



In Collaborazione

Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare del Friuli Venezia Giulia

Corso di Formazione

“SINTOMI IMMUNOLOGICI COMUNI COME POSSIBILI INDICATORI DI MALATTIE RARE”

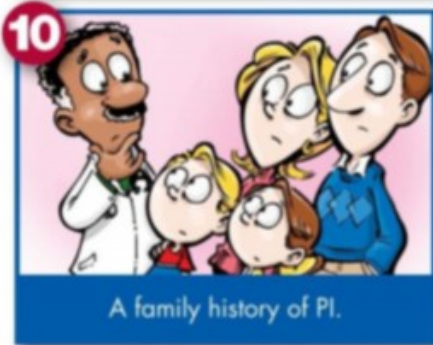
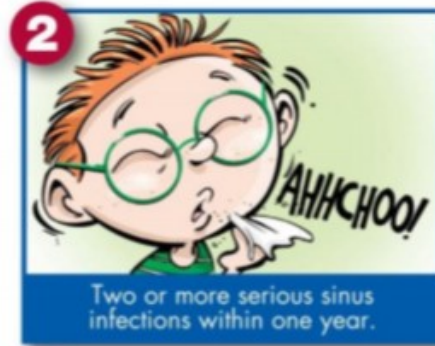
Sabato 24 gennaio 2026

Sala Convegni Ordine dei Medici Via Diaz 30

Alberto Tommasini



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**



Criteria sempre validi
ma riduttivi

Presented as a public service by:

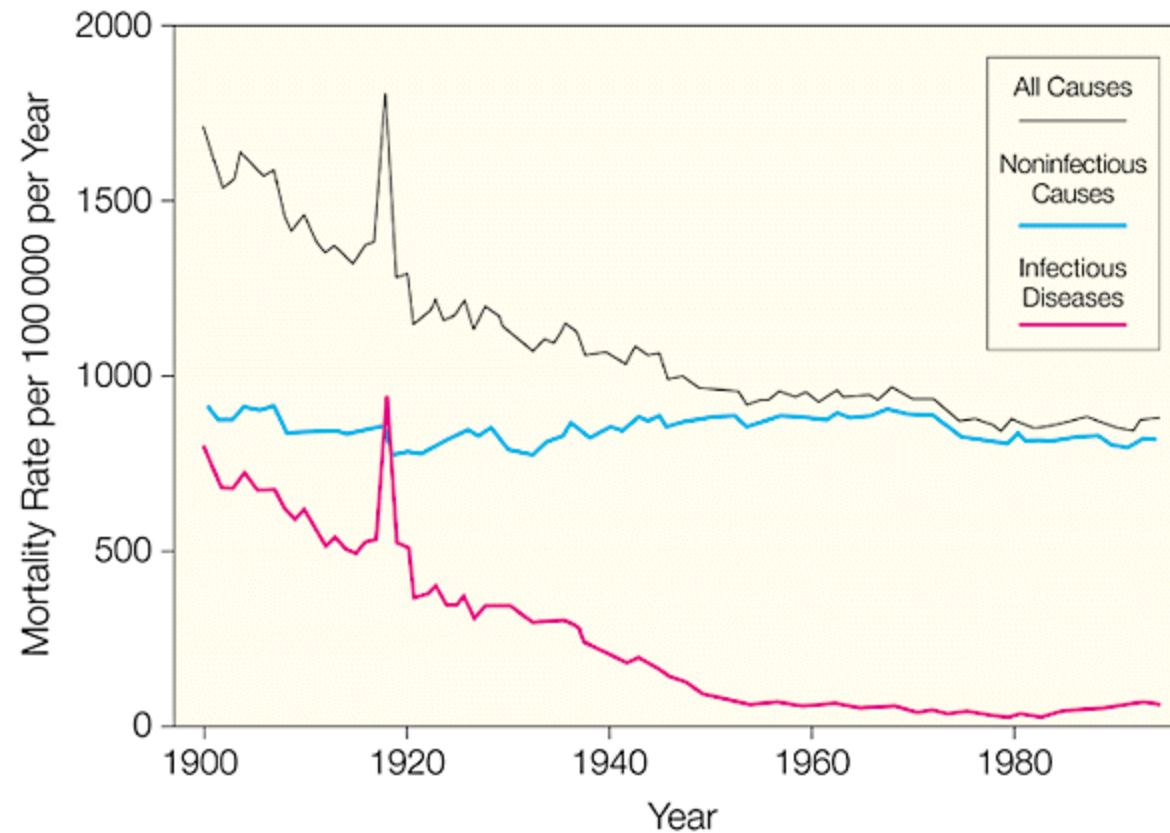


These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2016 Jeffrey Modell Foundation

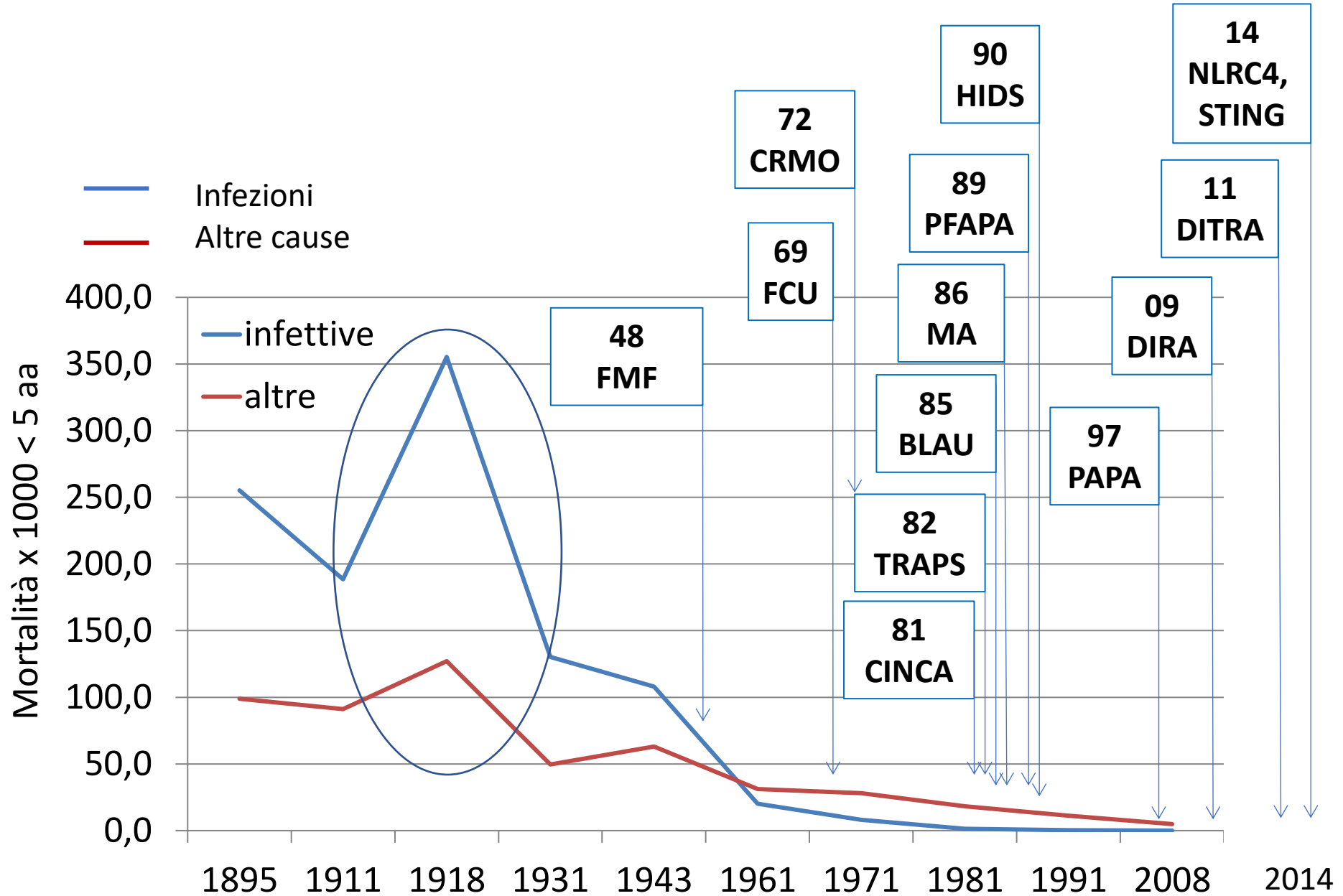
For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info4pi.org

