



Allegato 2

Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: **IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE (SCID) - RCG160**

Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi: www.malattiarare.toscana.it

Il presente PDTA vale solo per la malattia afferente sopra citata.

1. Definizione

Le immunodeficienze combinate gravi (SCID) rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini ereditari caratterizzati da gravi alterazioni nel funzionamento del sistema immunitario.

In particolare, tali anomalie sono riconducibili all'assenza dei linfociti T, variabilmente associata alla assenza di linfociti B e/o NK.

Ne deriva pertanto, un coinvolgimento sia della branca umorale che di quella cellulare, rappresentando in tal modo la forma più severa tra tutte le immunodeficienze primitive (IDP); si associa infatti ad elevata mortalità nei primi anni di vita se riconosciuta tardivamente e in assenza di trattamenti adeguati e tempestivi.

Sebbene la maggior parte dei bambini affetti appaia sana alla nascita, è comunque predisposta a sviluppare gravi infezioni batteriche, virali e fungine. Le uniche strategie terapeutiche attualmente possibili sono il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e la terapia genica, disponibile al momento per alcune forme. Solo per il difetto di adenosina-deaminasi è disponibile anche la terapia enzimatica sostitutiva.

La classificazione tradizionale delle SCID si basa essenzialmente sull'immunofenotipo che consente di raggruppare i pazienti nei gruppi T-B-NK+, T-B+NK-, T-B+NK+; T-B-NK-; nell'ambito di ciascun gruppo, le tecniche di biologia molecolare hanno consentito di identificare difetti genetici differenti.

Vanno incluse tra le SCID forme di immunodeficienza grave non associate agli immunofenotipi classici sopra elencati e/o ad alterazioni genetiche note, per le quali si applica la stessa strategia diagnostico-terapeutica.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Tipicamente la popolazione cui rivolgersi è una popolazione pediatrica, ed in particolar modo di bambini entro i primi mesi di vita, anche se rare forme ad esordio più tardivo possono manifestarsi in età prescolare o scolare.

Clinicamente la maggior parte dei bambini presenta le prime manifestazioni entro i 6-9 mesi di vita. La clinica può essere rappresentata da infezioni gravi quali:

- broncopneumoniti resistenti ai trattamenti convenzionali, con compromissione della funzionalità respiratoria e possibile necessità di ricovero in terapia intensiva;
- sepsi;
- meningite e/o encefalite.

Tali quadri possono essere causati dai comuni patogeni o più spesso da patogeni opportunisti (*Candida albicans*, *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii*, CMV, EBV, HSV, adenovirus) e germi intracellulari (*Salmonella typhi*, *Listeria*, *Toxoplasma*). Si può verificare micobatteriosi disseminata anche dopo vaccinazione con BCG (nei Paesi dove tale vaccinazione viene effettuata nei primi giorni di vita), candidosi orale persistente o sistemica.

È comune inoltre diarrea persistente/ricorrente, refrattaria al trattamento, associata o meno ad atrofia dei villi intestinali, responsabile di malassorbimento.

Talvolta è presente eczema importante che può essere l'espressione di un engraftment materno o di sindrome di Omenn. Eczemi di entità moderata sono comunque sempre possibili, in tutte le forme con difetto di linfociti T.



Accanto a questi segni comuni di presentazione possibile riscontrare più raramente:

- onfalite, nei casi associati ad agranulocitosi, in particolare nei pazienti affetti da disgenesia reticolare;
- disordini linfoproliferativi Hodgkin-like o linfoistiocitosi emofagocitica (rara);
- eritrodermia grave associata a epatosplenomegalia e linfoadenomegalia;
- alopecia totale congenita e distrofia ungueale;
- lesioni granulomatose;
- citopenia autoimmune resistente ai trattamenti.

In sostanza tutti i bambini che nei primi anni di vita sviluppino infezioni più gravi o persistenti della norma o quadri clinici che ricordino autoimmunità devono sempre essere presi in considerazione per SCID.

Non è raro riscontrare una storia familiare positiva per decessi precoci, talora da causa inspiegata. È da indagare la consanguineità dei genitori.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

La diagnosi è confermata qualora siano presenti elementi clinici e dati laboratoristici.

