



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia
ASST Spedali Civili



Le raccomandazioni vaccinali nei bambini con immunodeficienze

Prof.ssa Laura Dotta

Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica

ASST Spedali Civili di Brescia

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali

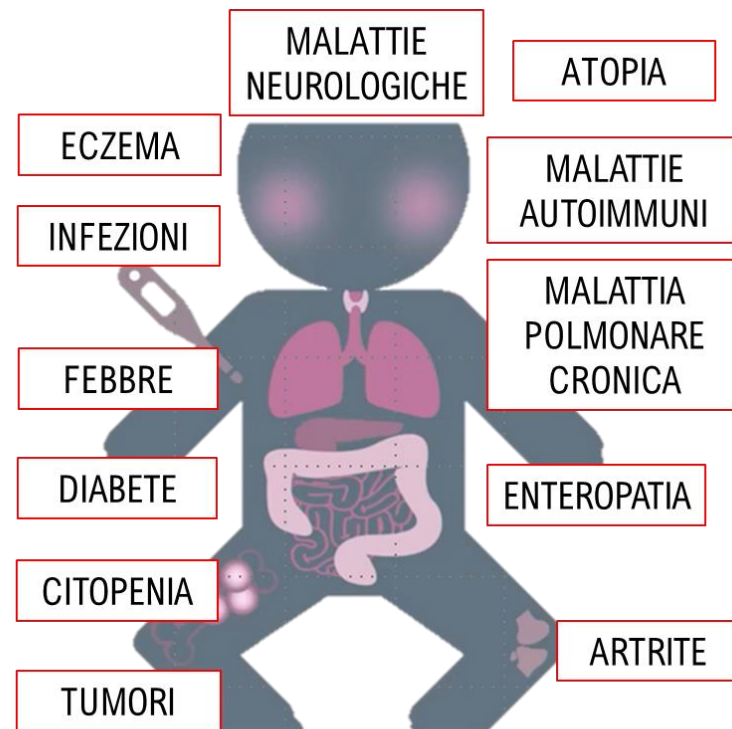
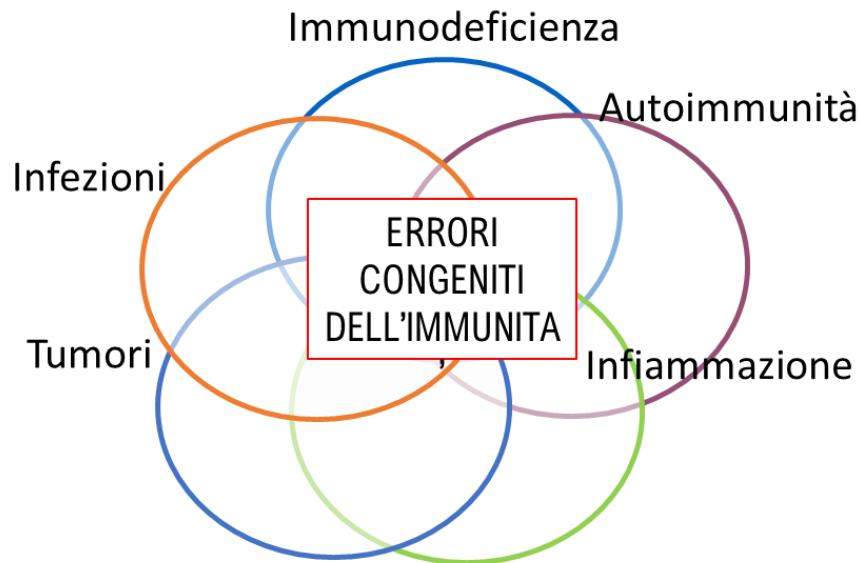
Università degli Studi di Brescia

Vaccinazioni nei pazienti fragili e in contesti di marginalizzazione

Milano, 23 Giugno 2025

ASST Santi Paolo e Carlo

Cosa sono oggi le immunodeficienze in età pediatrica?

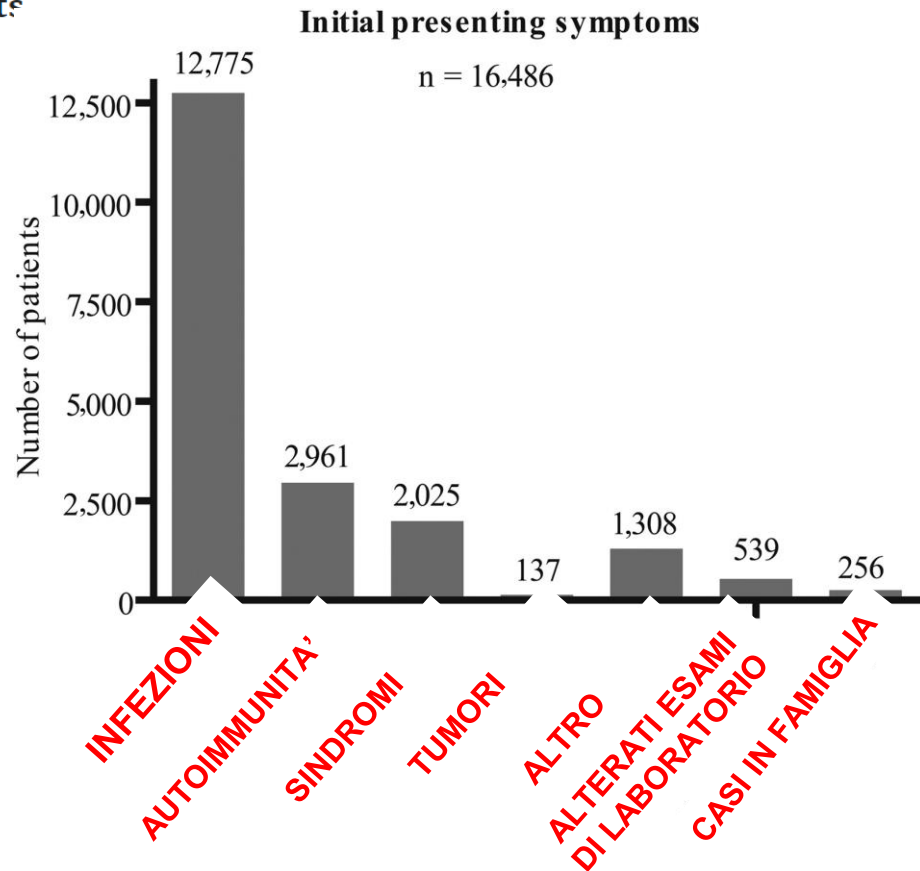
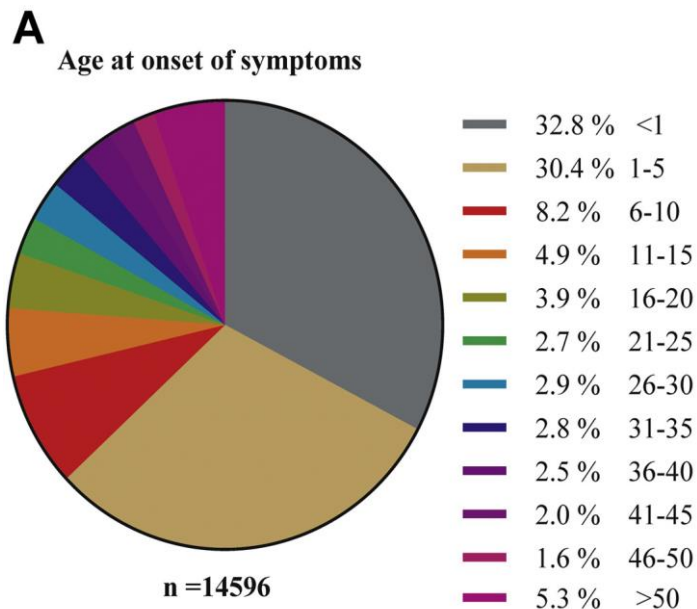


Article | April 15 2025

Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee 

M. Cecilia Poli , Ivona Aksentijevich , Ahmed Aziz Bousfiha , Charlotte Cunningham-Rundles , Sophie Hambleton , Christoph Klein , Tomohiro Morio , Capucine Picard , Anne Puel , Nima Rezaei , Mikko R.J. Seppänen , Raz Somech , Helen C. Su , Kathleen E. Sullivan , Troy R. Torgerson , Isabelle Meyts , Stuart G. Tangye 

Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations



10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

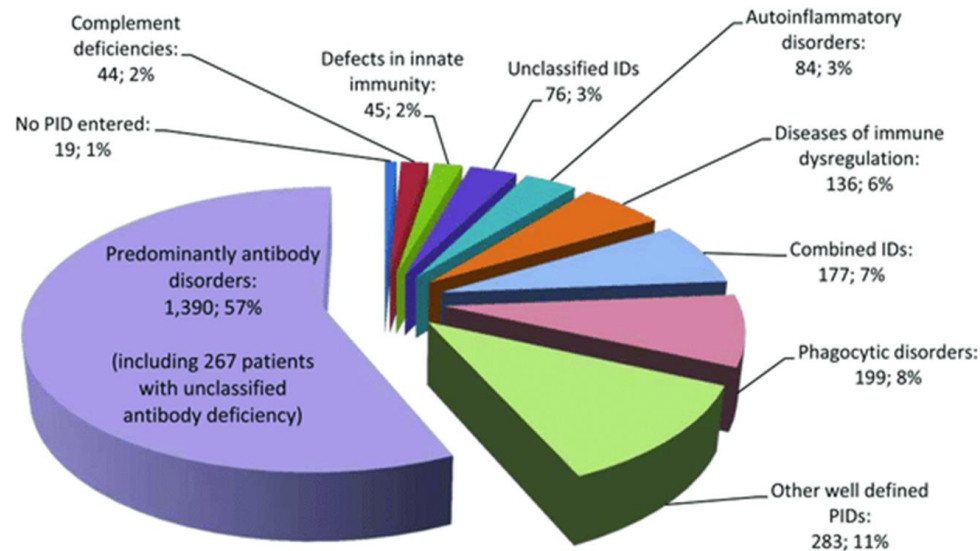
Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.



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: info@jmf.org



The 2024 Update of IUIS (International Union of Immunological Societies) Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity

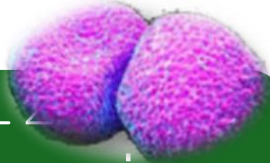
‘L'infezione e l'immunità sono due facce della stessa medaglia: non possiamo capire l'una senza conoscere l'altra.

*È una corsa evolutiva continua —
i microbi si adattano per conquistarci,
il nostro sistema immunitario si evolve per difenderci.’*

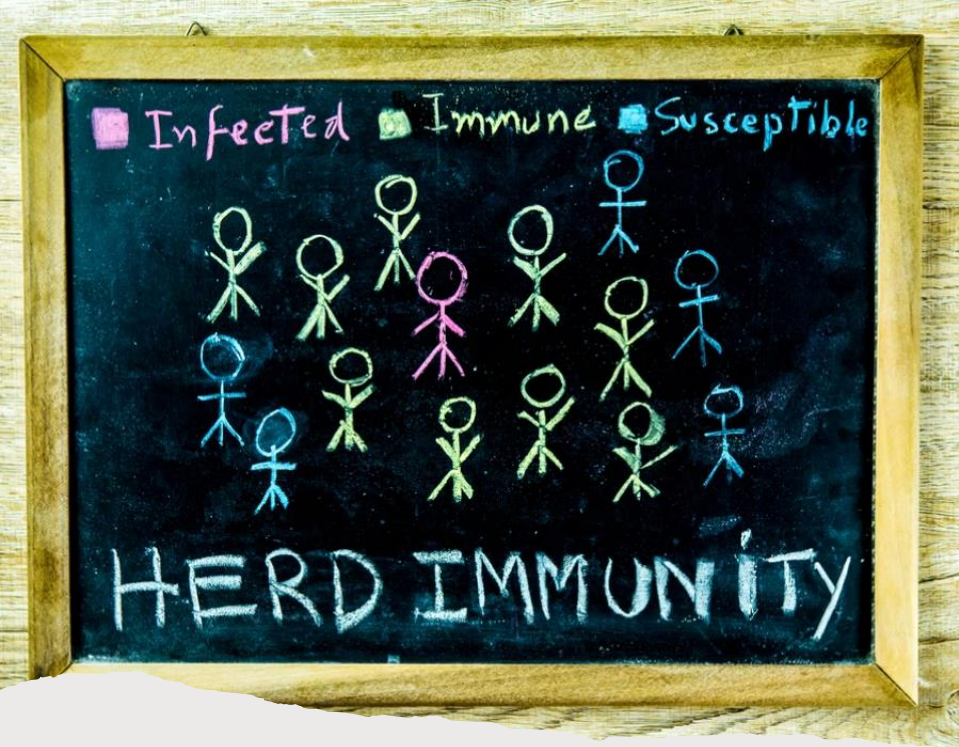
Difetti congeniti dell'immunità



Predisposizione
a infezioni
virali



Predisposizione
a infezioni
batteriche,
fungine,
parassitarie



*I vaccini ci insegnano quanto è potente il nostro sistema immunitario
— ma anche quanto può essere fragile.*

Immunodeficienze primitive

- Difetti B cellulari e difetti anticorpali minori
- Difetti T cellulari
- Difetti dell'immunità innata
- Deficit selettivi dell'immunità

Immunodeficienze secondarie

- Infezione HIV/AIDS
- Neoplasie maligne
- Trapianto (HSC e organi solidi)
- Asplenia (funzionale, congenita, chirurgica)
- Farmaci immunosoppressivi
- Condizioni mediche croniche (cardiovascolari, respiratorie, renali ed epatiche, diabete)
- Protidodispersione



Vaccinazioni e immunodeficienze

Conoscere il difetto immunologico

per promuovere TUTTE le vaccinazioni POSSIBILI

PIANO NAZIONALE DI PREVENZIONE VACCINALE 2023-2025 (PNPV)



Ministero della Salute

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (PNPV), approvato in Conferenza Stato-Regioni il 2 Agosto 2023, costituisce il documento di riferimento in cui si riconosce, come priorità di sanità pubblica, la riduzione o l'eliminazione del carico delle malattie infettive prevenibili da vaccino, attraverso l'individuazione di strategie efficaci e omogenee da implementare sull'intero territorio nazionale.