Siamo stati selezionati per sopravvivere alle infezioni quando il gioco era più duro di oggi:

- Le immunodeficienze **sono rare**, in particolare quelle che si associano ad infezioni gravi
- Alcuni difetti immunitari meno rari si presentano con quadri complessi **anche in assenza di infezioni**



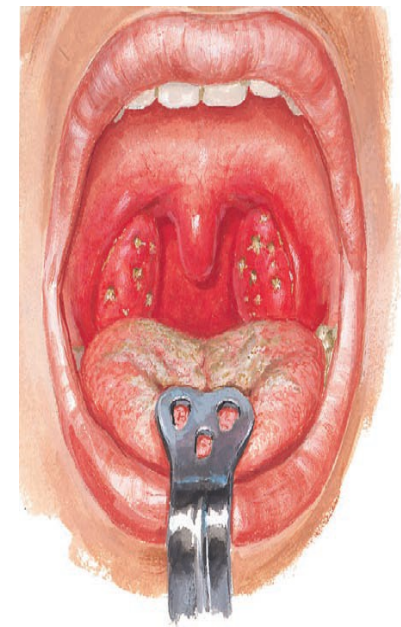
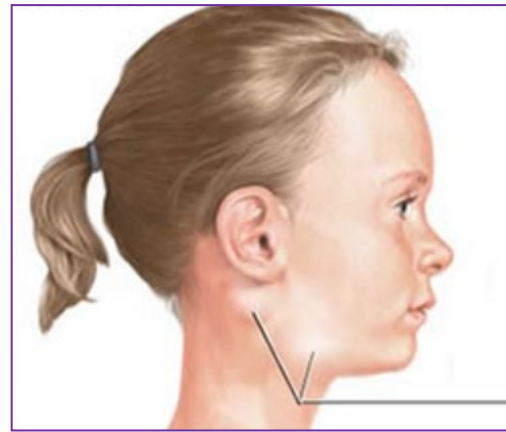
Febbri autoinfiammatorie



Camilla

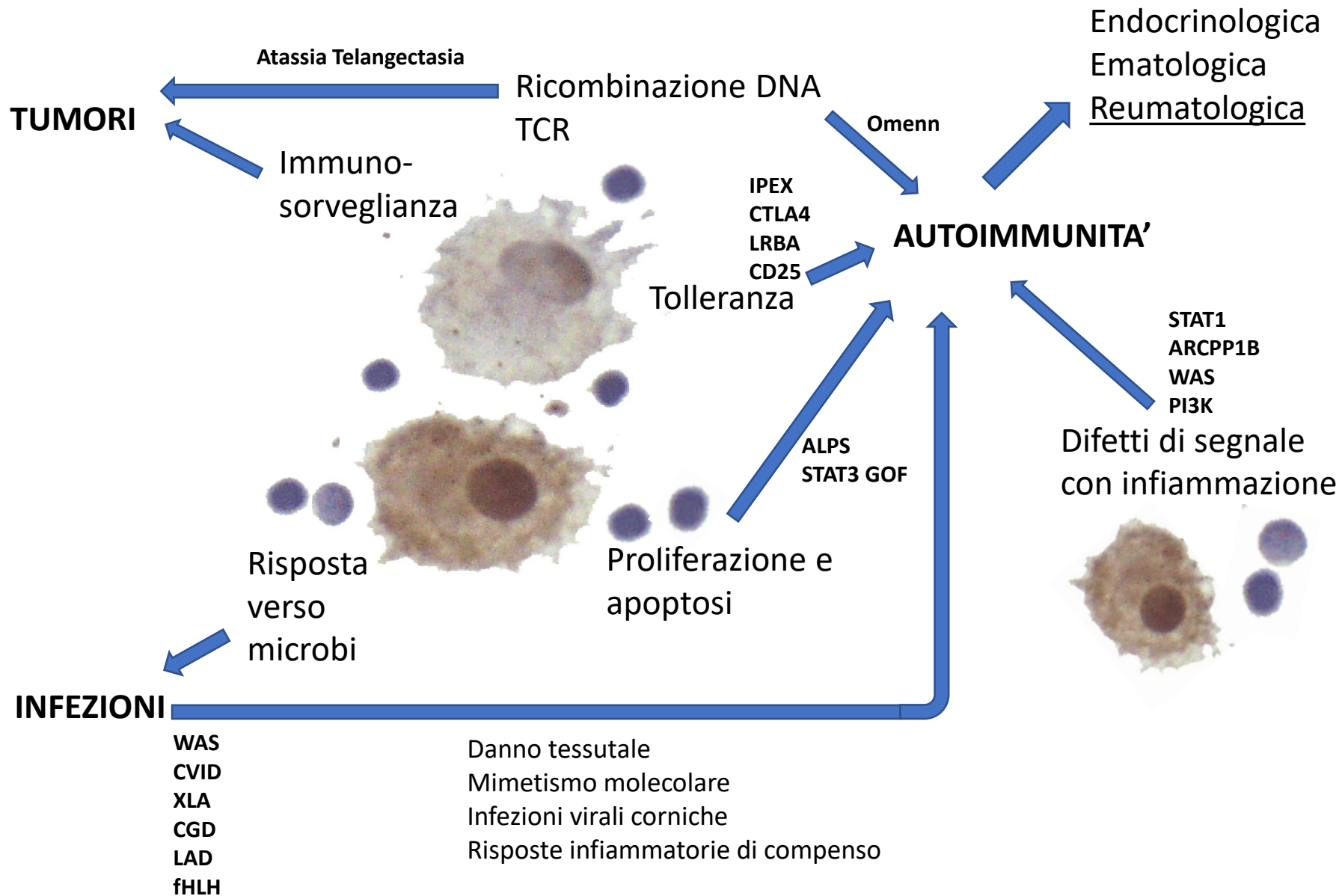
Dai 2 anni e mezzo ...