ELEMENTI CLINICI

Almeno una delle seguenti manifestazioni cliniche ad esordio nel I anno di vita:

- infezione invasiva batterica, virale o da fungo/germe opportunistica;
- diarrea persistente e scarso accrescimento;
- membro della famiglia affetto da.

DATI LABORATORISTICI SCID

Esclusione di infezione da HIV e almeno 2 dei 4 seguenti criteri:

- linfociti T CD3 o CD4 o CD8 bassi o assenti;
- linfociti T CD4 e/o CD8 naive ridotti;
- aumento dei linfociti T gammadelta;
- ridotta o assente proliferazione allo stimolo mitogenico o alla stimolazione del TCR.

SCID tipica

Assenza o riduzione severa dei linfociti T ($CD3+ < 300$ cell/mm³) e risposta proliferativa alla PHA assente o particolarmente ridotta (<10% dei limiti inferiori della norma) o presenza di engraftment materno.

Leaky SCID

Riduzione dei linfociti CD3+:

- Bambini <2 anni: <1000 CD3+/mm³;
- Bambini di età compresa tra i 2 e i 4 anni: <800 CD3+/mm³;
- Bambini di età >4 anni: < 600 CD3+/mm³ Risposta proliferativa alla PHA <30% del controllo.

Quadri clinici particolari: Sindrome di Omenn

- Rash cutaneo generalizzato
- Assenza di engraftment materno
- Linfociti T CD3+ >300 cell/mm³
- Assente o ridotta ($\leq 30\%$ della norma) risposta proliferativa ad antigeni cui il paziente è stato esposto



Se non è possibile valutare la risposta proliferativa allo stimolo antigenico occorre che siano soddisfatti almeno 4 dei criteri seguenti e almeno 1 tra quelli indicati dal simbolo*:

- * linfociti T oligoclonali misurato mediante CDR3 o citofluorimetria
- * 80% di CD3+ oppure dei CD4+ sono CD45RO+
- * Risposta proliferativa alla PHA <30% della norma
- * Mutazione di un gene responsabile di fenotipo SCID
- Epatomegalia
- Splenomegalia
- Linfadenopatia
- Aumento delle IgE sieriche
- Aumento della conta assoluta degli eosinofili

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Sulla base del meccanismo patogenetico, le SCID si possono classificare in diversi sottogruppi, ad ognuno dei quali sottende una mutazione genetica specifica.

Difetto di sopravvivenza dei precursori ematopoietici

La disgenesia reticolare (DR) è una rara condizione a trasmissione autosomica recessiva (AR), dovuta a mutazioni del gene adenilatochinasi 2 (AK2), che comporta l'arresto precoce del differenziamento della linea mieloide e linfoide associata a SCID da arresto di differenziamento della linea linfoide.

SCID dovute ad accumulo di metaboliti tossici

Il deficit dell'enzima Adenosina Deaminasi (ADA), trasmesso con modalità AR, è dovuto a mutazione del gene ADA che codifica per una proteina espressa in maniera ubiquitaria coinvolta nelle reazioni di deaminazione irreversibile dell'adenosina e della deossadenosina in inosina e deossinosina, rispettivamente. Tale forma è caratterizzata da una deplezione grave sia dei linfociti T che dei linfociti B e NK (T-B-NK-).

Il deficit di Purina Nucleoside Fosforilasi (PNP), altro enzima coinvolto nel metabolismo delle purine, è trasmesso con modalità AR ed è responsabile di un raro disordine che spiega circa il 4% di tutte le forme di SCID. Anch'esso comporta una severa deplezione sia dei linfociti T che dei linfociti B e NK. Il gene PNP codifica per una proteina che catalizza la fosforolisi dell'inosina e deossinosina in ipoxantina e la fosforolisi della guanosina e deossiguanosina in guanina.

SCID da anomalie del signaling di citochine

Alterazioni dei recettori per le citochine o delle molecole che ne permettono il funzionamento sono altri meccanismi implicati nella patogenesi delle SCID.

