Approccio pediatrico alle malattie rare: focus sulla Sindrome WHIM

Professor Raffaele Badolato
Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia



Questo simposio è stato organizzato e sponsorizzato da Norgine.
© 2026 Norgine Inc. Tutti i diritti riservati.
IT-ONC-PED-2600008 10/26

Dichiarazioni di interessi

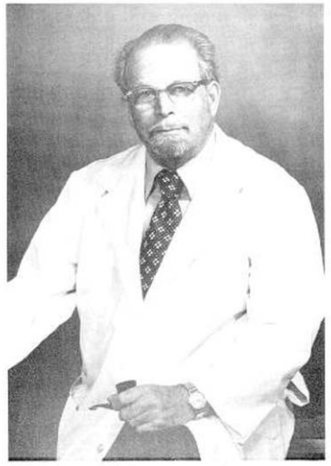
Professor Raffaele Badolato	
Consulenze / board	Norgine, Pharming, X4 pharma
Advisory board	MSD
Comitato di monitoraggio dei dati	SOBI

ORIGINAL ARTICLE FREE PREVIEW ARCHIVE

Myelokathexis — A New Form of Chronic Granulocytopenia — Report of a Case

Wolf W. Zuelzer, M.D.†, Ruth K. Evans, A.B., and Jody Goodman, B.S.

April 2, 1964
N Engl J Med 1964; 270:699-704
DOI: 10.1056/NEJM196404022701402



Wolf W. Zuelzer

Abstract

THE quantitative analysis of granulopoiesis requires knowledge not only of the complex relations between cytologic compartments within the bone marrow but also of the distribution and fate of cells capable of leaving the vascular bed after only a brief sojourn in the bloodstream

Chronic Idiopathic Granulocytopenia

Carl E. Krill, Jr., M.D.†, Hugo Dunlap Smith, M.D.‡, and Alvin M. Mauer, M.D.§



Carl E. Krill

May 7, 1964
N Engl J Med 1964; 270:973-979
DOI: 10.1056/NEJM196405072701902

Abstract

THERE are many reports describing patients with chronic granulocytopenia in whom no responsible disease could be demonstrated. Any classification of these patients other than a descriptive one would be difficult as yet because knowledge of the etiologies and mechanisms involved in most of these cases is scanty. The purpose of this paper is to describe a patient with chronic granulocytopenia who does not resemble previously reported cases and to present studies done in an attempt to define the underlying mechanism for the decreased blood granulocyte concentration.Case ReportA 9-year-old girl was referred to the Children's Hospital

WHIM Syndrome

WHIM syndrome is a rare Inborn Error of Immunity characterized by:

(**W**) Warts benign (not cancerous) skin growths that appear when a virus infects the top layer of the skin

(**H**) Hypogammaglobulinaemia rare primary immunodeficeincy charcaterized by an abnormally low level of Ig

(**I**) severe bacterial Infections since childhood and susceptibility to human papillomavirus (HPV) infections

(**M**) Myelokathexis retention and apoptosis of mature myeloid cells (neutrophils) in the bone marrow

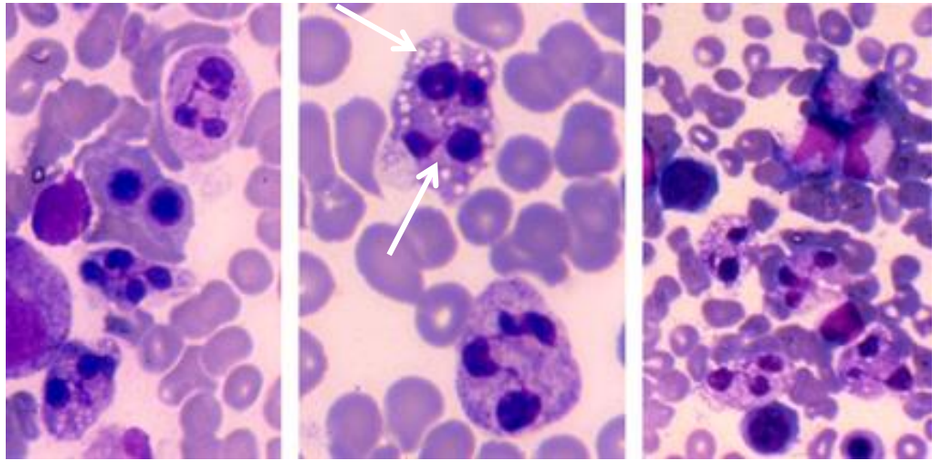
WARTS



Clinical presentation of the patient's hands. Extensive (A) and disseminated (B) flat-topped reddish warts affecting the hands