- **Febbre ogni 3-4 settimane**, durata media 3 gg
- **Faringotonsillite** con linfonodi LC
- Tampone negativo per SBEGA, non risposta agli antibiotici
- Mai afte



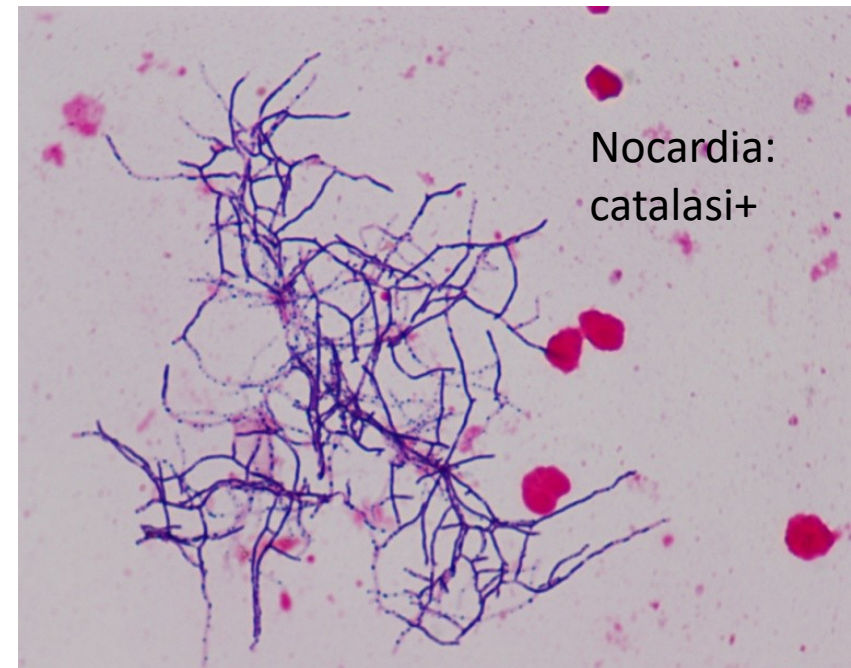
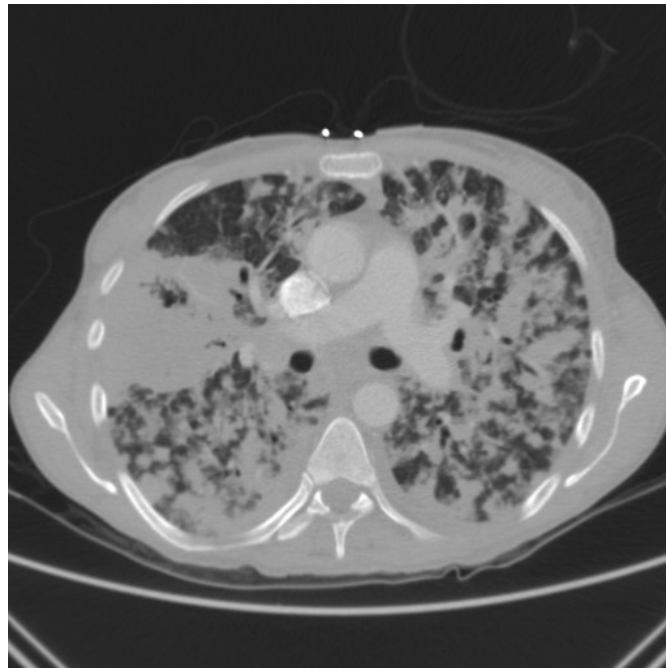
Periodic
Fever
Aphthous Stomatitis
Pharyngitis
Adenopathy

IMMUNODEFICIENZE = DIFETTI DI FUNZIONAMENTO

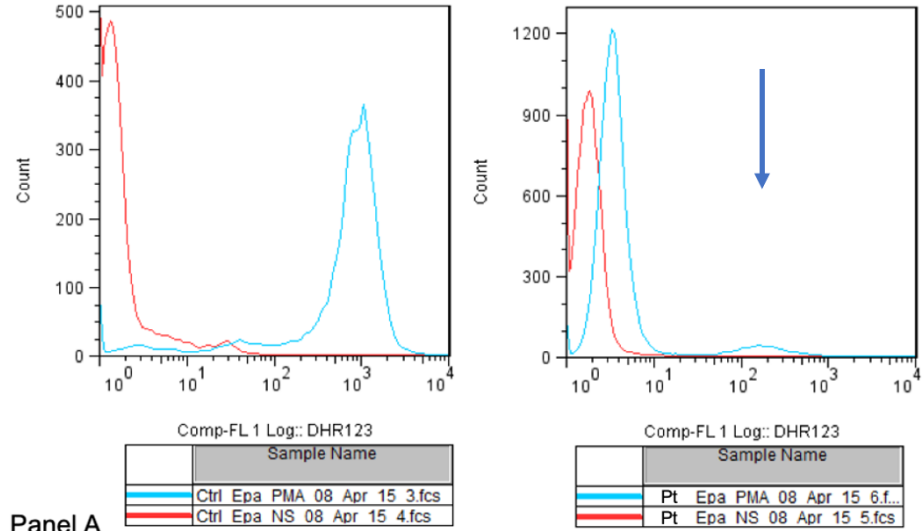


In generale, il sospetto nasce da una varia combinazione di elementi:

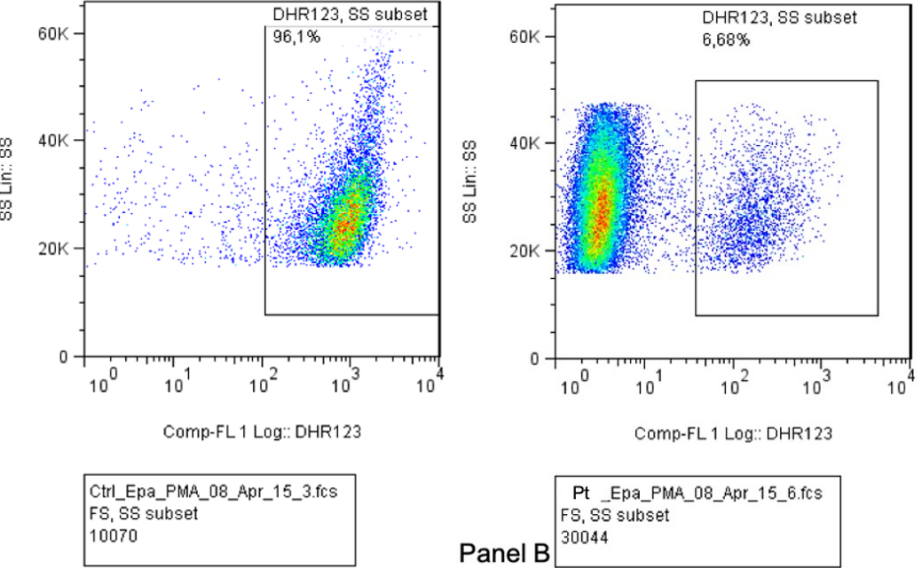
- **Precocità e gravità** di sintomi riferibili ad un alterato funzionamento del sistema immunitario (non solo infezioni, ma anche infiammazione, autoimmunità, Infoproliferazione)
- Presenza di sintomi immunopatologici in **diversi ambiti**: reumatologia, ematologica, gastroenterologia
- **Particolarità del decorso** di qualcosa che doveva andare meglio (mononucleosi)
- Infezioni gravi con **germi banali** (aspergillo, nocardia, serratia, candida, micobatteri)



Test del superossido



MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA

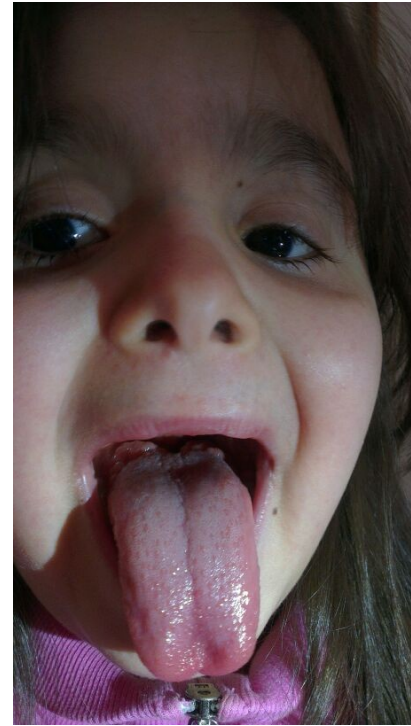


J. BAMBINA 12 ANNI

Ingrandimento dei linfonodi del collo
Infezioni respiratori ricorrenti

Nel primo anno di vita riscontro di
Immunoglobuline basse

- Nonostante la terapia,
- Persistono infezioni e linfoproliferazione
 - Sviluppa bronchiectasie



Immunoglobuline
Antibiotici
Cortisonici

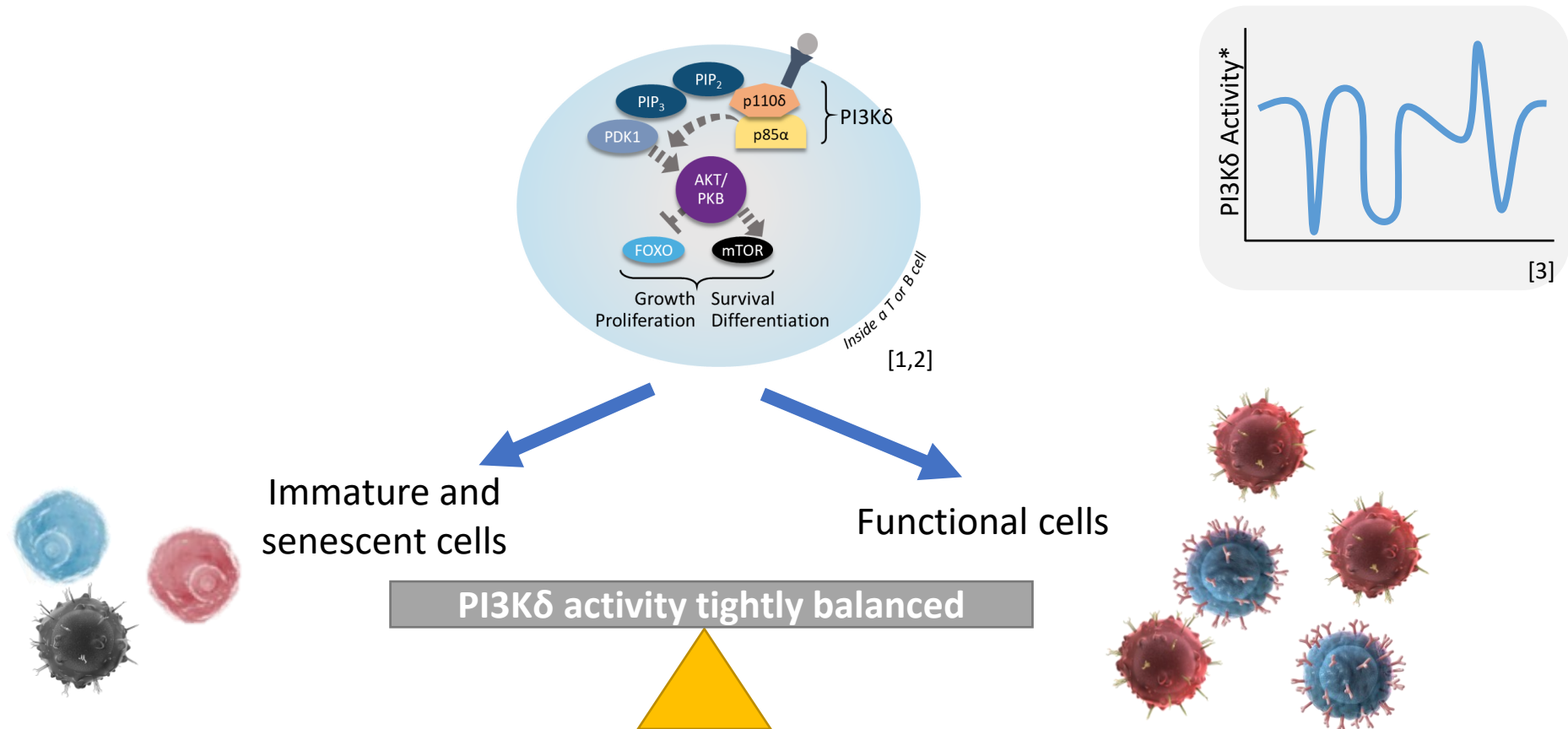
2004

2017

PI3KR1

The PI3K δ Pathway Controls Lymphocyte Development, Trafficking, and Function

PI3K δ activity kick-starts cascades that instruct T and B cells to multiply, mature, or undergo apoptosis^{1,2}