A tale gruppo appartengono le SCID causate da:

- difetti della catena gamma comune (γ_c): ereditarietà X-linked. Il gene codifica per una proteina condivisa tra più recettori per citochine (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) responsabili del differenziamento e la funzione dei linfociti; ue alterazioni risultano nello stesso fenotipo dovuto a mutazioni della γ_c , classificato nell'ambito delle forme T-B+NK- di SCID.
- difetti di Janus kinase 3 (JAK3), tirosina-chinasi, preferenzialmente espressa nelle cellule linfoidi e mieloidi coinvolta nella trasduzione al nucleo del segnale indotto da γ_c . La trasmissione è X-linked e il fenotipo è T-B+NK-
- difetti della catena α del recettore per IL-7 (IL-7R α): rappresenta il 10% di tutte le SCID e il fenotipo è T-B+NK+.

Queste rappresentano circa il 67–74% di tutti i casi di SCID diagnosticati.

SCID da anomalie di ricombinazione dei geni del TCR

In questo gruppo rientrano forme di SCID classica con fenotipo T-B-NK+. Le mutazioni genetiche riguardano:



- RAG1 e RAG2: tali geni codificano per proteine attive nei linfociti immaturi regolando la ricombinazione delle catene del TCR. Le mutazioni che comportano assenza di attività enzimatica residua determinano un fenotipo SCID. Altre mutazioni sono state associate a forme atipiche con variabile età di esordio, sindrome di Omenn e autoimmunità.

Altri geni che regolano il processo di ricombinazione genica e che, se mutati, possono causare SCID, sono Artemis, attivato da Dna-Pk (proteine chinasi DNA dipendenti), Cernunnos, DNA ligasi IV (LIG4); tali geni svolgono un ruolo chiave nella riparazione delle rotture del DNA.

SCID associate a radiosensibilità (RS-SCID)

Coerentemente con la funzione di preservare la stabilità genomica in cellule esposte al danno da radiazioni, difetti di tale sistema presentano fenotipi SCID/CID associati a radiosensibilità (RS-SCID). Queste forme sono caratterizzate da alterazioni delle molecole responsabili della trasmissione del segnale a valle del TCR. Tali disordini sono molto rari e a trasmissione AR.

SCID da anomalie timiche:

- NUDE/SCID

Il quadro è a trasmissione AR per mutazioni del gene FOXP1 e caratterizzato da disgenesia congenita del timo, alopecia congenita, estesa a ciglia e sopracciglia, distrofia ungueale e grave immunodeficit (T-B+NK+). Il fenotipo immunologico è caratterizzato da riduzione delle cellule CD3+, CD4+, CD8+ e dall'assenza di cellule CD4+CD45RA+ (T naive).

La SCID è legata ad anomalie dello stroma timico per assenza/difetto di funzione di un fattore di trascrizione è coinvolto nei processi di differenziamento terminale delle cellule epiteliali del timo e della cute.

- DiGeorge-SCID-like

Sottogruppo raro di Sindrome di Di George (DGS) con fenotipo particolarmente grave (Di George completo) (1% dei casi). È un difetto T dovuto ad anomalie intrinseche del timo con fenotipo T- B+NK+.

Il gruppo Di George-SCID-like include pazienti con fenotipo della Sindrome di Di George completo, nei quali però le indagini citogenetiche (FISH/Array CGH) abbiano escluso la presenza di microdelezione del cromosoma 22.

Sindrome di Omenn

È un quadro clinico caratteristico a comune tra diverse forme di SCID. Accanto alle altre manifestazioni cliniche delle SCID, sono presenti linfadenopatia, epatosplenomegalia associati a alopecia, eritrodermia essudativa, e aumentato rischio di sepsi da *Stafilococcus aureus*. Il coinvolgimento cutaneo iniziale è caratterizzato da pachidermia con successiva progressione verso la desquamazione, responsabile dell'insorgenza della protido-dispersione, spesso già presente a causa della diarrea severa. I pazienti possono presentare aumento delle cellule Th2 oligoclonali, non funzionali (CD45RO+DR+CD30+). In alcuni casi, vi possono essere mutazioni ipomorfiche dei geni RAG, o vi può essere un engraftment materno – fetale.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Per la migliorata prospettiva di sopravvivenza correlata ai progressi diagnostici e terapeutici, si è assistito all'insorgenza di complicanze sistemiche non immunologiche, che sono in particolare state descritte nei pazienti affetti da ADA-SCID e comprendono:

- Sindrome metabolica

È descritta in tali pazienti in quanto l'enzima ADA è coinvolto nel metabolismo epatico sia glucidico che lipidico e nella regolazione della pressione arteriosa; tuttavia non sono ancora stati effettuati studi in merito all'incidenza effettiva della sindrome metabolica in questi pazienti.