Istituto Superiore di Sanità

EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica

Vaccini e vaccinazioni

Calendario di Immunizzazione per la Vita 2025 (SItI, SIP, FIMP, FIMMG, SIMG)

(vedere testo per le raccomandazioni specifiche relative a ciascuna vaccinazione)

Vaccino	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13-14 mesi	5 anni	6 anni	11-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa	DTPa		DTPa			DTPa			DTPa		dTpaIPV	dTpa** (ogni 10 anni)		
IPV	IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	Ep. B		Ep. B			Ep. B								
Hib	Hib		Hib			Hib								
Pneumococco	PCV	(aggiuntiva) PCV*	PCV			PCV								PCV20 o PCV15/PPV
MPRV							MPRV		MPRV					
MPR							oppure MPR + V		oppure MPR + V					
Varicella														
Meningococco ACWY							Men ACWY				Men ACWY			
Meningococco B	Men B							Men B			Men B 2 dosi			
HPV											HPV: 2-3 dosi (in funzione dell'età)			
Influenza**					Influenza								Influenza	
Herpes Zoster													HZ	
Rotavirus	Rotavirus													
SARS-CoV-2**													SARS-CoV-2 ≥ 60 anni	
VRS	Anticorpo monoclonale 0-12 mesi o Vaccino in gravidanza												Vaccino VRS ≥ 75 anni	

Vaccini per i quali è fortemente raccomandata la cosomministrazione nella stessa seduta

* In caso di uso schedula 3+1 PCV20

** Vaccino fortemente raccomandato in gravidanza



Obiettivi del Piano

- ✓ mantenere lo stato Polio free
- ✓ raggiungere e mantenere l'eliminazione di morbillo e rosolia
- ✓ rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV correlate
- ✓ raggiungere e mantenere le coperture vaccinali target rafforzando Governance, Reti e percorsi di prevenzione vaccinale
- ✓ promuovere interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, favorendo un approccio centrato sulle esigenze del cittadino/paziente
- ✓ ridurre le diseguaglianze e prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e/o con bassa copertura vaccinale
- ✓ completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali regionali e mettere a regime l'anagrafe vaccinale nazionale
- ✓ migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino
- ✓ rafforzare la comunicazione in campo vaccinale
- ✓ promuovere nei professionisti sanitari la cultura delle vaccinazioni e la formazione in vaccinologia

Le novità del nuovo calendario vaccinale

1. offerta della vaccinazione antimeningococcica quadrivalente (ACWY) al compimento del primo anno di età, al posto della monovalente (C)
2. estensione dell'offerta attiva della vaccinazione contro l'HPV alle donne 25enni non vaccinate in occasione dello screening per la cervice uterina
3. allargamento dell'offerta vaccinale per i soggetti a rischio (es. Herpes Zoster per i soggetti a rischio a partire dai 18 anni di età)
4. possibilità di inserire la vaccinazione contro il meningococco B nell'adolescente, in base alla situazione epidemiologica della singola Regione/PA
5. mantenimento della gratuità fino ai 18 anni compresi, in caso di adesione ritardata, delle vaccinazioni raccomandate non obbligatorie dell'infanzia e adolescenza
6. mantenimento della gratuità, in caso di adesione ritardata, delle vaccinazioni offerte all'adulto

La vaccinazione è parte del percorso di assistenza e cura

L'offerta vaccinale delle persone ad alto rischio per patologia deve sempre considerare il percorso clinico assistenziale (per esempio ricovero, visite ambulatoriali, assistenza domiciliare, assistenza presso le strutture sociosanitarie e socioassistenziali territoriali, ecc.) da parte dei numerosi operatori sanitari coinvolti (Medici di Medicina Generale - MMG/Pediatri di Libera Scelta-PLS, specialisti). È importante per tutti gli specialisti, ospedalieri e territoriali, di verificare l'avvenuta vaccinazione dei propri assistiti al momento della presa in carico. Se la persona non fosse vaccinata, si dovrebbe offrire la vaccinazione. Laddove questa non fosse realizzabile, si dovrebbe facilitare le attività di prenotazione presso i centri vaccinali territoriali.

**Gruppi di
popolazione a
rischio e loro
conviventi**

**Personalizzazione
dello schema
vaccinale**

CONTROINDICAZIONI ALLE VACCINAZIONI: TUTTI I VACCINI

Tutti i vaccini

Controindicazioni

- reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose
- reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino

Precauzioni

- malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre
- orticaria generalizzata immediata dopo somministrazione di una precedente dose
- reazione allergica grave (anafilassi) al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)

False controindicazioni

- allattamento al seno (bambino o puerpera escluso vaccino antifebbre gialla)
- anamnesi familiare positiva per morte improvvisa del lattante (SIDS)
- anamnesi positiva per allergia nei familiari
- allergia alla penicillina, alle proteine del latte e ad altre sostanze non contenute nei vaccini
- anamnesi positiva per convulsioni febbrili nei familiari (precauzione per MPR)

Immunodeficienza primitiva o secondaria

- contatti non vaccinati
- convalescenza dopo malattia
- deficit selettivo IgA (escluso Ty21a) e IgG
- dermatite atopica e seborroica
- diabete tipo 1 e 2
- disturbi della coagulazione
- esposizione recente a malattia infettiva o prevenibile con vaccino
- febbre dopo precedente dose
- fibrosi cistica
- gravidanza nei contatti
- immunodepressione nei contatti
- ittero neonatale
- malattia acuta lieve, senza febbre o con febbre $<38,5^{\circ}\text{C}$
- malattie croniche che non abbiano specifiche controindicazioni
- malattie neurologiche a eziologia ed evoluzione naturale note
- malnutrizione
- prematurità non estrema
- reazioni allergiche non gravi dopo precedente dose (anche nei familiari)
- reazioni locali lievi o moderate (es. edema, dolore, rossore) dopo precedente dose
- sindrome di Down
- terapia antibiotica in corso (escluso Ty21a)
- terapia con antistaminici
- terapia inalante
- terapia desensibilizzante

Classificazione dei livelli di immunosoppressione

Alto livello di immunosoppressione
- Immunodeficienze primitive combinate B e T linfociti (es SCID). - Chemioterapia antitumorale. - Soggetti con infezione da HIV di età ≥ 6 anni con conta di linfociti T CD4+ inferiori a 200 cellule/mm³ e neonati e bambini fino a 5 anni con percentuale di linfociti T CD4+ inferiori al 14%. - Terapia corticosteroidica¹ a dosi che determinano alto livello di immunodepressione: ≥ 20 mg di prednisone equivalente² o > 2 mg/kg/die di prednisone equivalente² per soggetti di peso inferiore 10 kg e una durata del trattamento ≥ 7 giorni³. - Terapia con modulatori immunobiologici (es. inibitori TNF¹ come adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept e golimumab) e anticorpi anti-B-linfociti (rituximab). - Trapianto organi solidi nei 3-6 mesi successivi. - Trapianto di cellule staminali emopoietiche nei 2 mesi successivi e frequentemente per un periodo più a lungo; riceventi trapianto di cellule staminali possono essere considerati immunosoppressi ad alto livello per un periodo maggiore in rapporto al tipo di trapianto (più lungo per il trapianto allogenico che autologo), dipendente dal tipo di trapianto, tipo di donatore e fonte di cellule staminali, complicazioni post trapianto come Graft versus Host disease (GVHD) e il suo trattamento.
Basso livello di immunosoppressione
- Soggetti con infezione da HIV senza sintomi di età ≥ 6 anni con conta di linfociti T CD4+ compresa tra i 200 e 499 cellule/mm³ e neonati e bambini di età < 6 anni con % di linfociti T CD4 tra il 14 e 25%. - Terapia con corticosteroidi¹ giornaliera a dosi che non determinano alta immunosoppressione ovvero < 20 mg di prednisone equivalente² o < 2 mg/kg/die di prednisone equivalente² per soggetti di peso inferiore 10 kg, o durata del trattamento < 7 giorni³ o terapia corticosteroidica a giorni alterni. - Terapia con metotrexato a un dosaggio $\leq 0,4$ mg/kg/settimana, azatioprina a un dosaggio ≤ 3 mg/kg/giorno o 6-mercaptopurina a un dosaggio $\leq 1,5$ mg/kg/giorno.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET)

- ❖ Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni, Istituto Superiore di Sanità (2018)
- ❖ General Best Practice Guidelines for Immunization – CDC – updated 2024

Nel bambino con immunodeficienza:

La vaccinazione può essere utilizzata come strumento diagnostico per valutare la risposta anticorpale a antigeni proteici e/o polisaccaridici.

In assenza di controindicazioni specifiche, tempi e dosaggi vaccinali devono seguire le raccomandazioni nazionali.

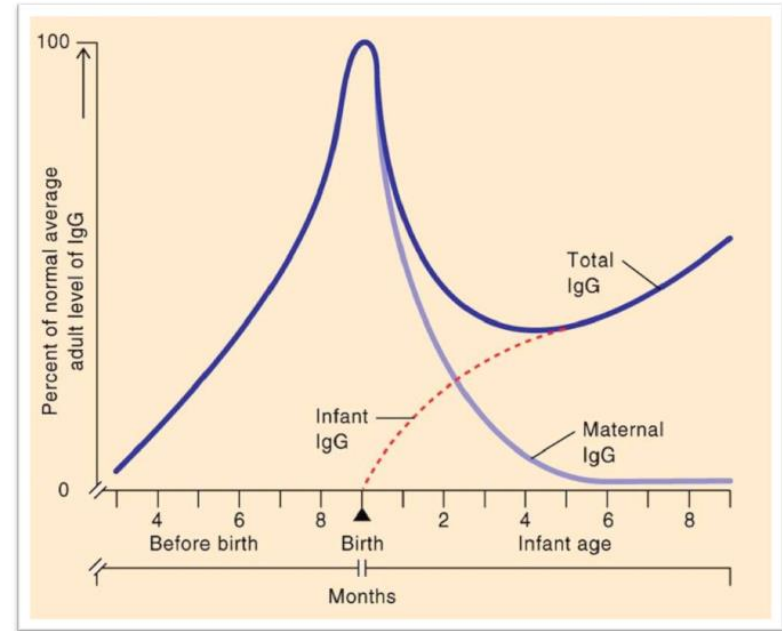
È necessario considerare l'intervallo di tempo tra la somministrazione di immunoglobuline e i vaccini.

La risposta immunitaria ai vaccini nei pazienti immunodeficienti può essere eterogenea (adeguata, ridotta o assente).

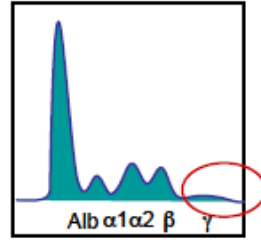
I Difetti Anticorpali

Difetti anticorpali minori

- Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (THI)
- Difetto selettivo di IgA
- Difetto di sottoclassi IgG
- Difetto anticorpale specifico, deficit selettivo di risposta ai polisaccaridi
- Difetto selettivo di IgM

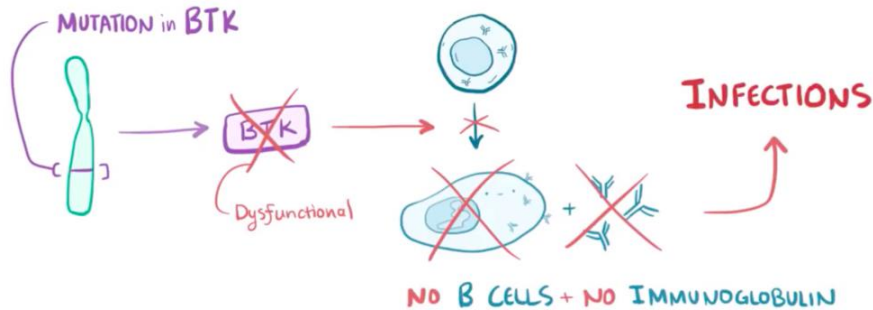


I Difetti Anticorpali



Agammaglobulinemia

- X-linked (BTK)
- Autosomica recessiva



Ipgammaglobulinemia

- Immunodeficienza comune variabile (CVID)
 - Con difetto genetico NOTO
 - SENZA difetto genetico noto
- Sindrome Iper-IgM

Vaccinazioni nei Difetti Anticorpali



- **CVID (Immunodeficienza Comune Variabile) e XLA (Agammaglobulinemia legata all'X):**

- Possono ricevere **TUTTI I vaccini inattivati** costituiti da antigeni purificati.
- La risposta protettiva é variabile.

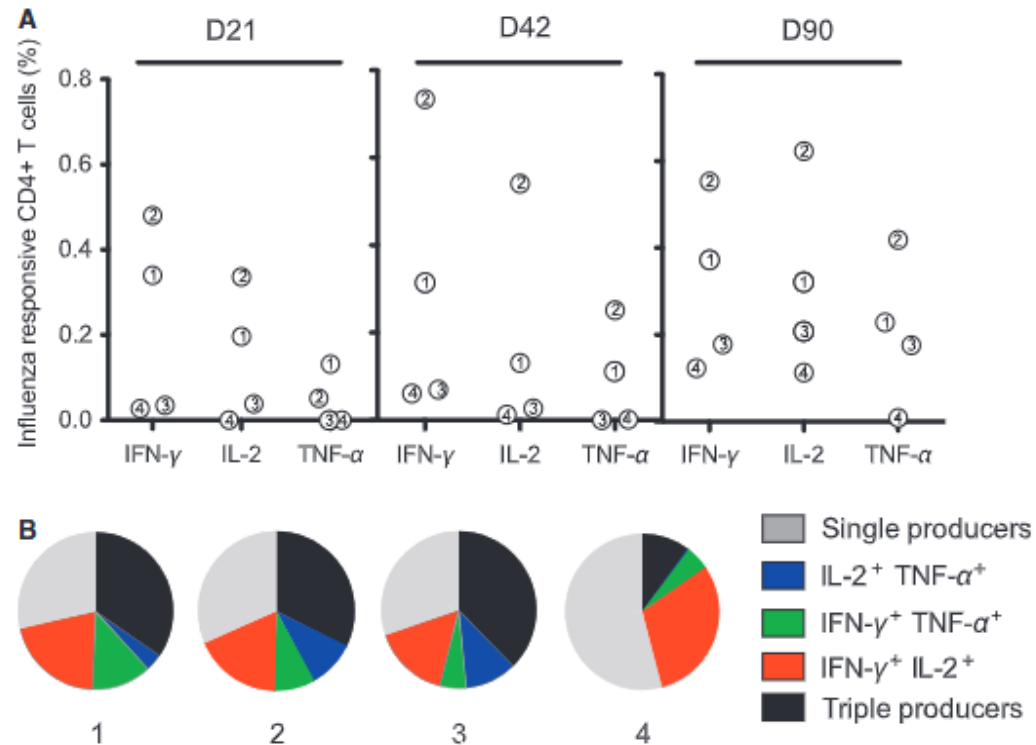
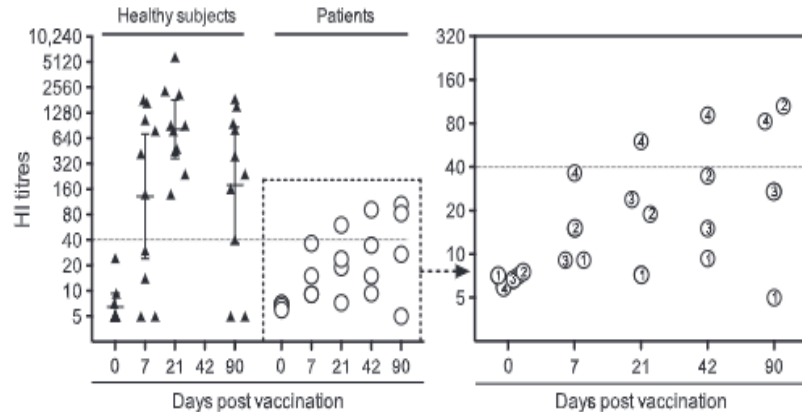
- **Deficit selettivo di IgA e deficit di sottoclassi IgG:**

- Devono seguire il calendario vaccinale **come i soggetti sani**.