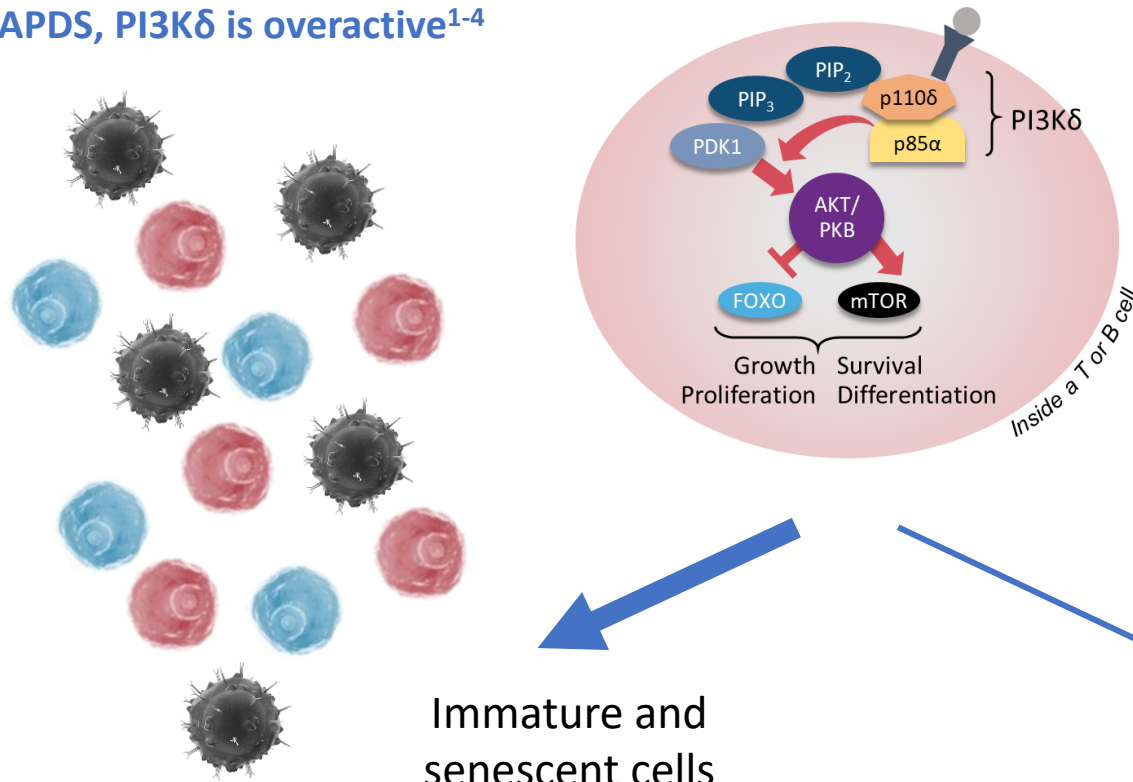


*The graphic is a schematic representation of the concept, not biological data.

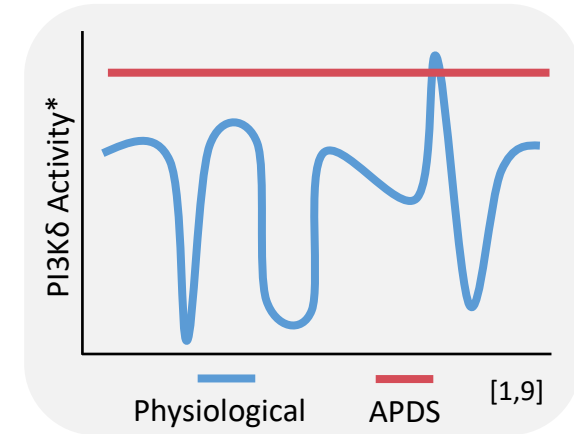
FOXO, forkhead box O; mTOR, mammalian target of rapamycin; PDK1, phosphoinositide-dependent protein kinase 1; PI3K δ , phosphoinositide 3-kinase δ ; PIP₂, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PIP₃, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate; PKB, protein kinase B.
1. Fruman DA, et al. *Cell*. 2017;170(4):605-635. 2. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):317-330. 3. Okkenhaug K. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:675-704.

Unbalanced PI3K δ Pathway Activity Alters T And B Cells

In APDS, PI3K δ is overactive¹⁻⁴



Resulting in unbalanced PI3K δ activity, leading to altered T and B cell development and function^{1,7,8}

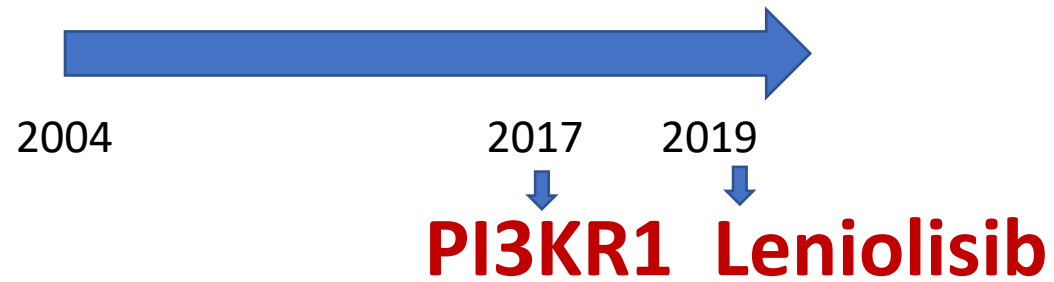


Immature and senescent cells

Functional cells

Hyperactive PI3K δ

*The graphic is a schematic representation of the concept, not biological data.



Non più infezioni

Ridotto bisogno di immunoglobuline

Ridotto bisogno di antibiotici

Miglioramento della funzione respiratoria

T. Bambino, 7 anni

Dai 2 aa, episodi ricorrenti di gastrite acuta ed ematemesi

A 4 aa, gastrite emorragica con infiltrati linfocitari nello stomaco e duodeno

- non celiachia, né HbP, né IBD
- Non beneficio da inibitori di pompa protonica
- Parziale beneficio da glucocorticoidi, ma non dai risparmiatori (aza, MTX)

7 aa, giunge presso il nostro ospedale:

- Gastrite autoimmune. Anticorpi anti-parete gastrica+
- Febbri ricorrenti, linfadenopatia cervicale dolente, splenomegalia
- Aumento di linfociti T doppio negativi (DNT)

A 10 aa,

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



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

Valentina Boz¹, Erica Valencio², Martina Girardelli², Alessia Pin², Laura Gamez Diaz³, Alberto Tommasini^{1,2}, Sara Lega² and Matteo Bramuzzo²