- Patologie autoimmuni

Sono descritti alcuni casi di tiroidite autoimmune.



- Criptorchidismo, fimosi

- Alterazioni dello sviluppo puberale

È una possibile conseguenza del trattamento chemioterapico necessario per il trapianto

- Alterazioni scheletriche

Possono essere presenti displasia condro-ossea, soprattutto nei pazienti con ADA-SCID ed altre alterazioni scheletriche (sindrome NEMO)

- Funzionalità renale

Sono descritte alterazioni della funzionalità renale, ad esempio Sindrome emolitica uremica (SEU) atipica nei pazienti ADA-SCID.

- Interessamento dell'apparato respiratorio

L'espressione clinica può essere estremamente variabile e caratterizzata da:

- polmonite chimica da accumulo polmonare di metaboliti tossici (ADA-SCID) che si risolve con la terapia enzimatica sostitutiva;
- pneumopatia interstiziale;
- malattie ostruttive bronchiali (asma/BPCO);
- manifestazioni respiratorie da atopia.

- Disturbi gastrointestinali

Infezioni, autoimmunità gastrointestinale o danni permanenti alla struttura dell'organo fanno parte del quadro clinico della SCID o possono rappresentare una complicanza del trapianto di midollo o cellule staminali.

- Sordità

È possibile lo sviluppo di sordità neurosensoriale, soprattutto nei pazienti ADA-SCID post-trapianto.

- Disturbi neurologici, psicologici e psichiatrici

Sono descritti sporadici quadri neurologici (epilessia, ipotonia, nistagmo, ritardo neuromotorio) o specifiche anomalie comportamentali (iperattività, deficit di attenzione, aggressività) o del QI. Sono descritte infine anomalie riscontrate alla RMN encefalo (ventricolomegalia, calcificazioni). Non si deve sottovalutare il fatto, poi, che i bambini con SCID vanno incontro, durante i primi mesi/anni di vita a numerose ospedalizzazioni con ridotta stimolazione ambientale/familiare, a ripetute procedure, ad impossibilità di inserimento in comunità infantili.

- Altre complicanze

È descritta maggior incidenza di tumori, come linfomi B e dermatofibrosarcomi cutanei.

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Tutti i pazienti affetti da SCID dal momento della diagnosi intraprendono profilassi antibatterica, antivirale ed antifungina. Viene intrapresa anche una terapia sostitutiva con immunoglobuline, per via endovenosa (IVIG) o sottocutanea (SCIG) in base all'entità del difetto ed alle condizioni cliniche del singolo paziente. Nel caso di ADA-SCID, oltre alle terapie sopra citate viene da subito intrapresa la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con enzima ricombinante di origine bovina PEG-ADA. Tutte queste terapie sono proseguite fino alla eventuale risoluzione definitiva dell'immunodeficit con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o terapia genica.



Nella fase post HSCT, in caso di Graft Versus Host Disease (GVHD), può essere necessaria terapia medica immunosoppressiva, diversa per tipo e durata a seconda del singolo caso.

In caso di complicanze infettive acute, oltre a tali terapie salvavita, vengono intraprese terapie antimicrobiche per via sistemica mirate al singolo quadro clinico associata a terapia di supporto specifica.

In base alla gravità della condizione clinica, possono rendersi necessarie nel decorso trasfusioni di emoderivati: tali prodotti devono essere necessariamente lavati e irradiati. In caso di importante coinvolgimento intestinale da malattia o da infezione, infezione sistemica grave, complicanza post- trapianto o terapia genica, può rendersi necessaria terapia enterale o parenterale.