Kreuter A, Arch Dermatol. 2008

MYELOKATHEXIS



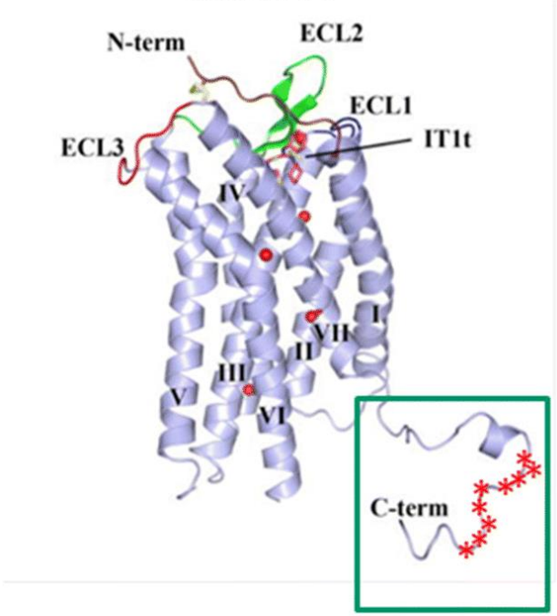
Neutrophils have cytoplasmic vacuoles and hypersegmented nuclei with dense pyknotic lobes (“eyeglass-shaped or cloverleaf” neutrophils). This morphology is typical for cells undergoing apoptosis characterized by membrane blebbing , hyperfragmented nuclei and reduced expression of the anti-apoptotic protein BCL2L1

Ustwani OA, Br J Haematol, 2014

The reason behind the neutrophil retention/apoptosis in the bone marrow has been linked to heterozygous autosomal dominant **GAIN-OF-FUNCTION MUTATIONS** in the C-terminus of CXCR4 (chr2q21), a chemokine receptor that controls leukocytes survival and mobilization from the bone marrow

Heusinkveld LE, J Clin Immunol. 2019
Badolato R., Blood 2017
Ustwani OA, Br J Haematol, 2014
Bachelerie F, Dis Markers, 2010