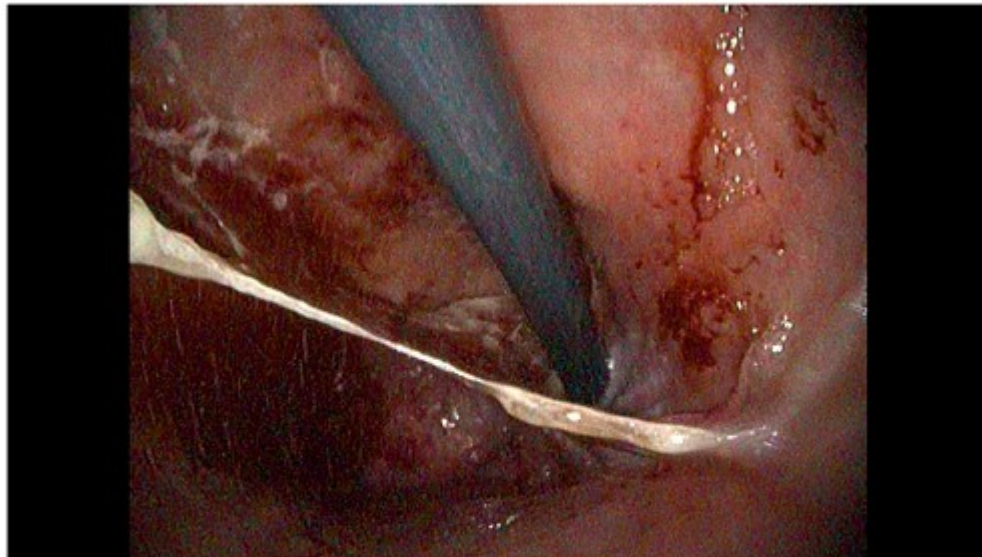


FIGURE 1 | Retroverted view of the proximal stomach, showing diffuse mucosal congestion and hyperemia with discrete amounts of mucus and bleeding.



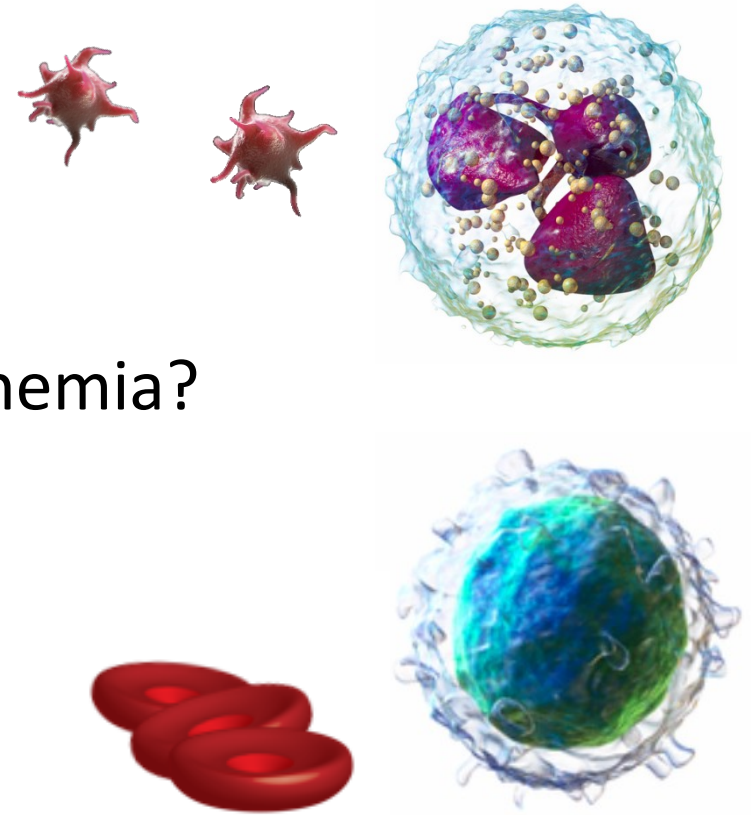
FIGURE 3 | Endoscopic view of the large curvature of the stomach showing a normal mucosa with decreased gastric folds and increased visibility of the mucosal vascular pattern.

CITOPENIE MULTIPLE

- Con indici di flogosi?
- Con Ipogammaglobulinemia o ipergammaglobulinemia?
- Con linfadenopatie e/ visceromegalia?

❖ NEOPLASTICHE

- ❖ midollo ricco: AUTOIMMUNI (ALPS, EVANS, LRBA, CTLA4, STAT3, FOXP3 ..)
- ❖ midollo povero: IMMUNODEFICIENZE/APLASIE (ADA, DK, FANCONI)
- ❖ INFIAMMATORIE (LES, HLH, MAS)
- ❖ IPERSPLENISMO
- ❖ MALATTIE DA ACCUMULO (GAUCHER)



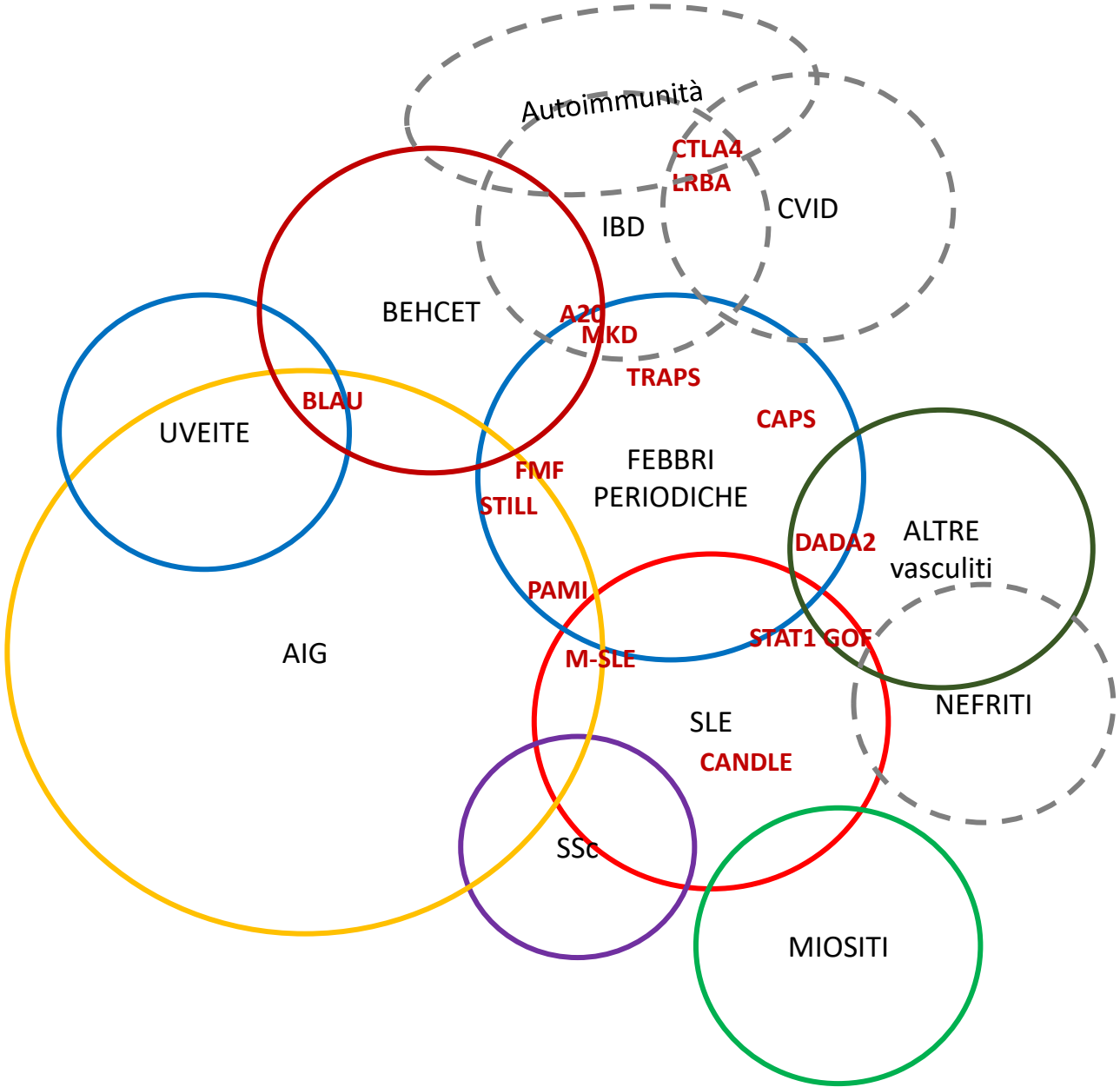
Immunodeficienze che possono giovare di farmaci di precisione