La gestione delle manifestazioni extra-immunologiche prevede un iter terapeutico specifico per le singole patologie.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Trimetoprim-sulfometossazolo	5 mg/kg/die di Trimetoprim in 2 dosi giornaliere, 3 volte la settimana	Al momento della diagnosi	Ricostituzione immunologica
Fluconazolo	6 mg/kg/die in dose unica	Al momento della diagnosi	Ricostituzione immunologica
Acyclovir	30 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere	Al momento della diagnosi	Ricostituzione immunologica
Immunoglobuline	30 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere	Al momento della diagnosi	Ricostituzione immunologica
PEG-ADA	20 u/Kg/settimana im	Al momento della diagnosi di ADA-SCID	Ricostituzione immunologica

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

La terapia risolutiva è rappresentata dal HSCT e dalla terapia genica. La scelta dipende dalla disponibilità sia di un donatore adeguato per HSCT che della terapia genica oltre che dalle condizioni cliniche del singolo paziente.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche viene operato presso il centro di Oncologia ed Ematologia pediatrica dell'AOU Meyer.

Per la terapia genica il paziente viene avviato presso i centri in Italia o all'estero dove tale terapia viene attuata.

INTERVENTI CHIRURGICI

PREMESSA/INTRODUZIONE

Durante il decorso della malattia si possono rendere necessari interventi chirurgici per trattare eventuali complicanze extra-immunologiche. In caso di sviluppo ad esempio di neoformazioni, può rendersi necessaria l'asportazione chirurgica.

Il chirurgo può essere coinvolto inoltre nel trattamento di eventuali complicanze infettive o non infettive gravi, come ad esempio a carico di intestino o polmone, cute o linfonodi.

Tipo di intervento	Indicazioni
asportazione massa tumorale	sviluppo di neoplasia
Drenaggio ascesso	mancata risoluzione di processo infettivo con sola terapia medica

PIANO RIABILITATIVO



PREMESSA/INTRODUZIONE

I pazienti affetti da SCID sono suscettibili di infezioni a carico delle vie respiratorie, di tipo batterico, virale o fungino. Per prevenire le complicanze infettive delle vie aeree e la possibile comparsa di esiti permanenti a carico delle stesse come bronchiectasie, si rende spesso necessario fin dalla diagnosi un programma di fisioterapia respiratoria, che viene modulato sulle esigenze cliniche del paziente e modificato nel tempo in base al quadro clinico e all'età del paziente. Il bambino viene quindi preso in carico dal Servizio di Fisioterapia Respiratoria che imposta programma mirato e fornisce il materiale necessario. Il paziente viene poi rivalutato periodicamente dai fisioterapisti per monitorare l'andamento ed operare eventuali modifiche o integrazioni al piano di trattamento impostato.

Inoltre, sia la malattia stessa che i lunghi periodi di ospedalizzazione che essa può comportare, possono compromettere un adeguato sviluppo psicomotorio del bambino. Pertanto in questi casi viene impostato un programma mirato di supporto psicomotorio da parte degli operatori dedicati dell'ospedale.

Tipo intervento	Indicazioni
Programma di fisioterapia respiratoria	Prevenzione infezioni respiratorie ricorrenti
Programma di fisioterapia motoria	Immobilizzazione prolungata, processi infiammatori/infettivi a carico di apparato muscolo-scheletrico

5. Aspetti assistenziali

5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

Una transizione efficace comprende un passaggio di competenze e responsabilità dal team di cure pediatriche al team di cure per l'adulto. Tale passaggio può avere un notevole impatto sia sul paziente che sulla famiglia viste le differenze tra la gestione pediatrica e quella dell'adulto. La transizione quindi è un percorso delicato, una sorta di adozione graduale, che deve avvenire in modo progressivo, condiviso sia con il paziente che con la sua famiglia e soprattutto programmato, preparato per tempo, codificato, guidato e coordinato. Occorre costruire percorsi di transizione efficienti e praticabili per ciascuna malattia e quindi anche per la SdT, tenendo conto anche delle esigenze particolari espresse dagli adolescenti. Avere a che fare con adolescenti affetti da malattie rare comporta, quindi, il dover tenere conto di diversi elementi: la complessa natura dell'adolescenza e la dimensione soggettiva dei cambiamenti adolescenziali, la necessità di far sì che l'adolescente non venga trattato come un 'grande bambino' o come un 'piccolo adulto', l'opportunità di dotarsi di un sistema di protezione assistenziale in grado di prevedere l'integrazione di aspetti medici e psico-educativi. Molti di questi pazienti ricevono una diagnosi in epoca neonatale o nell'infanzia e, una volta iniziato il trattamento, ottengono un miglioramento e nella maggior parte dei casi riescono a condurre un'esistenza normale. Arrivati all'adolescenza è possibile una sottovalutazione del problema, talora con una compliance terapeutica non adeguata con i rischi connessi. Posto quindi che gli adolescenti presentano esigenze specifiche anche per ciò che attiene l'accesso e la fruizione dei servizi sanitari, esigenze che differiscono sia da quelle dei bambini sia da quelle degli adulti, occorre tenerne adeguato conto, anche al fine di evitare che si sviluppino modelli di comportamento distorti sia negli stili di vita sia nelle modalità di accesso ai servizi. Risulta evidente l'importanza della progettazione dei percorsi di transizione per il passaggio del paziente adolescente dalla pediatria alla medicina dell'adulto, con il conseguente passaggio di presa in cura dal team di cure pediatriche al team di cure per l'adulto. Le finalità sono quelle di assicurare un modello di transitional care per adolescenti e giovani adulte con SdT in grado di:

- facilitare la continuità di cura riconciliando la modalità di gestione clinica del pediatra con quelle del medico dell'adulto;
- migliorare la qualità della vita dell'adolescente affetto e dei suoi familiari, favorendo anche l'autonomizzazione e la presa di coscienza e la maggior aderenza alle terapie, con l'intento di formare "pazienti esperti", aumentare le conoscenze relative alla storia naturale delle malattie rare, sulla base di evidenze specifiche ricavate dal follow-up longitudinale che avrà un impatto sulla tempestività della diagnosi, sullo sviluppo di competenze età-specifiche e sul miglioramento degli approcci terapeutici;



- coinvolgere e valorizzare le associazioni di pazienti.

5.2 Ulteriori aspetti assistenziali: percorso genere specifico (medicina di genere), supporto psicologico, cure palliative, etc.

Vedere il paragrafo 7.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

Il tipo di indagini proposte al paziente varia in base al momento della diagnosi, al grado di coinvolgimento d'organo della malattia e quindi alla compromissione dello stato clinico e al tipo di terapia con le possibili conseguenze.

Esame/procedura
<u>Alla diagnosi</u> <ul style="list-style-type: none">● Esami di routine: emocromo, PCR, glicemia, creatinina, azotemia, ALT, AST, proteine totali, protidogramma, elettroliti sierici, esame urine.● Esami immunologici: dosaggio immunoglobuline sieriche, sottoclassi IgG, sottopopolazioni linfocitarie, TREC, KREC, CD31, clonogramma T, test di proliferazione linfocitaria (CFSE)● Indagini infettivologiche: PCR HIV, HBV, HCV, EBV, CMV● Esami genetici: ricerca mutazioni geni coinvolte nelle SCID● Ecografia addome
<u>Ogni 3 mesi</u> Esami di routine: emocromo, PCR, glicemia, creatinina, azotemia, ALT, AST, proteine totali, protidogramma, dosaggio immunoglobuline, esame urine.
<u>Ogni 6 mesi</u> <u>Sottopopolazioni linfocitarie</u>
<u>1 volta l'anno</u> Indagini infettivologiche: PCR HIV, HBV, HCV, EBV, CMV
<u>Prima di HSCT/terapia genica</u> <ul style="list-style-type: none">● Rx torace/TC torace● TC/RM encefalo● Indagini infettivologiche: PCR HIV, HBV, HCV, EBV, CMV
<u>Dopo HSCT</u> Esami citati sopra di regolare follow-up + una volta l'anno chimerismo su sangue periferico

Nei pazienti affetti da ADA-SCID, oltre al follow-up sopracitato:

<u>Alla diagnosi</u> <ul style="list-style-type: none">● Esame audiometrico● Impedenziometria● Potenziali evocati acustici● Valutazione neuropsicologica
<u>Prima dell'inizio della terapia enzimatica sostitutiva</u> Rx torace
<u>Ogni 3 mesi</u> <ul style="list-style-type: none">● misurazione pressione arteriosa



- verifica dello stadio puberale
- GGT, bilirubina totale e diretta, fosfatasi alcalina, acido urico
- fT4, TSH

1 volta l'anno

- metaboliti ADA su sangue e urine
- glicemia a digiuno
- insulina a digiuno
- HbA1c
- microalbuminuria
- calcemia totale, calcio ionizzato, fosforemia, PTH, 25(OH)D
- ecografia addome
- ecografia tiroide
- spirometria

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Le eventuali indagini ematiche e/o strumentali da eseguire dipendono dalle condizioni cliniche del singolo paziente e dalle eventuali manifestazioni o complicanze immunologiche o extra-immunologiche che si presentano nel follow-up.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

I diversi specialisti vengono coinvolti nelle diverse fasi di malattia e in base alle esigenze cliniche del singolo caso.

