-IgM o difetti della ricombinazione di switch di classe, prima di confermare la diagnosi di CVID. (Racc. 16)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Per la diagnosi di CVID si dosano abitualmente i livelli di IgG, IgA, IgM ed IgE, anche se la misurazione dei livelli di IgE e delle sottoclassi di IgG non è solitamente necessaria. La presenza di livelli elevati di IgE dovrebbe portare a considerare diagnosi alternative. Questo anche in caso di valori normali o elevati di IgM suggestivi per sindromi da iperIgM o difetti di switch isotipico.

**ATTIVITA' CORE**

Dosare IgG, IgA, IgM ed IgE nel sospetto di CVID

Collegamento nel PDTA: A2/A7

**6.2 SOTTOGRUPPO: COMPLICANZE ED INTERESSAMENTO D'ORGANO**

Sono state descritte infezioni ricorrenti del tratto urinario e/o cervicale causate da *Ureaplasma urealyticum*. Artriti e infezioni polmonari possono anche essere causate da *Ureaplasma* o *Mycoplasma* e questi devono essere considerati quando non si documentano altri patogeni. (Racc. 8)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Pazienti con ipogammaglobulinemia sono più suscettibili alla colonizzazione delle mucose, soprattutto quella del tratto urogenitale, da parte di *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, causando infezioni ricorrenti/croniche del tratto genito-urinario. Tali patogeni sono anche tra le cause più frequenti di artriti settiche in questi pazienti e vanno considerati anche nelle infezioni polmonari, quando non vengono isolati altri germi.

**ATTIVITA' CORE**

Considerare tra le possibili infezioni anche quelle genito-urinarie ricorrenti da *U.urealyticum* ed eventualmente artriti e infezioni polmonari da *Ureaplasma/Mycoplasma*.

Collegamento nel PDTA: A8

L'infiammazione delle vie aeree è comune nella CVID e può progredire nel tempo fino alla malattia ostruttiva o restrittiva e ai cambiamenti bronchiectasici evidenti alla tomografia computerizzata (CT). La broncoscopia può essere necessaria per identificare gli organismi patogeni. La coltura può includere organismi potenzialmente non suscettibili alla clearance degli anticorpi, come l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile e/o virus. (Racc. 9).

**INTERVENTO CHIAVE**

32



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**RAZIONALE**

La malattia polmonare cronica è un'importante complicanza dei pazienti affetti da CVID, gravata da elevata morbilità e mortalità. L'infiammazione delle vie aeree può provocare nel tempo alterazioni polmonari strutturali con evoluzione verso quadri ostruttivi, restrittivi o bronchiectasici. La broncoscopia può essere talora necessaria per identificare organismi patogeni nella coltura del lavaggio.

**ATTIVITA' CORE**

In casi selezionati con malattia polmonare cronica, effettuare broncoscopia per identificare gli organismi patogeni.

Collegamento nel PDTA: A8

La linfadenopatia mediastinica è comune nella CVID. Quando i linfonodi sono ingranditi, o associati a noduli polmonari persistenti e/o di dimensioni aumentate, è necessaria una biopsia polmonare aperta. (Racc. 10)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Linfoadenomegalie mediastiniche sono frequenti nei pazienti con CVID e talora si associano a nodularità polmonari. In tali casi può essere necessaria una biopsia polmonare aperta, per determinare se i reperti polmonari sono esiti, cellule linfoidi, proliferazioni clonali, granulomi o tumori.

**ATTIVITA' CORE**

Eseguire una biopsia polmonare aperta in caso di linfoadenomegalie mediastiniche, associate a noduli polmonari persistenti e/o di dimensioni aumentate.

Collegamento nel PDTA: A8

L'esame colturale dell'espettorato prima dell'istituzione della profilassi con l'azitromicina può essere effettuato al fine di escludere i micobatteri non tubercolari e accertare la sensibilità all'azitromicina. (Racc. 26).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Recenti dati di letteratura in pazienti con bronchiectasie (non affetti da fibrosi cistica) hanno documentato l'efficacia dell'utilizzo profilattico dell'azitromicina. Prima di iniziare la terapia può essere utile eseguire l'esame colturale dell'espettorato al fine di escludere la presenza di micobatteri atipici e testare la sensibilità all'antibiotico. E' opportuno inoltre effettuare una valutazione cardiologica ed utilizzare i macrolidi con cautela nei pazienti a rischio di prolungamento del QT.

**ATTIVITA' CORE**



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Effettuare l'esame colturale dell'espettorato, prima dell'introduzione della profilassi con azitromicina.

Collegamento nel PDTA: A8

Si raccomanda l'esecuzione di una TC del torace, con scansioni ad alta risoluzione, e una spirometria con valutazione della diffusione alveolo-capillare al momento della diagnosi per fornire una base di confronto per il futuro e per identificare bronchiectasie, cicatrici e altre patologie (interstiziopatia, granulomatosi) e per valutarne la gravità. Ogni volta che sono presenti risultati suggestivi, la diagnosi deve essere formalmente stabilita dall'analisi istopatologica. E' importante definire il quadro istopatologico della malattia polmonare in modo che possa essere utilizzata la terapia potenzialmente più efficace. (Racc. 11)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Tutti i pazienti con COVID, indipendentemente dalla presenza di sintomi respiratori, per il rischio di malattia polmonare, devono essere sottoposti al momento della diagnosi a TC torace (con scansioni HR) e prove di funzionalità respiratoria con valutazione della diffusione alveolo-capillare. Se si riscontrano reperti suggestivi di granulomatosi o altre malattie polmonari deve essere eseguita l'analisi istopatologica.

**ATTIVITA' CORE**

Effettuare TC torace e PFR + DLCO a tutti i pazienti alla diagnosi, e nei casi di riscontro di malattia polmonare effettuare diagnosi istopatologica, se indicata.

Collegamento nel PDTA: A8

La biopsia linfonodale mostra solitamente iperplasia linfoide atipica, iperplasia linfoide reattiva o infiammazione granulomatosa. Questi tessuti devono essere esaminati per la clonalità delle cellule B e T, utilizzando marcatori di fluorescenza, citogenetica e / o analisi molecolare per escludere un linfoma. Per gli infiltrati di cellule B, è possibile eseguire l'ibridazione in situ per la ricerca di EBV DNA. Poiché i soggetti con COVID possono avere strutture linfoidi atipiche, è importante che un patologo esperto esamini questi tessuti. (Racc. 13)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

L'iperplasia linfoide a carico delle stazioni cervicali, mediastiniche e addominali e/o la splenomegalia si riscontrano in almeno il 20% dei pazienti con COVID. L'esame istologico linfonodale mostra tipicamente iperplasia linfoide atipica, iperplasia linfoide reattiva o infiammazione granulomatosa. La mancanza di plasmacellule e la presenza di centro germinativo mal-definito nei linfonodi e negli altri tessuti linfatici è caratteristica. Va sempre esclusa la presenza di un linfoma.

**ATTIVITA' CORE**

Dy



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Eseguire biopsia linfonodale, in caso di iperplasia linfonodale, per escludere un linfoma.

Collegamento nel PDTA: A8

Nei pazienti con CVID con enterite cronica devono essere eseguite biopsie della mucosa intestinale. (Racc. 29).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

L'enteropatia cronica in corso di CVID ha un elevato tasso di morbilità e mortalità legato a forme talvolta severe di malassorbimento. Una volta esclusa una genesi infettiva dell'enteropatia, va posto il sospetto di enterite autoimmune CVID-associata, verificabile con l'esecuzione di una biopsia intestinale. Quest'ultima mostra in genere un infiltrato infiammatorio cronico caratterizzato dalla pressoché completa assenza di plasmacellule, fortemente suggestivo per enteropatia autoimmune in corso di CVID. La biopsia duodenale può talvolta mostrare caratteristiche istologiche sovrapponibili a quelle riscontrabili nella malattia celiaca. In tal caso, vista la scarsa affidabilità dei markers anticorpali, la ricerca degli aplotipi HLA associati alla celiachia può risultare dirimente. La diagnosi di enteropatia autoimmune CVID-associata è di grande importanza per un tempestivo trattamento della stessa, date le gravi complicanze potenzialmente correlate al malassorbimento.

**ATTIVITA' CORE**

Eseguire biopsie della mucosa intestinale in tutti i pazienti con enterite cronica non infettiva in corso di CVID.

Collegamento nel PDTA: A8

**6.3 SOTTOGRUPPO: TRATTAMENTO**

La terapia con IgG non deve essere ritardata indebitamente se esiste un ragionevole sospetto della malattia basato su altre caratteristiche e se il ritardo potrebbe essere dannoso per la salute del paziente. (Racc. 15)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

I livelli di immunoglobuline variano con l'età e possono essere influenzati da vari fattori (es. evento infettivo intercorrente) per cui i valori vanno riconfermati prima di porre la diagnosi ed iniziare una terapia sostitutiva. Le immunoglobuline vanno comunque iniziate in caso di forte sospetto diagnostico, anche in mancanza di un documentato deficit immunoglobulinico.

**ATTIVITA' CORE**

La terapia con Ig non va ritardata in caso di forte sospetto clinico di CVID.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Collegamento nel PDTA: A9

Molti pazienti con livelli anomali di immunoglobuline e / o risposte anticorpali che non soddisfano i criteri diagnostici per CVID possono avere ricorrenze infettive significative e devono essere valutati per verificare il beneficio della terapia sostitutiva con IgG. (Racc. 7)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

I pazienti che non soddisfano i criteri diagnostici per CVID, come ad esempio quelli citati nella raccomandazione precedente, ma sono clinicamente sintomatici per ricorrenze infettive, potrebbero beneficiare del ricorso a terapia sostitutiva con immunoglobuline e andrebbero pertanto seguiti longitudinalmente per valutarne l'efficacia.

**ATTIVITA' CORE**

Fornire terapia sostitutiva nei pazienti sintomatici per ricorrenze infettive, che non soddisfano completamente i criteri diagnostici per CVID, se ne traggono beneficio

Collegamento nel PDTA: A9

La dose di IgG necessaria per un singolo paziente non è nota, quindi la maggior parte delle linee guida nazionali e internazionali suggerisce una dose iniziale da 0,4 a 0,5 g/kg/mese per le immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) e da 0,4 a 0,6 g / kg / mese per le immunoglobuline sottocutanee ( SCIg). I pazienti richiedono monitoraggio del numero di episodi infettivi batterici e dei livelli di IgG (trough e steady state), poichè ogni individuo ha un suo peculiare livello di IgG per prevenire le ricorrenze infettive batteriche. (Racc. 17)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

I pazienti richiedono un monitoraggio degli episodi infettivi e dei livelli sierici di IgG (trough e steady state), poiché ogni paziente ha un suo livello sierico di IgG, tale da garantirgli una difesa immunitaria sufficientemente efficace. Pertanto, non è nota la dose di immunoglobuline necessaria al fine di garantire una copertura per le infezioni. La maggior parte delle linee guida suggerisce una dose iniziale di immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) di 0,4-0,5 g/kg/mese e 0,4-0,6 g/kg/mese per le immunoglobuline sottocute (SCIg). In caso di presenza di bronchiectasie, enteropatia e/o splenomegalia possono essere necessarie anche dosi maggiori (0,6-0,8 g/kg/mese).

**ATTIVITA' CORE**

Le immunoglobuline endovena sono somministrate in genere alla dose di 0,4-0,5 g/kg/mese e quelle sottocute alla dose di 0,4-0,6 g/kg/mese

Collegamento nel PDTA: A9, A10

21



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Poiché si ritiene che l'immunità cellulare sia in gran parte intatta in molti pazienti con COVID, e i vaccini inattivati possono indurre una risposta cellulare, questi possono essere somministrati in base alle esigenze individuali del paziente. (Racc. 22).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Il ruolo dei vaccini nei pazienti con COVID non è ben definito. Il booster vaccinale con tossoide di tetano, difterite e pneumococco non è probabilmente necessario per i pazienti che ricevono immunoglobuline perché questi anticorpi sono presenti nella maggior parte dei preparati policlonali di IgG. Poiché l'immunità cellulare è intatta nei pazienti con COVID ed i vaccini inattivati possono indurre una risposta cellulare, possono essere somministrati in accordo con le necessità del paziente. In particolare molti immunologi raccomandano l'utilizzo del vaccino inattivato antinfluenzale.

**ATTIVITA' CORE**

E' possibile somministrare vaccini inattivati, in base alle esigenze del paziente.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

I risciacqui nasali salini di routine possono essere utilizzati per aiutare nella clearance del muco. Inoltre, può essere necessaria la profilassi antibiotica per periodi di mesi o più lunghi. (Racc. 24).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Il lavaggio nasale con soluzione salina può essere utilizzato per migliorare la clearance del muco in presenza di sintomatologia delle alte vie respiratorie. Inoltre, può essere necessaria l'associazione con antibiotici per periodi di mesi o più lunghi.

**ATTIVITA' CORE**

Eseguire i lavaggi nasali con soluzione salina in presenza di sintomi delle alte vie respiratorie

Collegamento nel PDTA: A9/A10

Le bronchiectasie devono essere gestite con misure appropriate, tra cui la fisioterapia e, a volte, gli antibiotici profilattici, a seconda della gravità. (Racc. 25).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

L'esecuzione di una TC torace al basale, unita alle prove di funzionalità respiratoria, è essenziale al fine di identificare la presenza di bronchiectasie e strie disventilatorie, differenziarle da altre patologie (interstiziopatia, granulomi) e definirne le caratteristiche e la severità. Questo al fine di stabilire le misure di gestione più appropriate in termini di fisioterapia respiratoria e profilassi antibiotica.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**ATTIVITA' CORE**

Gestire le bronchiectasie secondo gravità, con fisioterapia respiratoria e talora profilassi antibiotica.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

Le infezioni da Giardia si trattano con tinidazolo ad alte dosi o metronidazolo, con l'aggiunta di paronomicina nei casi resistenti. (Racc. 27).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

La giardiasi è un'infezione protozoaria inusuale nei paesi occidentali, ma frequente nei pazienti affetti da CVID. Mentre nei pazienti immunocompetenti la giardiasi intestinale è spesso asintomatica e autolimitante, ciò non vale per gli immunodepressi. Inoltre, nei pazienti con CVID l'infezione può essere più difficile da eradicare, richiedendo talvolta molteplici cicli di terapia antibiotica. È dunque indicato trattare i pazienti con giardiasi intestinale e CVID con alte dosi di tinidazolo o metronidazolo, aggiungendo paronomicina nei casi resistenti, onde evitare ricorrenze infettive.

**ATTIVITA' CORE**

Trattare tutti i pazienti con CVID e giardiasi con tinidazolo ad alte dosi o metronidazolo, aggiungendo paronomicina nei casi resistenti per evitare il cronicizzarsi dell'infezione.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

Per le citopenie autoimmuni, le dosi standard di steroidi (1-2 mg /kg/die di prednisone o equivalente in dosi refratte) sono generalmente sufficienti. Dosi più alte di IVIg (1-2 g/kg/mese) possono essere utilizzate per integrare la terapia di base con prednisone per via orale da ridurre gradualmente in alcune settimane. Anche gli anticorpi anti-D possono essere efficaci. (Racc. 28).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Le citopenie autoimmuni sono frequenti nei pazienti affetti da CVID. Nonostante il potenziale immunosoppressivo, la terapia steroidea è in genere indicata in questi casi. Nel caso di risposta insufficiente alla stessa, è preferibile l'impiego di immunoglobuline endovenose ad alte dosi o di anticorpi anti-D piuttosto che di agenti immunosoppressori, dato l'elevato rischio infettivo dei pazienti affetti da CVID. In particolare, l'impiego di immunoglobuline ad alte dosi in concomitanza alla terapia steroidea consente di proteggere il paziente da eventuali infezioni opportunistiche.

**ATTIVITA' CORE**

Trattare i pazienti con citopenie autoimmuni con prednisone al dosaggio di 1-2 mg/kg/die, aggiungendo IVIg ad alto dosaggio o anticorpi anti-D in caso di mancata efficacia terapeutica.

dy



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Collegamento nel PDTA: A9/A10

I corticosteroidi a basso dosaggio come il prednisone possono essere utilizzati alla dose di 10 mg / die; tuttavia, dosi più elevate possono comportare un rischio significativo di infezioni opportunistiche. Gli immunosoppressori, come l'azatioprina o la 6-mercaptopurina, possono essere usati in sicurezza perché le dosi utilizzate (come per la malattia di Crohn) sono basse e non sembrano influenzare i test standard di funzionalità delle cellule T e B. (Racc. 30).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Lo spettro clinico delle CVID comprende spesso manifestazioni autoimmunitarie che possono richiedere l'impiego di terapie immunosoppressive. L'utilizzo degli immunosoppressori va valutato con attenzione, considerando il bilancio costo-beneficio per il paziente. Per quanto riguarda l'enterite autoimmune CVID-associata, il bilancio è spesso a favore della terapia immunosoppressiva, dato l'andamento talora invalidante di tale manifestazione gastrointestinale. Basse dosi di steroidi, di azatioprina o di 6-mercaptopurina possono essere somministrate in sicurezza: questi ultimi, in particolare, sembrerebbero non influenzare significativamente l'attività dei linfociti T e B. La terapia va comunque individualizzata: forme lievi di enterite possono beneficiare di terapia con steroidi topici o 5-ASA, mentre nel caso di forme più severe può essere indicato l'utilizzo di farmaci biologici anti-TNF alfa, come l'infliximab.

**ATTIVITA' CORE**

Trattare sempre l'enterite autoimmune CVID associata, privilegiando la terapia topica e/o l'impiego di basse dosi di steroidi ed immunosoppressori.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

Una sindrome da sovraccrescita batterica intestinale ( SIBO) può essere migliorata con l'impiego di antibiotici ad ampio spettro (metronidazolo o tinidazolo o ciprofloxacina). (Racc. 31).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

La sindrome da sovraccrescita batterica intestinale (SIBO) è un'altra frequente causa di diarrea cronica, meteorismo e dolore addominale nei pazienti affetti da CVID. L'utilizzo della terapia antibiotica è raccomandato per evitare complicanze come il malassorbimento.

**ATTIVITA' CORE**

Trattare i pazienti con diagnosi di SIBO con metronidazolo, tinidazolo o ciprofloxacina.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

È importante trattare la carenza di vitamine liposolubili anche nei pazienti senza enteropatia o malassorbimento. (Racc. 32).



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

La carenza di vitamine liposolubili può condurre a serie complicanze: l'ipovitaminosi D è un fattore predisponente all'osteoporosi, mentre l'ipovitaminosi A può determinare cecità notturna. Non solo, ma la mancanza di vitamina A peggiora ulteriormente il deficit di produzione anticorpale. Tali carenze vitaminiche vanno dunque corrette in tutti i pazienti, indipendentemente dall'esistenza o meno di un malassorbimento sottostante.