MALATTIA	GENI	MECCANISMO	AUTOIMMUNITA' INFIAMMAZIONE	PROLIFERAZIONE LINFATICA	INFEZIONI	TERAPIA
APDS	PIK3CD PIK3R1	Iperattivazione chinasi	IBD	x	Respiratorie, herpes	HSCT; Inibitori PI3Kδ
CTLA4 deficiency	CTLA4	Difetto di regolazione linfocitaria	Tiroide, Intestino, citopenie, talora sintomi simil-lupus	x	Respiratorie	Abatacept
LRBA deficiency	LRBA					
STAT1 GOF	STAT1	Iperattivazione chinasi	Citopenie, epatopatia, sintomi simil-lupus		Infezioni cutanee, respiratorie, candida, TB	Inibitori di JAK
STAT3 GOF	STAT3	Iperattivazione chinasi	Citopenie	x		

Dove cercare queste malattie rare «trattabili»

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

Nelle aree di intersezione



Esami

Globuli bianchi

Linfociti, neutrofili, eosinofili

Protidogramma, immunoglobuline

In pediatria guardare sempre i parametri di riferimento per età

Se non sono segnati sul referto, andare sul sito Mayo clinics Lab

TEST ID : **IGA**

Immunoglobulin A (IgA), Serum

OVERVIEW

SPECIMEN

CLINICAL & INTERPRETIVE

PERFORMANCE

FEES & CODES

SETUP & UPDATES

REFERENCE VALUES ⓘ

0-<5 months: 7-37 mg/dL

5-<9 months: 16-50 mg/dL

9-<15 months: 27-66 mg/dL

15-<24 months: 36-79 mg/dL

2-<4 years: 27-246 mg/dL

4-<7 years: 29-256 mg/dL

7-<10 years: 34-274 mg/dL

10-<13 years: 42-295 mg/dL

13-<16 years: 52-319 mg/dL

16-<18 years: 60-337 mg/dL

> or =18 years: 61-356 mg/dL

PRIMO ANNO: OCCHIO AI PERCENTILI DEI LINFOCITI

	Neonatal (n = 20)	1 wk-2 mo (n = 13)	2-5 mo (n = 46)	5-9 mo (n = 105)	9-15 mo (n = 70)	15-24 mo (n = 33)	2-5 yr (n = 33)	5-10 yr (n = 35)	10-16 yr (n = 23)	Adults (n = 51)
Lymphocytes	4.8 (0.7-7.3)	6.7 (3.5-13.1)	5.9 (3.7-9.6)	6.0 (3.8-9.9)	5.5 (2.6-10.4)	5.6 (2.7-11.9)	3.3 (1.7-6.9)	2.8 (1.1-5.9)	2.2 (1.0-5.3)	1.8 (1.0-2.8)
CD19 ⁺ B lymphocytes	0.6 (0.04-1.1)	1.0 (0.6-1.9)	1.3 (0.6-3.0)	1.3 (0.7-2.5)	1.4 (0.6-2.7)	1.3 (0.6-3.1)	0.8 (0.2-2.1)	0.5 (0.2-1.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.5)
CD3 ⁺ T lymphocytes	2.8 (0.6-5.0)	4.6 (2.3-7.0)	3.6 (2.3-6.5)	3.8 (2.4-6.9)	3.4 (1.6-6.7)	3.5 (1.4-8.0)	2.3 (0.9-4.5)	1.9 (0.7-4.2)	1.5 (0.8-3.5)	1.2 (0.7-2.1)
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ T lymphocytes	1.9 (0.4-3.5)	3.5 (1.7-5.3)	2.5 (1.5-5.0)	2.8 (1.4-5.1)	2.3 (1.0-4.6)	2.2 (0.9-5.5)	1.3 (0.5-2.4)	1.0 (0.3-2.0)	0.8 (0.4-2.1)	0.7 (0.3-1.4)
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ T lymphocytes	1.1 (0.2-1.9)	1.0 (0.4-1.7)	1.0 (0.5-1.6)	1.1 (0.6-2.2)	1.1 (0.4-2.1)	1.2 (0.4-2.3)	0.8 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.2-0.9)
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ T lymphocytes	0.09 (0.03-0.4)	0.3 (0.03-3.4)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.07-0.5)	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.7)	0.2 (0.08-0.4)	0.2 (0.05-0.7)	0.06 (0.02-0.2)	0.09 (0.03-0.2)
CD3 ⁻ /CD16-56 ⁺ NK cells	1.0 (0.1-1.9)	0.5 (0.2-1.4)	0.3 (0.1-1.3)	0.3 (0.1-1.0)	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.1-1.4)	0.4 (0.1-1.0)	0.3 (0.09-0.9)	0.3 (0.07-1.2)	0.3 (0.09-0.6)