Visita specialistica	Indicazioni
Infettivologo pediatra	In caso di necessità di supporto nella gestione terapeutica di complicanza infettiva
Pneumologo pediatra	In caso di gestione di complicanze respiratorie
Fisioterapista respiratorio pediatra	In caso di necessità di impostare programma di fisioterapia respiratoria
Fisioterapista motorio pediatra	In caso di necessità di impostare programma di fisioterapia motoria
Gastroenterologo pediatra	In caso di complicanze infettive a carico dell'apparato gastrointestinale, di GVHD con coinvolgimento intestinale, di supporto nutrizionale
Dietista pediatrica	In caso di necessità di supporto nutrizionale in particolari fasi di malattia
Radiologo	Discussione di quadri di difficile interpretazione
Endocrinologo pediatra	In caso di grave compromissione della crescita, di ripercussioni della malattia o delle terapie sull'asse ormonale
Otorinolaringoiatra-audiologo	In caso di complicanze ORL infettive-in caso di complicanze audiologiche da infezioni/esito di malattia
Specialista centro trapianti midollo osseo	Condivisione scelta terapeutica e gestione del trapianto di cellule staminali ematopoietiche



Psicologica	Supporto del paziente e della famiglia nelle fasi di diagnosi e percorso terapeutico e di follow-up
Farmacista	Eventuale preparazione e dispensazione farmaci; coordinamento con farmacie del territorio per gestione terapie domiciliari
Neurologo/neuropsichiatra infantile	In caso di manifestazioni neurologiche legate alla malattia di base o alle sue complicanze
Cardiologo	In caso di effetti cardiovascolari di complicanze legate alla malattia di base o dovuti a farmaci utilizzati

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Il medico immunologo ai controlli previsti dal follow-up per ogni paziente stabilisce le diverse necessità cliniche e coordina le valutazioni da parte di tutti gli specialisti coinvolti in base alle patologie associate o alle complicanze.

I vari specialisti possono inoltre essere coinvolti in diversa misura in caso di complicanze extra- immunologiche della SCID. Si deve poi considerare che ogni anno si moltiplicano i casi di individuazione di nuovi geni associati a SCID. Molti di questi individuano SCID sindromiche, in cui il difetto prevalente, immunitario, si associa ad altre alterazioni di tutti gli organi ed apparati sopra elencati. Inoltre, molti casi di SCID diagnosticati ogni anno sono dovuti a difetti genetici tuttora ignoti ed associati quindi a possibili associazioni nosologiche e complicanze ad oggi ignote.

SVILUPPO DI DATASET MINIMO

Dati anamnestici e di base
- Anamnesi familiare: origine dei genitori, consanguineità dei genitori, familiarità per immunodeficit, storia di morti precoci o aborti frequenti in famiglia - Anamnesi fisiologica: eventuali aborti, decorso della gravidanza, eventuali complicanze al parto; crescita staturponderale e sviluppo psicomotorio - Anamnesi vaccinale ed eventuali complicanze da vaccini - Anamnesi patologica: storia di infezioni frequenti o gravi sede di infezione, periodicità, necessità di terapie prolungate/ospedalizzazione, complicanze
Dati legati al singolo controllo clinico
-episodi infettivi e relative caratteristiche -manifestazioni cutanee -crescita -alimentazione -alvo -parametri ausometrici

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO



Indicatori di processo:

Percentuale di pazienti in cui sono state svolte le seguenti attività rintracciabili nella documentazione sanitaria:

- informazione al paziente e alla famiglia sulla patologia e sull'importanza terapia prescritta;
- esecuzione di esame obiettivo completo ad ogni visita;
- valutazione di anamnesi infettivologica ad ogni visita;
- riconciliazione terapeutica ad ogni visita.