**ATTIVITA' CORE**

Correggere sempre la carenza di vitamine liposolubili nei pazienti affetti da CVID.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

Per i pazienti pediatrici, la scelta migliore è rappresentata da IVIg con una maggiore concentrazione proteica, bassa osmolalità e pH neutro. Nei bambini sono inoltre necessari aggiustamenti periodici della dose durante i periodi di crescita accelerata. I bambini dovrebbero essere incoraggiati a giocare all'aperto con altri bambini, frequentare la scuola e partecipare a sport e altre attività extracurricolari, in particolare quelle che promuovono l'esercizio aerobico. (Racc. 35).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Nei pazienti pediatrici la riduzione del numero di eventi infettivi consente non solo al soggetto di raggiungere un normale sviluppo psico-fisico, ma anche di condurre una vita sovrapponibile a quella dei coetanei. A tale scopo, l'impiego di IVIg con maggior concentrazione proteica, bassa osmolarità e pH neutro appare preferibile, considerando che per il basso volume circolante i bambini sono più a rischio di sovraccarico idrosalino e squilibri elettrolitici. Il dosaggio andrà modificato nel tempo in base al peso del bambino, in modo tale da adattarsi al normale processo di crescita. Un corretto sviluppo psico-fisico andrà ovviamente di pari passo con la possibilità per il bambino di svolgere le comuni attività curricolari ed extracurricolari previste per l'età, che andranno incoraggiate dallo specialista tenendo conto dell'andamento clinico.

**ATTIVITA' CORE**

Somministrare ai pazienti pediatrici le IVIg con maggior concentrazione proteica, bassa osmolarità e pH neutro, aggiustare periodicamente la dose della terapia sostitutiva, incoraggiare i pazienti a svolgere le normali attività curricolari ed extracurricolari previste per l'età (in particolare l'esercizio aerobio).

Collegamento nel PDTA: A9 A10

I pazienti devono discutere i loro piani di viaggio con il loro medico specialista o pediatra con largo anticipo. Si consiglia cautela per quanto riguarda viaggio in aree in cui alcune infezioni (ad.es meningite da meningococco) sono endemiche e la protezione delle IgG potrebbe non

21



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

essere adeguata. Nei paesi in cui agenti patogeni come *Giardia*, *Campylobacter* e *Salmonella* sono comuni dovrebbero essere evitati cibi crudi e dovrebbe essere utilizzata solo acqua pulita, vista la particolare suscettibilità dei pazienti con CVID a tali agenti infettivi. (Racc. 36).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

L'assenza di risposta vaccinale e la particolare suscettibilità ad alcuni agenti infettivi (come *Giardia*, *Campylobacter* e *Salmonella*) rende i pazienti con CVID particolarmente suscettibili a contrarre infezioni endemiche in alcuni paesi esteri. La terapia sostitutiva con immunoglobuline, inoltre, non sempre offre un'adeguata protezione in tal senso (si pensi alla meningite da meningococco, endemica in numerosi paesi dell'Africa). Eventuali viaggi all'estero vanno dunque sempre preventivamente discussi con lo specialista di riferimento, in modo tale da minimizzare il rischio infettivo. Inoltre, nelle località a rischio per infezioni gastrointestinali a trasmissione oro-fecale (come la ben nota "diarrea del viaggiatore"), è sempre raccomandato l'utilizzo di acqua imbottigliata e l'astensione assoluta dall'assunzione di cibi crudi.

**ATTIVITA' CORE**

Discutere con il medico di riferimento eventuali piani di viaggio.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

Considerazioni sullo stile di vita (sonno, esercizio, fumo, uso di droghe, ecc.) devono essere sottolineate regolarmente. (Racc. 37).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Come ben noto, lo stress, il fumo, l'abuso di alcolici e di alcune sostanze stupefacenti possono rappresentare fattori predisponenti allo sviluppo di infezioni. È dunque necessario che il medico incoraggi i pazienti affetti da CVID a condurre una vita il più possibile regolare e salutare.

**ATTIVITA' CORE**

Fornire regolarmente consigli sullo stile di vita.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

L'obiettivo dovrebbe essere sempre quello di promuovere la massima integrazione sociale possibile. (Racc. 38).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

I pazienti affetti da CVID possono talvolta trovarsi nella condizione di dover evitare luoghi affollati o ad alto rischio infettivo: basti pensare ai soggetti che lavorano in ambiente scolastico e/o a contatto con i bambini. Il medico dovrà valutare caso per caso le raccomandazioni con

DX



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

potenziale impatto sullo stile di vita da fornire al paziente, allo scopo di coniugare la minimizzazione del rischio infettivo con la possibilità di condurre una vita paragonabile a quella di un individuo immunocompetente. In linea generale, favorire la massima integrazione sociale potrà aiutare il paziente ad accettare al meglio la propria condizione di malato, garantendo parallelamente una buona aderenza alla terapia.

**ATTIVITA' CORE**

Promuovere sempre la massima integrazione sociale.

Collegamento nel PDTA: A9/A10

**6.4 SOTTOGRUPPO: FOLLOW-UP**

È importante continuare a monitorare i pazienti sottoposti a terapia sostitutiva per la trasmissione di agenti patogeni sconosciuti o nuovi. Il siero del paziente può essere conservato per analisi retrospettive in caso di sospetta futura trasmissione di malattia (Racc. 18)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

È opportuno controllare i pazienti sottoposti a terapia immunoglobulinica sostitutiva per la trasmissione di agenti patogeni nuovi o sconosciuti, anche se la trasmissione di agenti infettivi attraverso la somministrazione di Ig è estremamente rara. Il siero dei pazienti può essere conservato per analisi retrospettive in caso di sospetta futura trasmissione di malattia.

**ATTIVITA' CORE**

È possibile conservare il siero dei pazienti per analisi retrospettive

Collegamento nel PDTA: A11/A13

Il dosaggio dell'aspartato aminotransferasi (AST) e dell'alanina aminotransferasi (ALT) va eseguito una o due volte l'anno; un'elevazione persistente e significativa dovrebbe essere indagata. (Racc. 19)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Complicanze legate alla trasmissione di agenti infettivi (es. HBV, HCV) nei pazienti in trattamento sostitutivo con immunoglobuline sono estremamente rari. In ogni caso, il dosaggio dell'aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) andrebbe eseguito una/due volte l'anno. Un'elevazione persistente e significativa dei valori andrebbe indagata.

**ATTIVITA' CORE**

Dosare le transaminasi almeno una volta l'anno

32



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Collegamento nel PDTA: A11/A13

I livelli sierici di azoto ureico (azotemia) e / o di creatinina devono essere monitorati regolarmente nei pazienti in terapia con IgG. (Racc. 20)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Complicanze renali sono state descritte nei pazienti trattati con immunoglobuline, in particolare in caso di utilizzo di prodotti contenenti saccarosio e nei pazienti con insufficienza renale pre-esistente. Tuttavia un danno renale può verificarsi con qualsiasi preparato immunoglobulinico ed in qualunque paziente. Pertanto è raccomandato monitorare i livelli sierici di azoto ureico e/o di creatinina.

**ATTIVITA' CORE**

Monitorare i livelli sierici di azotemia e/o creatinina nei pazienti trattati con Ig

Collegamento nel PDTA: A11/A13

L'emolisi e i fenomeni tromboembolici sono complicanze rare ma importanti della terapia IVIg e SCIg. Queste richiedono un monitoraggio regolare dei parametri ematologici e la sorveglianza per la trombosi. (Racc. 21).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

L'utilizzo di immunoglobuline può favorire la comparsa di fenomeni emolitici e trombo embolici, per cui è indispensabile un regolare monitoraggio dei parametri ematologici e trombofilici.

**ATTIVITA' CORE**

Monitorare regolarmente parametri ematologici ed eventi trombotici, per il rischio tromboembolico legato alla terapia con immunoglobuline.

Collegamento nel PDTA: A11/A13

I pazienti con CVID in cui persistono infezioni batteriche sinusali dopo l'inizio di un'adeguata terapia immunoglobulinica sostitutiva devono effettuare imaging dei seni paranasali e consultazione con un otorinolaringoiatra, rimozione di eventuali polipi e possibile ripristino chirurgico del drenaggio del seno. (Racc. 23).

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore possono condurre allo sviluppo di rinosinusite cronica e formazione di polipi nasali. In caso di persistenza della sintomatologia dopo introduzione della terapia con immunoglobuline eseguire imaging dei seni paranasali ed una

DZ



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

valutazione specialistica otorinolaringoiatrica per valutare eventuali necessità chirurgiche.

**ATTIVITA' CORE**

Eseguire TC dei seni paranasali e valutazione otorinolaringoiatrica se sintomi di rinosinusite cronica

Collegamento nel PDTA: A11/A13

In assenza di evidenza di malattia polmonare è sufficiente un controllo una volta l'anno con la spirometria. Se vi è evidenza di interstiziopatia polmonare o di altre patologie polmonari, dovrebbero essere eseguite prove di funzionalità respiratoria complete con valutazione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) a cadenza almeno annuale, con eventuale ripetizione dell'imaging se deterioramento funzionale. (Racc. 33).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

L'interstiziopatia polmonare ha un'elevata mortalità e morbilità nei pazienti con COVID, vista anche l'aumentata frequenza delle infezioni delle basse vie aeree in questi soggetti. È dunque importante effettuare una diagnosi precoce di interstiziopatia, ragion per cui tutti i pazienti dovrebbero eseguire una TC del torace ad alta risoluzione alla diagnosi per poi essere sottoposti a prove di funzionalità respiratoria (PFR) annuali. Nei pazienti con alterazione delle PFR e/o del test di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO) è indicata l'esecuzione di una TC del torace ad alta risoluzione. Una volta posta la diagnosi di interstiziopatia polmonare, PFR con studio della DLCO andrebbero eseguite regolarmente secondo l'andamento clinico del paziente (e comunque a cadenza almeno annuale). La TC del torace andrebbe ripetuta in caso di significative variazioni funzionali e/o cliniche, su parere dello specialista.

**ATTIVITA' CORE**

In caso di interstiziopatia polmonare o altre malattie polmonari, eseguire prove di funzionalità respiratoria almeno annualmente e imaging secondo le variazioni funzionali. Anche in assenza di malattie polmonari, eseguire PFR + DLCO annualmente.

Collegamento nel PDTA: A11/A13

I medici devono mantenere un alto sospetto per linfoma nei pazienti con COVID. Un aumento delle dimensioni dei linfonodi o della milza dovrebbe richiedere una valutazione immediata per escludere una possibile trasformazione maligna. (Racc. 34).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

I pazienti con COVID hanno un rischio aumentato di sviluppare un disordine linfoproliferativo rispetto alla popolazione generale. Per quanto la presenza di linfadenomegalie e splenomegalia di tipo reattivo sia molto comune in questi soggetti (la splenomegalia, in particolare, può

21



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

riguardare fino al 30% dei casi), un improvviso aumento delle stesse può sottendere lo sviluppo di un linfoma. È dunque raccomandata una tempestiva valutazione diagnostica in tal senso, in modo tale da poter intraprendere il più precocemente possibile un'eventuale terapia appropriata.

**ATTIVITA' CORE**

In tutti i pazienti con improvvisa comparsa o aumento di splenomegalia e/o linfadenomegalie va esclusa la diagnosi di un disordine linfoproliferativo all'esordio.

Collegamento nel PDTA: A11/A13

**7. METODOLOGIA (PDTA del paziente pediatrico)**

È stata condotta una revisione della letteratura, consultando le principali banche dati, al fine di identificare le migliori evidenze scientifiche, provenienti da studi di letteratura secondaria, da utilizzare per la realizzazione del PDTA.

Criteri di inclusione:

- Pubblicazione in lingua inglese/italiano;
- Data di pubblicazione non superiore a 5 anni.

I documenti selezionati sono stati:

- Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency.  
Bonilla FA et al. J Allergy Clin Immunol. 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78,
- The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies.  
Bousfiha A et al. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):129-143.

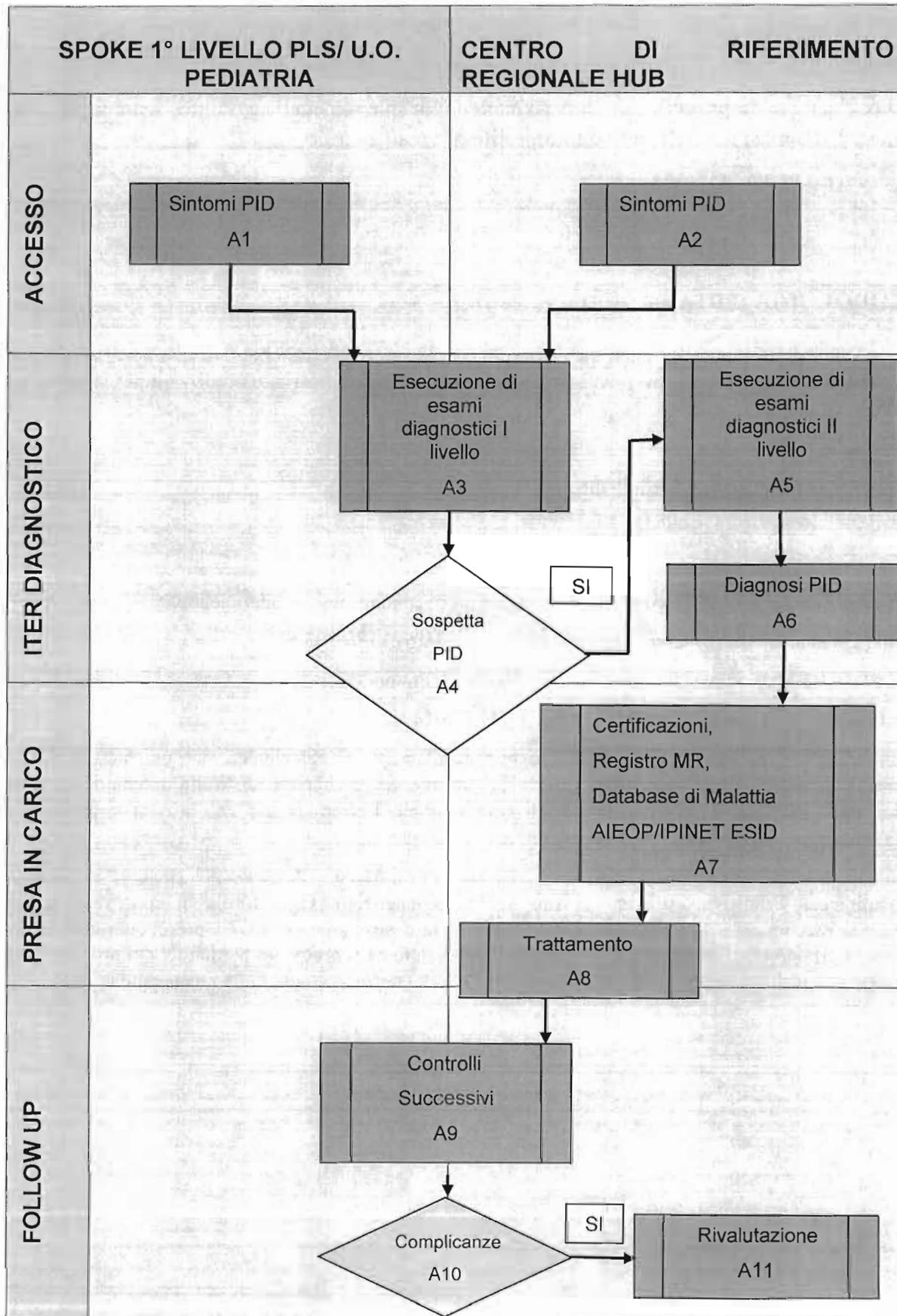
Nella successiva fase di realizzazione del PDTA, ogni raccomandazione selezionata, proveniente dai documenti selezionati, è stata tradotta in "Intervento Chiave". Ogni intervento chiave è costituito da una descrizione del rationale, che identifica il motivo per cui diventa cruciale l'effettuazione dell'attività e la descrizione dell'intervento come attività core da garantire al paziente stesso.

È stato mappato, tramite creazione di flow-chart, il processo clinico-assistenziale del paziente pediatrico con Immunodeficienza Primitiva, attraverso i vari setting assistenziali. Ogni forma della flow-chart è stata numerata e le raccomandazioni che sono state scelte per la costruzione del PDTA presentano un link ad una delle forme, in modo tale da identificare il setting assistenziale ed il momento temporale nel processo clinico-assistenziale del paziente in cui deve essere garantita l'attività core derivante dalla raccomandazione.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

8. FLOW-CHART (PDTA del paziente pediatrico)



dy



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

9. KEY INTERVENTIONS (PDTA del paziente pediatrico)

9.1 SOTTOGRUPPO: DIAGNOSI

È fondamentale mantenere un elevato indice di sospetto per PID in pazienti che presentano infezioni ricorrenti, malattie autoimmuni, neoplasie maligne e quadri caratterizzati da associazione delle precedenti. (Racc. 1)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Le PID di solito presentano segni e sintomi di infezioni che possono essere recidivanti, gravi o refrattarie alla terapia antibiotica e causate da organismi a bassa virulenza. L'infezione è di gran lunga la complicanza più comune di una PID e il problema più frequente che conduce alla valutazione medica. Le infezioni nei pazienti immunodeficienti sono causate solitamente da agenti patogeni diffusi nella Comunità, ma sono di gravità, frequenza e durata insolite. I bambini affetti da malattia pneumococcica invasiva dovrebbero sottoporsi a indagini immunologiche perché fino al 26% di questi pazienti di età superiore a 2 anni hanno un'immunodeficienza primaria identificabile. Malattie autoimmuni e neoplasie maligne sono complicanze di molte PID. Nella maggioranza dei casi le malattie autoimmuni sorgono a causa dello stesso difetto immunologico o disregolazione che predispone il paziente alle infezioni e possono essere l'unico sintomo d'esordio della PID. Gli esempi includono citopenie autoimmuni, artropatie infiammatorie e vasculiti. Le neoplasie si verificano con una maggiore frequenza in pazienti con alcune PID. La maggior parte sono neoplasie di origine ematologica (linfoma e leucemia) (vedi tabella 1 e 2).

**ATTIVITA' CORE**

Effettuare un'anamnesi accurata conoscendo quali elementi della storia clinica potrebbero orientare ad un sospetto di PID.

Collegamento nel PDTA: A1/A2

Altre condizioni che possono aumentare la suscettibilità all'infezione devono essere ricercate in pazienti con sospetta PID. (RACC 2)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Le condizioni più comuni che predispongono ad infezioni batteriche frequenti quali otite e sinusite sono l'allergia e l'ipertrofia adenoidea. La fibrosi cistica, la discinesia ciliare e malformazioni polmonari possono essere associate a infezioni delle vie respiratorie ricorrenti. Il numero di soggetti in famiglia, il fumo di sigaretta possono contribuire alla frequenza e alla gravità delle infezioni. Alcune o tutte queste condizioni devono essere studiate nei pazienti in fase di valutazione per PID. Inoltre è fondamentale escludere gli immunodeficit secondari a terapie immunosoppressive, malnutrizione, neoplasie, malattie infettive (ad esempio, infezione da HIV o AIDS), disturbi di perdita di proteine, stress estremo, privazione del sonno, radiazioni e effetti avversi indotti da farmaci idiosincrasici.