- **In tutti i difetti anticorpali:**

- Il vaccino **antinfluenzale inattivato** é raccomandato per tutti i pazienti di età >6 mesi.
- I vaccini anti-influenzale inattivato e pneumococcico sono raccomandati anche nei pazienti in terapia sostitutiva con immunoglobuline, poiché gli anticorpi specifici contro l'influenza possono mancare nei preparati IVIG (a causa della variabilità antigenica virale).
- Il vaccino inattivato per l'epatite A può essere somministrato, **sebbene la risposta protettiva non sia garantita**, e possono essere necessarie dosi aggiuntive.
- Il **vaccino HPV** è raccomandato nei pazienti non vaccinati in precedenza o che non hanno completato il ciclo, 2-3 dosi.

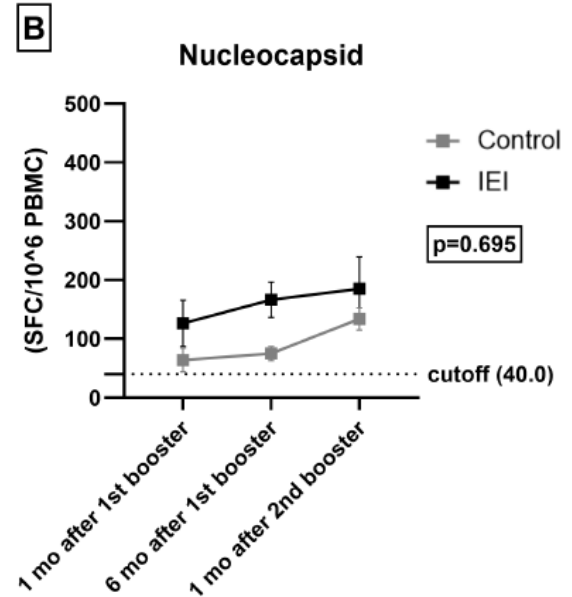
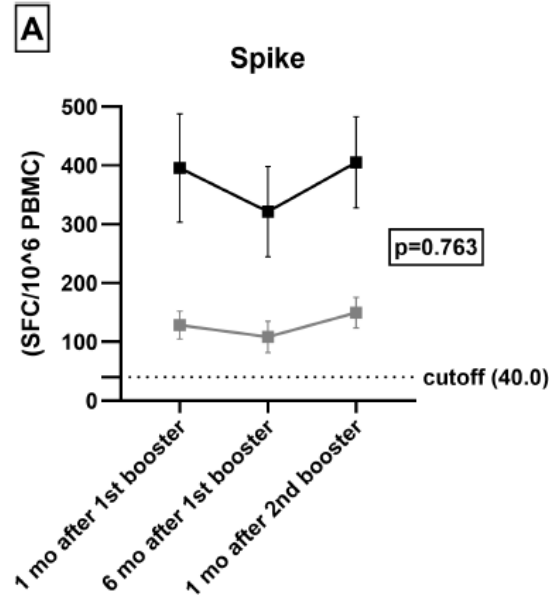
Risposta T cellulare indotta dalla vaccinazione anti-influenzale



Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4⁺ Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports.

Pedersen G, Halstensen A, Sjursen H, Naess A, Kristoffersen EK, Cox RJ. Scand J Immunol. 2011 Aug;74(2):210-8.

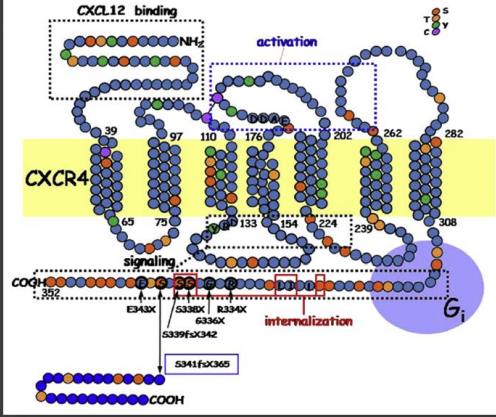
Enhanced T-cell immunity and lower humoral responses following 5-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients with inborn errors of immunity compared with healthy controls



Vaccinazioni nei Difetti Anticorpali

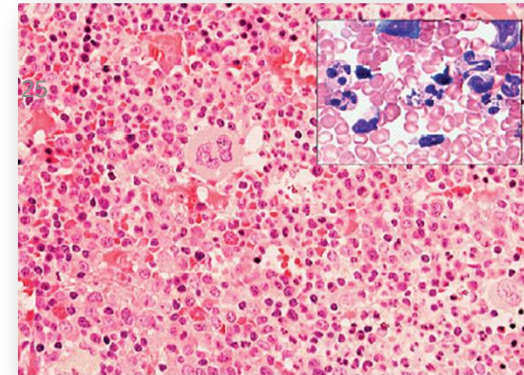


- **I vaccini vivi attenuati sono controindicati**, a causa dei potenziali effetti collaterali gravi.
- Il vaccino antipolio vivo attenuato (OPV) è espressamente controindicato:
 - rischio di infezione del SNC, documentata in XLA e, meno frequentemente, in CVID.
 - In circa il 10% dei pazienti PAD è stata documentata escrezione prolungata di poliovirus dopo la vaccinazione.
 - Controindicato nel difetto di IgA per il rischio che alcuni pazienti diventino CVID
 - I pazienti che devono viaggiare in aree in cui si utilizza ancora OPV devono essere informati del rischio: le immunoglobuline possono contenere anticorpi anti-polio, ma non garantiscono protezione uniforme.
- **Il vaccino vivo attenuato per l'influenza (LAIV)** è controindicato per assenza di dati di sicurezza e rischio di diffusione del virus:
 - non raccomandato nei familiari conviventi per il rischio di diffusione del virus
 - può essere somministrato nei difetti anticorpali minori
- Il vaccino contro la febbre gialla è controindicato, per mancanza di dati e rischio potenziale di malattia viscerale.
- I vaccini vivi batterici (es. BCG e Salmonella Typhi) non sono raccomandati, a causa della scarsità di evidenze sulla sicurezza nei PAD.



SINDROME WHIM

- W** VERRUCHE, TUMORI HPV
- H** IPOGAMMAGLOBULINEMIA
- I** INFEZIONI
- M** PANLEUCOPENIA CON MIELOCATESSI



W
H
I
M

Warts



+ Verruche cutanee

+ Condiloma acuminato ano-genitale

+ Lesioni displastiche o carcinomatose ano-genitali e/o orali

Hypogammaglobulinemia

W

H

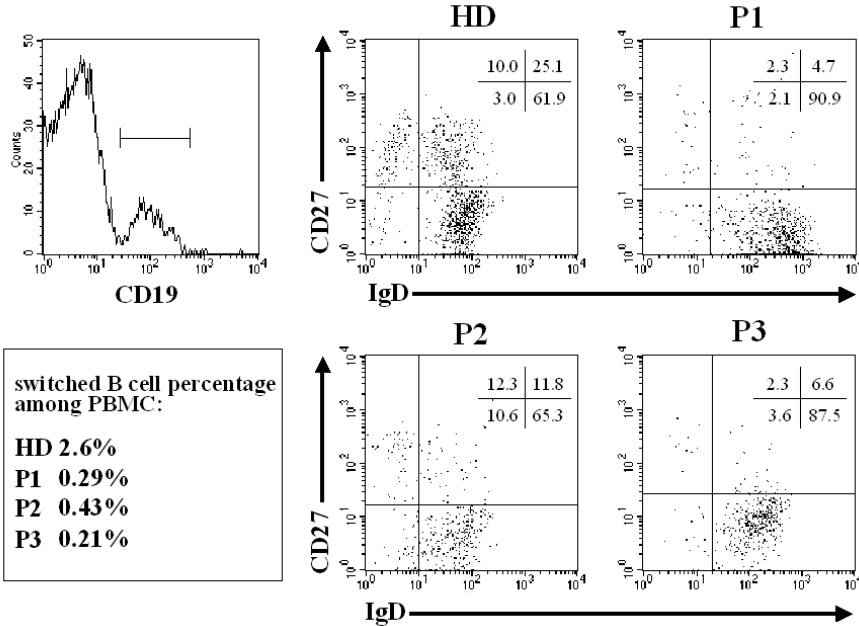
I

M

- ❑ Deficit di una o più classi di immunoglobuline, associato ad un maggiore rischio di infezioni da patogeni capsulati.
- ❑ Iniziale produzione anticorpale, ma crollo del titolo anticorpale nel lungo periodo.
- ❑ Disfunzione dei linfociti B della memoria (CD27+) e delle plasmacellule, incapaci a mantenere un'adeguata anticorpopoiesi.
- ❑ L'alterata risposta chemiotattica del recettore mutato a CXCL12 altera il traffico dei linfociti B della memoria e delle plasmacellule attraverso il midollo osseo e gli organi linfoidei.

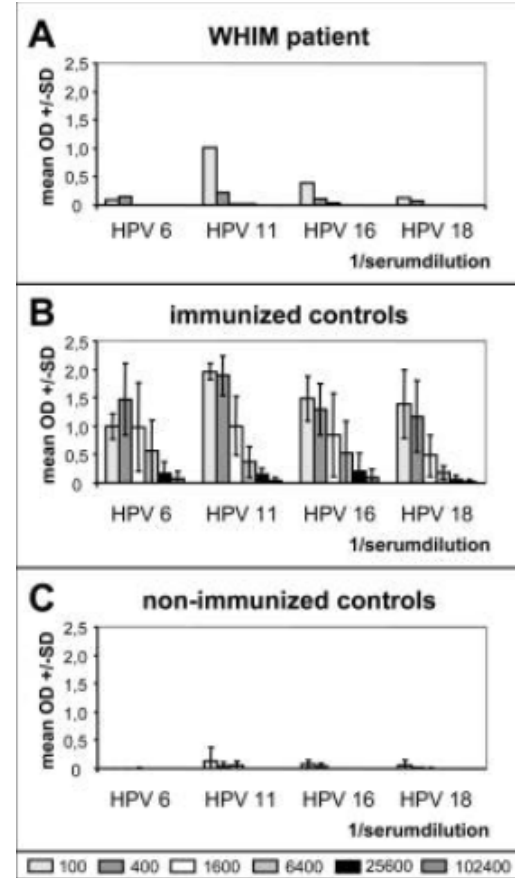
A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome

B cell deficiency

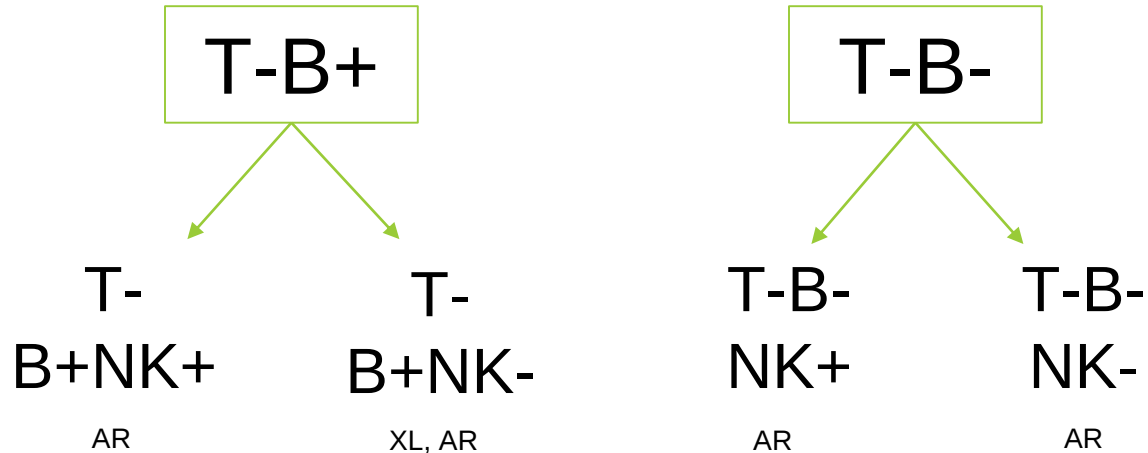


switched B cell percentage among PBMC:

HD 2.6%
P1 0.29%
P2 0.43%
P3 0.21%



Severe combined immunodeficiency (SCID)

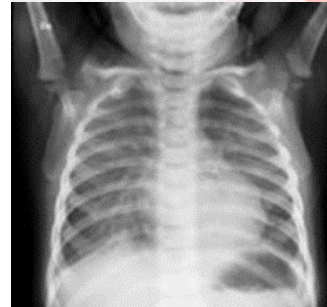


- ✓ INFEZIONI PRECOCI
- ✓ (*P-jirovecii*; virus –CMV, Adenovirus, RSV-; Candida)
- ✓ DIARREA CRONICA
- ✓ Consanguineità, storia familiare