Indicatori di esito:

- numero di ospedalizzazioni;
- mortalità intra/extra ospedaliera;
- comparsa complicanze legate alla malattia o a terapie somministrate;
- qualità di vita;
- soddisfazione dell'utente;
- utilizzo risorse sanitarie;
- costi diretti e indiretti.

7. Ulteriori informazioni

Centro di Riferimento Regionale per Immunodeficienze Primitive, Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, AOU Meyer, Firenze

<https://www.meyer.it/cura-e-assistenza/attivita-sanitarie/745-immunologia>

la struttura di Immunologia Pediatrica AOU Meyer è responsabile della Sotto-Rete Clinica "Immunodeficienze Pediatriche" della Rete Regionale Malattie Rare della Toscana (DGR 121/2021).

Il Centro di Immunologia Pediatrica è l'unico centro in Italia che effettua screening neonatale per le SCID. Il sistema di screening neonatale per SCID è articolato come segue:

a) Laboratorio di screening neonatale

Il Laboratorio di Immunologia – Settore Screening Neonatale effettua il test di I livello per lo screening delle immunodeficienze congenite, con il metodo TREC (T cell receptor excision circles), e garantisce la ripetizione della stessa analisi sul medesimo spot ematico ogni qualvolta sia necessario. In caso di neonati positivi allo screening per SCID il Laboratorio di Immunologia – Settore Screening Neonatale contatta il Centro clinico che provvede al richiamo del bambino risultato positivo e alla raccolta dei campioni biologici da inviare al laboratorio per i test di conferma (vedi punto b).

Il Laboratorio effettua il test per SCID per tutti i nati, senza la necessità di raccolta di consenso informato, utilizzando i medesimi spot pervenuti per lo Screening Neonatale per le altre patologie previste dalla legge dello stato.

b) Laboratorio per i test di conferma diagnostica

Il laboratorio deputato all'esecuzione dei test di conferma diagnostica è il Laboratorio di Immunologia - Settore Citofluorimetria, della AOU Meyer. In caso di risultato positivo o dubbio allo screening il Laboratorio di Immunologia – Settore Citofluorimetria analizza i campioni biologici del neonato. Tale Laboratorio garantisce l'effettuazione dei test di conferma diagnostica in condizione di priorità, assicurando la comunicazione tempestiva dei risultati al Centro clinico che ha preso in carico il neonato positivo in modo che possa prontamente essere iniziata la terapia.

In caso di conferma di difetto immunologico il laboratorio di Immunologia –Settore Genetica delle Immunodeficienze Congenite effettua analisi genetiche su campioni del bambino e dei familiari (Analisi DNA) mediante sequenziamento. Tale esame non viene eseguito in urgenza in quanto non determinante per l'inizio della terapia. In assenza di mutazioni note nei geni analizzati, il laboratorio si fa carico dell'esecuzione di test genetici allargati (NGS, esoma). Il



Laboratorio incaricato dell'esecuzione di analisi genetico-molecolari per la conferma diagnostica è identificato nel Laboratorio di Immunologia – Settore Genetica delle Immunodeficienze Congenite della AOU Meyer.

c) Centro clinico.

Il Centro clinico per le Immunodeficienze severe combinate (SCID) oggetto di screening è identificato presso la SOC Clinica Pediatrica II – Immunologia.

Il Centro Clinico garantisce l'interpretazione dei risultati positivi dello screening neonatale, il richiamo del neonato positivo allo screening e la presa in carico del neonato con programmazione e gestione dell'iter diagnostico di conferma avvalendosi del Laboratorio di cui alla lettera b). Il Centro clinico è deputato alla presa in carico e al trattamento dei neonati riconosciuti affetti da SCID.

ULTERIORI INFORMAZIONI

Il Centro offre supporto psicologico ai pazienti e alle loro famiglie e viene fornito dagli operatori del Servizio di Psicologia della AOU Meyer; in particolare ai pazienti affetti da immunodeficienza primitiva è dedicata una psicologa che è a disposizione dei pazienti e delle famiglie e offre supporto continuativo nelle varie fasi della malattia in base alle necessità. In caso si renda necessaria una cura di tipo palliativo, i medici del Servizio collaborano con gli operatori dedicati a questo settore presenti nell'ospedale.



8. Algoritmo