97



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**ATTIVITA' CORE**

Effettuare accertamenti volti ad individuare immunodeficit secondario e altre cause di aumentata morbilità.

Collegamento nel PDTA: A3/A5

È importante confermare il preciso focus dell'infezione e l'agente eziologico quando possibile in qualsiasi paziente con PID nota o sospetta. (RACC 3)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Una diagnosi eziologica del tipo di infezioni orienta il sospetto di PID.

**ATTIVITA' CORE**

Identificazione dei foci infettivi e degli agenti infettivi con indagini strumentali e colturali.

Collegamento nel PDTA: A5

L'anamnesi familiare accurata (infezioni nei fratelli, decessi durante la prima infanzia, diagnosi precedenti di PID) può essere dirimente nel corso della diagnostica differenziale. (RACC 4))

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

I pazienti con PID possono presentare la malattia in maniera sfumata poiché le immunoglobuline acquisite dalla madre sono protettive oppure perché il difetto genetico può essere parzialmente espresso, rendendo complessa una diagnosi precoce, per tale motivo l'anamnesi familiare fornisce informazioni preziose.

**ATTIVITA' CORE**

Effettuare una diagnosi familiare accurata in particolare chiedendo se esistono storia di PID in famiglia e decessi precoci.

Collegamento nel PDTA: A1/A2

La diagnosi di PID va effettuata con un approccio a step. (RACC 5).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

I test di I° livello che si possono eseguire in caso di sospetta PID sono generalmente rapidi ed economici, un'alterazione significativa va approfondita con test di II livello orientati sulla categoria di PID sospettata (vedi tabelle 3,4,5 valori normali per età). L'utilizzo di algoritmi e classificazioni disponibili in letteratura sono uno strumento prezioso nel percorso diagnostico (vedi figure 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

**ATTIVITA' CORE**

**Esami di I livello (SPOKE):** emocromo e immunoglobuline sieriche (IgG, IgA, IgM, IgE),

58



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**Esami di II livello (HUB):**

- Studio anticorpi antitetano, antipneumococco e isoemoagglutine,
- Studio delle sottopopolazioni linfocitarie (immunofenotipo B/T/NK) comprende l'analisi di espressione del CD3 (linfociti T), CD4 (T helper), CD8 (T citotossici), CD56 (NK), CD19 (linfociti B),
- Analisi di commutazione e memoria dei linfociti B (B commutati memoria),
- Linfociti T con fenotipo di memoria o naïve,
- Linfociti T doppio negativi con recettore alfa/beta (DNT),
- Test di fagocitosi e produzione di superossido (NBT test, test alla DHR),
- Test di proliferazione linfociti T e linfociti B,
- Valutazione dell'apoptosi indotta da attivazione dell'antigene Fas.

Collegamento nel PDTA: A3/A5

La valutazione della risposta immune umorale specifica è essenziale per la diagnosi di PID. (RACC. 6)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Il dosaggio delle immunoglobuline e della risposta dei linfociti allo stimolo con mitogeni forniscono indicazioni sullo sviluppo e funzionalità dei linfociti T e B, ma una valutazione dei titoli di anticorpi specifici ad antigeni proteici e polisaccaridici fornisce delle informazioni più accurate sul deficit di produzione di anticorpi.

**ATTIVITA' CORE**

Studio anticorpi antitetano, antipneumococco e isoemoagglutine.

Collegamento nel PDTA: A5

La diagnosi molecolare di una PID andrebbe eseguita nel caso in cui modificherebbe la gestione futura del paziente. (RACC. 7).

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Definire la diagnosi molecolare di una PID sarebbe auspicabile per i seguenti motivi:

- diagnosi inequivocabile, prognosi e trattamento;
- consulenza genetica accurata e pianificazione di future gravidanze;
- definizione delle associazioni di genotipo fenotipo;
- l'identificazione di pazienti candidati a terapie geniche.

**ATTIVITA' CORE**

Le tecniche utilizzate per identificare i difetti genetici delle PID sono il sequenziamento sanger di un gene oppure, per arrivare velocemente alla diagnosi, è disponibile il sequenziamento mediante tecnologie di Next Generation Sequencing (NGS) che si avvale della possibilità di allestire dei pannelli, che consentono di analizzare contemporaneamente un numero elevato di potenziali geni candidati con risparmio di tempi e di costi. Nei casi in cui lo si ritenga necessario è possibile eseguire il sequenziamento dell'esoma o del genoma.

22

Y



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Collegamento nel PDTA: A5

La possibilità di una PID- X linked dovrebbe essere considerata anche in soggetti di sesso femminile, quando le altre ipotesi diagnostiche sono state escluse. (RACC. 8)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

L' inattivazione del cromosoma X può spiegare un fenotipo compatibile con PID X-linked recessiva in un carrier di sesso femminile. Sono stati descritti casi di malattia granulomatosa cronica (CGD), sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), X-linked agammaglobulinemia (XLA), deficit di CD40 ligando (CD40L).

**ATTIVITA' CORE**

Effettuare esami ematochimici test funzionali e genetici orientati ad escludere PID X-linked anche in soggetti di sesso femminile se il fenotipo è compatibile con malattia.

Collegamento nel PDTA: A5

Lo stato di portatore va definito in tutti i parenti del paziente con PID grave (RACC. 9)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

Identificare i portatori della malattia, soprattutto per le PID gravi è fondamentale per effettuare un counseling genetico adeguato.

**ATTIVITA' CORE**

Effettuare studi genetici sui familiari del soggetto affetto da PID grave.

Collegamento nel PDTA: A5

**9.2 SOTTOGRUPPO: TRATTAMENTO**

Avviare gli interventi terapeutici il più precocemente possibile una volta effettuata la diagnosi di PID. (RACC. 10)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

La diagnosi e il trattamento precoce nel paziente con PID riducono in maniera significativa le complicanze d'organo e la mortalità per infezioni gravi.

**ATTIVITA' CORE**

Avviare la terapia di supporto il più rapidamente possibile.

Collegamento nel PDTA: A8

La terapia sostitutiva con IgG è indicata in tutte le PID con una significativa alterazione della produzione di anticorpi. (RACC. 11)

**INTERVENTO CHIAVE**

**RAZIONALE**

L'efficacia dell'infusione di immunoglobuline (dose 400 - 600 mg/kg ogni 21-28 gg) nei pazienti con

*DS*



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

CVID e XLA è ben documentata, il trattamento sostitutivo con IgG viene utilizzato anche nelle immunodeficienze combinate con un deficit di produzione di anticorpi e in caso di mancata ricostruzione della funzione dei linfociti B dopo trapianto di midollo osseo.

**ATTIVITA' CORE**

Valutare la necessità e avviare la terapia sostitutiva con immunoglobuline.

Collegamento nel PDTA: A8

I pazienti che ricevono la terapia sostitutiva con IgG devono essere monitorati regolarmente con esami ematochimici. (RACC. 12)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Il monitoraggio del paziente in terapia sostitutiva è necessario per i seguenti motivi:

- Modificazioni del dosaggio in caso di persistenza dell'elevata morbilità infettiva, alterazioni della curva di crescita, diarrea con protidodispersione,
- Rischio di epatite virale seppur molto basso dà indicazioni al monitoraggio degli enzimi epatici,
- Monitoraggio funzionalità renale.

**ATTIVITA' CORE**

Monitoraggio del paziente ogni 2- 4 mesi con esame clinico e laboratoristico.

Collegamento nel PDTA: A9

La profilassi con terapia antibiotica va considerata nel paziente con PID. (RACC. 13)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Nei pazienti con immunodeficienza combinata severa (SCID) è raccomandata una profilassi antimicrobica per ridurre il rischio d'infezione da *Pneumocystis jirovecii*. Il farmaco di prima scelta è il Trimethoprim Sulfametossazolo (5 mg/kg/die di Trimethoprim per via orale, somministrati in una o due dosi giornaliere, 3 giorni a settimana). In alternativa, è possibile utilizzare il Dapsone (2 mg/kg/die) o la Pentamidina Isetionato (300 mg per via inalatoria ogni 3 settimane). Deve essere attuata una profilassi antifungina per candidiasi mucocutanea con Fluconazolo (3 mg/kg/die per os) o altri antifungini. La somministrazione di Acyclovir (15 mg/kg/die in 3 somministrazioni) è consigliata se c'è una storia di infezione erpetica.

Nel paziente con malattia granulomatosa cronica (CGD) è stata dimostrata l'efficacia della profilassi con Trimethoprim Sulfametossazolo (stesso dosaggio utilizzato nelle SCID) in studi prospettici. Inoltre nel paziente con CGD è necessario avviare, per prevenire l'infezione da Aspergillo, la profilassi con Itraconazolo (10 mg/Kg/ die per os in due somministrazioni, fino ad una dose massima di 200 mg/die).

In alcune categorie di pazienti con difetti dell'immunità umorale va valutata la profilassi antibiotica per ridurre la morbilità infettiva.

**ATTIVITA' CORE**

Considerando la diagnosi di PID e l'andamento clinico del paziente, se necessaria, avviare in maniera



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

tempestiva la profilassi antibiotica,

Collegamento nel PDTA: A9

Nel paziente con PID sono indicati la valutazione del parenchima polmonare con esami strumentali e lo studio della funzionalità polmonare alla diagnosi e durante il follow up. (RACC. 14)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Le infezioni ricorrenti delle vie respiratorie sono la manifestazione più comune delle PID associate a bronchiectasie e a patologie croniche del polmone quali polmoniti interstiziali linfocitarie ILD, polmoniti interstiziali granulomatose GLILD, infiammazioni granulomatose non necrotizzanti ecc.

**ATTIVITA' CORE**

Eseguire TAC torace, spirometria e DLCO in tutti i pazienti con PID alla diagnosi e quindi durante il follow up secondo l'andamento clinico.

Collegamento nel PDTA: A9/A11

Pazienti con Immunodeficienza Combinata vanno trattati con il trapianto di midollo osseo. (RACC. 15)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Hematopoietic Staminal Cell Transplantation, HSCT) è attualmente la terapia di scelta per i pazienti affetti da SCID. La sopravvivenza a lungo termine varia dal 70% al 90%. La prognosi è eccellente per i pazienti che vengono sottoposti a trapianto da fratello HLA-identico, prima dei 3.5 mesi, con anamnesi negativa per infezioni.

Il trapianto di midollo osseo è indicato anche per la malattia granulomatosa cronica, la LAD I, WAS, IPEX, deficit NEMO (vedi tabella 6).

**ATTIVITA' CORE**

Una volta stabilita la diagnosi vanno presi accordi con il centro trapianti.

Collegamento nel PDTA: A8

I vaccini vivi attenuati non vanno somministrati ai pazienti PID con grave difetto immunitario. (RACC. 16)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Pazienti con immunodepressione profonda hanno manifestato infezione disseminata post vaccinazione con virus vivi attenuati. Esistono segnalazioni in letteratura di diarrea grave da rotavirus dopo la vaccinazione in soggetti con SCID. Nei pazienti che ricevono infusione regolare di immunoglobuline non sono raccomandati i vaccini vivi attenuati poiché si ipotizza che vengano inattivati dalle immunoglobuline infuse. In caso di deficit parziale: WAS, atassia teleangiectasia e Sindrome di DiGeorge incompleta (CD4 > 500/mm<sup>3</sup> CD8 > 200/mm<sup>3</sup> e risposta dei linfociti T ai mitogeni nella norma) la vaccinazione con virus vivi va eseguita (vedi tabella 7).

**ATTIVITA' CORE**



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Sconsigliare le vaccinazioni con virus vivi attenuati nei pazienti con PID gravi, valutare la vaccinazione nelle immunodeficienze sindromiche.

Collegamento nel PDTA: A8

I vaccini inattivati possono essere somministrati a tutti i pazienti con PID. (RACC. 17)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

Non esistono rischi correlati alla vaccinazioni inattivate, benché nei difetti cellulo-mediati e nei difetti umorali gravi la vaccinazione sarà probabilmente inefficace (vedi tabella 7).

**ATTIVITA' CORE**

Consigliare le vaccinazioni con vaccini inattivati, spiegando che potrebbero non essere efficaci.

Collegamento nel PDTA: A8

**9.3 SOTTOGRUPPO: FOLLOW UP**

Il paziente con PID dovrebbe effettuare il follow up in un centro specializzato dove verrà mantenuto un alto indice di sospetto per le complicanze note. (RACC. 18)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

I pazienti con PID, nonostante la terapia sostitutiva con IgG e profilassi antibiotica, possono andare incontro ad infezioni recidivanti delle vie aeree con deterioramento della funzionalità polmonare che va monitorata quindi regolarmente. Le malattie autoimmuni in particolare le citopenie autoimmuni, malattie reumatologiche gastroenterologiche possono manifestarsi nel corso delle vita di un paziente con PID, è necessario quindi effettuare accertamenti e trattamenti adeguati. Linfadenomegalia e organomegalie vanno valutate con attenzione alla luce del rischio aumentato di malattie linfoproliferative e neoplastiche.

**ATTIVITA' CORE**

Il paziente con PID effettuerà il follow-up ogni 6-12 mesi in occasione del quale effettuerà valutazione clinica laboratoristica e strumentale, volta ad accertare le complicanze note delle PID.

Collegamento nel PDTA: A9

Un approccio multidisciplinare dovrebbe essere assicurato al paziente con PID. (RACC. 19)

**INTERVENTO CHIAVE****RAZIONALE**

La natura multisistemica della maggior parte delle PID induce alla necessità dell'integrazione delle varie figure professionali per arrivare ad una gestione ottimale di questa tipologia di paziente

**ATTIVITA' CORE**

Gestire il paziente nell'ambito di un setting multidisciplinare.

Collegamento nel PDTA: A9/A



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**10. LA RETE REGIONALE PER LE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE NELL'ADULTO E IN ETA' PEDIATRICA**

Secondo quanto previsto dalla DGR 1219/2014, che disciplina il "Riordino delle reti cliniche della Regione Marche" individua tra le reti cliniche regionali oggetto della riorganizzazione sanitaria anche la rete delle Malattie rare. Al fine di garantire l'integrazione di tutte le attività specialistiche orientate alla diagnosi, terapia, riabilitazione delle MR, la rete è organizzata sul modello dei centri "Hub & Spoke". Tutte le strutture ed i servizi del SSR concorrono in maniera integrata, e ciascuno in relazione alle specifiche competenze e funzioni, alla diagnosi e al trattamento della patologia in oggetto.

La rete, si articola in un primo livello organizzativo rappresentato dai Medici di Medicina Generale (MMG) ed in un secondo e terzo livello organizzativo, caratterizzati da una complessità assistenziale crescente.

All'interno della suddetta rete assistenziale, articolata in diversi livelli organizzativi, strutturali e professionali, sono previste le seguenti modalità di erogazione assistenziale:

- **Centro Hub:** rappresentato dalla SOD di Clinica Medica e la SOsD di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.

**Referenti dei Centri Hub sono** la Prof.ssa Maria Giovanna Danieli, per la Clinica Medica, e il Dr Paolo Pierani e la Dr.ssa Irene D'Alba per Oncoematologia Pediatrica.

I compiti del centro Hub per le Immunodeficienze Primitive sono:

- Diagnosi e conferma diagnostica;
- Relazione per il MMG e per gli eventuali accessi in pronto soccorso;
- Definizione e compilazione del piano terapeutico e delle relative impegnative per la terapia sostitutiva con Ig; attivazione ed organizzazione del training per l'avvio della terapia (uso dei farmaci); disponibilità ad eventuali allestimenti farmaceutici personalizzati, se comprovati a livello scientifico;
- Identificazione dei portatori e organizzazione del counseling familiare;
- Follow-up e monitoraggio;
- Attivazione di relazioni funzionali con gli altri professionisti (es. presa in carico congiunta con MMG)
- Formazione degli operatori e dei pazienti/familiari;
- Rapporto con le associazioni dei pazienti;
- Attivazione e gestione dei Registri di patologia (nazionali, come IPINET ed europeo, come ESID),
- Rapporti consolidati con centri di riferimento nazionali per trapianti e genetica;
- Richiesta di certificazione per Malattia Rara al Centro Regionale Malattie Rare. Al **Centro Regionale Malattie Rare** spetta il compito di:

- Certificare la patologia con l'assegnazione del codice di esenzione nazionale/regionale, in base alla documentazione fornita dai sanitari dell'Azienda Ospedali Riuniti o di altri Presidi (in caso di diagnosi extra-regionali);
- Inserire dati del paziente nel Registro Regionale delle Malattie Rare, funzionalmente legato a quello nazionale;
- Supporto all'inquadramento genetico del paziente e dei familiari, con eventuale counseling genetico;

- **Centri Spoke:** individuati in ogni AV e costituiti da uno o più professionisti, specificatamente formati, appartenenti a più strutture organizzative e dedicati alla gestione clinica del paziente in urgenza e non; svolgono funzioni di prima valutazione ed avvio del percorso diagnostico, operando in stretta collaborazione con il Centro Hub

I compiti del centro Spoke sono:

- Autorizzazione/consenso informato per presa in carico e terapia;

21



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Valutazione del sospetto diagnostico;
- Prima valutazione dell'urgenza;
- Invio al centro Hub per la conferma diagnostica e la stesura del piano terapeutico;
- Somministrazione della terapia con Immunoglobuline;
- Successivi controlli e monitoraggio;
- Attiva collaborazione con rianimazione, chirurgia, malattie infettive;
- Partecipazione del personale ai corsi di formazione

Per l'età adulta, è stato identificato un Centro Spoke per AV nella Regione; si tratta di Centri che già seguono pazienti con PID:

- Dr. Giuseppe Visani, Dr.ssa Sara Barulli, Ematologia e Centro Trapianti Ospedale San Salvatore, Muraglia, Pesaro
  - Dr Francesco Alesiani, Ematologia, San Severino Marche e Macerata
  - Dr.ssa Giuseppina Siracusa, Dr.ssa Lucia Marinangeli, Medicina Trasfusionale, Ospedale di Fermo
  - Dr. Piero Galieni, Direttore Ematologia Ospedale Ascoli Piceno, Area Vasta 5, ASUR Marche;
  - Dr. Carlo Rasetti, Immunoreumatologia -Medicina, Ospedale di San Benedetto del Tronto
- **Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS)** forniscono una prima risposta diagnostico-terapeutica ai bisogni del soggetto affetto da Immunodeficienza Primitiva, indirizzandolo, quando necessario, agli altri nodi della Rete, garantendo la continuità assistenziale nel rispetto dell'appropriatezza. I diversi Centri Hub e Spoke sono in contatto con i Medici di Medicina Generale e i Pediatri di Libera Scelta che hanno in carico i pazienti affetti da PID, al fine di migliorare e completare la rete di assistenza extra-ospedaliera. I Medici di Medicina generale, i Pediatri di Libera Scelta o gli specialisti impiegati in altre strutture sanitarie che necessitano di delucidazioni in merito al trattamento o la gestione di un paziente affetto da PID possono incontrare l'équipe di riferimento utilizzando i recapiti dei Centri, previo contatto via mail. Tra i compiti dei diversi Centri, vi è quello di assicurare la formazione degli operatori e dei pazienti/famigliari.
- **Rapporti con le associazioni dei pazienti** La dimensione biologica non esaurisce il senso di una malattia, per cui è fondamentale per l'operatore sanitario instaurare un rapporto di fiducia e di stima con l'assistito, al fine di esplorarne il vissuto, le difficoltà ed i sentimenti, la sua interpretazione di malattia e le sue aspettative, valutare la capacità della Persona di interagire con l'organizzazione, di capire le azioni e le cure a cui viene sottoposto ed infine, ma non per questo meno importante, la capacità di autogestirsi al proprio domicilio. In questa ottica i Centri di Riferimento mantengono o costruiscono i contatti con le principali Associazioni di pazienti con PID (AIP, Associazione Immunodeficienze Primitive, Dr Alessandro Segato).