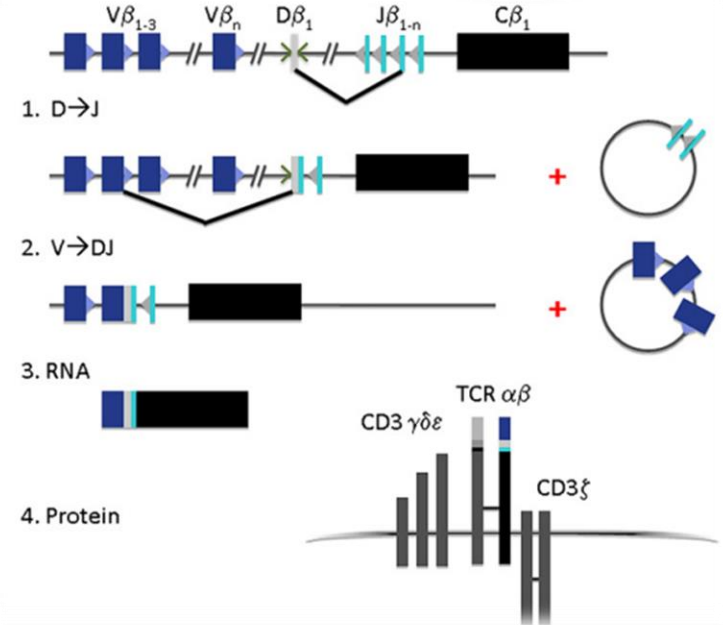
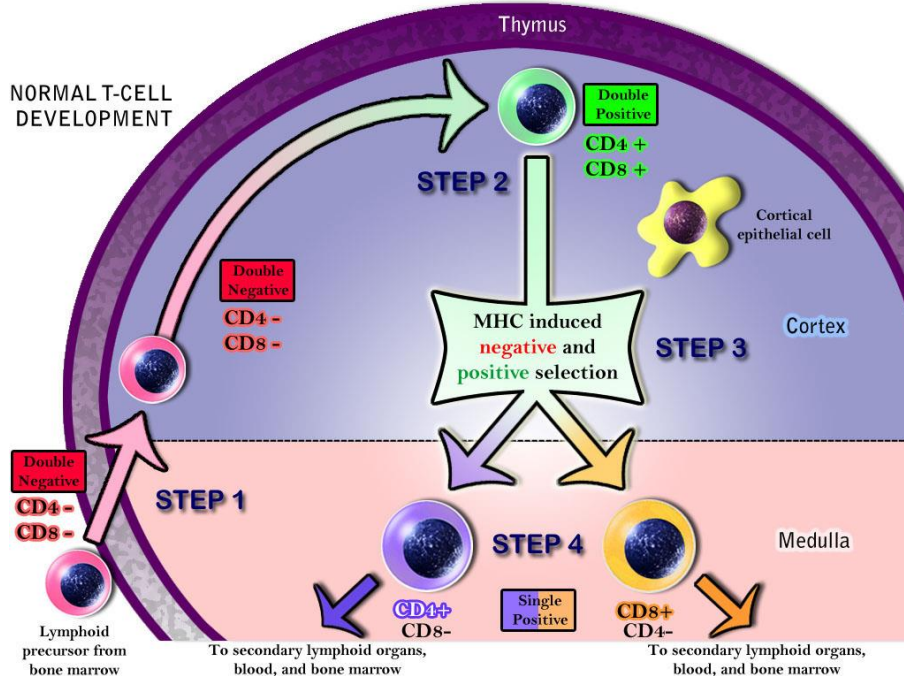
The diagnosis of severe combined immunodeficiency: Implementation of the PIDTC 2022 Definitions

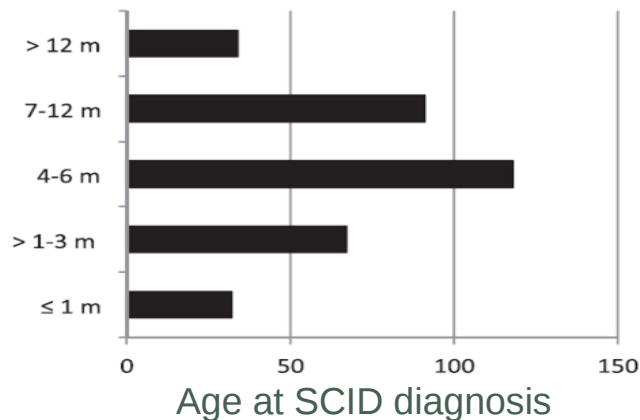
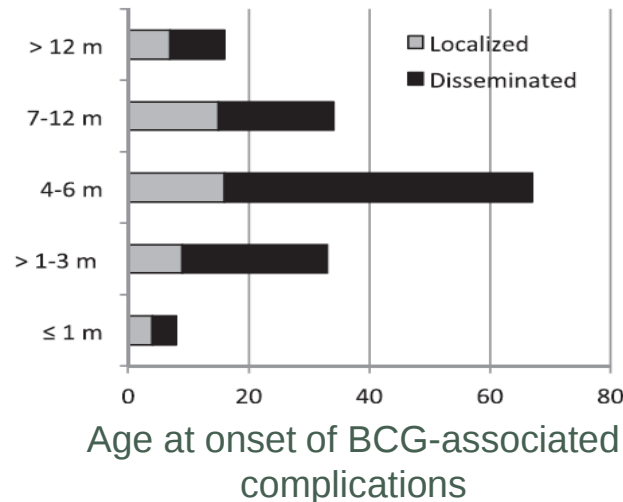
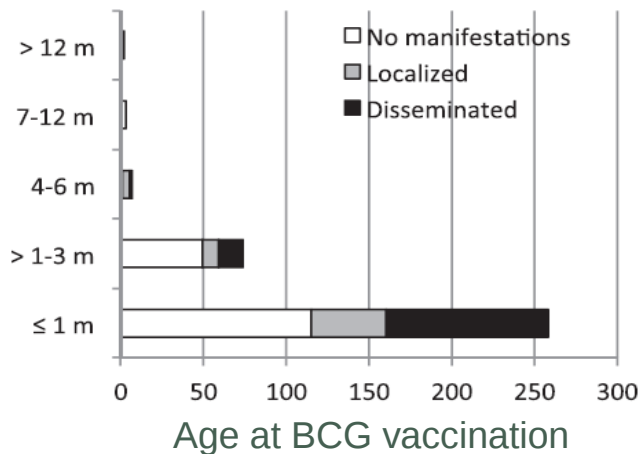
CRITERI DIAGNOSTICI (PIDTC, 2022)

SOTTOTIPI DI SCID	CRITERI RICHIESTI PER LA DIAGNOSI	CRITERIO 1	CRITERIO 2	CRITERIO 3	CRITERIO 4
SCID TIPICA	Criteri 1 E 2 O criteri 1 E 3 O criterio 4	Linfociti T molto bassi ($<0,05 \times 10^9 / L$) su test ripetuti	Varianti geniche patogene	Nessuna spiegazione alternativa per il basso numero di linfociti T E, O: TREC non rilevabili o bassi O $<20\%$ dei linfociti T CD4 ⁺ ha marcatori di superficie cellulare naive	Presenza di TME (Transplacentall y Acquired Maternal Engraftment)
SCID LEAKY/ATIPICA	Criteri 1 E 2 E 4 O Criteri 1 E 3 E 4	<u>Due o più di:</u> - basso numero di cellule T per età ($0,05-1,0 \times 10^9 / L$) - cellule T oligoclonali - TREC anormali O $<20\%$ delle cellule T CD4 ⁺ sono naive	Varianti geniche patogene	Proliferazione ridotta	<u>Non ha:</u> - altro sottotipo SCID - CID con genotipo noto - disfunzione del timo - altro disturbo con basso numero di cellule T
SINDROME DI OMENN	Tutti e 4 i criteri	$>80\%$ delle cellule T CD4 ⁺ ha un fenotipo di memoria CD45RO ⁺	Varianti geniche patogene	Rash generalizzato E assenza di TME	<u>Due o più di:</u> - eosinofilia ($>0,8 \times 10^9 / L$) - IgE elevate - TREC anormali - linfadenopatia - epatomegalia e/o splenomegalia - cellule T oligoclonali



L'era dello screening neonatale per SCID: l'analisi dei TRECs



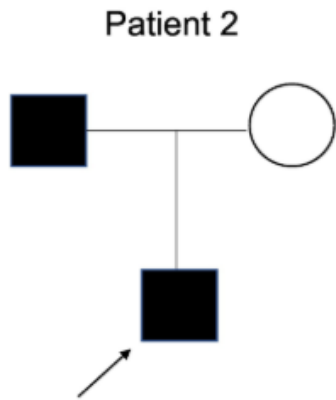


- Nei pazienti con **SCID**, la **vaccinazione BCG precoce** e un **basso numero di linfociti T alla diagnosi** aumentano significativamente il rischio di complicanze associate al BCG.
- Le complicanze da BCG nei pazienti SCID sono associate a un **aumento del rischio di mortalità**.
- **Rinviare la vaccinazione BCG oltre il primo mese di vita** può avere un **effetto favorevole** nei neonati vulnerabili, inclusi quelli con SCID e i neonati HIV-positivi.
- Il **ritardo nella somministrazione del BCG** è vantaggioso anche per l'efficacia dello **screening neonatale per SCID**, poiché **previene l'uso di un vaccino assolutamente controindicato** prima della diagnosi.
- Individuare i neonati a rischio (consanguineità, familiarità per IEI).

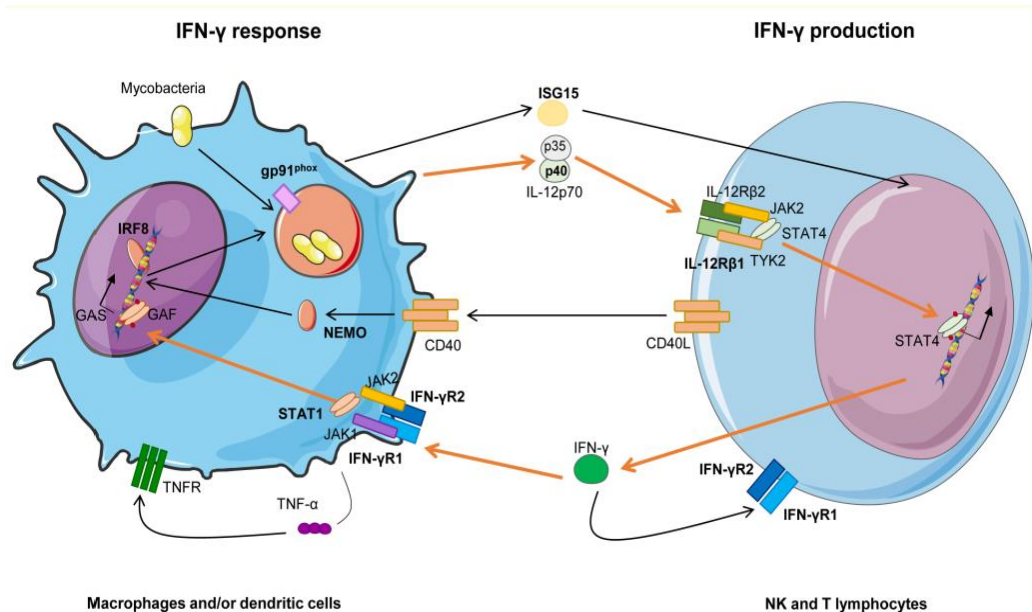
Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection

> Clin Immunol. 2022 Feb;235:108933. doi: 10.1016/j.clim.2022.108933. Epub 2022 Jan 21.

Early diagnosis of partial interferon- γ receptor 1 deficiency prevents the development of Bacille de Calmette et Guérin osteomyelitis



Suscettibilità Mendeliana all'Infezione Micobatterica (MSMD): il ruolo dell'asse IL12/IFN γ



Impact of Routine Childhood Immunization in Reducing Vaccine-Preventable Diseases in the United States

Sandra E. Talbird, MSPH; Justin Carrico, BS; Elizabeth M. La, PhD; Cristina Carias, PhD; Gary S. Marshall, MD;

Craig S. Roberts, PharmD, MPA, MBA; Ya-Ting Chen, PhD; Mawuli K. Nyaku, DrPh, MBA, MPH 

Address correspondence to Mawuli Nyaku, DrPh, MBA, MPH, Merck & Co, Inc, 126 East Lincoln Ave, PO Box 2000, Rahway, NJ 07065.

E-mail: mawuli.nyaku@gmail.com

Pediatrics (2022) 150 (3): e2021056013.

		Age							
Scenario		0–5 mo	6–11 mo	1 y	2 y	3 y	4 y	5–10 y	
H. Influenzae	<i>Haemophilus influenzae</i> type b								
	Prevaccine	148.0	274.9	157.5	50.1	31.1	11.2	—	
	Vaccine era	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1	—	
	Percentage change	–99.8%	–99.9%	–99.9%	–99.9%	–99.8%	–99.4%	—	
	Rotavirus hospitalizations								
	Prevaccine	340.0	340.0	340.0	340.0	340.0	340.0	—	
	Vaccine era	29.1	29.1	29.1	29.1	29.1	29.1	—	
	Percentage change	–91.4%	–91.4%	–91.4%	–91.4%	–91.4%	–91.4%	—	
	Rotavirus ED visits								
	Prevaccine	1072.0	1072.0	1072.0	1072.0	1072.0	1072.0	—	
	Vaccine era	419.8	419.8	419.8	419.8	419.8	419.8	—	
	Percentage change	–60.8%	–60.8%	–60.8%	–60.8%	–60.8%	–60.8%	—	
	Rotavirus outpatient visits								
	Prevaccine	2228.0	2228.0	2228.0	2228.0	2228.0	2228.0	—	
	Vaccine era	1222.1	1222.1	1222.1	1222.1	1222.1	1222.1	—	
	Percentage change	–45.1%	–45.1%	–45.1%	–45.1%	–45.1%	–45.1%	—	
	Diphtheria								
	Prevaccine	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	
Vaccine era	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
Percentage change	–100.0%	–100.0%	–100.0%	–100.0%	–100.0%	–100.0%	–100.0%		
Influenza									
Prevaccine	18 903.3	18 903.3	18 903.3	18 903.3	18 903.3	18 903.3	14 066.8		
Vaccine era	15 180.1	15 180.1	15 180.1	15 180.1	15 180.1	15 180.1	11 979.4		
Percentage change	–19.7%	–19.7%	–19.7%	–19.7%	–19.7%	–19.7%	–14.8%		

Rotavirus:
Ricoveri <5y ridotti del 91%
Visite in PS ridotte del 61%
Visite ambulatoriali del 45%

Rotavirus:
Ricoveri <5y ridotti del 91%
Visite in PS ridotte del 61%
Visite ambulatoriali del 45%

> Vaccine. 2010 Sep 14;28(40):6609-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.039. Epub 2010 Jul 30.

Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)

Case Reports > [Pediatr Allergy Immunol](#). 2016 Feb;27(1):93-6. doi: 10.1111/pai.12455. Epub 2015 Oct 1.

Persistent rotavirus diarrhea post-transplant in a novel JAK3-SCID patient after vaccination

Case Reports > [Pediatr Allergy Immunol](#). 2017 Dec;28(8):841-843. doi: 10.1111/pai.12771. Epub 2017 Oct 9.

Life-threatening systemic rotavirus infection after vaccination in severe combined immunodeficiency (SCID)

Case Reports > [J Med Virol](#). 2019 Jun;91(6):1008-1013. doi: 10.1002/jmv.25410. Epub 2019 Feb 6.