Autosomal dominant
CXCR4



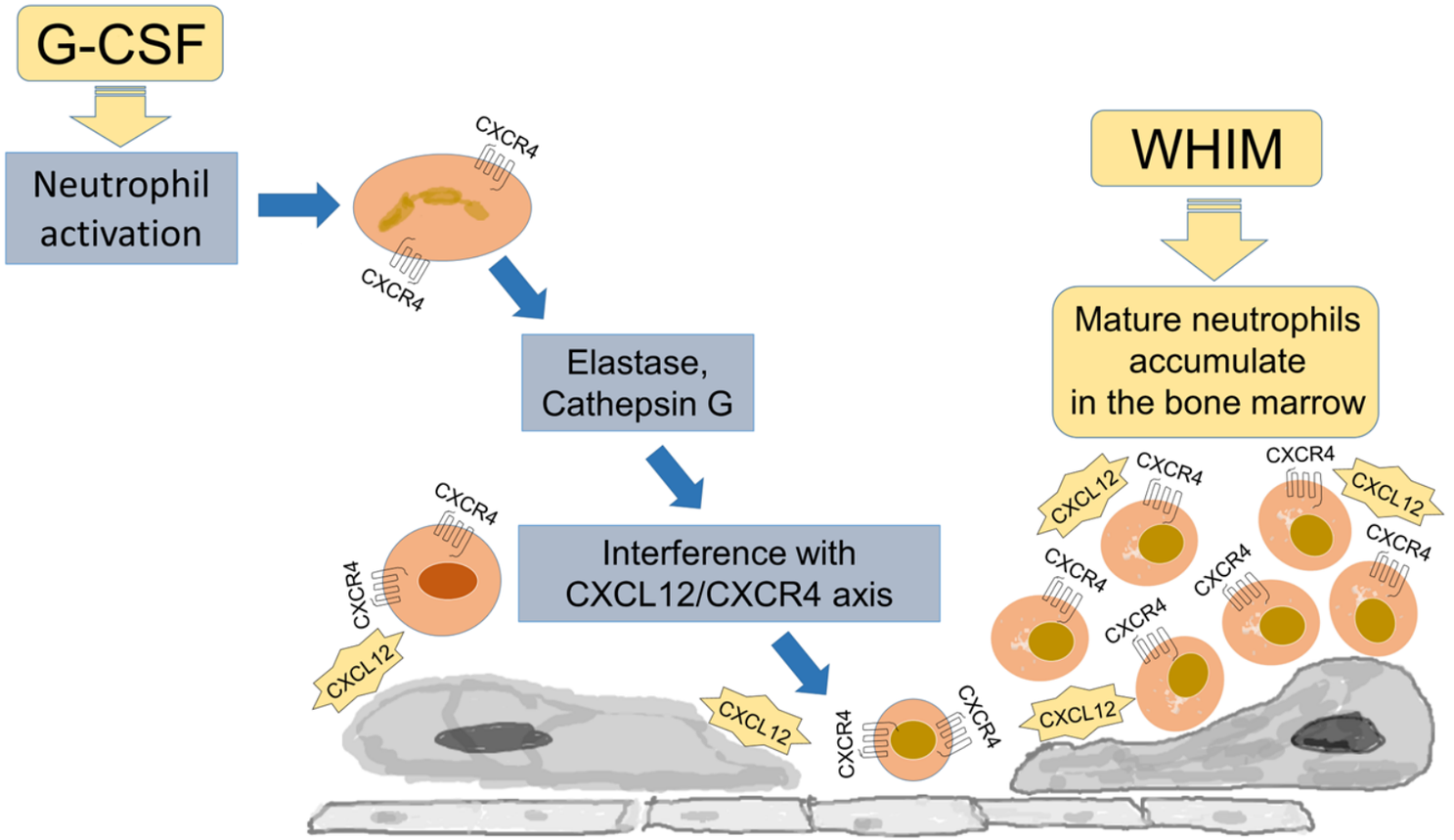
***WHIM Mutations**

WT CXCR4	--VSRGSSLKILSKGKRGGHSSVSTESESSSFHSS
G323fs343X	--VSRGVQPQDPLQRKARWTFICFH
L329fs341X	--VSRGSSLKIQRKARWTFICFH
R334X	--VSRGSSLKILSKGK
G336X	--VSRGSSLKILSKGKRG
S338X	--VSRGSSLKILSKGKRGGH
S339fs342X	--VSRGSSLKILSKGKRGGHSCFH
S341fs365X	--VSRGSSLKILSKGKRGGHSSVPLSLSLQVFTPANTDVKDFFLYDK
E343K	--VSRGSSLKILSKGKRGGHSSVSTKSESSSFHSS
E343X	--VSRGSSLKILSKGKRGGHSSVST

Autosomal recessive
CXCR2

Auer PL et al. Nat Gen 2014

WHIM syndrome: MECHANISM of disease



Badolato et al., Blood, 2017

WHIM patients

Midollo osseo

Aumento del segnale
CXCR4 / CXCL12
(gain-of-function)

CXCR4

CXCL12

Ritenzione dei neutrofili nel midollo osseo

Mielocatessi

Neutropenia

Neutrofili immaturi

Neutrofili maturi

Ridotto rilascio **di neutrofili** nel sangue

Centro germinativo (linfonodo)

Linfocita B

Centro germinativo

Ritenzione delle cellule B

Riduzione del numero di linfociti B

Ipogammaglobulinemia

Timo

Possibile ritenzione dei linfociti T

Riduzione dei linfociti T naïve

Notarangelo LD et al. 2009

Sindrome WHIM: esordio precoce, diagnosi tardiva

Coorte multicentrica di 18 pazienti con varianti patogenetiche di CXCR4

ETÀ MEDIA (± DEVIAZIONE STANDARD)

