

DOTT.SSA FRANCESCA CONTI

U.O. Pediatria (Prof. Pession), Centro di Riferimento Regionale Malattie del Sistema Immunitario,
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

**Disordini linfoproliferativi e immunodeficienze primitive: le possibili insidie diagnostiche.
Novità Terapeutiche III**

KEY MESSAGES

SLIDE 2

- Immunodeficienze primitive sono malattie rare di origine genetica, generalmente monogeniche
- Nuova classificazione IUIS vede 10 categorie
- 129 geni: accomunati da prevalente immuno-disregolazione, cioè PIRDs, tra cui figurano le linfoproliferazioni non clonali

SLIDE 3

- Linfoproliferazioni non clonali : cellule policlonali o piccoli foci monoclonali di cellule linfoidi che proliferano in maniera ricorrente o persistente originate da una risposta aberrante del sistema immunitario nel contesto di immunodisregolazione
- Sintomo di allarme di immunodeficienza primitiva
- Molto eterogenee dal punto di vista clinico, genetico ed istopatologico e perciò difficilmente classificabili
- Si associano ad ampio spettro clinico, con predisposizione incrementata a sviluppare patologie maligne del sistema emopoietico, quali il linfoma
- Percorso diagnostico-terapeutico molto poco definito

SLIDE 4

- Classificazione World Health Classification dei linfomi; approccio integrato che consideri l'aspetto istologica, la presenza o meno di virus oncogeni e la valutazione del background immunologico e genetico
- Ogni paziente può presentare una forma specifica di linfoproliferazione a se stante nel contesto delle immunodeficienze primitive

SLIDE 5

- La principale sfida è diagnosticare correttamente la linfoproliferazione non clonale
- Esistono diversi meccanismi che portano alla suscettibilità alla linfoproliferazione
- È fondamentale impostare presa in carico e trattamento il più adeguato possibile cercando di identificare l'immunodeficienza sottostante al fine di poter disporre di eventuali terapie target basate sul meccanismo

SLIDE 6

- Esistono pochi dati in letteratura su caratteristiche istopatologiche delle linfoproliferazioni associate alle immunodeficienze primitive
- Spesso tali caratteristiche sono aspecifiche ma in alcuni casi possono guidare il sospetto diagnostico verso forme di immunodeficienze primitive

DOTT.SSA FRANCESCA CONTI

U.O. Pediatria (Prof. Pession), Centro di Riferimento Regionale Malattie del Sistema Immunitario,
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

**Disordini linfoproliferativi e immunodeficienze primitive: le possibili insidie diagnostiche.
Novità Terapeutiche III**

KEY MESSAGES

SLIDE 7-8-9

- Vari esempi da Case reports presentazione istopatologica di alcune immunodeficienze primitive
- APDS- immunodeficienza primitiva di recente scoperta da mutazioni in geni coinvolti nel pathway PI3K-Akt-mTOR

SLIDE 10

- APDS linfonodo: Si riscontrano alterazioni architetturali a livello della struttura linfonodale e una completa aberrazione struttura del centro germinativo e più in generale dell'architettura linfonodale
- La linfoproliferazione, uno dei fenotipi più manifesti in APDS
- Difficoltà nel definire e classificare la linfoproliferazione dal punto di vista istologico per l'anatomopatologo, ostacolo per il medico clinico per impostare un eventuale trattamento

SLIDE 11

- La sindrome APDS (sindrome da attivazione PI3K-delta) è un'immunodeficienza primitiva, che può essere a trasmissione autosomica dominante (AD), dovuta ad una mutazione che si esprime come gain-of-function ovvero iperattività di PI3KCD, nella APDS di tipo 1, oppure a trasmissione autosomica recessiva loss-of-function con conseguente perdita di funzione del suo regolatore PIK3R1, nella APDS2 di tipo 2. Sono state descritte alcune forme AD anche nelle APDS2.
- Linfoproliferazione è uno dei fenotipi più importanti, di esordio generalmente in età pediatrica
- Rischio aumentato di sviluppare linfomi di tipo B

SLIDE 12

- Dall'European Clinical Trials Database
- Terapie targeted della pathway PI3K-AKT-mTOR per cui sono stati condotti trial clinici

SLIDE 13

- Casistica di Bologna, ragazza di 31 anni, dall'età di 20 seguita linfoma di Hodgkin
- Con PET mostravano captazioni patologiche in sedi atipiche per linfoma di Hodgkin
- Sviluppa LUPUS e relative terapie immunosoppressive con parziale controllo
- Sospetta PIRD, viene fatto work up immunologico ed emerge mutazione su PIK3R1, con diagnosi APDS2
- Un anno dopo con trattamento con sirolimus (target sul pathway mTOR) la PET si è negativizzata completamente
- Tipico esempio nell'adulto ma a volte anche in età pediatrica: scarsa conoscenza delle immunodeficienze primitive nelle discipline extra-immunologiche, le manifestazioni non prettamente infettive e atipiche possono essere misdiagnosticate e portare ad un grave ritardo della diagnosi e ritardata e corretta presa in carico

DOTT.SSA FRANCESCA CONTI

U.O. Pediatria (Prof. Pession), Centro di Riferimento Regionale Malattie del Sistema Immunitario,
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

**Disordini linfoproliferativi e immunodeficienze primitive: le possibili insidie diagnostiche.
Novità Terapeutiche III**

KEY MESSAGES

SLIDE 14

- Cosa occorre fare (escluse le cause infettive ed oncologiche)?
 - ◊ Integrare la caratterizzazione clinica, immunologica e funzionale con quella istopatologica al fine di postulare un'ipotesi diagnostica il più precisa possibile e scegliere in base ad essa il test genetico più adeguato (sanger sequencing, pannelli targeted NGS, WES o WGS) con lo scopo di ridurre i tempi di analisi e giungere più rapidamente ad una diagnosi molecolare
 - ◊ Il flusso è dunque workup immunologico, integrazione analisi genetica con ipotesi clinico immunologico
- La valutazione genetica può portare ad una "terapia informata", come le Target therapies o in casi selezionati, soprattutto in età pediatrica, sono pazienti candidabili al trapianto di cellule staminali emopoietiche

SLIDE 15

- I quadri linfoproliferativi associati alle IDP possono essere molto eterogenei ed in alcuni casi con caratteristiche peculiari: diagnosi e gestione è challenging
- Il tipo e frequenza delle linfoproliferazioni nel contesto delle IDP può dipendere dal background genetico (generalmente cause monogeniche) E' necessario un approccio diagnostico che integri e correli i dati istologici con la presenza di virus oncogeni e con l'eventuale identificazioni di pathways alterate (background genetico)
- La storia clinica, la caratterizzazione immunologica e istologica sono fondamentali per stabilire una diagnosi tempestiva
- LPD nel contesto di IEI possono trarre vantaggio da terapie "mirate" basate sul meccanismo;
- Urgente medical need di individuare specifici percorsi di strategie diagnostiche e di trattamento per prevenire un ritardo nella diagnosi e nella gestione terapeutica