## 11. ALLEGATI AL PDTA

### 11.1 ALLEGATI AL PDTA PAZIENTE ADULTO CON IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

#### Sospetto Diagnostico

Vi è accordo comune che le PID sono delle patologie sotto-diagnosticate. L'identificazione precoce nel caso delle forme gravi permette di intervenire tempestivamente e di modificare in maniera significativa la sopravvivenza del paziente. Nelle forme con sintomi clinici lievi o moderati una diagnosi precoce e una terapia appropriata prevencono la morbilità e migliorano la qualità della vita dei pazienti, con possibilità di consulenza genetica e diagnosi prenatale. Per facilitare l'identificazione delle PID l'ESID e la Jeffrey Modell Foundation, un'associazione no profit dedicata a migliorare la diagnosi e la cura delle PID, hanno stilato una lista di segni di allarme che dovrebbero evocare il sospetto di immunodeficienza sia nell'età pediatrica sia nell'adulto.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Tabella 1. Segni di allarme di PID secondo l'ESID (De Vries E et al. Clin Exp Immunol 2006; 145: 204-14) e la Jeffrey Modell Foundation (<http://www.info4pi.org>), modificate

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nell'adulto                                                                                        |
| 1. Due o più episodi di otite/anno                                                                 |
| 2. Due o più episodi di sinusite /anno, <b>in assenza di patologia allergica</b>                   |
| 3. Uno o più episodi di polmonite/anno per più di un anno                                          |
| 4. Diarrea cronica con calo ponderale                                                              |
| 5. Infezioni virali ricorrenti (raffreddore, herpes, verruche, condilomi)                          |
| 6. Ascessi ricorrenti profondi a carico di pelle o di organi interni                               |
| 7. Candidiasi orale persistente o infezioni fungine della pelle                                    |
| 8. Infezioni da germi simil-tubercolari generalmente non patogeni                                  |
| 9. Necessità di ricorrere all'impiego di antibiotici per via endovenosa per eradicare le infezioni |
| 10. Storia familiare di immunodeficienza primitiva                                                 |
| 11. Infezioni ricorrenti da piogeni                                                                |
| 12. Infezioni insolite o andamento insolitamente grave delle infezioni                             |
| 13. Infezioni ricorrenti sempre dallo stesso tipo di patogeno                                      |
| 14. Malattie autoimmuni o infiammatorie croniche/linfoproliferazione. Angioedema                   |

In età adulta, l'ESID ha incluso le manifestazioni di autoimmunità multiple e resistenti ai trattamenti convenzionali e di infiammazione tra i segni di sospetto di PID. Tra queste rientrano anche le linfoproliferazioni e l'angioedema.

Per la diagnosi di CVID, che è la più frequente immunodeficienza anticorpale sintomatica dell'età adulta, ci si avvale dei criteri diagnostici codificati dall'ESID

Tabella 2. Criteri ESID per la diagnosi di CVID.

1. Presenza almeno di uno dei seguenti elementi:
  - aumentata suscettibilità alle infezioni
  - manifestazione autoimmune
  - malattia granulomatosa
  - disordine linfoproliferativo policlonale di incerto significato
  - familiarità per immunodeficienza anticorpale
2. Associato a marcata riduzione dei livelli sierici di IgG e IgA, con o senza riduzione di IgM (almeno in due occasioni e < 2DS rispetto ai valori normali per l'età);
3. Associato ad almeno uno dei seguenti criteri:
  - assente o ridotta risposta anticorpale alle vaccinazioni (cioè assenza di livelli protettivi nonostante la vaccinazione) contro tetano (<0.01 UI/ml) e/o pneumococco (rispetto ai valori pre-vaccinazione), secondo i parametri di riferimento riportati in letteratura (Antipneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 1996; 98:205- 15) e/o assenti isoemoagglutinine

dy



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- ridotto numero di linfociti B memoria (<70% dei valori considerati normali per l'età)
- 4. Associato a esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia (Tab. 5)
- 5. Diagnosi stabilita all' Età > 4 anni, ma i sintomi possono essere presenti anche prima (in presenza di sintomi si parla di "ipogammaglobulinemia dell'infanzia" sino alla diagnosi di certezza)
- 6. In assenza di un deficit grave dei linfociti T, definito da due tra i seguenti:
  - CD4 /ml: 2-6 aa <300, 6-12 aa <250, >12 aa <200
  - % naïve CD4: 2-6 aa <25%, 6-16 aa <20%, >16 aa <10%
  - assente proliferazione delle cellule T

*Tabella 3. Principali forme di ipogammaglobulinemia primitiva e secondaria nell'adulto (da Italian primary immunodeficiencies strategic scientific committee. Common Variable Immunodeficiency: Recommendations for Diagnosis and Treatment. 2004, modificato)*

- Disordini genetici:
  - sindrome da Iper IgM
  - ipogammaglobulinemia con timoma (s. di Good)
  - distrofia miotonica
  - deficit di transcobalamina II ed ipogammaglobulinemia
  - agammaglobulinemia legata al cromosoma X, CVID
  - sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X (EBV-associata)
- Anomalie cromosomiche:
  - sindrome del cromosoma 18q
  - monosomia 22
  - trisomia 8, trisomia 21
- Jatrogene:
  - Anti-CD20, glucocorticoidi, immunosoppressori
  - antimalarici
  - captopril
  - carbamazepina, fenitoina
  - fenclofenac
  - penicillamina, sali d'oro, sulfasalazina
- Malattie infettive:
  - HIV
  - infezione congenita da rosolia, CMV, Toxoplasma
  - mononucleosi
- Neoplasie:
  - leucemia linfoide cronica
  - linfoma non Hodgkin e neoplasie dei linfociti B
- Malattie sistemiche:
  - ipercatabolismo delle immunoglobuline
  - eccessiva perdita di immunoglobuline (nefrosi, ustioni gravi,
  - linfoangiectasia, diarrea grave)
  - crioglobulinemia

**Terapia****Terapia sostitutiva con immunoglobuline**

Cardine della terapia è il trattamento sostitutivo con infusione di immunoglobuline umane somministrate per via endovenosa (IVIg) o sottocutanea (SCIg): questo trattamento ha cambiato radicalmente la storia naturale della malattia, portando la sopravvivenza - che era stimata del 53% a dieci anni nel 1970 - ad



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

oltre il 90% negli anni 2000 (Chapel H, 2008). La terapia contribuisce inoltre alla riduzione del consumo di antibiotici per la minore incidenza delle infezioni batteriche. Negli anni lo scopo della terapia sostitutiva si è modificato: nel 1950 O. Bruton si attendeva l'assenza di sepsi; negli anni successivi ci si è focalizzati sulla prevenzione degli episodi infettivi; oggi si valuta l'impatto della terapia nella prevenzione delle complicanze, come il deterioramento della funzione polmonare e/o la progressione della malattia cronica polmonare, l'impegno gastrointestinale o la malattia granulomatosa. Una terapia intrapresa precocemente, infatti, contribuendo a prevenire le manifestazioni infettive può ridurre l'incidenza di complicanze gravi ed invalidanti.

Una volta ottenuta la diagnosi di certezza di CVID in accordo ai criteri ESID, vi è consenso nell'iniziare la terapia quando i valori di IgG sono  $\leq 500$  mg/dl. Si ricorda che prima di iniziare la terapia sostitutiva è necessario escludere una causa di ipogammaglobulinemia secondaria (in particolare linfoma nel soggetto adulto, Tab.3) e valutare la residua risposta immunitaria, testando la risposta anticorpale alle vaccinazioni con agenti proteici (anti-tetano) e polisaccaridici (anti-pneumococco).

Non vi è un'unica modalità di somministrazione per tutti i pazienti, né un unico dosaggio: ogni caso ha le sue peculiarità ed è bene valutare la clinica, assumendo come target terapeutico ideale un numero di eventi infettivi inferiore a 2 per anno (Lucas, 2010; Milito, 2015). Per quanto riguarda i livelli pre-infusionali di IgG sieriche (livelli trough), una metanalisi condotta su 17 studi RCT su pazienti con CVID e XLA trattati con IVIg (Orange, 2010) sulle correlazioni tra questi livelli e l'incidenza di polmonite ha documentato come all'aumento dei livelli through di IgG, ottenuti aumentando la dose di Ig somministrate o riducendo gli intervalli di somministrazione, si ha una drastica riduzione dell'incidenza di polmoniti e, in ultima analisi, di bronchiectasie e danno polmonare cronico. Nei soggetti con CVID in trattamento sostitutivo, il livello di IgG sieriche di riferimento è pari a 700-800 mg/dl.

In generale la dose di riferimento è:

- 0.4-0.6 mg/kg di peso corporeo ogni 21-28 giorni per le IVIg, riservando la dose di 0.6 mg/kg ai pazienti con "complicanze", come, ad esempio, bronchiectasie/ malattia cronica polmonare, enteropatia/ nefropatia con perdita proteica, splenomegalia.
- Pazienti a prognosi severa sono quelli con IgG alla diagnosi  $\leq 400$  mg/dl, IgA  $\leq 7$  mg/dl, assente risposta ai vaccini polisaccaridici, linfociti circolanti B memory  $< 2\%$  e presenza di bronchiectasie. In questi pazienti, in presenza di ricorrenze infettive nonostante adeguate dosi di Ig, è bene valutare se modificare la via di somministrazione (ev versus sc) o la frequenza di somministrazioni (accorciando l'intervallo delle stesse) (Quinti, 2011; Milito, 2015)

Poiché la terapia sarà condotta a vita, è bene lasciare alla preferenza del singolo soggetto la scelta delle modalità di somministrazione. Si ritiene che i trattamenti per via endovenosa (IVIg), sottocutanea (SCIg) o sottocutanea facilitata (fSCIg) abbiano profili di efficacia sovrapponibili; la somministrazione venosa viene ripetuta ogni 3-4 settimane, in regime ospedaliero per l'aumentato rischio di effetti avversi sistemici, mentre quando si utilizza la via sottocutanea, la terapia può essere condotta a domicilio e autogestita dal paziente, dopo che lo stesso ha ricevuto in ospedale un training adeguato.

Indicazioni al trattamento sostitutivo con immunoglobuline sottocute sono:

- scarsa tollerabilità alle immunoglobuline per via endovenosa, non controllata da premedicazione
- pregressa reazione documentata alle Ig per via endovenosa
- difficoltà nell'accesso venoso, scarso patrimonio venoso, o necessità di mantenere un buon patrimonio venoso per altre terapie indispensabili
- eventi tromboembolici anamnestici o presenza di fattori di rischio trombofilico
- condizioni a rischio di sovraccarico idrico o aumento della viscosità siero-ematica (ad es. compromissione della funzione renale e/o cardiaca)
- presenza di deficit di IgA in pazienti con associato difetto delle sottoclassi IgG



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- necessità di coniugare terapia con l'attività professionale e/o scolastica del paziente (valutata come importante)
- grave compromissione della Qualità di vita del paziente e del caregiver valutata secondo questionari validati (Questionario validato SF-36, Apolone G & Mosconi P, 1998)

Oltre che sostitutiva, l'azione delle Ig è immunomodulante e può contribuire ad un miglior controllo delle manifestazioni autoimmuni come piastrinopenia e anemia emolitica autoimmune.

Prima della infusione è necessario ottenere il consenso del paziente (si tratta di emoderivati), condurre un'adeguata anamnesi ed eseguire un adeguato esame obiettivo, registrare in cartella marca, numero di lotto, dosaggio, velocità di infusione ed eventuali effetti collaterali. Questi ultimi andranno poi segnalati secondo le modalità di Legge.

### Tollerabilità e sicurezza delle Ig

La IVIg possono associarsi ad effetti collaterali sistemici, quali febbre con brivido, artromialgie e rash, che nella maggior parte dei casi sono transitori e auto-limitantesi e non richiedono modifiche nel trattamento. Di maggior gravità sono orticaria, broncospasmo, cefalea, meningismo ed ipotensione fino allo shock anafilattico, che possono comparire anche a distanza di 72 ore dall'infusione. In alcuni casi, nonostante il ricorso alla premedicazione con antistaminici e glucocorticoidi, è necessario rimodulare il trattamento con IVIg.

Nei pazienti con CVID che hanno presentato una reazione avversa alle IVIg, specifici protocolli di "desensibilizzazione" con le SCIg permettono di intraprendere un trattamento sostitutivo che risulta realmente "salvavita".

Gli effetti avversi delle SCIg sono invece rappresentati da modesti fenomeni locali (rossore, edema) che sono transitori e segnalati dai pazienti in genere solo nelle prime settimane di trattamento, mentre è eccezionale (riportati solo due casi in letteratura) la comparsa di effetti sistemici.

Infine, un secondo gruppo di effetti avversi legati alla somministrazione di Ig (endovena o sottocute) è quello associato alla trasmissione di agenti infettivi tramite emoderivati. Le attuali norme legislative dovrebbero garantire che allo stato attuale delle conoscenze le Ig terapeutiche possano essere ritenute sicure per quanto riguarda la trasmissione di agenti infettivi. E' teoricamente possibile la trasmissione di prioni. E' bene registrare sempre il numero di lotto del prodotto (ev o sc); controllare annualmente HCV, HBV, HIV; e, se possibile, conservare a -80°C un'aliquota di siero del paziente prelevata ogni anno.

### Terapia antibiotica

La terapia antibiotica rimane il cardine del trattamento quando sono presenti segni e/o sintomi suggestivi di infezione batterica, anche in assenza di prove certe di malattia; sono preferiti antibiotici a maggiore diffusione nelle vie aeree, come chinolonici, amoxicillina in associazione con acido clavulanico, eritromicina; in alternativa cefixima, azitromicina e claritromicina.

La terapia antibiotica va condotta, quando possibile, sulla scorta dell'antibiogramma dopo esame colturale di espettorato o altri liquidi biologici. E' bene consultarsi con i Colleghi delle Malattie Infettive o gli specialisti d'organo (ORL, pneumologo, gastroenterologo).

Nei soggetti non sufficientemente protetti dalla terapia sostitutiva, la profilassi antibiotica ha ancor oggi un suo ruolo rilevante (macrolidi o trimetropim/sulfametossazolo). Se è in previsione una procedura invasiva è obbligatoria la profilassi antibiotica, seguendo gli stessi schemi adottati per la prevenzione dell'endocardite.

### Vaccinazioni

Assolutamente controindicati i vaccini a virus vivo attenuato: Rotavirus in età infantile, febbre gialla, MMR.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Nel paziente con PID: L'attuale norma di impiegare il vaccino di Salk per la somministrazione di vaccino anti-polio contribuirà a ridurre il rischio di poliomielite post-vaccinale nei pazienti con PID, in particolare se affetti da X-linked agammaglobulinemia. Anche i famigliari e i conviventi di questi bambini debbono essere vaccinati con il Salk, per impedire la diffusione intra-famigliare del virus vaccinale.

Si può invece procedere alle vaccinazioni con patogeni uccisi (DP) o da antigeni purificati (DTP, Haemophilus influenzae, epatite B). Fortemente consigliate sono le vaccinazioni verso lo pneumococco e il meningococco. Per tutte queste vaccinazioni il rischio è quello che si rivelino inefficaci.

Anche se sono pochi gli studi sulla efficacia e la sicurezza delle vaccinazioni con virus ucciso, resta l'indicazione all'impiego del vaccino inattivato dell'influenza in età adulta.

### **Fisiochinesiterapia respiratoria e altri interventi sull'apparato respiratorio**

Nei pazienti con ricorrenze infettive o giunti tardivamente alla diagnosi riveste un ruolo fondamentale la fisioterapia respiratoria con lo scopo di prevenire o rallentare la compromissione della funzionalità polmonare. L'impiego di farmaci quali steroidi e broncodilatatori per via inalatoria e sistemica può essere valutato nei pazienti con manifestazioni respiratorie croniche come bronchite cronica ostruttiva e/o interstiziopatia polmonare.

### **Interventi sullo stato nutrizionale**

Un programma di nutrizione basato su un corretto regime dietetico ed eventuale terapia enterale con integratori alimentari andrebbe impostato in pazienti che presentano alterazioni dello stato nutrizionale secondo uno schema personalizzato da concordare con il nutrizionista dell'Ospedale di riferimento e, laddove necessario, con lo specialista gastroenterologo.

### **Trattamento delle complicanze autoimmuni**

Oltre all'impiego di immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi, nei pazienti con PID che presentano patologie autoimmuni associate dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con farmaci immunosoppressori, a seconda della specifica patologia.