Persistent systemic rotavirus vaccine infection in a child with X-linked severe combined immunodeficiency

Case Reports > [Front Immunol](#). 2022 Feb 23;13:786375. doi: 10.3389/fimmu.2022.786375. eCollection 2022.

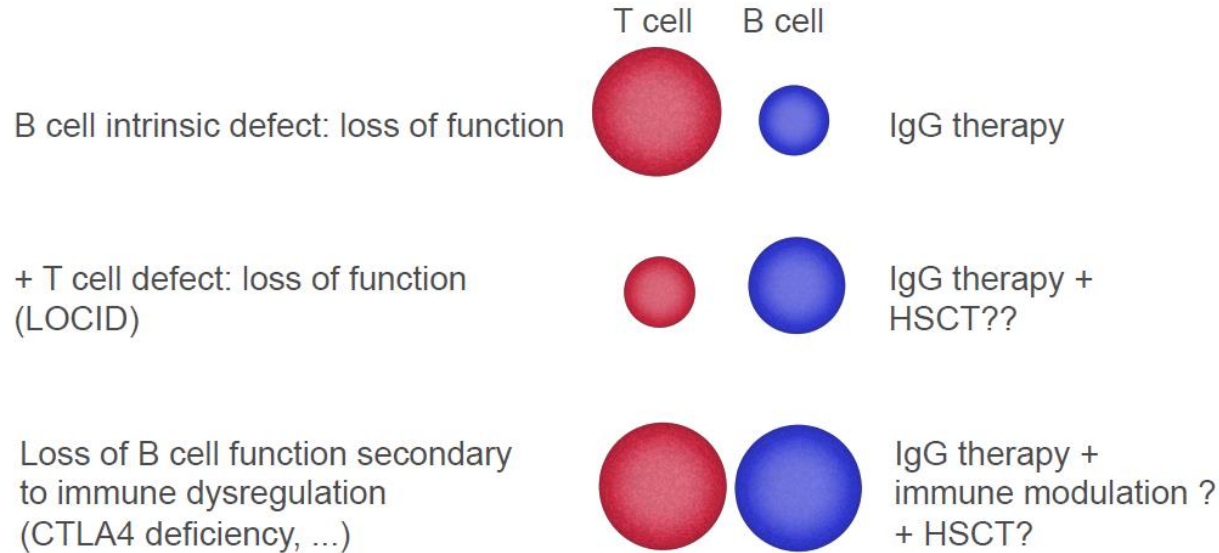
Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan



Vaccinazione anti-Rotavirus: dalla 6^a settimana di vita, 2-3 dosi da completare entro le 24-32 settimane di vita

- ✓ La diagnosi di SCID é una controindicazione alla vaccinazione anti-Rotavirus.
- ✓ Lo screening per SCID previene le complicanze da vaccinazione anti-Rotavirus in pazienti SCID.

Immunodeficienze combinate (CID)





Vaccinazioni nelle Immunodeficienze combinate

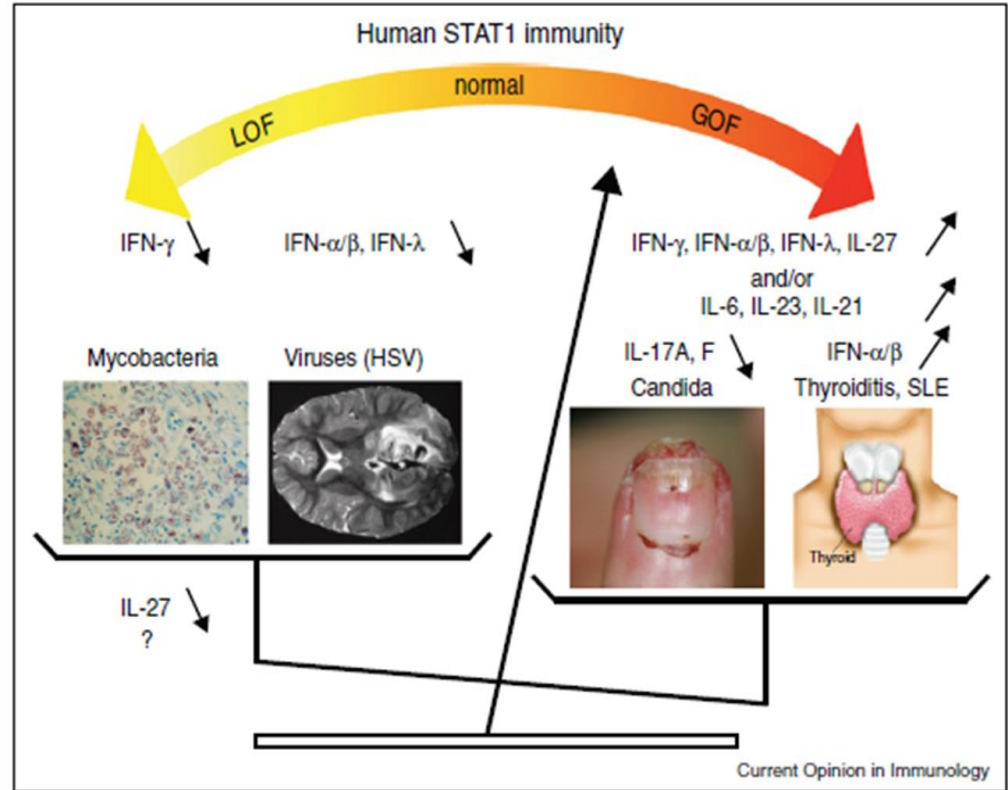
- I **vaccini inattivati virali e batterici sono sicuri** nei pazienti con CID.
Sono **raccomandati** i vaccini contro:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae* tipo b
- *Neisseria meningitidis*

Nei pazienti con compromissione della funzione T cellulare, i **vaccini virali vivi sono controindicati**.

- Tuttavia, i vaccini vivi per **morbillo, parotite, rosolia e varicella** potrebbero essere **valutati caso per caso**, in base al grado di funzionalità del sistema immunitario.
- La risposta immunitaria può essere ridotta, e in alcuni casi una CID non diagnosticata può emergere come fallimento nella risposta vaccinale.

IMMUNODEFICIENZE DA STAT1



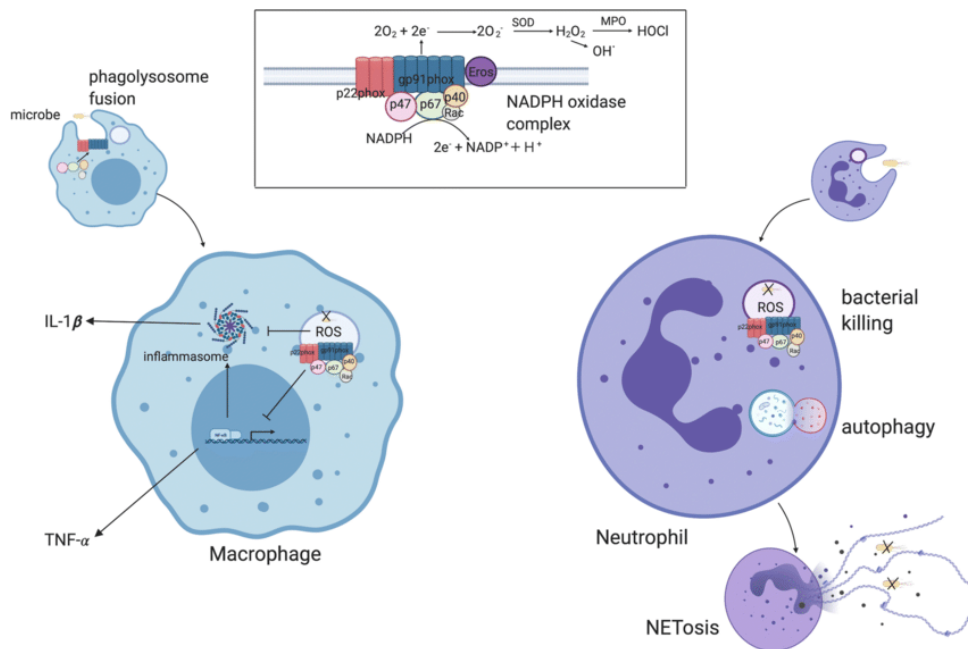


Sindrome STAT-1 *Gain-of-function*

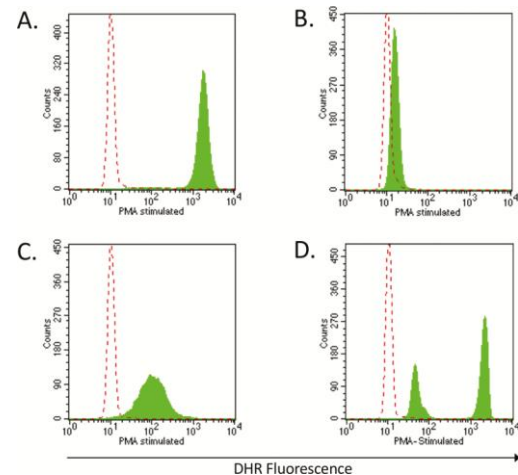
- Casi localizzati e disseminati di malattia da vaccino BCG.
- **Malattia grave causata da vaccini virali vivi**, in particolare:
 - *Vaiolo*
 - *Morbillo*
- I **vaccini inattivati** sono in genere **sicuri e somministrabili**.
- I **vaccini vivi attenuati** sono invece **controindicati**, per l'elevato rischio di eventi avversi gravi.
- La risposta anticorpale é variabile a causa della linfopenia T-B cellulare, personalizzare lo schema dei richiami e alternative strategie di protezione (es. Anticorpi monoclonali)



I difetti dei fagociti: la malattia granulomatosa cronica



- Infezione da Aspergillo a qualsiasi età
- Infezione da *Serratia* a qualsiasi età
- Osteomielite
- Linfadenite da Stafilococco
- Ascesso epatico
- Colite granulomatosa
- Ostruzione vie aeree e/o digestive e/o urinarie da flogosi granulomatosa





Vaccinazioni nei difetti dei fagociti

● I vaccini inattivati sono:

- **Raccomandati**
- Considerati **sicuri, ben tollerati e utili**, anche in assenza di trial controllati.
- Nei pazienti con CGD è documentata una risposta anticorpale ridotta al vaccino contro il morbillo e anomalie del compartimento B cellulare, suggerendo un possibile difetto nella memoria immunitaria a lungo termine.
- Nei pazienti con **neutropenia**, si raccomanda la vaccinazione con virus vivi (**esclusi LAD e CHs**), considerando il **rischio di complicazioni batteriche secondarie**, ad esempio da *Staphylococcus aureus* su lesioni da varicella.

Vaccini virali vivi:

- In **LAD** e **sindrome di Chediak-Higashi (CHs)**, sono stati riportati **gravi effetti avversi**, per cui devono essere **evitati**.
- In **CGD** e **neutropenia congenita**, i vaccini virali vivi possono essere **considerati** dopo valutazione immunologica, in quanto in molti casi la **risposta antigenica è adeguata**.

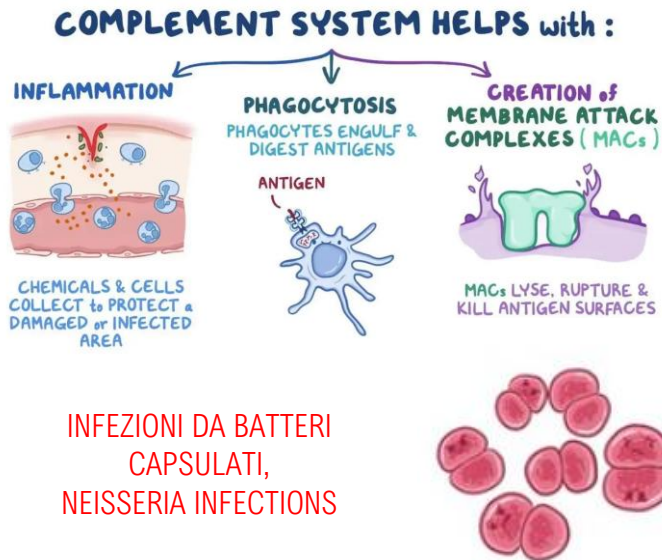


Deficit del Complemento

- **Tutti i vaccini**, inclusi quelli **virali**, sono considerati **sicuri e sufficientemente immunogenici**.
- **Fortemente raccomandati i vaccini coniugati**:
 - *Vaccino coniugato pneumococcico (PCV)*
 - *Vaccino coniugato contro Haemophilus influenzae tipo b*
 - *Vaccino coniugato anti-meningococcico (MenACWY, MenB)*

Strategia di immunizzazione consigliata:

- **Meningococco tetravalente coniugato (MenACWY)**:
 - **Dose di richiamo ogni 3 anni** per i bambini da **2 mesi a 6 anni**
 - **Richiamo ogni 5 anni** per i pazienti **>6 anni**
- **Vaccinazione pneumococcica sequenziale**:
 - **PCV13/PCV20**, seguita da **PPV23** (vaccino polisaccaridico 23-valente), a distanza di 8 settimane



Immunodeficienze associate a sindromi

Immunodeficienza come manifestazione fenotipica di rilievo

- Atassia-teleangectasia/Disordini da deficit riparo DNA
- Cartilage Hair Hypoplasia
- Sindrome delezione cr 22q11.2
- CHARGE syndrome

Immunodeficienza come caratteristica principale

- Wiskott-Aldrich syndrome
- Hyper-IgE syndrome

Atassia teleangectasia

-
- Atassia cerebellare autosomico-recessiva
 - Rara sindrome multisistemica, <1-9/100000
 - Sindrome da **difetto di riparo del DNA**
 - ❑ Classic/Typic/Early onset/Childhood onset
 - ❑ Variant/Atypical/Late onset/Adult onset
 - Mutazioni nel gene ATM: la chinasi ATM è principale regolatore della risposta alla rottura a doppio filamento di DNA



Fig. 2 Ocular Telangiectasia in a Person with A-T

Teleangectasie oculo- cutanee

- Congiuntiva bulbare: 5-8 anni
- Aree esposte al sole (volto, orecchie)
- Vescica (complicanza post CMT)
- Polmoni, fegato
- Movimenti oculari anomali, nistagmo, strabismo

Atassia-Teleangectasia

- Degenerazione cerebellare progressiva
- Telangectasie oculo-cutanee
- Radiosensibilità →
Predisposizione tumori (linfoma)
25%
- Scarsa crescita, atrofia gonadica, ritardo puberale, diabete insulino-resistente
- Invecchiamento precoce
- Malattia polmonare cronica
 - Bronchiectasie, polmoniti ricorrenti
 - Fibrosi polmonare, interstiziopatia (ILD)
 - Difetto clearance mucociliare
 - Difetto restrittivo:
- Ipogammaglobulinemia (IgG, IgA, IgM o sottoclassi IgG), iper-IgM
- Difetto riposta anticorpale
- T-linfopenia (T-helper)