Le sottopopolazioni: T totali, CD4, CD8, B, NK

Bassa sensibilità nel confermare un sospetto di immunodeficienza

Bassa potere predittivo negativo di un esame normale

Qui ci vuole l'immunologo

Vanno chiesti gli esami in base al sospetto

Ci si deve riferire a laboratori esperti in grado di collaborare con la clinica

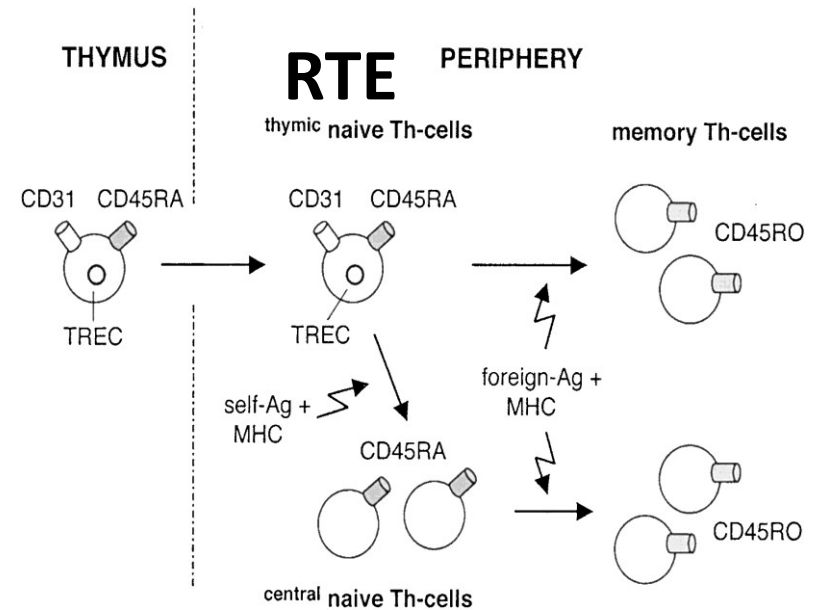
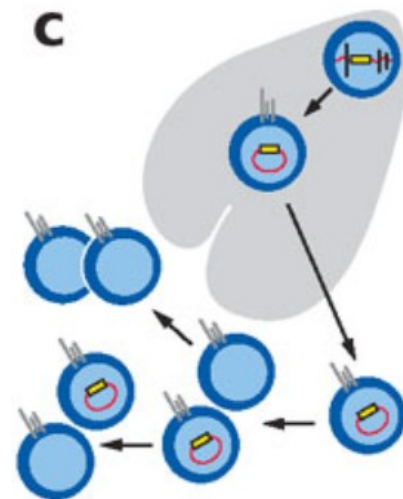
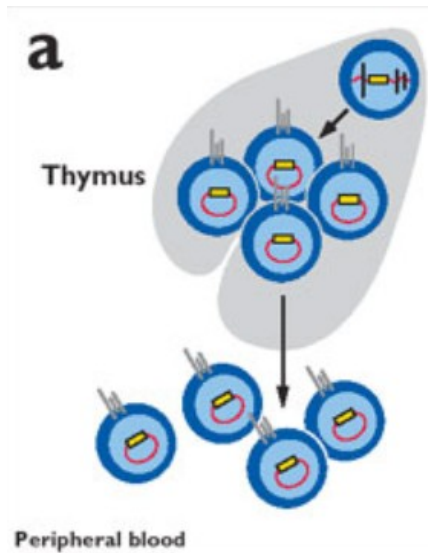
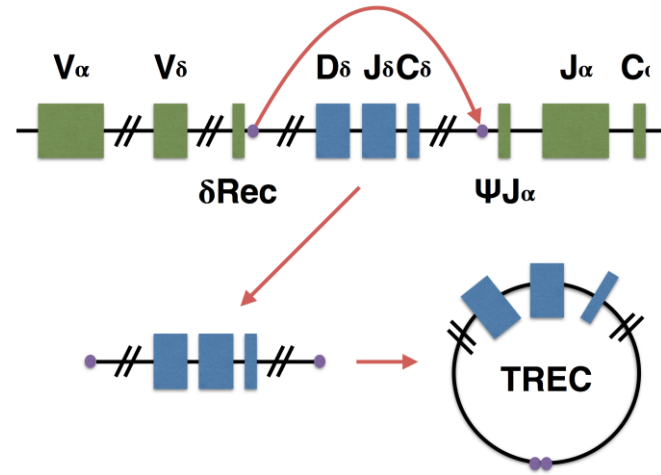
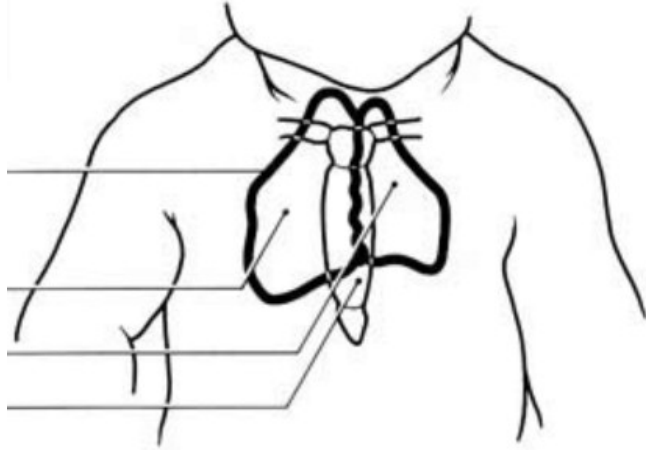
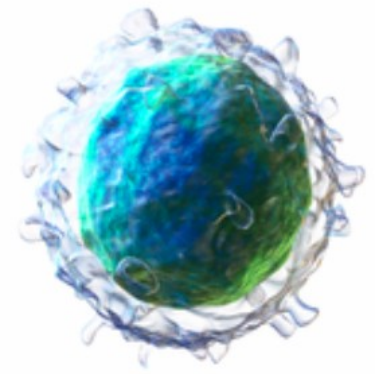
Altri esami specialistici:

- Linfociti T naive / memoria, recenti emigranti timici
- B naive, memoria, commutati memoria
- Test del superossido
- Test di adesione leucocitaria
- Test di espressione di specifiche molecole
- Test di citotossicità
- Etc.

Difetti secondari

- Non solo HIV
- Farmaci
- Autoanticorpi

TREC e RTE



Gli esami genetici

NGS



VUS

**ANALISI DI
LABORATORIO**

**Leucopenia/citopenie
(generative, autoimmuni o infiammatorie)
Ig basse e Ig alte (specialmente IgA)**

**LABORATORIO
IMMUNOLOGIA**

**immunofenotipo
Espressione di antigeni specifici
Test funzionali**



**LABORATORIO
GENETICA**

**Pannelli / Esoma / Genoma
Test di inattivazione dell'X
Bioinformatica e genomica funzionale**

HUB

Danilo Villalta

AS Friuli Occidentale



Luca Quartuccio
Ginevra de Marchi

Marco De Carli

ASU Friuli Centrale



Giacomo Emmi
Maria Letizia Urban

ASU Giuliano - Isontina



CCRMR - FVG

Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare



IRCCS

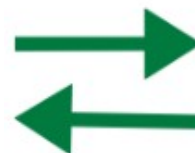
Centro di Riferimento Oncologico



IRCCS Burlo Garofalo

alberto.tommasini@burlo.trieste.it

samuele.naviglio@burlo.trieste.it



Territorio