### **Follow-up**

*Principali indagini da eseguire all'esordio e durante il follow-up nei soggetti adulti con CVID in accordo alla clinica (da Italian primary immunodeficiencies strategic scientific committee. Common Variable Immunodeficiency: Recommendations for Diagnosis and Treatment. 2004 (modificato))*

#### **Per la conferma diagnostica:**

- Emocromo, funzionalità epatica e renale
- Elettroforesi proteica
- IgG, IgA, IgM e sottoclassi IgG, IgE
- Anticorpi antitetano basali e dopo vaccinazione
- Immunofissazione del siero e delle urine, catene leggere libere sieriche ed urinarie
- Immunofenotipo su sangue periferico (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16 e sottopopolazioni B)

#### **Dopo la conferma della diagnosi o secondo l'indicazione clinica:**

- C3, C4
- Test di Coombs e D-dimeri
- LDH, beta2microglobulina
- Indici biologici di flogosi (VES, PCR)
- Bilancio marziale (ferritina, sideremia, saturazione transferrina)
- Indici di assorbimento
- Funzionalità tiroidea (TSH reflex)

*Dg*



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Esame urine
- HCV RNA, HIV RNA, HBsAg, Ac antiHbS, Ac antiHbC
- CMV, EBV
- ANA, LAC, anticorpi anti-fosfolipidi
- Urea breath test per H pylori o ricerca antigene fecale H pylori
- Ecografia epato-splenica
- Prove di funzionalità respiratoria e test DLCO
- Screening oncologici secondo sesso ed età
- TC torace

**Altri esami secondo l'indicazione clinica**

- Anticorpi anti-transglutaminasi, anti-endomisio ed eventualmente HLADQ2 – DQ8
- Anticorpi anti-ENA e sottoclassi
- Anticorpi anti-tireoglobulina, anti-tireoperossidasi
- Coprocultura ed esame parassitologico delle feci
- EGDS (obbligatoria > 20 anni di età; su indicazione clinica prima dei 20 anni di età)
- Colonscopia –enteroTC/RM
- TC dei seni paranasali

**Ogni 3 mesi, o secondo l'indicazione clinica:**

- Emocromo, funzionalità epatica e renale
- Elettroforesi proteica
- IgG, IgA, IgM
- Indici biologici di flogosi (VES, PCR)
- Bilancio marziale (ferritina)

**Ogni 12 mesi, o secondo l'indicazione clinica:**

- C3, C4
- Test di Coombs e D-dimeri
- LDH, beta-2-microglobulina
- Indici di assorbimento
- Funzionalità tiroidea (TSH r)
- Esame urine
- HCV RNA, HIV RNA, , HBsAg, Ac antiHbS, Ac antiHbC
- ANA, LAC, anticorpi anti-fosfolipidi
- Urea breath test per H pylori o ricerca antigene fecale Helicobacter Pylori
- Ecografia epato-splenica
- Prove di funzionalità respiratoria e test DLCO
- Esame colturale dell'espettorato (se ricorrenza infettiva)
- Screening oncologici secondo sesso ed età

**Ogni 2 anni, o secondo l'indicazione clinica:**

- EGDS
- TC torace nei soggetti con malattia polmonare ad alto rischio, altrimenti ogni 5 anni (The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies Francesco Cinetto, Riccardo Scarpa, Marcello Rattazzi and Carlo Agostini European Respiratory Review 2018)

22



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**Valutazioni da eseguire su indicazione clinica (ogni 5 anni, se età > 10 anni)**

- Colonscopia
- MOC e bilancio calcio, fosforo e vitamina D
- TC dei seni nasali e paranasali
- Screening per le neoplasie (PSA, pap-test, colonscopia e mammografia)
- Immunofenotipo su sangue periferico (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16 e sottopopolazioni B)

**11.2 ALLEGATI PDTA PAZIENTE PEDIATRICO CON IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA**

SEGNI DI ALLARME SOSPETTO JEFFREY MODELL FOUNDATION

|     |                                                                      |
|-----|----------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Quattro o più otiti/anno                                             |
| 2.  | Due o più sinusiti gravi/anno                                        |
| 3.  | Due o più mesi di terapia antibiotica con effetto scarso o nullo     |
| 4.  | Due o più polmoniti/anno                                             |
| 5.  | Difetto di crescita ponderale nel lattante                           |
| 6.  | Ascessi ricorrenti profondi a carico di pelle o di organi interni    |
| 7.  | Candidiasi orale persistente o infezioni fungine della pelle         |
| 8.  | Necessità di anticorpi per via endovenosa per eradicare le infezioni |
| 9.  | Due o più infezioni profonde, inclusa la sepsi                       |
| 10. | Storia familiare di immunodeficit primitivo                          |

Tabella 1.

SEGNI DI ALLARME ESID

|    |                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------|
| 1. | Infezioni ricorrenti ORL e respiratori                          |
| 2. | Difetto di crescita nel piccolo lattante                        |
| 3. | Infezioni ricorrenti da piogeni                                 |
| 4. | Infezioni ricorrenti sempre dallo stesso tipo di patogeno       |
| 5. | Malattie autoimmuni o infiammatorie croniche/infoproliferazione |
| 6. | Insieme di sintomi clinici indicativi di specifiche sindromi    |

Tabella 2.

| Età        | Ig-G           | Ig-A         | Ig-M        |
|------------|----------------|--------------|-------------|
| Cordone    | 1112(862-1434) | Non dosabili | 9(5-14)     |
| 1-3 mesi   | 468(231-495)   | 24(8-74)     | 74(26-210)  |
| 4-6 mesi   | 434(222-864)   | 20(6-60)     | 62(28-39)   |
| 7-12 mesi  | 569(351-919)   | 29(10-85)    | 89(38-204)  |
| 13-24 mesi | 801(264-1509)  | 54(17-178)   | 128(48-337) |
| 2-3 anni   | 889(462-1710)  | 68(27-173)   | 126(62-257) |
| 4-5 anni   | 1117(528-1959) | 98(37-257)   | 119(49-292) |
| 6-8 anni   | 1164(633-2016) | 113(41-315)  | 121(56-261) |
| 9-11 anni  | 1164(707-1019) | 127(60-270)  | 129(61-276) |
| 12-16 anni | 1105(604-1909) | 136(61-301)  | 132(59-297) |

Tabella 3. Tratto da Ugazio A.G. "Il bambino immunodepresso perché lo è e come va difeso".



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| Età         | Leucociti |          | Linfociti |          |
|-------------|-----------|----------|-----------|----------|
|             | Media     | range    | media     | range    |
| Nascita     | 18.1      | 9.0-30.0 | 5.5       | 2.0-11.0 |
| 12 ore      | 22.8      | 13-38    | 5.5       | 2.0-11.0 |
| 24 ore      | 18.9      | 9.4-34   | 5.8       | 2.0-11.5 |
| 1 settimana | 12.2      | 5-21     | 5.0       | 2.0-17.0 |
| 2 settimane | 11.4      | 5-20     | 5.5       | 2.0-17   |
| 1 mese      | 10.8      | 5-19.5   | 6.0       | 2.5-16.5 |
| 6 mesi      | 11.9      | 6-17.5   | 7.3       | 4.0-13.5 |
| 1 anno      | 11.4      | 6-17.5   | 7.0       | 4.0-10.5 |
| 2 anni      | 10.6      | 6-17     | 6.3       | 3.0-9.5  |
| 4 anni      | 9.1       | 5.5-15.5 | 4.5       | 2.0-8.0  |
| 6 anni      | 8.5       | 5-14.5   | 3.5       | 1.5-7.0  |
| 8 anni      | 8.3       | 4.5-13.5 | 3.3       | 1.5-6.8  |
| 10 anni     | 8.1       | 4.5-13.5 | 3.1       | 1.5-6.5  |
| 16 anni     | 7.8       | 4.5-13   | 2.8       | 1.2-5.2  |
| 21 anni     | 7.4       | 4.5-11   | 2.5       | 1.0-4.8  |

I valori sono espressi in migliaia/mcl. I valori del range corrispondono al limite di confidenza del 95%.

Tabella 4.

| Subset           | 0-3 mesi            | 3-6 mesi            | 6-12 mesi           | 1-2 anni            | 2-6 anni            | 6-12 anni           | 12-18 anni          |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>CD3</b>       | 3.68<br>(2.50-5.50) | 3.93<br>(2.50-5.60) | 3.93<br>(1.90-5.90) | 3.55<br>(2.10-6.20) | 2.39<br>(1.40-3.70) | 1.82<br>(1.20-3.70) | 1.48<br>(1.0-2.20)  |
| <b>CD4</b>       | 2.61<br>(1.60-4.00) | 2.85<br>(1.80-4.00) | 2.67<br>(1.40-4.30) | 2.16<br>(1.30-3.40) | 1.38<br>(0.70-2.20) | 0.98<br>(0.65-1.50) | 0.84<br>(0.53-1.30) |
| <b>CD8</b>       | 0.98<br>(0.56-1.70) | 1.05<br>(0.59-1.60) | 1.04<br>(0.50-1.70) | 1.04<br>(0.62-2.00) | 0.84<br>(0.49-1.30) | 0.68<br>(0.37-1.10) | 0.53<br>(0.33-0.92) |
| <b>CD19</b>      | 0.73<br>(0.30-2.00) | 1.55<br>(0.43-3.00) | 1.52<br>(0.61-2.60) | 1.31<br>(0.72-2.60) | 0.75<br>(0.39-1.40) | 0.48<br>(0.27-0.86) | 0.30<br>(0.11-0.57) |
| <b>CD16/CD56</b> | 0.42<br>(0.17-1.10) | 0.42<br>(0.17-0.83) | 0.40<br>(0.16-0.95) | 0.36<br>(0.18-0.92) | 0.30<br>(0.13-0.72) | 0.23<br>(0.10-0.48) | 0.19<br>(0.07-0.48) |

Tabella 5. Shearer et al, JACI 2003



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity.**

(a) Severe combined immunodeficiencies SCID, defined by CD3 T cell lymphopenia\*.

| CD19 NL : SCID T- B+                                                                                                                               |                                                                                                                                                                     | CD19 ↓ : SCID T-B-                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |    |                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                                       |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| SCID T-B+NK-                                                                                                                                       | SCID T-B+NK+                                                                                                                                                        | SCID T-B-NK-                                                                                                                     | SCID T-B-NK+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |    |                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                                       |  |
| <p><b>XL,</b></p> <p><b>CD 132-</b></p> <p><i>γc deficiency.</i></p> <p><b>IL2RG</b></p>                                                           | <p><b>IL7Rα .</b></p> <p><b>IL7R</b></p> <p>No <math>\gamma/\delta</math> T cells:</p> <p><b>CD3δ. CD3D</b></p> <p><b>CD3ε. CD3E</b></p> <p><b>CD3ζ . CD247</b></p> | <p><b>ADA def . ADA</b></p> <p>Chondrosteral dysplasia, deafness, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects</p> | <p><b>Microcephaly ?</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |    |                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                                       |  |
| <p><b>AR,</b></p> <p><b>CD 132+</b></p> <p><b>JAK-3 def.</b></p> <p><b>JAK3</b></p>                                                                | <p><b>Winged helix def. FOXN1.</b></p> <p>Severe infections; abnormal thymic epithelium; congenital alopecia, nail dystrophy, neural tube defect.</p>               | <p><b>Reticular dysgenesis. AK2</b></p> <p>Granulocytopenia, Thrombocytopenia, deafness.</p>                                     | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Yes</th> <th>No</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>- <i>With facial dysmorphism:</i></p> <p><b>DNA ligase IV def. LIG4</b></p> <p><b>CERNUNNOS /XLF def. NHEJ1.</b></p> <p>Radiation sensitive</p> </td> <td> <p><b>RAG 1/2 def. (RAG1/ RAG2)</b></p> <p><b>DCLRE1C def. (ARTEMIS).</b></p> <p>Radiosensibility</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>- <i>Without facial dysmorphism:</i></p> <p><b>DNA PKcs def. PRKDC</b></p> <p>Radiosensibility</p> </td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Yes | No | <p>- <i>With facial dysmorphism:</i></p> <p><b>DNA ligase IV def. LIG4</b></p> <p><b>CERNUNNOS /XLF def. NHEJ1.</b></p> <p>Radiation sensitive</p> | <p><b>RAG 1/2 def. (RAG1/ RAG2)</b></p> <p><b>DCLRE1C def. (ARTEMIS).</b></p> <p>Radiosensibility</p> | <p>- <i>Without facial dysmorphism:</i></p> <p><b>DNA PKcs def. PRKDC</b></p> <p>Radiosensibility</p> |  |
| Yes                                                                                                                                                | No                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |    |                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                                       |  |
| <p>- <i>With facial dysmorphism:</i></p> <p><b>DNA ligase IV def. LIG4</b></p> <p><b>CERNUNNOS /XLF def. NHEJ1.</b></p> <p>Radiation sensitive</p> | <p><b>RAG 1/2 def. (RAG1/ RAG2)</b></p> <p><b>DCLRE1C def. (ARTEMIS).</b></p> <p>Radiosensibility</p>                                                               |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |    |                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                                       |  |
| <p>- <i>Without facial dysmorphism:</i></p> <p><b>DNA PKcs def. PRKDC</b></p> <p>Radiosensibility</p>                                              |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |    |                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                                       |  |

**Figura 1**

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

*Handwritten mark*

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity<br>(b) Combined Immunodeficiencies Generally Less Profound than Severe Combined Immunodeficiency                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Low CD4:<br>MHCII Expression ?                                                                                                                                                                                                                                                                               | Low CD8                                                                                                                                                                                                                                                            | Low Bc:                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ig : often NL                                                                                                                                                                                                           | Ig Low                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Normal Ig but Poor Specific Antibody response                                                                                                        |
| <p><b>Absent :</b></p> <p>MHC-II def.<br/><i>RFXANK, CIITA, RFX5, RFXAP</i></p> <p>Diarrhea, respiratory infections, liver/biliary tract disease</p>                                                                                                                                                         | <p><b>Present:</b></p> <p><i>XL MAGT1</i> def.<br/><i>MAGT1</i>.</p> <p><i>AR, LCK</i> def. <i>LCK</i></p> <p>Immune dysregulation, autoimmunity. Low Treg, restricted T cell repertoire, poor TCR signaling.</p> <p><i>AD : UNC119</i> def.<br/><i>UNC119</i></p> | <p><i>DOCK8</i> def. <i>DOCK8</i>. Severe Eczema. Cutaneous viral and staphylococcal infections; severe atopy; cancer, autoimmunity. High IgE, Low IgM, eosinophilia. Low NK with poor function. Low CD27+ memory Bc. Poor peripheral Bc tolerance.</p>                                                     | <p><i>CD3g</i> def. <i>CD3g</i> TCR low.</p> <p><i>RHOH</i> def. <i>RHOH</i>. HPV infection, lung grandomas, molluscum contagiosum, lymphoma. Low naive T cells, restricted repertoire, poor proliferation to CD3.</p>  | <p><i>DOCK2</i> def. <i>DOCK2</i>. Low Tc; NL NK but defective function. Poor interferon responses in hematopoietic and non-hematopoietic cells. IgG ML or low; poor antibody responses.</p>                                                                                                                                                                                    | <p><i>IL21R</i> def. <i>IL21R</i>. Recurrent infections; Pneumocystis, Cryptosporidium. Tc: low cytokine production; poor antigen proliferation.</p> |
| <p><i>CD8</i> def. <i>CD8A</i></p> <p>Maybe asymptomatic. CD8 Absent.</p>                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><i>MST1</i> def. <i>STRA4</i>. Intermittent neutropenia; bacterial, viral (HPV), candidal infections; EBV lymphoproliferation; autoimmune cytopenias; lymphoma; congenital heart disease. Low T and B. High Ig. Low terminal differentiated effector memory cells, low naive Tc, poor proliferation.</p> | <p><i>TCRA</i> def. <i>TRAC</i>. Recurrent viral, bacterial, fungal infections; immune dysregulation and autoimmunity; diarrhea. Absent TCR<math>\beta</math>; all Tc are y<math>\delta</math>; poor proliferation.</p> | <p><i>CARD11</i> deficiency (LOF). <i>CARD11</i>. Pneumocystis jirovecii pneumonia, bacterial &amp; viral infections. Ig: Absent/low. Tc: NL number, poor proliferation</p>                                                                                                                                                                                                     | <p><i>MALT1</i> def. <i>MALT1</i>. Bacterial, fungal and viral infections. Impaired Tc proliferation and antibody response</p>                       |
| <p><i>HLA MHC I</i> on lymphocytes.</p> <p><i>ZAP-70</i> def. <i>ZAP70</i> May have immune dysregulation, autoimmunity. NI Ig. CD4: Low function</p>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><i>IL21</i> def. <i>IL21</i>. Severe early onset colitis. Low IgG. Tc : NL / low function.</p>                                                                                                                                                                                                           | <p><i>BCL11B</i> deficiency. <i>BCL11B</i>. AD. Congenital abnormalities: neonatal teeth, dysmorphic facies; absent corpus callosum; neurocognitive deficits. Tc : Low, poor proliferation.</p>                         | <p><i>BCL10</i> def. <i>BCL10</i>. Recurrent bacterial and viral infections, candidiasis, gastroenteritis. Low memory T and Treg cells, poor Ag and anti-CD3 prolif. Decreased memory and switched Bc.</p>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                      |
| <p><b>Absent MHC I on lymphocytes.</b></p> <p><i>MHC-I</i> def.<br/><i>TAP2, TAP1 or TAPBP</i></p> <p>Vasculitis, pyoderma gangrenosum. NI Ig.</p> <p><i>B2M</i></p> <p>Sinopulmonary infections, cutaneous granulomas. NI Ig. Hypopigmentation. Absent B2m associated proteins MHC-I, CD1a, CD1b, CD1c.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><i>NIK</i> def. <i>MAP3K14</i>. Bacterial, viral and Cryptosporidium infections. Low NK and Ig levels. Low switched memory Bc. Tc : Ag poor proliferation</p>                                                                                                                                            | <p><i>BCL11B</i> deficiency. <i>BCL11B</i>. AD. Congenital abnormalities: neonatal teeth, dysmorphic facies; absent corpus callosum; neurocognitive deficits. Tc : Low, poor proliferation.</p>                         | <p><i>IKBKB</i> def. <i>IKBKB</i>. Recurrent bacterial, viral and fungal infections. Opportunistic infections. Bc : poor functions. absent Treg and y<math>\delta</math> T cells; impaired TCR activation.</p>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><i>Moesin</i> def. <i>MSN</i>. <i>XL</i>. Recurrent infections with bacteria, varicella; neutropenia. Low Ig over time. Tc: defective migration, proliferation.</p>                                                                                                                                      | <p><i>OX40</i> def. <i>OX40</i>. Kaposi's sarcoma, impaired immunity to HHV8. Low memory Bc. Tc : low Ag specific memory CD4+</p>                                                                                       | <p><i>ICOS</i> def. <i>ICOS</i>. Autoimmunity, gastroenteritis, granulomas (CVID).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><i>LAT</i> def. <i>LAT</i>. Adenopathy, splenomegaly, autoimmunity. High Ig. T and B : NL to low</p>                                                                                                                 | <p><i>TRAC</i> deficiency. <i>TRAC</i>. Neutropenia, thrombocytopenia. Bc: NI number, low memory Bc. Tc: NI number, poor proliferation.</p>                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                         | <p><i>RelB</i> deficiency. <i>RELB</i>. Tc: poor diversity, poor function</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                         | <p><i>CD40</i> ligand def. (CD154). <i>XL</i>, <i>CD40LG</i>. or <i>CD40</i> def. <i>AR</i>, <i>CD40</i>. Opportunistic infections, biliary tract and liver disease, Cryptosporidium. High Ig. Neutropenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia, IgM normal or high, other Ig isotypes low. Bc: sigM+, IgD+ cells present, absent sigG+, IgA+ and IgE+ cells. Tc: NL to low.</p> |                                                                                                                                                      |