Sindrome di Wiskott-Aldrich/XLT

WAS

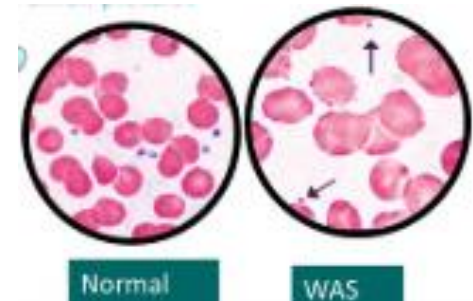
- Immunodeficienza congenita ereditaria legata al cromosoma X, mutazioni *WASP*
- Colpisce circa un neonato ogni 250.000 maschi.
- Piastrinopenia con microtrombociti
- Eczema
- Immunodeficienza
 - Infezioni (HSV, EBV)
 - Autoimmunità
 - Neoplasie
- Eosinofilia
- Low IgM, low/normal IgG, high IgA/IgE
- Ridotta risposta alle vaccinazioni
- Riduzione CD8+

XLT: trombocitopenia legata all'X

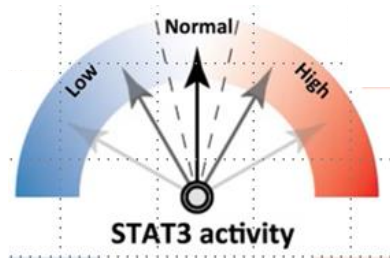
- Piastrine $<100000/\text{mm}^3$
- Volume piastrinico <7.5
- Sanguinamenti

Rischio aumentato di:

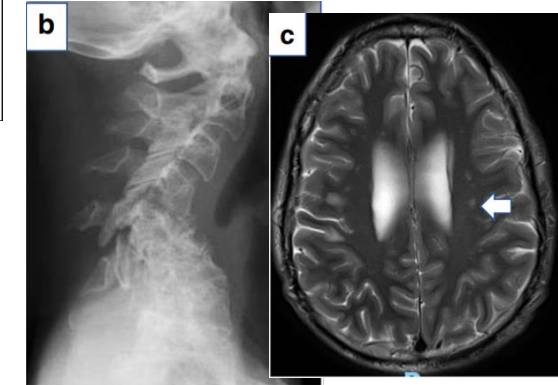
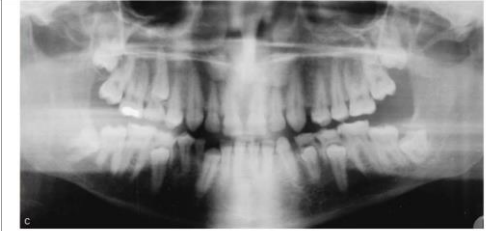
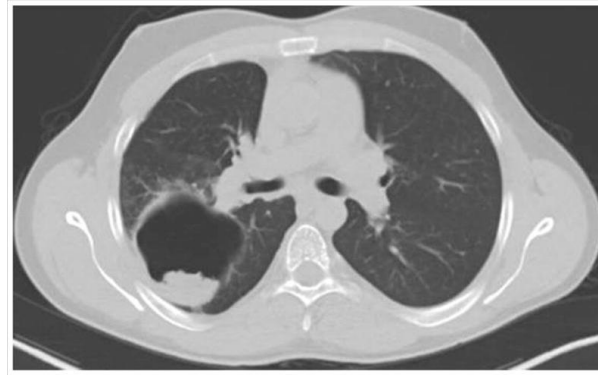
- Autoimmunità
- Neoplasie



SINDROME DN-STAT3 CON IPER-IGE



**INFEZIONI POLMONARI,
PNEUMATOCELE**



ECZEMA NEONATALE



**ECZEMA CRONICO SEVERO
INFEZIONI CUTANEE (*S.aureus*)**

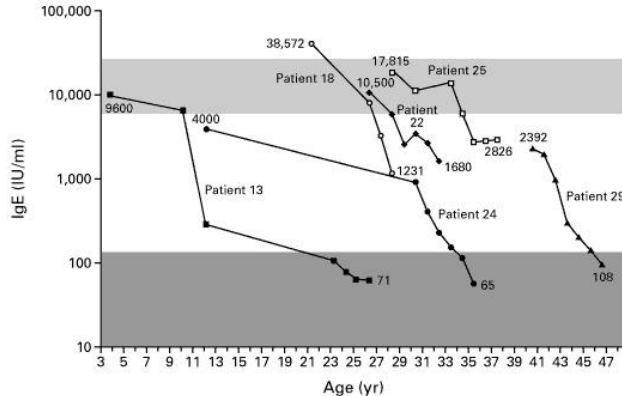
**MANIFESTAZIONI EXTRA-
IMMUNOLOGICHE**

- ALTERAZIONI DELLA DENTIZIONE
- SCOLIOSI
- IPERESTENSIBILITA' ARTICOLARE
- OSTEOPOROSI, FRATTURE
- VASCULOPATIA
- ANOMALIE CEREBRALI

STAT3-HIES

IPER-IGE

- >2000 KUA/L (>1000 KUA/L): picco in infanzia, possibile normalizzazione età adulta
- Ipereosinofilia (70%)
- IgG, IgA, IgM nella norma
- **Variabile risposta anticorpale alle vaccinazioni**
- Neutropenia lieve-moderata
- Possibile anemia



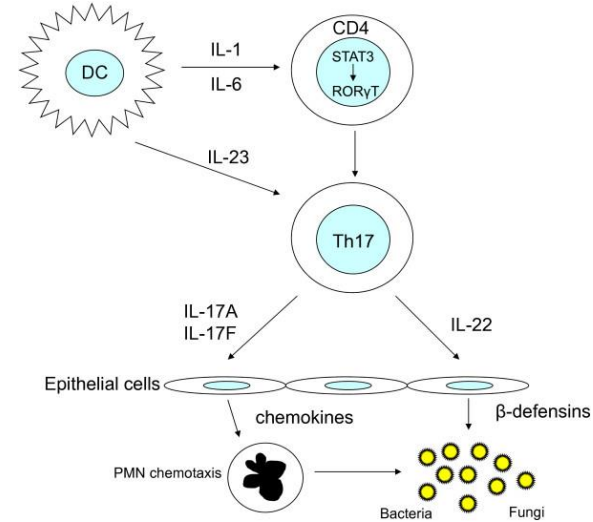
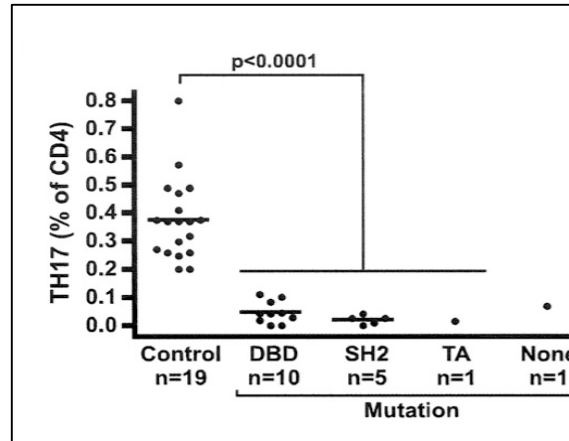
N Engl J Med. 1999;340(9):692–702.

J Allergy Clin Immunol. 2008 Jul;122(1):181-7.

↓ LINFOCITI T E B MEMORIA

- Normale conta linfocitaria totale
- ↓ CD45RO+ T cells and memory CD19+CD27+ B cells (90% dei pazienti)

↓↓ LINFOCITI TH17



Engelhardt et al.

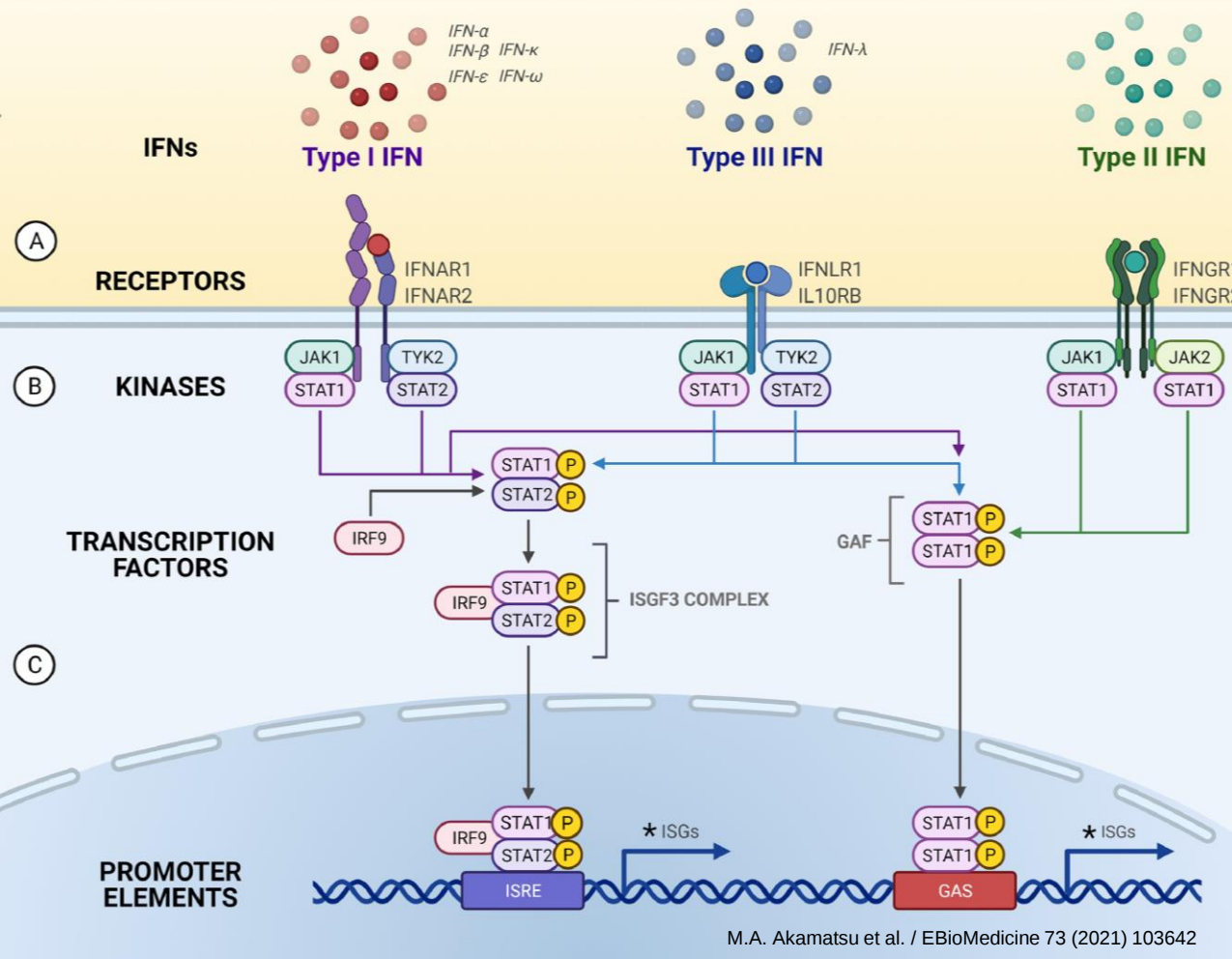


Vaccinazioni nelle immunodeficienze associate a sindromi

	TDP	IPV	Hib	HBV	HPV	Influenza	Pneumococcus	Meningococcus	MMR Varicella	Rotavirus	BCG S. typhi
Complete Di George syndrome	No	No	*Yes	No	No	*Yes	*Yes	*Yes	No	No	No
Partial Di George syndrome	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	&Yes	&Yes	No
Ataxia-Telangiectasia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	&Yes	No data available	No
Wiskott-Aldrich syndrome	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Hyper IgE syndrome	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	&Yes	&Yes	No
IPEX syndrome	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No data available	No data available	No data available
APECED syndrome	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No data available	No data available	No data available

& Can be administer only if T CD4+ lymphocytes > = **500 cells/microliter**, T CD8 + lymphocytes > = **200 cells/microliter** and T lymphocytes mitogen response is normal.

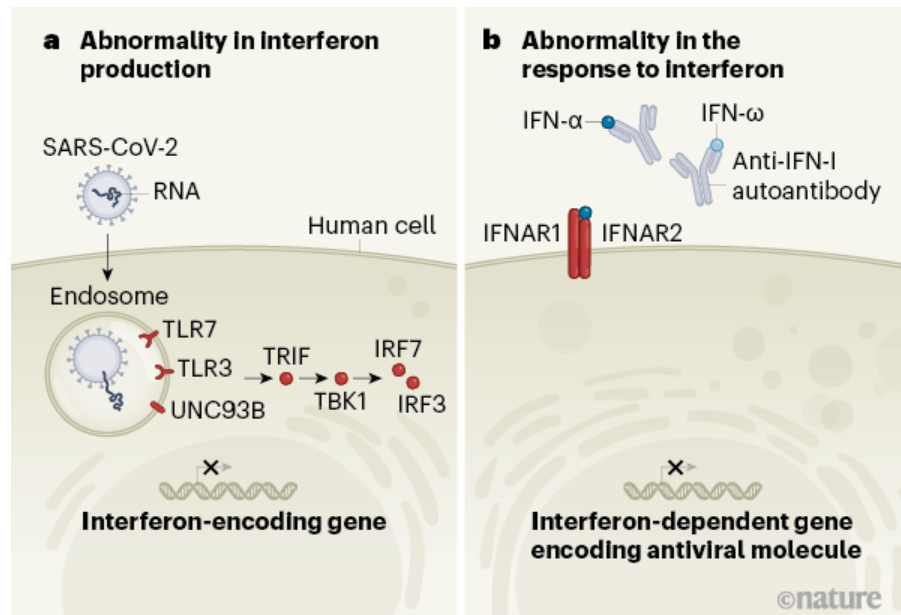
Center for Disease Control and Prevention recommends **higher CD4+ levels if children are under 6 years**: at least 1000 CD4+ cells/microliter between 1 and 6 years, at least 1500 cells/microliter under one year of life



IFNs e infezioni virali SEVERE

- IRF7 e IRF9 deficiency (AR) e Influenza severa
- IFIH1 (AR) e infezione severa da Rhinovirus/Enterovirus, RSV e altri RNA virus
- Deficit del pathway IFNs di tipo 1 e COVID severo