2,2
anni

Esordio clinico

± 2,6 anni

≈ 10,3 anni
scarto fra le età medie

12,5
anni

Diagnosi molecolare

± 10,4 anni

Presentazione ed evoluzione delle infezioni

78% **Infezioni batteriche all'esordio**

14/18 · ricovero e antibiotici EV

44%

Polmonite

già alla presentazione (8/18)

61%

Polmoniti ricorrenti

nel decorso della malattia (11/18)

Il sospetto diagnostico nasce spesso da neutropenia e infezioni, non dalla comparsa di tutte le lettere di WHIM.

Dotta et al., JACI in practise 2019

I limiti dell’acronimo WHIM nella diagnosi

Le quattro caratteristiche non compaiono necessariamente insieme o precocemente

22% **solo 4 pazienti su 18 avevano un fenotipo WHIM completo**

W **Verruche**

61%

11/18 nel decorso

Esordio mediano a 10 anni

H **Ipogamma-globulinemia**

≈55%

10/18 pazienti

Può essere assente nonostante la linfopenia

I **Infezioni**

78%

14/18 alla presentazione

Infezioni batteriche gravi

M **Mielocatessi**

82%

14/17 valutati

Reperto midollare: non sempre documentato

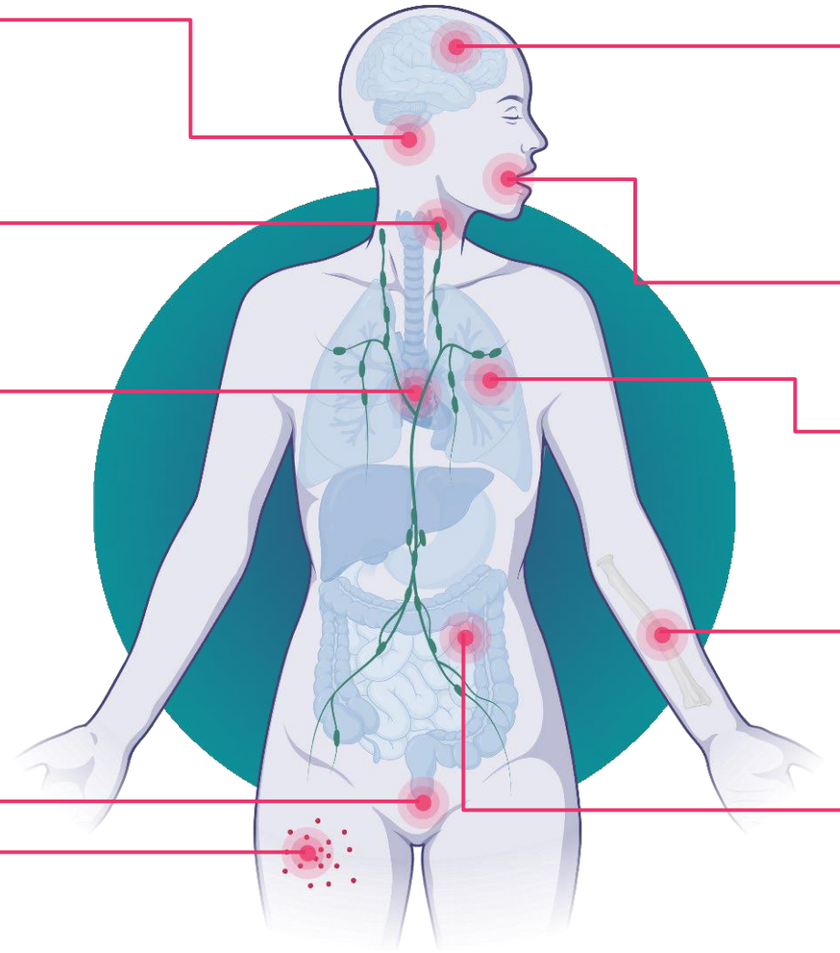
IL SEGNALE CLINICO DA RICONOSCERE

Neutropenia: 100% (18/18)

Spesso con linfopenia (88%) e monocitopenia (66%).