Figura 2

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| IIa. CID with associated or syndromic features                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Congenital thrombocytopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DNA Repair Defects other than those listed in Table1: Karyotype                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Immuno-<br>osseous<br>dysplasias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Thymic<br>Defects with<br>Additional<br>Congenital<br>Anomalies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>XL: Wiskott Aldrich Sd. WAS (LOF).</b> XL thrombocytopenia is a mild form of WAS. Recurrent bacterial and viral infections; bloody diarrhea; eczema; lymphoma; autoimmune disease; IgA nephropathy, vasculitis. Small platelets; Decreased IgM. Low antibody to polysaccharides; often increased IgA and IgE. NI Bc. Tc: Progressive decrease in numbers; Low Tc responses to anti-CD3.</p> <p><b>AR: WIP deficiency. WIPFL.</b> Recurrent bacterial and viral infections; eczema; bloody diarrhea. WAS protein absent. +/- small platelets; increased IgE. Bc: NI to low Tc. Reduced; defective lymphocyte responses to anti-CD3.</p> <p><b>AR: ARPC1B deficiency. ARPC1B.</b> Recurrent invasive infections, colitis, vasculitis. Mild thrombocytopenia, normal sized platelets; autoantibodies (ANA, ANCA); eosinophilia; defective Arp2/3, filament branching. High IgA and IgE.</p> | <p><b>Ataxia telangiectasia. ATM:</b> Ataxia; telangiectasia; pulmonary infections; lymphoreticular and other malignancies; increased <math>\alpha</math>-fetoprotein; increased radiosensitivity, chromosomal instability and translocations. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Tc: Progressive decrease, abnormal proliferation to Mitogens.</p> <p><b>Nijmegen breakage sd. NBS1.</b> Microcephaly; bird like face; lymphomas; solid tumors; increased radiosensitivity; chromosomal instability. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Bc: Variably reduced. Tc: progressive decrease.</p> <p><b>Bloom sd. BLM.</b> Short stature; bird like face; sun sensitive erythema; marrow failure; leukemia; lymphoma; chromosomal instability. Low Ig.</p> <p><b>PMS2 def. PMS2.</b> Café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumors. HIGH and abnormal antibody responses. Reduced Bc, switched and non-switched.</p> <p><b>Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies. ICF1. DNMT3B; ICF2-ZBTB24; ICF3-CDCA7; ICF4-HELLS.</b> Facial dysmorphism; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; malignancies. Cytopenias; multiradial configurations of chromosomes 1,9,16, no DNA breaks. Ig: Hypogammaglobulinemia, Tc and Bc: decreased or NI.</p> <p><b>MCM4 def. MCM4.</b> Viral infections:EBV,HSV,VZV Short stature. Bc lymphoma; Adrenal failure; NKc low number and function.</p> <p><b>RNF168 def. RNF168.</b> Short stature; mild defect of motor control to ataxia; normal intelligence to learning difficulties; mild facial dysmorphism to microcephaly; increased radiosensitivity (= Riddle Sd). Low IgG or IgA.</p> <p><b>POLE1 (Polymerase <math>\epsilon</math> subunit 1) deficiency. POLE1.</b> Recurrent respiratory infections; meningitis; facial dysmorphism, livido, short stature (FILS syndrome). Low IgM, lack of antibody to PPS. Low memory Bc. Decreased Tc proliferation.</p> <p><b>POLE2 (Polymerase <math>\epsilon</math> subunit 2) deficiency. POLE2.</b> Recurrent infection, systemic BCG infections, autoimmunity (type 1 diabetes, hypothyroidism), facial dysmorphism; Low Ig; Very low Bc. Lymphopenia, lack of TRECS, absent proliferation of antigens.</p> <p><b>NSMCE3 efficiency. NSMCE3.</b> Severe lung disease (possibly viral); thymic hypoplasia, Chromosomal breakage; radiation sensitivity. Ig: Decreased Ab responses to PPS, normal IgG, IgA, elevated IgM. Tc: Number decreased, poor response to mitogens and antigens.</p> <p><b>ERCC612 (Heho deficiency). ERCC612.</b> Facial dysmorphism; microcephaly, bone marrow failure. Low Bc, NI Ig. Lymphopenia.</p> <p><b>Ligase I deficiency. LIG1.</b> Recurrent respiratory infections; growth retardation; sun sensitivity; lymphoma; radiation sensitivity. Low IgA and IgG. Reduced antibody responses. Lymphopenia, decreased mitogen response.</p> <p><b>GM51 def. GM51.</b> IUGR. Neutropenia, NK cells very low. Tc: and Bc low or normal. High IgA, Low IgG and IgM.</p> | <p><b>Cartilage Hair Hypoplasia. RMRP.</b> Short limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis, sparse hair, bone marrow failure; autoimmunity; susceptibility to lymphoma and other cancers; impaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the intestine. Ig: Normal or reduced. Tc: Varies from severely decreased (SCID) to normal; impaired lymphocyte proliferation.</p> <p><b>Schimke sd. SMARCA1</b> Short stature, spondylo-epiphyseal dysplasia, IUGR; nephropathy; bacterial, viral, fungal infections; may present as SCID; bone marrow failure. Tc: Decreased.</p> <p><b>MYSM1 deficiency. MYSM1.</b> Short stature, congenital bone marrow failure, myelodysplasia, Skeletal anomalies, cataracts; developmental delay. Affects granulocytes. Bc: immature. Tc: lymphopenia, reduced naive Tc. Hypogammaglobulinemia.</p> <p><b>MOPD1 Deficiency. RNLNATAC.</b> Recurrent bacterial infections, lymphadenopathy, Spondyloepiphyseal dysplasia, IUGR, retinal dystrophy, facial dysmorphism; +/- microcephaly. Ig: NI specific antibodies variably decreased.</p> <p><b>EXTL3 Deficiency. EXTL3.</b> Platypondyly, kyphosis, variable skeletal dysplasia, developmental delay. Ig: variably decreased. Tc: reduced.</p> | <p><b>AD. Hypoparathyroidism, conotruncal cardiac malformation, velopalatal insufficiency, facial dysmorphism, intellectual disability. Ig: Normal or decreased. Tc: Decreased or NI: DiGeorge/velocardiofacial Sd. Chr22q11.2 deletion Sd. 22q11.2DS. TBX1 deficiency. TBX1 + Renal disease, deafness. Chromosome 10p13-p14 deletion Syndrome. 10p13-p14DS.</b></p> <p><b>AD. CHARGE sd. CHD7, SEMA3E.</b> Coloboma, heart anomaly, choanal atresia, intellectual disability, genital and ear anomalies; CNS malformation, some are SCID-like and have low TRECS. Ig: Normal or decreased. Tc: Decreased or normal; response to PHA may be decreased.</p> |

Fig. 2 a, b CID with associated or syndromic features. Ab: antibody; AD: autosomal dominant transmission; ANA: anti-nuclear antibodies; ANCA: anti-neutrophil cytoplasm antibodies; AR: autosomal recessive transmission; Bc: B cells; BCG: Bacillus Calmette-Guerin; BCR: B cell receptor; CD: cluster of differentiation; CMV: cytomegalovirus; CNS: central nervous system; def: deficiency; DNA: desoxyribonucleic acid; DKC: dyskeratosis congenita; EDA: anhidrotic ectodermal dysplasia; GOF: gain-of-function; HIES: hyper IgE syndrome; FILS: facial

dysmorphism, immunodeficiency, livedo and short stature; ID: immunodeficiency; Ig: immunoglobulins; IUGR: intrauterine growth retardation; LOF: loss-of-function; MDS: myelodysplasia; NI: normal; NK: natural killer; PHA: phytohemagglutinin; PPS: polysaccharides; SCID: severe combined immunodeficiency; sd: syndrome; Tc: T cells; TCR: T cell receptor; TRECS: T cell receptor excision circle; XL: X-linked transmission

Figura 3

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

BY

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**IIb. CID with associated or syndromic features**

| Hyper-IgE syndromes (HIES)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Dyskeratosis congenita (DKC)<br>Myelodysplasia, defective telomere maintenance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Defects of Vitamin B12 and Folate Metabolism:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Anhidrotic Ectodermodyplasia with ID                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Others                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>AD-HIES (Job sd). <i>STAT3</i>, <i>LOF</i>. Distinctive facial features (broad nasal bridge); bacterial infections (boils and pulmonary abscesses, pneumatoceles) due to <i>S. aureus</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>; eczema; mucocutaneous candidiasis; hyperextensible joints, osteoporosis and bone fractures, scoliosis, retention of primary teeth; aneurysm formation Ig:Elevated IgE; specific antibody production decreased. Bc:Normal; reduced switched and non-switched memory Bc; BAFF expression increased. Tc:NI overall; Th-17 and T-follicular helper cells decreased.</p> | <p>Dyskeratosis congenita. IUGR, microcephaly, nail dystrophy, sparse scalp hair and eyelashes; poikiloderma or abnormal skin pigmentation; palmar hyperkeratosis; premalignant oral leukoplakia; pancytopenia; +/- recurrent infections. A severe phenotype with developmental delay and cerebellar hypoplasia known as Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome (HHS) may occur in some patients. Ig and Bc: variable. <i>DKC1</i>: XL, Bc and Tc: Progressive decrease. <i>NOLA2</i> (<i>NHP2</i>), <i>NOLA3</i> (<i>NOP10</i>): AR, Tc: Decreased. <i>RTEL1</i>: AD/AR, Tc: Decreased. <i>TERC</i>, <i>TINF2</i>: AD, Tc: variable. <i>TERT</i>, <i>TPP1</i>: AD/AR, Tc: variable. <i>DCLRE1B/SNM1/APOLO</i>, <i>PARN</i>, <i>WRAP53</i>: AR, Tc: variable.</p> | <p><i>Megaloblastic anemia</i>, Ig: decreased. Transcobalamin 2 deficiency. <i>TGN2</i> pancytopenia, if untreated for prolonged periods results in intellectual disability.</p> <p>Deficiency causing hereditary folate malabsorption. <i>SLC46A1</i> if untreated for prolonged periods results in intellectual disability</p> <p>Methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase 1 deficiency. <i>MTHFD1</i>. Recurrent bacterial infection, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, neutropenia, seizures, intellectual disability, folate-responsive, poor antibody responses to conjugated polysaccharide antigens. Low Bc.</p> | <p>Anhidrotic ectodermal dysplasia, various infections (bacteria, mycobacteria, viruses and fungi), colitis, variable defects of skin, hair and teeth.</p> <p>NEMO deficiency. <i>IKBKG</i> (<i>NEMO</i>). XL, monocyte dysfunction. Ig decreased, some with elevated IgA, IgM, poor specific antibody responses, absent antibody to polysaccharide antigens. Bc: NI, Low memory and isotype switched Bc. Tc: NI/decreased, TCR activation impaired.</p> <p>EDA-ID due to <i>IKBA</i> GOF mutation. <i>NFKBIA</i> (<i>IKBA</i>). AD Tc and monocyte dysfunction Decreased IgG and IgA, elevated IgM, poor specific antibody responses, absent antibody to polysaccharide antigens. Normal Bc numbers, impaired BCR activation, low memory and isotype switched Bc. Normal total Tc, TCR activation impaired.</p> | <p>Purine nucleoside phosphorylase deficiency. <i>PHP</i>. Autoimmune hemolytic anemia, neurological impairment. Hypouricemia. Ig: NI/Low. Bc: NI. Tc: Progressive decrease</p> <p>ID with multiple intestinal atresias. <i>TTC7A</i>. Bacterial (sepsis), fungal, viral infections, multiple intestinal atresias, often with intrauterine polyhydramnios and early demise, some with SCID phenotype. Markedly decreased IgG, IgM, IgA. Bc:NI/low. Tc: Variable/absent, low TRECs.</p> <p>Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODI). <i>SP110</i>. Hepatic veno-occlusive disease, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, CMV, candida, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, cerebrospinal leukodystrophy. Decreased IgG, IgA, IgM, absent germinal centers and tissue plasma cells. Decreased memory Bc. Decreased memory Tc.</p> <p>Vici syndrome. <i>EPGS</i>. Agenesis of the corpus callosum, cataracts, cardiomyopathy, skin hypopigmentation, intellectual disability, microcephaly, CMC. Ig: Decreased IgG2. Bc: Defective. Profound depletion of CD4+ cells.</p> |
| <p>Comel Netherton sd. <i>SPINK5</i>; Congenital ichthyosis, bamboo hair; atopic diathesis; increased bacterial infections. Elevated IgE and IgA; Other Ig: variably decreased. Bc: Switched and non-switched Bc are reduced.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>COATS plus Sd. Intracranial calcification, abnormal telomeres, IUGR, gastrointestinal hemorrhage due to vascular ectasia, hypocellular bone marrow. pancytopenia <i>STN1</i>: premature aging, <i>CTC1</i>: sparse graying hair, dystrophic nails, osteopenia, retinal telangiectasia</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Bacterial infections, autoinflammation, amylopectinosis. Bc: NI, decreased memory Bc. <i>HOIL1</i> deficiency. <i>HOIL1</i> (<i>RBCK1</i>). Poor antibody responses to polysaccharides. <i>HOIP</i> deficiency. <i>HOIP1</i> (<i>RNF31</i>). Lymphangiectasia. Ig: decreased.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Calcium Channel Defects. Autoimmunity, EDA, non-progressive myopathy. Ig and Bc: NI. Tc: Normal, defective TCR mediated activation. <i>ORAI1</i> deficiency. <i>ORAI1</i>. <i>STIM1</i> deficiency. <i>STIM1</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>PGM3 deficiency. <i>PGM3</i>. Severe atopy; autoimmunity; Immuno-osseous dysplasias. Recurrent pneumonia, recurrent skin abscesses, bacterial and viral infections; cognitive impairment; hypomyelination. Ig: NI or elevated. Elevated IgE; eosinophilia. Reduced B and memory Bc. CD8 and CD4 Tc may be decreased.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><i>SAMD9</i>. AD. <i>SAMD9</i> (GOF): IUGR with gonadal abnormalities, adrenal failure, MDS with chromosome 7 aberrations, predisposition to infections, enteropathy, absent spleen</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><i>SAMD9L</i>. AD. <i>SAMD9L</i> (GOF): Cytopenia, predisposition to MDS with chromosome 7 aberrations and progressive cerebellar dysfunction</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Hennekam-Lymphangiectasia-Lymphedema syndrome. <i>CCBE1</i>. Lymphangiectasia and lymphedema with facial abnormalities and other dysmorphic features. Ig: decreased. Bc and Tc: Variable.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><i>STAT5b</i> deficiency. <i>STAT5B</i>. Growth-hormone insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis, autoimmunity.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Kabuki Sd. Typical facial abnormalities, cleft or high arched palate, skeletal abnormalities, short stature, intellectual disability, congenital heart defects, recurrent infections (otitis media, pneumonia) in 50% of patients. Autoimmunity may be present. Low IgA and occasionally low IgG. <i>KMT2D</i> (<i>MLL2</i>): AD. <i>KDM6A</i>: XL</p>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Figura 4

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**Serum Immunoglobulin Assays : IgG, IgA, IgM, IgE**

**IgG, IgA and/or IgM ↓↓**

Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma [bone marrow], lymphoma. Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin.

→ B Lymphocyte (CD19+) enumeration (CMF)

| B absent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | B >1 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>Severe bacterial infection. All Ig isotypes decreased.</p> <p>X-Linked Agammaglobulinemia. <i>BTK</i>. Some patients have detectable Ig. ProBc: NI</p> <p>AR: <math>\mu</math> heavy chain Def. <i>IGHM</i></p> <p>Ig<math>\alpha</math> def. <i>CD79A</i>, Ig<math>\beta</math> def. <i>CD79B</i></p> <p>BLNK def. <i>BLNK</i>, <math>\lambda 5</math> def. <i>IGLL1</i></p> <p>ProBc: NI</p> <p>PI3KR1 def. <i>PIK3R1</i>. ProBc: Decreased</p> <p>AD</p> <p>E47 transcription factor def. <i>TCF3</i>.</p> | <p><b>Commun Variable Immunodeficiency Phenotype</b></p> <p>CVID with no gene defect specified.<br/>Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease</p> <p>AD. Severe bacterial infections; EBV susceptibility.<br/><i>PIK3CD</i> mutation (GOF). <i>PIK3CD</i> GOF. Decreased pro-Bc.<br/><i>PIK3R1</i> deficiency (LOF). <i>PIK3CD</i>. Pro-Bc present and low memory Bc.</p> <p>PTEN Deficiency (LOF). <i>PTEN</i>. AD. Lymphoproliferation, Autoimmunity.</p> |  |
| <p>CD81 deficiency. <i>CD81</i>. Recurrent infections, may have glomerulonephritis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>CD19 deficiency. <i>CD19</i>. Recurrent infections, may have glomerulonephritis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| <p>TACI deficiency. <i>TNFRSF13B</i> (<i>TACI</i>). AD or AR. Variable clinical expression</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>CD20 deficiency. <i>CD20</i>. Recurrent infections. Low IgG, NI or elevated IgM and IgA.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <p>BAFF receptor deficiency. <i>TNFRSF13C</i> (<i>BAFF-R</i>). Variable clinical expression. Low IgG and IgM.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>CD21 deficiency. Recurrent infections. Low IgG, impaired anti-pneumococcal response.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <p>TWEAK deficiency. <i>TWEAK</i> (<i>TNFSF12</i>). AD. Pneumonia, bacterial infections, warts, thrombocytopenia. Neutropenia. Low IgM and A, lack of anti-pneumococcal antibody.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>TRNT1 deficiency. <i>TRNT1</i>. Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. B cell deficiency and hypogammagl.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| <p>Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS). <i>MOGS</i> (<i>GCS1</i>). Bacterial and viral infections, severe neurologic disease, also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb). Severe hypogammagl.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>NFKB1 deficiency. <i>NFKB1</i>. AD. Recurrent sinopulmonary infections, COPD, EBV proliferation, autoimmunity, autoinflammation. Ig normal or low, Bc low or normal, low memory Bc.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <p>TTC37 deficiency. <i>TTC37</i>. Recurrent bacterial and viral infections, Abnormal hair findings: trichorrhexis nodosa. Poor antibody response to pneumococcal vaccine.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>NFKB2 deficiency. <i>NFKB2</i>. AD. Recurrent sinopulmonary infections, alopecia and endocrinopathies (ie, central adrenal insufficiency). Low Bc.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| <p>IRF2BP2 deficiency. <i>IRF2BP2</i>. Recurrent infections, possible autoimmunity and inflammatory disease. Hypogammaglobulenia, absent IgA.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>IKAROS deficiency. <i>IKZF1</i>. AD. Recurrent sinopulmonary infections. Low or normal Bc potentially reducing levels with age.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>ATP6AP1 deficiency. <i>ATP6AP1</i>. XL. Hepatopathy, leukopenia, low copper. Leukopenia and hypogammagl.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |

Figura 5

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

BY



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**III. Predominantly Antibody deficiencies. b: Other Antibody deficiencies**

**Serum Immunoglobulin Assays : IgG, IgA, IgM, IgE**

| Severe Reduction in Serum IgG and IgA with NI/elevated IgM and Normal Numbers of Bc :<br><b>Hyper IgM Syndromes</b>                               | Isotype, Light Chain, or Functional Deficiencies with Generally NI Numbers of Bc                                                                                                                                                    | High Bc numbers due to constitutive NF-κB activation                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>AID deficiency. AICDA.</b><br/>Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers.</p>                                         | <p><b>Selective IgA deficiency. Unknown.</b><br/>Bacterial infections, autoimmunity mildly increased. Very low to absent IgA with other isotypes normal, normal subclasses and specific antibodies.</p>                             | <p><b>CARD11 GOF .</b><br/><b>CARD11. AD. BENTA syndrome</b></p> <p>Splenomegaly,<br/>lymphadenopathy,<br/>poor vaccine responses.</p> |
| <p><b>UNG deficiency. UNG.</b><br/>Enlarged lymph nodes and germinal centers.</p>                                                                 | <p><b>Transient hypogammaglobulinemia of infancy. Unknown.</b><br/>Usually not associated with significant infections, normal ability to produce antibodies to vaccine antigens. IgG and IgA decreased.</p>                         |                                                                                                                                        |
| <p><b>INO80. INO80 .</b><br/>Severe bacterial infections.</p>                                                                                     | <p><b>IgG subclass deficiency with IgA deficiency. Unknown.</b><br/>Recurrent bacterial infections. Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass.</p>                                                                      |                                                                                                                                        |
| <p><b>MSH6. MSH6 .</b><br/>Family or personal history of cancer. Variable IgG, defects, increased IgM in some, NI Bc, low switched memory Bc.</p> | <p><b>Isolated IgG subclass deficiency. Unknown.</b><br/>Usually asymptomatic, a minority may have poor antibody response to specific antigens and recurrent viral/bacterial infections. Reduction in one or more IgG subclass.</p> |                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                   | <p><b>Specific antibody deficiency with normal Ig levels and normal B cells. Unknown.</b><br/>Reduced ability to produce antibodies to specific antigens. Ig: NI.</p>                                                               |                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                   | <p><b>Ig heavy chain mutations and deletions. Mutation or chromosomal deletion at 14q32.</b><br/>May be asymptomatic. One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent.</p>                                       |                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                   | <p><b>Kappa chain deficiency. IGKC.</b><br/>Asymptomatic. All immunoglobulins have lambda light chain.</p>                                                                                                                          |                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                   | <p><b>Selective IgM deficiency. Unknown. Pneumococcal / bacterial infections. Absent serum IgM.</b></p>                                                                                                                             |                                                                                                                                        |

**Figura 6**

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

ds

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**IV. Diseases of immune dysregulation.**  
**a : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis HLH & EBV susceptibility**

| Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)                                                                                                                                                                             | Susceptibility to EBV                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Hypopigmentation:</b><br/>Partial albinism. Decreased NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation). Bc and Tc: NI</p>                                                                             | <p><b>RASGRP1 deficiency. RASGRP1.</b><br/>Recurrent pneumonia, herpes virus infections, EBV associated lymphoma. Increased IgA. Bc and Tc: Poor activation, proliferation, motility</p>                                                                                                            |
| <p><b>Chediak Higashi sd. LYST</b><br/>Recurrent infections, fever, (H)SM, bleeding tendency, progressive neurological dysfunction. Giant lysosomes (WBC), neutropenia, cytopenias, Specific hair shaft anomaly.</p> | <p><b>CD70 deficiency. CD70 (TNFSF7).</b><br/>Hodgkin's lymphoma. Reduced IgM, IgG, IgA (75%) and reduced Ag-specific Ab responses (50%). Bc: poor antibody and memory responses. Tc: low Treg, poor activation and function</p>                                                                    |
| <p><b>Griscelli sd type 2. RAB27a.</b><br/>Fever, (H)SM, cytopenias; Specific hair shaft anomaly.</p>                                                                                                                | <p><b>CTPS1 deficiency. CTPS1.</b><br/>Recurrent/chronic bacterial and viral infections (EBV, VZV), EBV lymphoproliferation, Bc non-Hodgkin lymphoma. Tc: poor proliferation to Ag</p>                                                                                                              |
| <p><b>Hermansky Pudlak sd type 2. AP3B1.</b><br/>Recurrent infections, pulmonary fibrosis, increased bleeding, neutropenia; Specific hair shaft anomaly.</p>                                                         | <p><b>RLTPR (CARMIL2) deficiency. RLTPR.</b> Recurrent bacterial, fungal and mycobacterial infections, viral warts, molluscum and EBV lymphoproliferative and other malignancy, atopy. Ig NI to low, poor T dependent antibody response. NI Bc. Tc: low Treg, high CD4, poor function.</p>          |
| <p><b>Hermansky-Pudlak sd, type 10. AP3D1.</b><br/>Oculocutaneous albinism, severe neutropenia, recurrent infections, seizures, hearing loss and neurodevelopmental delay.</p>                                       | <p><b>ITK deficiency. ITK.</b> EBV associated Bc lymphoproliferation, lymphoma, NI or low IgG. Tc: Progressive decrease</p>                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>MAGT1 deficiency (XMEN). MAGT1.XL</b> EBV infection, lymphoma, viral infections, respiratory and GI infections. Low CD4 Low recent thymic emigrant cells, poor proliferation to CD3</p>                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>PRKCD deficiency. PRKCD.</b> Recurrent infections, EBV chronic infection, lymphoproliferation, SLE-like autoimmunity (nephrotic and antiphospholipid Sd). Low IgG. Low memory Bc high CD5 Bc</p>                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>EBV associated HLH</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>XL, XLP1. SH2D1A.</b><br/>Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: lymphoproliferation, Lymphoma. Hypogammaglobulinemia, Absent iNKT cells. Impaired NK cell and CTL cytotoxic activity. Reduced Memory B cells. SAP deficiency (CMF).</p>                               |
|                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>XL, XLP2. XIAP.</b><br/>Splenoomegaly, lymphoproliferation, Colitis, IBD, hepatitis. Hypogammaglobulinemia, Low iNKT cells. Increased T cells susceptibility to apoptosis to CD95 and enhanced activation-induced cell death (AICD). Normal NK and CTL cytotoxic activity. XIAP def (CMF)</p> |
|                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>AR, CD27 deficiency. CD27 (TNFSF7).</b><br/>Features triggered by EBV infection, aplastic anemia, low iNKTc lymphoma. Low Ig</p>                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>FAAP24 deficiency. FAAP24.</b><br/>EBV-driven lymphoproliferative disease. Failure to kill autologous EBV transformed Bc.</p>                                                                                                                                                                 |

Figura 7

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

28

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**IV. Diseases of immune dysregulation. b: Sd with Autoimmunity and Others**

| Syndromes with Autoimmunity                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Immune Dysregulation with Colitis: IBD, NI Tc & Bc                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Increased CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> TCR α/β (double negative (DN) T cells) ?                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Yes                                                                                                                                                       | Occasionally                                                                                                                                                                                                                                                                                  | No: Regulatory T Cell Defects ?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>ALPS</b><br/>Autoimmune Lymphoproliferative Sd</p> <p><i>Chronic adenopathy Splenomegaly, defective lymphocyte apoptosis.</i></p>                   | <p>LRBA deficiency. LRBA. AR.</p> <p>Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, extra-lymphoid lymphocytic infiltration, recurrent infections. Reduced IgG and IgA in most. Low or normal numbers of Bc. Normal or decreased CD4 numbers, Tc dysregulation.</p>           | <p>Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy: APECED (APS-1). AIRE. AR/ AD.</p> <p>Hypoparathyroidism hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes, gonadal dysfunction and other endocrine abnormalities, chronic mucocutaneous candidiasis, dental enamel hypoplasia, alopecia, enteropathy, pernicious anemia.</p> | <p>IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked. FOXP3. Autoimmune enteropathy, early onset diabetes, thyroiditis hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema, elevated IgE, IgA. Lack and/or impaired function of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells (Tregs).</p> |
| <p>ALPS-FAS. TNFRSF6. AD or AR. Autoimmune cytopenias, increased lymphoma risk, IgG and IgA NI or increased, elevated serum FasL, IL-10, vitamin B12.</p> | <p>STAT3 GOF mutation. STAT3. AD.</p> <p>Lymphoproliferation, solid organ autoimmunity, recurrent infections. Enhanced STAT3 signaling, leading to increased Th17 cell differentiation, lymphoproliferation and autoimmunity. Decreased Tregs and impaired function. Tc and Bc decreased.</p> | <p>ITCH deficiency. ITCH. AR. Early-onset chronic lung disease (interstitial pneumonitis), thyroiditis, type I diabetes, chronic diarrhea/enteropathy, hepatitis, developmental delay, dysmorphic facial features.</p>                                                                                                                                 | <p>IL-10 deficiency. IL10. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis. No functional IL-10 secretion.</p>                                                                                                                                                                                                   |
| <p>ALPS-FASLG. TNFSF6. AR. autoimmune cytopenias, SLE, soluble FasL is not elevated</p>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>ZAP-70 combined hypomorphic and activation mutations. ZAP70. AR (LOF/GOF) Severe autoimmunity. Hyperactive Zap70 kinase. Decreased CD8.</p>                                                                                                                                                                                                         | <p>IL-10Ra deficiency. IL10RA AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma. Leukocytes unresponsive to IL-10.</p>                                                                                                                                                                                   |
| <p>ALPS-Caspase10. CASP10. AD.</p>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Tripeptidyl-Peptidase II Deficiency. TPP2. AR. Variable lymphoproliferation, severe autoimmune cytopenias, hypergammaglobulinemia, recurrent infections. Decreased Tc and Bc.</p>                                                                                                                                                                   | <p>IL-10Rb deficiency. IL10RB AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma. Leukocytes unresponsive to IL10, IL22, IL26, IL28A, IL28B, IL29</p>                                                                                                                                                     |
| <p>ALPS-Caspase 8. CASP8. AR. Bacterial and viral infections, Hypogammaglobulinemia. Defective lymphocyte activation. Slightly increased DNT cells.</p>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>JAK1 GOF. JAK1. AD GOF. HSM, eosinophilia, eosinophilic enteritis, thyroid disease, poor growth, viral infections.</p>                                                                                                                                                                                                                              | <p>IL-10Rb deficiency. IL10RB AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma. Leukocytes unresponsive to IL10, IL22, IL26, IL28A, IL28B, IL29</p>                                                                                                                                                     |
| <p>FADD deficiency. FADD. AR. Functional hyposplenism, bacterial and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction.</p>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Prolidase deficiency. PEPD. AR. Auto-antibodies common, chronic skin ulcers, eczema, infections</p>                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>IL-10Rb deficiency. IL10RB AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma. Leukocytes unresponsive to IL10, IL22, IL26, IL28A, IL28B, IL29</p>                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>CTLA4 deficiency (ALPSV). CTLA4. AD. Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, extra-lymphoid lymphocytic infiltration recurrent infections. Impaired function of Tregs. Tc and Bc decreased.</p>                                                                                                    |
|                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>BACH2 deficiency. BACH2. AD. Lymphocytic colitis, sinopulmonary infections. Impaired memory Bc development. Progressive Tc lymphopenia.</p>                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>NFAT5 haploinsufficiency. NFAT5. AD. Recurrent Sinopulmonary infections. Decreased memory Bc and plasmablasts.</p>                                                                                                                                                                                                        |

Figura 8

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**V. Congenital defects of phagocyte number, function, or both. a : Neutropenia (without anti-PMN)**

| Syndrome associated                                                                                                                                                                                                                                           | No syndrome associated                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Shwachman-Diamond syndrome. <i>SBDS</i> . AR. <i>DNAJC21</i> . AR.<br>Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency, chondrodysplasia                                                                                                                       | Elastase deficiency ( <i>SCN1</i> ). <i>ELANE</i> . AD.<br>Susceptibility to MDS/leukemia. Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia (perform CBC twice weekly/ 4 weeks). |
| G6PC3 deficiency ( <i>SCN4</i> ). <i>G6PC3</i> . AR. Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs. Affected functions: Myeloid differentiation, chemotaxis, O <sub>2</sub> production. |                                                                                                                                                                                     |
| Glycogen storage disease type 1b. <i>G6PT1</i> . AR.<br>Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly.                                                                                                                                  | HAX1 deficiency (Kostmann Disease) ( <i>SCN3</i> ).<br>HAX1. AR. Cognitive and neurological defects in patients with defects in both HAX1 isoforms, susceptibility to MDS/leukemia  |
| Cohen syndrome. <i>COH1</i> . AR. Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness.                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                     |
| Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II). <i>TAZ</i> . XL.<br>Cardiomyopathy, myopathy, growth retardation.                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                     |
| Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia). <i>C16ORF57 (USB1)</i> . AR.<br>Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphism, poikiloderma.                                                                                                      | GFI 1 deficiency ( <i>SCN2</i> ). <i>GFI1</i> . AD.<br>B/T lymphopenia                                                                                                              |
| VPS45 deficiency ( <i>SCN5</i> ). <i>VPS45</i> . AR.<br>Extramedullary hematopoiesis, bone marrow fibrosis, nephromegaly.                                                                                                                                     | X-linked neutropenia/ myelodysplasia WAS GOF.<br>WAS. Myeloid maturation arrest, monocytopenia, variable lymphoid anomalies.                                                        |
| P14/LAMTOR2 deficiency. <i>LAMTOR2</i> . AR.<br>Partial albinism, growth failure. Hypogammaglobulinemia, reduced CD8 cytotoxicity.                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                     |
| JAGN1 deficiency. <i>JAGN1</i> . AR. Osteopenia. Myeloid maturation arrest.                                                                                                                                                                                   | G-CSF receptor deficiency. <i>CSF3R</i> . AR.<br>Stress granulopoiesis disturbed                                                                                                    |
| 3-Methylglutaconic aciduria. <i>CLPB</i> . AR. Neurocognitive developmental aberrations, microcephaly, hypoglycemia, hypotonia, ataxia, seizures, cataracts, IUGR.                                                                                            |                                                                                                                                                                                     |
| SMARCD2 deficiency. <i>SMARCD2</i> . AR.<br>Developmental aberrations, bones defect, myelodysplasia                                                                                                                                                           | Neutropenia with combined immune deficiency.<br><i>MKL1</i> . AR.<br>Mild thrombocytopenia. Lymphopenia.                                                                            |
| WDR1 deficiency. <i>WDR1</i> . AR.<br>Poor wound healing, severe stomatitis, neutrophil nuclei herniate. Mild neutropenia.                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                     |
| HYOU1 deficiency. <i>HYOU1</i> . AR. Hypoglycemia, inflammatory complications.                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                     |

Figura 9

Bousfina et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

hy

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**V. Congenital defects of phagocyte. b : Functional defects**

| Syndrome associated                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | No Syndrome associated:<br>DHR assay (or NBT test)?                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Normal                                                                                                                                                                                                                                                   | Abnormal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Cystic fibrosis. CFTR. AR.</b><br/>Pancreatic insufficiency,<br/>Respiratory infections, elevated<br/>sweat chloride</p> | <p><b>Leukocyte adhesion deficiency.</b><br/><i>Skin infections evolve to large<br/>ulcers. Leukocytosis with<br/>neutrophilia (WBC &gt; 25000)</i></p> <p><b>LAD I. ITGB2</b><br/>Delayed cord separation with<br/>omphalitis+++ , no pus formation,<br/>lack of inflammation is observed in<br/>infection area. Periodontitis leads<br/>to early loss of teeth. , CD18 def<br/>(CMF) severity of the disease<br/>correlates with the degree of<br/>deficiency in CD18. (WBC 20,000–<br/>150,000 with 60–85 % neutrophils)</p> <p><b>LAD II. SLC35C1</b><br/>Extremely rare. Recurrent<br/>infections. Severe growth delay<br/>and severe intellectual deficit.<br/>Facial dysmorphism ( depressed<br/>nasal bridge). Severe periodontitis<br/>later in life. Bombay blood group.<br/>Infections: rarely life threatening.<br/>Patients may live to adulthood.</p> <p><b>LAD III. FERMT3</b><br/>Severe bacterial infections and<br/>severe bleeding disorder;<br/>osteopetrosis (severe cases).<br/>Platelet aggregation assay.</p> | <p><b>GATA2 def (MonoMac sd) .</b><br/><b>GATA2, AD.</b></p> <p>Susceptibility to Mycobacteria,<br/>Papilloma Viruses,<br/>Histoplasmosis, Lymphedema.<br/>Pulmonary alveolar proteinosis,<br/>myelodysplasia/AML/ CMML .<br/>Monocytopenia. Low NK.</p> | <p><b>CGD.</b><br/>Early onset of severe and<br/>recurrent infections affecting initially<br/>the natural barriers of the organism<br/>( lungs, lymph nodes, skin), and<br/>eventually inner structures (liver,<br/>spleen, bones, brain, and +++<br/>hepatic abscess). Autoinflammatory<br/>phenotype, IBD</p> <p>Granulomas obstructing respiratory,<br/>urinary or gastrointestinal tracts.<br/>Inflammatory bowel disease (Crohn's<br/>like disease) and perianal disease :<br/>up to 30 %</p> <p>Pathogens : typically catalase<br/>positive bacteria (<i>S. aureus</i> and<br/>gram-negative bacilli, <i>Aspergillus</i>,<br/><i>Candida</i>); other: <i>Burkholderia</i><br/><i>cepacia</i>, <i>Chromobacterium</i><br/><i>violaceum</i>, <i>Nocardia</i>, and invasive<br/><i>Serratia marcescens</i>. In developing<br/>countries, BCG : adverse effects in<br/>up to 20 %. Microscopic granulomas.</p> <p><b>XL CGD: CYBB (gp91<sup>nox</sup>)</b><br/><b>NCF1 (p47<sup>nox</sup>) , AR</b><br/><b>CYBA (p22<sup>nox</sup>) , AR</b><br/><b>NCF4 (p40<sup>nox</sup>) , AR</b><br/><b>NCF2 (p67<sup>nox</sup>) , AR</b></p> |
| <p><b>Papillon-Lefèvre . CTSC.</b><br/>Periodontitis, palmoplantar<br/>hyperkeratosis</p>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Specific granule deficiency.</b><br/><b>C/EBPE.</b><br/>Bilobed nuclei</p>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Localized juvenile<br/>periodontitis . FPR1.</b><br/>Periodontitis only</p>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Pulmonary alveolar<br/>proteinosis. CSF2RA, AR.</b><br/><b>CSF2RB, XL.</b><br/>Affected cells: Alveolar<br/>macrophages. Affected function:<br/>GM-CSF signaling</p>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>β-Actin . ACTB</b><br/>Mental retardation.</p>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Rac 2 def . RAC2.</b><br/>Poor wound healing. LAD<br/>phenotype.</p>                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>G6PD def Class I. G6PD.</b><br/>Reduced DHR. Infections.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Figura 10**