Infezione da Sars-CoV2 nei difetti dell'immunità innata

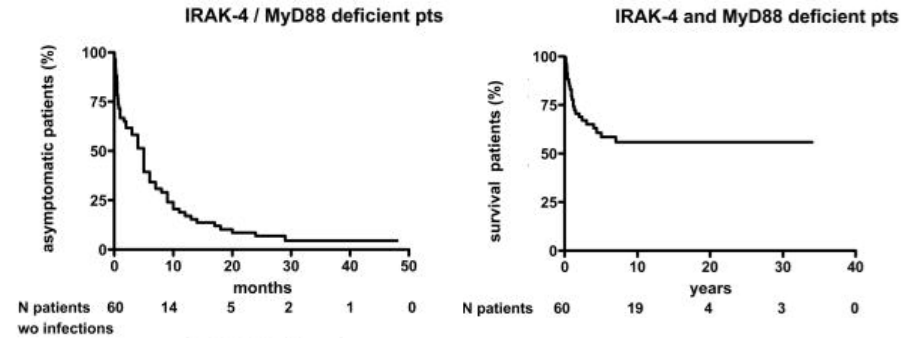
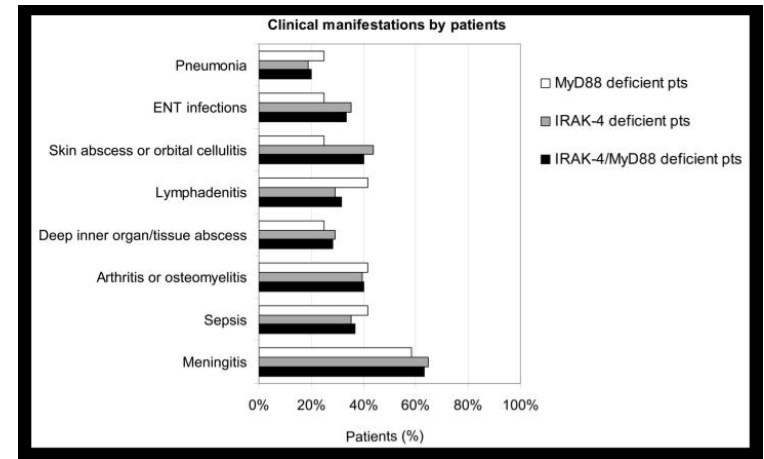
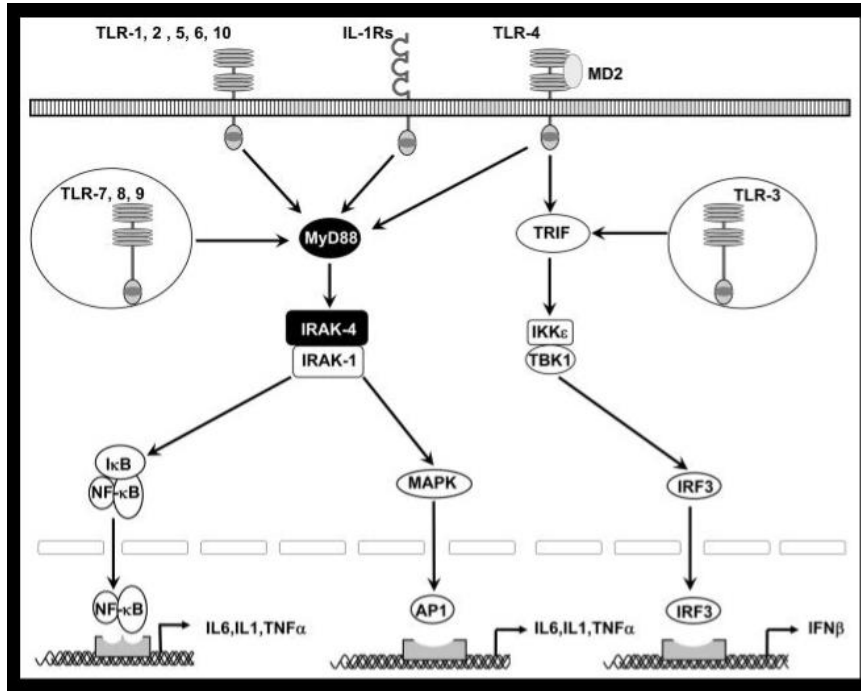


Cell types:	Mediators of host defense	
	Plasmacytoid DC	Naive Memory
	type I IFN Respiratory epithelial cell	sigM sigD sigM sigG sigA IgM IgG IgA Plasma cell
Function:	rapid production of type I IFNs by immune (plasmacytoid DCs) and non-immune (epithelial) cells in response to SARS-CoV-2 exposure	Ag-naïve B cells differentiate into memory B cells that rapidly respond following re-exposure /infection, and plasma cells producing neutralizing anti-SARS-CoV-2 specific IgG/IgA
Mechanisms of disease pathogenesis due to cellular defects:	- inborn errors that impair production of (<i>TLR3</i>, <i>TLR7</i>, <i>UNC93B1</i>, <i>TICAM1</i>, <i>TBK1</i>, <i>IRF3</i>, <i>IRF7</i>) or responses to (<i>IFNAR1/2</i>, <i>TYK2</i>, <i>STAT2</i>, <i>IRF7</i>) type I IFN - neutralizing autoAbs against type I IFNs (IFNα, ω)	- inborn errors affecting: - B cell development (eg <i>BTK</i>) - B cell function/differentiation - B-cell depletion therapy (rituximab)
Impact of impaired function on host defense	- severe, life-threatening, often fatal, SARS-CoV-2 infection - break through infection post-vaccination	- severe and/or prolonged disease - increased risk of re-infection
Treatments to manage cellular deficiencies/defects:	- IFNα (<i>TLR3</i>, <i>TLR7</i>, <i>UNC93B1</i>, <i>TICAM1</i>, <i>TBK1</i>, <i>IRF3</i>, <i>IRF7</i>) - IFNβ (not affected by autoAbs to type I IFNs) - plasma exchange to reduce levels of anti-IFN autoAbs	- convalescent plasma - anti-SARS-CoV-2 mAbs

Tangye SG; COVID Human Genetic Effort consortium. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2023 Apr;151(4):818-831.

IFIH1: Mutazioni LoF e Suscettibilità Grave alle Infezioni Virali Respiratorie

- Manifestazioni cliniche (n 120 bambini ricoverati in PICU):
 - Bronchiolite (88%)
 - Polmonite (7%)
 - Laringotracheobronchite (4%)
- Principali patogeni: RSV (56%), HRV (26%)
- Supporto respiratorio: HFNC (83%), ventilazione invasiva (26%), nessun decesso
- Mutazioni IFIH1 LoF in 8/120 pazienti (6.7%): 1 omozigote, 7 eterozigoti (*whole exome sequencing*)
- Effetti funzionali:
 - ↓ Induzione IFN- β
 - ↓ Attività ATPasica
 - ↓ Stabilità proteica
- Effetto dominante negativo in eterozigoti



Toll-like Receptor Deficiencies: MyD88 and IRAK-4 Deficiencies

- Cura e prevenzione delle infezioni:
 - Uso di antibiotici profilattici.
 - Vaccinazioni (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*).
 - Eventuale trattamento con immunoglobuline
 - Avvio rapido di un trattamento antibiotico empirico per via parenterale non appena si sospetta un'infezione.
 - Sospettare un'infezione anche in assenza di febbre o livelli elevati di marker infiammatori.



Raccomandazioni vaccinali nei difetti di IRAK, NEMO and MYD88

Le raccomandazioni per la gestione includono:

- **Vaccinazioni** con:
 - *Vaccino pneumococcico coniugato (PCV13/PCV20)*
 - *Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23)*
 - *Vaccino coniugato contro Haemophilus influenzae tipo b (Hib)*
 - *Vaccino coniugato contro Neisseria meningitidis (MenACWY)*
 - *Vaccino proteico subcapsulare contro Neisseria meningitidis B (MenB)*

È necessario:

- **Ripetere le vaccinazioni** periodicamente
- **Monitorare regolarmente la risposta anticorpale**

Vaccino ricombinante anti-VZV

Contiene glicoproteina E del virus varicella-zoster (VZV), prodotta mediante tecnologia DNA ricombinante.

Utilizza un sistema adiuvante che potenzia la risposta immunitaria.

E' indicato per la prevenzione dell'herpes zoster e della nevralgia post-erpetica in:

- **adulti di età pari o superiore a 50 anni**
- **adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ.**

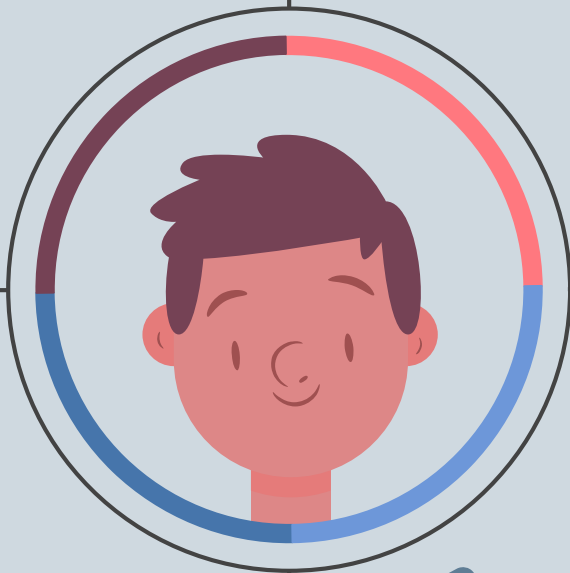
CASO CLINICO

ANAMNESI



- Dall'età di 5 anni, POLMONITE RICORRENTE

**Maschio,
10 anni**



INDAGINI IMMUNOLOGICHE

- Linfopenia T CD4+ (316 to 482 cells/ μ l)
- Normale conta B cellulare, titolo protettivo anti-tetano
- Normali TRECS/KRECS e risposta proliferativa T ai mitogeni
- Immune EBV, HSV, non VZV



INDAGINI GENETICHE

- Clinical exome per linfopenia: non evidenza di varianti patogenetiche/probabilmente patogenetiche compatibili con il sospetto clinico
- **Linfopenia IDIOPATICA** CD4

VACCINAZIONE

Il vaccino ricombinante contro il VZV è stato somministrato per via intramuscolare in due dosi separate da 0,5 ml (a 0 e 2 mesi). 2 mesi dopo la seconda dose del vaccino ricombinante: IgG specifiche anti-VZV 2983 mIU/mL.





Vaccinazioni nelle immunodeficienze secondarie

- ✓ La vaccinazione antinfluenzale e con vaccini inattivati è sicura ed efficace.
- ✓ Queste vaccinazioni possono ridurre i costi sanitari correlati all'assistenza.
- ✓ Mancano studi randomizzati controllati su larga scala nella maggior parte dei casi.
- ✓ Valutare il rapporto rischio/beneficio della vaccinazione.
- ✓ Basare tale valutazione sulla storia clinica del paziente e su eventuali esami di laboratorio.

Vaccination in secondary immunodeficiency disorders.

	TDP	IPV	Hib	HBV	HPV	Influenza	Pneumococcus	Meningococcus	MMR Varicella	Rotavirus	BCG S. typhi
Pediatric haematology and oncology patients during chemotherapy	"Yes	"Yes	"Yes	"Yes	No data	"Yes	"Yes	"Yes	No	No	No
Pediatric haematology and oncology patients after chemotherapy	¹ Yes	¹ Yes	¹ Yes	¹ Yes	¹ Yes	¹ Yes	¹ Yes	¹ Yes	Yes [^]	No data available	No data available
HSCT recipients (autologous or allogenic)	² Yes	² Yes	² Yes	² Yes	² Yes	² Yes	² Yes	² Yes	Yes [§]	No	No
Anatomical/Functional Asplenia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No data available
Biological drugs	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	³ Yes	No data available	No data available
HIV	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	⁴ No	⁴ No	No

" Do not administer in the case of lymphocytes count $< 1.0 \times 10^9/L$.

¹ Administer a booster dose 6 months after the end of chemotherapy.

[^] Administer varicella vaccine only in patients in remission for at least 1 year.

² Administer 6 months after stopping any immunosuppressive therapy.

[§] Do not administer within 24 months after SCT, up to 3 months after immunosuppressive therapy or in the case of GVHD.

³ Consider at least one month after stopping of therapy according to patient immune system function.

⁴ Consider in HIV asymptomatic patients with CD4+ T >200 cells/ μ l, if older than 5 years, or $\geq 15\%$ of lymphocytes if children below the age of 5 years.

Footnotes: Pneumococcal Vaccines

PCV13 (1 dose) followed by PPV23 (1 dose at least 8 weeks after PCV13 and a booster 3–5 years later) in the case of anatomical/functional asplenia and congenital/acquired immunodeficiency

PCV13 (1 dose) followed by PPV23 (1 dose at least 8 weeks after PCV13) in the case of complement deficiency, TLR 4 and properdin deficiency, hematopoietic stem cell transplant, immunosuppression due to organ transplant, chemotherapy, high dose steroids, leukaemia, lymphoma, multiple myeloma and diffuse neoplasia.

Chemioterapia e vaccinazioni

La chemioterapia induce l'**immunosoppressione del paziente**, che può persistere per **l'intera durata del trattamento** e fino a **6–12 mesi dopo la sua sospensione**.

L'incidenza della **mancanza di titoli anticorpali protettivi**, misurata tra i **6 e i 12 mesi dopo la chemioterapia**, varia in base al tipo di vaccino:

- **HBV (epatite B)**: circa **50% dei pazienti** risultano non protetti
- **Morbillo, parotite, rosolia (MMR)**: tra il **20% e il 40%**
- **Difterite, tetano, polio (DTP/IPV)**: tra il **10% e il 30%**

I **pazienti pediatrici sottoposti a chemioterapia** sono **soggetti a perdere i titoli anticorpali sierici protettivi** acquisiti tramite le vaccinazioni precedenti:

- La **perdita della risposta immunitaria protettiva** varia in base al **tipo di vaccino**.
- La **malattia di base non ha influenzato significativamente** le percentuali di pazienti che hanno perso i titoli anticorpali protettivi.
- Al contrario, **l'età più giovane** ha un **impatto significativo** sulla perdita di anticorpi contro **morbillo, parotite e rosolia** indotta dalla chemioterapia.