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**VI. Defects in Intrinsic and Innate immunity. a : Bacterial and Parasitic Infections**

| Predisposition to Invasive Bacterial infections (pyogens):<br><i>meningitis, sepsis, arthritis, osteomyelitis and abscesses, often in the absence of fever.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Predisposition to Parasitic and Fungal infections                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     | Others                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Predominant pathogens (<i>S. pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). Non-invasive bacterial infections (skin infections and upper respiratory tract infections). Improve with age.</p> <p>Routine Usual screening tests are normal. Specific screening tests (lack of proinflammatory cytokine production and CD62L shedding) : available only in specialized clinical immunology laboratories.</p> <p><b>IRAK4</b> def. <b>IRAK4</b>, AR<br/><b>MyD88</b> def. <b>MYD88</b>, AR.</p> | <p><b>Predisposition to Mucocutaneous Candidiasis (CMC)</b></p> <p>Chronic Mucocutaneous Candidiasis without ectodermal dysplasia</p>                      | <p><b>CARD9</b> def. <b>CARD9</b>, AR.</p> <p>Predisposition to <b>INVASIVE Fungal Diseases</b>.</p> <p>Invasive candidiasis infection, deep dermatophytoses, other invasive fungal infections.</p> | <p><b>Osteopetrosis.</b><br/><b>TNFRSF11A</b>, <b>PLEKHM1</b> AR.</p> <p><b>TCIRG1</b>, AR. + hypocalcemia</p> <p><b>CLCN7</b>, <b>OSTM1</b>, AR. + hypocalcemia, neurologic features</p> <p><b>SNX10</b>, AR. + visual impairment</p> <p><b>TNFSF11</b>, AR. + severe growth retardation</p> |
| <p><b>IRAK-1</b> def. <b>IRAK1</b>, XL<br/>X-linked MECP2 deficiency-related syndrome due to a large <i>de novo</i> Xq28 chromosomal deletion encompassing both <b>MECP2</b> and <b>IRAK1</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>STAT1 GOF. STAT1</b>, AD<br/>various fungal, bacterial and viral (HSV) infections, autoimmunity (thyroiditis, diabetes, cytopenias), enteropathy</p> | <p><b>Trypanosomiasis.</b><br/><b>APOLI</b>, AD</p> <p>Inborn Errors of Immunity Related to Non-Hematopoietic Tissues</p>                                                                           | <p><b>Hydradenitis suppurativa.</b> <b>PSENEN</b>, AD.<br/><b>NCSTN</b>, AD. + acne<br/><b>PSEN</b>, AD. + hyperpigmentation</p>                                                                                                                                                              |
| <p><b>TIRAP</b> def. <b>TIRAP</b>, AR.<br/>Staphylococcal disease during childhood.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>IL-17RA</b> deficiency.<br/><b>IL17RA</b>, AR<br/>Folliculitis. Susceptibility to <i>S. aureus</i> (skin infections)</p>                             |                                                                                                                                                                                                     | <p>Acute liver failure due to <b>NBAS</b> def. <b>NBAS</b>, AR. Fever induces liver failure</p>                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Isolated congenital asplenia.</b><br/>Bacteremia (encapsulated bacteria). No spleen.<br/><b>RPSA</b>, AD<br/><b>HMOX</b>, AR. Hemolysis, nephritis, inflammation</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><b>IL-17RC</b> deficiency.<br/><b>IL17RC</b>, AR.</p>                                                                                                   | <p><b>ACT1</b> deficiency. <b>ACT1</b>, AR.<br/>Blepharitis, folliculitis and macroglossia.</p>                                                                                                     | <p>Acute necrotizing encephalopathy.<br/><b>RANBP2</b>, AD.<br/>Fever induces acute encephalopathy</p>                                                                                                                                                                                        |

**Figura 11**  
Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

W



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**VI. Defects in Intrinsic and Innate immunity. b : MSMD and Viral infection**

| Mendelian Susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Predominant susceptibility to viral infection                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severe phenotypes.                                                                                                                                                                                                                                                                        | Moderate phenotypes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Epidermodysplasia verruciformis (HPV)                                                                                                                                                                                                                                 | Predisposition to Severe Viral Infection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Herpes simplex Encephalitis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Complete IFNGR1 Def and IFNGR2 Def. <i>IFNGR1, IFNGR2</i>. AR.</p> <p>Serious disseminated BCG and environmental mycobacterial infections (soft tissue, bone marrow, lungs, skin, bones and lymph nodes),</p> <p><i>Salmonella</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> and viruses</p> | <p>With Susceptibility to <i>Salmonella</i></p> <p>IL-12 and IL-23 receptor b1 chain deficiency. <i>IL12RB1</i>. AR.<br/>IL-12p40 (IL-12 and IL-23) def. <i>IL12B</i>. AR.</p> <p>STAT1 LOF. <i>STAT1</i>(AD)</p> <p>Partial IFN<math>\gamma</math>R1. <i>IFNGR1</i>. AR.<br/>Partial IFN<math>\gamma</math>R2. <i>IFNGR2</i>. AR.</p> <p>AD IFNGR1. <i>IFNGR1</i>. AD. Mycobacterial osteomyelitis</p> <p>Tyk2 deficiency. <i>TYK2</i>. AR. Susceptibility to viruses, +/- elevated IgE. Multiple cytokine signaling defect.</p> <p>ISG15 Def. <i>ISG15</i>. AR. Brain calcification. IFN<math>\gamma</math> production defect.</p> <p>Macrophage gp91 phox deficiency. <i>CYBB, XI</i>.<br/><i>IRF8</i> deficiency. <i>IRF8</i> AD</p> <p><i>IRF8</i> deficiency. <i>IRF8</i> AR Multiple other infectious agents. Myeloproliferation</p> <p>RORc deficiency. <i>RORC</i> AR. Susceptibility to <i>Candida</i>. IFN<math>\gamma</math> production defect, complete absence of IL-17A/F-producing Tc</p> <p>JAK1 (LOF). <i>JAK1</i>. AR. Susceptibility to viruses, urothelial carcinoma. IFN<math>\gamma</math> production.</p> | <p>EVER1 def.<br/><i>TMC6</i>. AR.</p> <p>EVER2 def.<br/><i>TMC8</i>. AR.</p> <p>WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) sd.<br/><i>CXCR4</i> AD GOF.</p> <p>Warts (HPV) infection, neutropenia, low B cell number, hypogammaglobulinemia.</p> | <p>STAT1 Def (AR LOF). <i>STAT1</i>. (+ <i>Mycobacteria</i>)</p> <p>STAT2 deficiency. <i>STAT2</i>. AR. Disseminated vaccine-strain measles</p> <p>IRF7 deficiency. <i>IRF7</i>. AR. Severe influenza disease. Defect of IFN-<math>\alpha</math>, <math>\beta</math> and <math>\gamma</math> production and IFN-<math>\lambda</math> production</p> <p>IFNAR2 deficiency. <i>IFNAR2</i> AR. Disseminated vaccine-strain measles, HHV6. No response to IFN-<math>\alpha</math>.</p> <p>CD16 deficiency. <i>FCGR3A</i>. AR. Severe herpes viral infections, particularly VZV, Epstein Barr virus (EBV), and HPV.</p> <p>MDA5 deficiency (LOF). <i>IFIH1</i>. AR. Rhinovirus and other RNA viruses</p> | <p>Dominant clinical phenotype is <i>Herpes simplex encephalitis</i> (HSE) during primary infection with herpes simplex virus type 1 (HSV1), usually between 3 months and 6 years of age. Incomplete clinical penetrance for all etiologies listed here.</p> <p>Routine screening tests are normal.</p> <p>Specific tests examining the TLR3 pathway : marked decrease in the ability of patient's fibroblasts to produce IFN-<math>\alpha</math> and <math>\beta</math> in response to HSV1 infection.</p> <p><i>TLR3</i> (AD,AR),<br/><i>UNC93B1</i> (AR), <i>TRAF3</i> (AD), <i>TICAM1</i> (TRIF) (AR,AD), <i>TBK1</i> (AD),<br/><i>IRF3</i> (AD).</p> |

**Figura 12**

Bousfiha et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

dy



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| Diagnosi                             | IgG    | Trapianto di cellule staminali | Terapia genica |
|--------------------------------------|--------|--------------------------------|----------------|
| <b>CIDs</b>                          |        |                                |                |
| SCID (IL2RG, ADA)                    | Si     | Si                             | Si             |
| SCID (altre)                         | Si     | Si                             | NO             |
| Deficit CD40L                        | Si     | Si                             | No             |
| Altre CID                            | Si     | Molti                          | No             |
| <b>Sindromi con Immunodeficienza</b> |        |                                |                |
| WAS                                  | Si     | Si                             | Si             |
| AT                                   | Alcuni | No                             | No             |
| DGS                                  | Alcuni | No                             | No             |
| Altre sindromi                       | Alcuni | Alcuni                         | No             |
| <b>Deficit anticorpali</b>           |        |                                |                |
| Agammaglobulinemia                   | Si     | No                             | No             |
| CVID                                 | Si     | Rari                           | No             |
| <b>Altri deficit anticorpali</b>     | Si     | No                             | No             |
| <b>Immuno disregolazione</b>         |        |                                |                |
| FHL                                  | No     | Si                             | No             |
| ALPS                                 | No     | Si                             | No             |
| IPEX                                 | No     | Si                             | No             |
| APECED                               | No     | No                             | No             |
| <b>Difetti dei fagociti</b>          |        |                                |                |
| Neutropenia                          | No     | Si                             | No             |
| CGD                                  | No     | Si                             | Si             |
| LAD                                  | No     | Si                             | No             |
| HIES tipo 1                          | Alcuni | Raro                           | No             |
| MSMD                                 | No     | Alcuni                         | No             |
| <b>Difetti immunità innata</b>       |        |                                |                |
| NEMO deficit, altri difetti NF-KB    | Si     | Si                             | No             |
| CMCC                                 | No     | No                             | No             |
| Sindrome WHIM                        | Si     | Alcuni                         | No             |

Opzioni terapeutiche IDP

Tabella 6

Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Bonilla FA et al. JACI 2015

Vaccinazioni nelle immunodeficienze primarie

|                                                                                                                 | TDP*            | IPV             | Hib             | HBV             | HPV             | influenza       | Pneumococco     | Meningococco    | MPR<br>Varicella | Rotavirus       | BCG |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----|
| <b>Deficit anticorpali maggiori (CVID, XLA)</b>                                                                 | Si*             | No               | No              | No  |
| <b>Deficit anticorpali minori (Deficit selettivo IgA, deficit sottoclassi IgG, Deficit specifici anticorpi)</b> | Si               | Si              | Si  |
| <b>SCID</b>                                                                                                     | No <sup>o</sup> | No <sup>o</sup> | Si <sup>o</sup> | No <sup>o</sup> | No <sup>o</sup> | No <sup>o</sup> | Si <sup>o</sup> | Si <sup>o</sup> | No               | No              | No  |
| <b>CID</b>                                                                                                      | Si <sup>o</sup> | Si <sup>o</sup> | Si              | Si <sup>o</sup> | Si <sup>o</sup> | Si              | Si              | Si              | No <sup>o</sup>  | No <sup>o</sup> | No  |
| <b>MSMD</b>                                                                                                     | Si <sup>o</sup> | No               | No              | No  |
| <b>Infezioni batteriche invasive</b>                                                                            | Si <sup>o</sup> | Si <sup>o</sup> | Si              | Si <sup>o</sup> | Si <sup>o</sup> | Si <sup>o</sup> | Si              | Si              | No               | No              | No  |
| <b>CMCD</b>                                                                                                     | Si <sup>o</sup> | No               | No              | No  |
| <b>Deficit TLR</b>                                                                                              | Si <sup>o</sup> | No               | No              | No  |
| <b>Deficit pathway IL12/INFgamma</b>                                                                            | Si <sup>o</sup> | No               | No              | No  |
| <b>Deficit complemento</b>                                                                                      | Si               | Si              | ?   |
| <b>Deficit congenito fagociti (CGD, LAD, MPO neutropenia)</b>                                                   | Si              | Si <sup>o</sup>  | Si <sup>o</sup> | No  |

\*Può essere somministrato quando indicato: la risposta immune può essere alterata e è incerto se dipende solo dalla risposta umorale

<sup>o</sup> Non raccomandato: questi vaccini sono sicuri ma probabilmente inefficaci

# Possono essere somministrati, la risposta a questi vaccini sembra essere scarsa

§ In genere controindicati ma possono essere considerati a seconda della funzionalità del sistema immunitario del paziente

+ Non raccomandato nelle LAD



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**12. MONITORAGGIO***Fase pilota ed attuazione del PDTA all'interno dell'Azienda*

Gli Enti del SSR hanno il compito di garantire la realizzazione della presa in carico del paziente, in accordo con le indicazioni del PDTA, formalizzando un PDTA Aziendale (Operational Pathway) che espliciti le modalità di presa in carico.

Dopo 12 mesi dalla definizione del PDTA si monitora l'applicabilità e si riesamina il percorso al fine dell'accertamento della sua solidità in ambito assistenziale ed organizzativo, identificando eventuali aree critiche che saranno oggetto di azioni correttive finalizzate al raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Al fine di verificare l'applicazione del PDTA, eventualmente revisionare il percorso ed effettuare valutazioni utili alla produzione di proposte/raccomandazioni per il miglioramento della qualità e degli "outcomes" dell'assistenza da parte dei professionisti sanitari, si realizzano audit clinici, assistenziali ed organizzativi.

Gli audit prenderanno in considerazione 3 elementi fondamentali:

- la progettazione metodologica generale del percorso;
- gli indicatori attivati e l'analisi degli scostamenti;
- i casi clinici relativi ai percorsi attivati.

È previsto che i momenti di verifica abbiano cadenza annuale e siano effettuati ogni qualvolta emergano situazioni critiche.

Tra i compiti del PDTA anche il coinvolgimento di chi è coinvolto a diverso titolo nel percorso assistenziale delle persone affette da Immunodeficienza comune variabile. Ciò sarà possibile anche grazie a uno o più incontri finalizzati al dialogo e al confronto tra medici, pazienti, caregiver familiari e istituzionali (assistenti familiari), associazioni di pazienti e/o ETS (Enti del Terzo Settore).

Sono inoltre previsti:

- Promozione scientifica e culturale di presentazione del PDTA
- Eventi formativi per medici (medici specialisti di riferimento, PLS e MMG)
- Definizione di strumenti informativi per pazienti e associazioni

**13. INDICATORI**

Al fine di verificare l'applicazione del PDTA Regionale sono individuati i seguenti indicatori e standard:

| INDICATORE                                                                                                             | COSTRUZIONE INDICATORE                                                                                                                                                                                                                                      | STANDARD |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Percentuali di pazienti residenti nella Regione Marche con diagnosi di PID inviati almeno 1 volta al centro hub</b> | <u>Numeratore:</u><br>Pazienti con diagnosi di PID residenti nella Regione Marche che hanno effettuato almeno 1 visita nell'anno di riferimento presso il Centro Hub<br><u>Denominatore:</u><br>Pazienti con diagnosi di PID residenti nella Regione Marche | >60%     |
| <b>Incontri annuali del gruppo di lavoro PDTA</b>                                                                      | N° di incontri svolti nell'anno di riferimento tra referenti del gruppo di lavoro                                                                                                                                                                           | ≥2       |
| <b>Eventi formativi per Medici (MMG, PLS)</b>                                                                          | N° di eventi formativi, riguardanti il percorso clinico-assistenziale delle PID, organizzati nella Regione Marche e rivolti                                                                                                                                 | ≥1       |



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

|                                                                              |                                                                                   |    |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                                                              | agli operatori sanitari del SSR                                                   |    |
| <b>Incontri Medici-Pazienti con collaborazione Associazione dei pazienti</b> | N° di incontri tra medici delle strutture Hub e Spoke e associazioni dei Pazienti | ≥1 |

14. BIBLIOGRAFIA

- AIEOP-IPINET. Italian primary immunodeficiencies strategic scientific committee. Common Variable Immunodeficiency: Recommendations for Diagnosis and Treatment. 2001, aggiornato 2004.
- Berger M. Subcutaneous administration of IgG. Immunol Allergy Clin North Am. 2008; 28:779-802.
- Bonilla F.A. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015 Nov; 136(5):1186-205.e1-78,
- Bonilla F.A, Barlan I, Chapel H et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Jan-Feb; 4(1): 38–59.
- Bousfiha A et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018 Jan; 38(1):129-143.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000; 343(18):1313-24.
- Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. Autoimmun Rev 2008; 30:1-5.
- Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008; 112:277–86.
- Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012: 301-5.
- Danieli MG, Gelardi C, Pedini V, Gabrielli A. Potential Anti-Tumor Activity of Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin. Isr Med Assoc J 2018; 20:782-3.
- Danieli MG, Pulvirenti F, Rocchi V, et al. Self-administered hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy in complicated primary antibody deficiencies. Immunotherapy 2016; 8: 995-1002.
- Danieli MG, Pettinari L, Marinangeli L, et al. Recurrent myelitis in common variable immunodeficiency successfully managed with high-dose subcutaneous immunoglobulin. BMJ Case Rep 2012; 2012. pii: bcr0120125637.
- de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. Clin Exp Immunol 2006; 145:204-14.
- Grimbacher B; ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. Clin Exp Immunol 2014; 178 Suppl 1:18-20.
- Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1: 545-56.
- Martire B, Azzari C, Badolato R et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). Vaccine 2018; 36: 3541-54.
- Milito C, Pulvirenti F, Pesce AM, et al. Adequate Patient's Outcome Achieved with Short Immunoglobulin Replacement Intervals in Severe Antibody Deficiencies. J Clin Immunol 2014; 34: 813.
- Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. Immunol Res. 2014; 60:132–44.

NY



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13:201.
- Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2012; 169: 172-81.
- Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.
- Park MA, Li JT, Hagan JB, et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008; 372:489-502.
- Pedini V, Savore I, Danieli MG. Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin (fSCIg) in Autoimmune Cytopenias Associated with Common Variable Immunodeficiency. *Isr Med Assoc J* 2017;19:420-3.
- Pignata C, Cirillo E. Immunodeficienze primitive: cosa c'è di nuovo. *Immunologia pediatrica* 2013;43;172: 199-207.
- Quinti I, Agostini C, Tabolli S, et al. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood* 2012;120:1953-4.
- Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol* 2011; 31: 315-22
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al; Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27: 308-16.
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119(7):1650-7.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; 333(7):431-40.
- Sewell W.A.C., Khan S. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol* 2006; 145:201-03.
- Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:973-80.
- Tommasini A, Pirrone A. Immunodeficienze primitive: istruzioni per l'uso. *Medico e Bambino* 2010; 29:629-635.
- Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6):1211-24.