Rivaccinazioni e richiami DOPO chemioterapia

Tempistiche consigliate:

- Per vaccini a base di proteine, componenti cellulari estratti o ottenuti tramite DNA ricombinante:
→ **6 mesi dopo la fine della chemioterapia**
- Per **vaccini vivi attenuati virali**:
→ **6–12 mesi dopo la fine della chemioterapia**

Vaccino contro il virus Varicella-Zoster (VZV):

→ Può essere considerato in pazienti in **remissione da almeno 12 mesi**

Vaccini contro batteri capsulati (*meningococco*, *H. influenzae*, *pneumococco*):

→ Raccomandati nei pazienti con **asplenia funzionale**
(post-chirurgica o da radioterapia splenica)

Vaccino antinfluenzale inattivato:

→ Può essere somministrato **già 3 mesi dopo la fine della chemioterapia**

Recovery of Protective Antibody Titers after Booster Vaccination In Patients Who Lost Humoral Immunity, According to Serum Tests before and after Chemotherapy

Disease	No. of patients	Hematologic malignancies	Solid tumors	Total (%)
HBV	32	22/23	7/9	29/32 (91)
Measles	5	4/5	—	4/5 (80)
Mumps	1	1/1	—	1/1 (100)
Rubella	5	5/5	—	5/5 (100)
Tetanus	10	8/8	2/2	10/10 (100)
Polio	6	5/5	1/1	6/6 (100)

HBV: hepatitis B virus.



Vaccinazioni dopo HCT

VACCINI INATTIVATI

- Devono essere somministrati **a partire da 6 mesi** dopo la fine della terapia immunosoppressiva.

Schema vaccinale raccomandato:

- **3 dosi** di DTP–Polio–Hib–HBsAg (separati o combinati, es. esavalente fino ai 7 anni)
- **2 dosi** di vaccino pneumococcico coniugato
- **2 dosi** di MenB
- **2 dosi** di vaccino meningococcico coniugato (MenACWY)
- **Vaccino antinfluenzale inattivato** annuale, a partire da **4–6 mesi dopo HSCT**

VACCINI VIVI ATTENUATI

2 dosi di MPR (morbillo-parotite-rosolia) e 2 dosi di varicella solo dopo **24 mesi** da HSCT e se:

- Ultima infusione di Ig somministrata da ≥ 11 mesi
- Assenza di GVHD
- Sospensione della terapia immunosoppressiva da ≥ 3 mesi



Vaccinazioni in bambini con Asplenia

- ✓ Nessun vaccino è controindicato, ad eccezione del vaccino antinfluenzale vivo attenuato (LAIV).

Vaccinazioni essenziali nei pazienti asplenicici (con o senza anemia falciforme):

- Vaccino pneumococcico coniugato (PCV)
- Vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPSV23)
- Vaccino contro Haemophilus influenzae tipo b (Hib)
- Vaccino meningococcico coniugato (MenACWY)

Tempistiche e richiami:

- In caso di **splenectomia elettiva**:
 - Somministrare tutti i vaccini raccomandati (se non già eseguiti) **almeno 2 settimane prima dell'intervento**.
- **PPSV23**:
 - Da somministrare in pazienti asplenicici di età **≥2 anni**
 - Somministrazione almeno 8 settimane dopo il PCV13
 - Seconda dose di PPSV23 dopo 5 anni
- **Vaccino meningococcico coniugato quadrivalente**:
 - Da somministrare a partire dai **2 mesi di età**
 - **Richiamo ogni 5 anni**



Vaccinazioni e terapia immunosoppressiva

TERAPIA STEROIDEA

- ✓ Dose 2 mg/kg/die <14 giorni → attendere 2 settimane per i vaccini vivi attenuati
- ✓ Dose 2 mg/kg/die <14 giorni → attendere 4 settimane per i vaccini vivi attenuati

FARMACI BIOLOGICI

✓ Valutazione pre-trattamento:

- Verificare lo stato vaccinale prima di iniziare la terapia biologica.
- Somministrare i vaccini raccomandati prima dell'inizio della terapia, ove possibile.

✦ Vaccini raccomandati:

- **Vaccino antinfluenzale inattivato** (annuale)
- **Vaccino pneumococcico:**
 - **PPSV23** nei pazienti ≥ 2 anni, **dopo** completamento del PCV
- **CONTROINDICATI I VACCINI VIVI ATTENUATI** durante la terapia e per settimane o mesi dopo la sospensione.



Vaccinazioni e Infezione HIV/SIDA

✓ Vaccini inattivati (da somministrare secondo calendario):

- *Haemophilus influenzae tipo b (Hib)*
- *Vaccino pneumococcico coniugato (PCV)*
- *Vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPSV23)*
- *Vaccino antinfluenzale inattivato*
- *Vaccino per l'epatite B (HBV)*
- *Vaccino contro Neisseria meningitidis*

⊖ Vaccini vivi attenuati: raccomandazioni basate su conta CD4+

- **Pazienti HIV asintomatici:**
 - Età >5 anni: vaccini vivi **ammessi se CD4+ >200 cellule/mm³**
 - Età <5 anni: vaccini vivi **ammessi se CD4+ >15% dei linfociti totali**
- **Pazienti HIV con immunosoppressione marcata:**
 - Età >5 anni: **controindicati se CD4+ <200 cellule/mm³**
 - Età <5 anni: **controindicati se CD4+ <15% dei linfociti totali**



**Respiratory
syncytial virus
(RSV)**



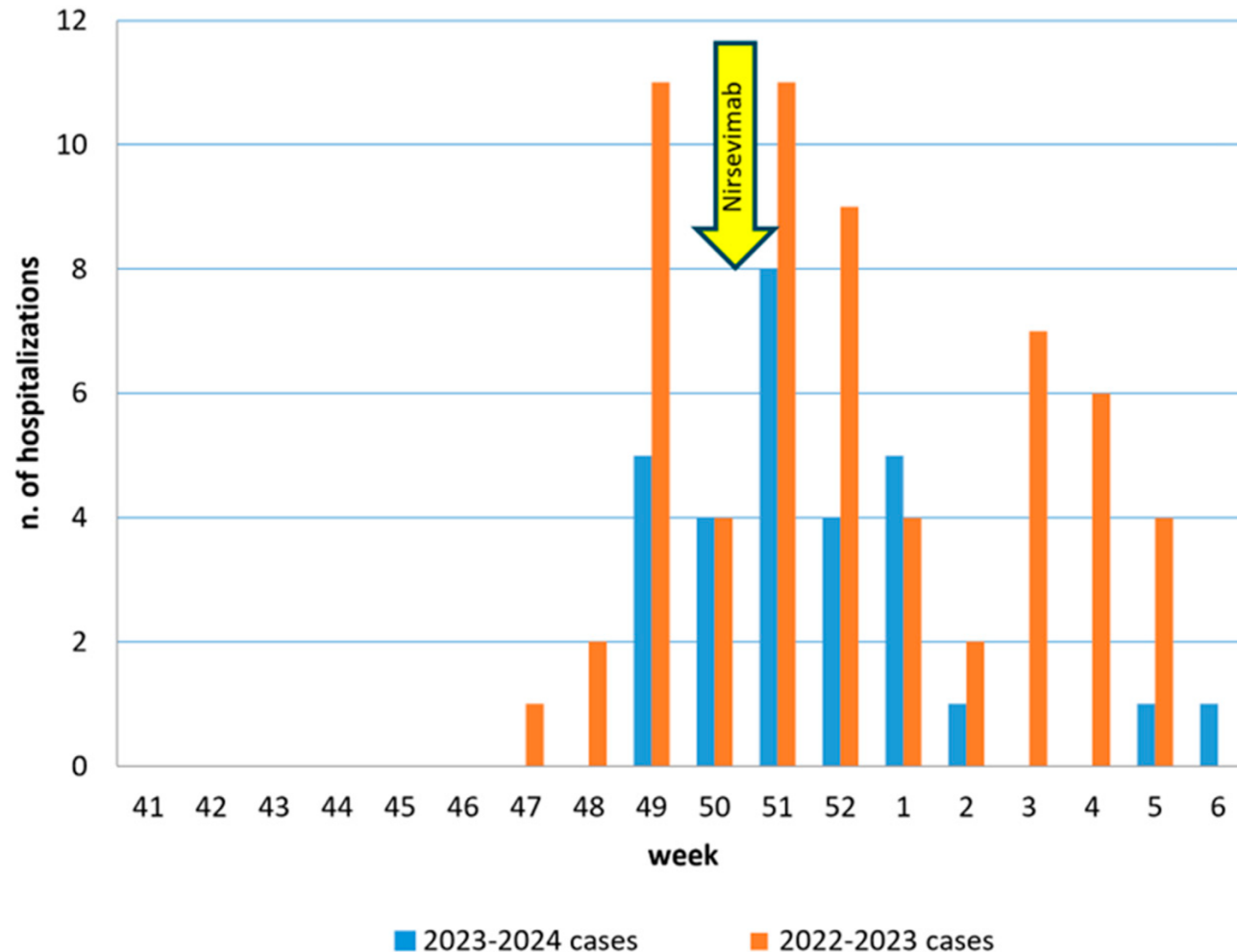
Palivizumab
• 5 monthly injections



Nirsevimab
• Single dose
• Enhanced
neutralizing activity
• Extended half-life

Raccomandazioni per la somministrazione di Nirsevimab

- Neonati/Lattanti <8 mesi durante o all'inizio della stagione epidemica per RSV (ottimale somministrazione entro la prima settimana di vita)
- Laddove disponibile la vaccinazione materna, da raccomandare nei nati < 14 giorni dalla vaccinazione materna
- Bambini di età 8-19 mesi che entrano nella seconda stagione VRS:
 - Bambini con malattia polmonare cronica della prematurità che hanno richiesto supporto medico (corticosteroidi cronici, diuretici o ossigeno supplementare) nei 6 mesi precedenti l'inizio della seconda stagione VRS.
 - Bambini gravemente immunocompromessi.
 - Bambini con fibrosi cistica che presentano:
 - Malattia polmonare severa (es. precedente ospedalizzazione per esacerbazione polmonare nel primo anno di vita o anomalie persistenti alla radiografia del torace)
 - Peso rispetto alla lunghezza inferiore al 10° percentile
- **Può essere somministrato INSIEME agli altri vaccini del calendario per la vita**



The risk of hospitalization for RSV bronchiolitis in 2023–2024 was 3.2%, compared to 7% in the 2022–2023 epidemic season ($p < 0.001$).

After the start of the prophylaxis campaign with nirsevimab, the risk of hospitalization was 8.3% in the sample of infants who did not adhere to the prophylaxis, while no child in the sample of those treated ($p < 0.001$) was hospitalized for bronchiolitis.

Somministrazione simultanea e non simultanea di vaccini e preparazioni contenenti immunoglobuline

Somministrazione simultanea	
Combinazioni	Intervallo minimo tra le dosi
Preparati con immunoglobuline + antigeni inattivati	Nessuno. Possono essere somministrati simultaneamente in siti differenti o con qualsiasi intervallo tra le dosi
Preparati con immunoglobuline + antigeni vivi	Non dovrebbero essere somministrati contemporaneamente. ¹ Se la somministrazione simultanea del vaccino antimorbillo o del vaccino antivaricella non è evitabile, somministrare in differenti siti e rivaccinare o testare per la sieroconversione dopo l'intervallo raccomandato (vedi Allegato B5)

Somministrazione non simultanea		
Prodotto somministrato		Intervallo minimo tra le dosi
Prima	Dopo	
Preparati con Ig	Antigeni inattivati	Nessuno
Antigeni inattivati	Preparati con Ig	Nessuno
Preparati con Ig	Antigeni vivi	Dose correlato ^{1 e 2}
Antigeni vivi	Preparati con Ig	2 settimane ³

Intervalli raccomandati tra somministrazione di preparazioni contenenti immunoglobuline o trasfusioni di sangue, e successiva vaccinazione contro morbillo, rosolia e varicella

Terapia sostitutiva per immunodeficienza umorale
(400 mg/kg/4 settimane)

8 mesi

Trattamento di PTI
(800 mg/kg)

8 mesi

Trattamento Malattia di Kawasaki
(2 g/kg)

11 mesi



Vaccinazioni nei caregiver/familiari

- **Vaccini inattivati, uccisi e ricombinanti**
- **Vaccino antinfluenzale inattivato:**
→ **Raccomandato annualmente** per tutti i conviventi.
- **Vaccino antipertosse (dTpa):**
→ **Booster raccomandato ogni 10 anni**, specialmente nei conviventi adulti, poiché l'immunità da infezione naturale **decrese nel tempo**.
- **Vaccino influenzale vivo attenuato (LAIV):**
→ **Controindicato nei conviventi di pazienti con PID**.
→ Se somministrato, evitare **contatto diretto** con il paziente per **7 giorni**.
- **Vaccino MMR (morbillo, parotite, rosolia), varicella, rotavirus:**
→ **Sicuri per i conviventi** suscettibili.
→ **Rischio di trasmissione estremamente raro**, nessuna evidenza di trasmissione interumana per i ceppi vaccinali di MMR.

Contatti con vaccinati per rotavirus:

→ Gli adulti con PID **non dovrebbero cambiare pannolini** di bambini vaccinati con rotavirus per **4 settimane dopo la vaccinazione**.

Contatti non immuni alla varicella:

→ Si raccomanda di **verificare lo stato immunitario**; in caso di rash post-vaccinale nel contatto, il rischio di trasmissione è molto basso, **eccetto** se le vescicole sono localizzate **nel sito di inoculo**.

→ In tal caso:

- Isolare il paziente immunodepresso
- Somministrare immunoglobuline specifiche entro 96 ore
- Avviare profilassi antivirale nel contatto

Esposizione a morbillo nei conviventi:

→ Se un convivente sviluppa il morbillo, il paziente immunodepresso deve ricevere **immunoglobuline specifiche entro 6 giorni**.

Vaccinazioni nel paziente con immunodeficienza: obiettivi e prospettive future

Incrementare le coperture vaccinali dei bambini fragili/immunodepressi.

Focus sulle vaccinazioni per influenza, herpes zoster, pneumococco e richiami vaccinali.

Richiamare l'attenzione dei medici specialisti sulle raccomandazioni nazionali e internazionali delle Società Scientifiche di riferimento circa le vaccinazioni.

Raccomandare ai propri pazienti le vaccinazioni, favorendo una cultura che inserisca le vaccinazioni come aspetto di buona pratica clinica da implementare nei bambini fragili.

Attenzione alle tempistiche per le vaccinazioni.
Operatività ed Accesso all'Anagrafe Vaccinale.

Favorire per quanto possibile la vaccinazione presso i luoghi di cura (PLS, Ospedali, etc)

Conclusioni

- ✓ La prevenzione primaria mediante immunizzazione può giovare alle persone di tutte le età ma è fondamentale per chi è a più alto rischio di malattie infettive e delle loro complicanze.
- ✓ Gli individui immunocompromessi e i soggetti con co-morbosità devono essere vaccinati **in via prioritaria** poiché il loro sistema immunitario presenta una ridotta capacità di risposta alle infezioni.
- ✓ Promuoviamo TUTTE le vaccinazioni POSSIBILI nei bambini con immunodeficienza e nei loro caregiver come obiettivo di salute pubblica e individuale.



Grazie per l'attenzione!