Dotta et al., JACI in practise 2019

La sindrome WHIM è un'immunodeficienza sistemica con manifestazioni a carico di più organi



Otorinolaringoiatrico
- Otite media
- Sinusite
- Faringite
- Perforazione timpanica

Immunitario
- Infezioni ricorrenti
- Autoimmunità: anemia emolitica, diabete tipo 1, tiroidite, psoriasi, vitiligine, artrite, epatite, PTI

Cardiocircolatorio
- Tetralogia di Fallot
- Doppio arco aortico

Urogenitale
- Infezioni delle vie urinarie
- Verruche anogenitali
- Displasia cervicale

Cute
- Verruche (mani e piedi)
- Ascessi cutanei
- Cellulite infettiva

Neurologico
- Meningite
- Disturbi dell'equilibrio e atassia
- Disturbo della coordinazione
- Disturbi affettivi e comportamentali

Cavo orale
- Gengivite
- Ulcere aftose

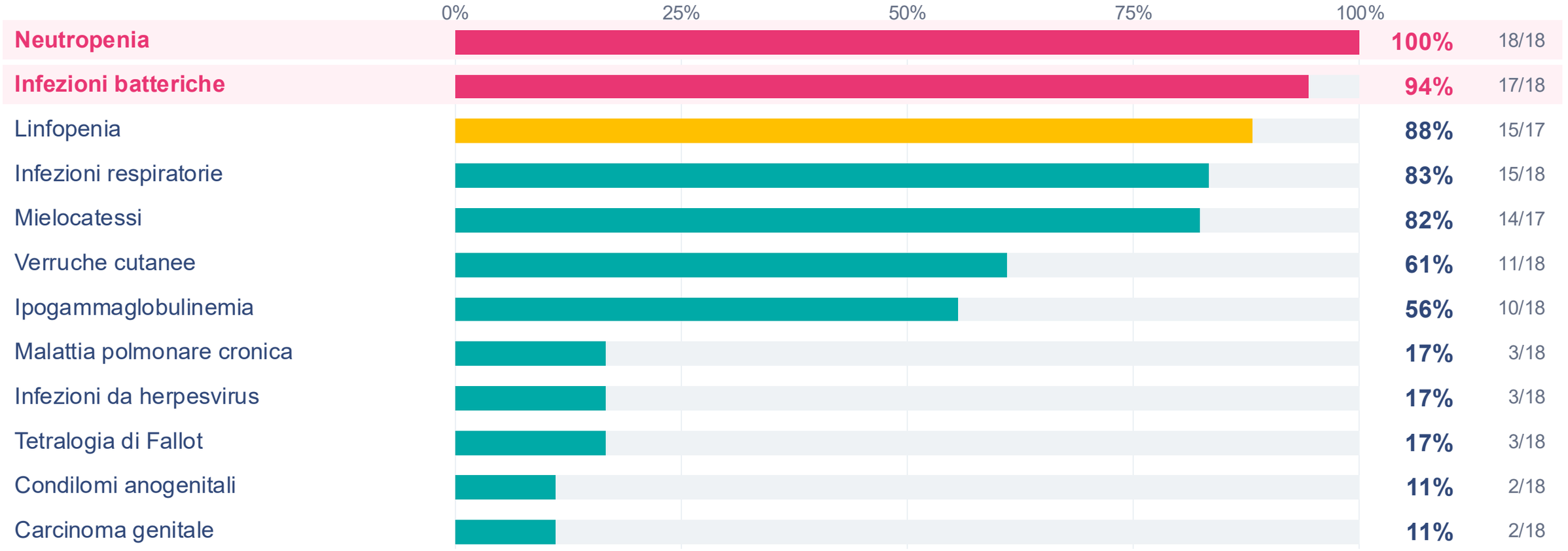
Respiratorio
- Infezioni alte e basse vie aeree
- Polmonite

Osteoarticolare
- Osteite
- Osteoartrosi

Gastrointestinale
- Enterite
- Epatite

Sindrome WHIM: frequenza delle manifestazioni cliniche

OLTRE IL 90% **Neutropenia 100% (18/18) • Infezioni batteriche 94% (17/18)**

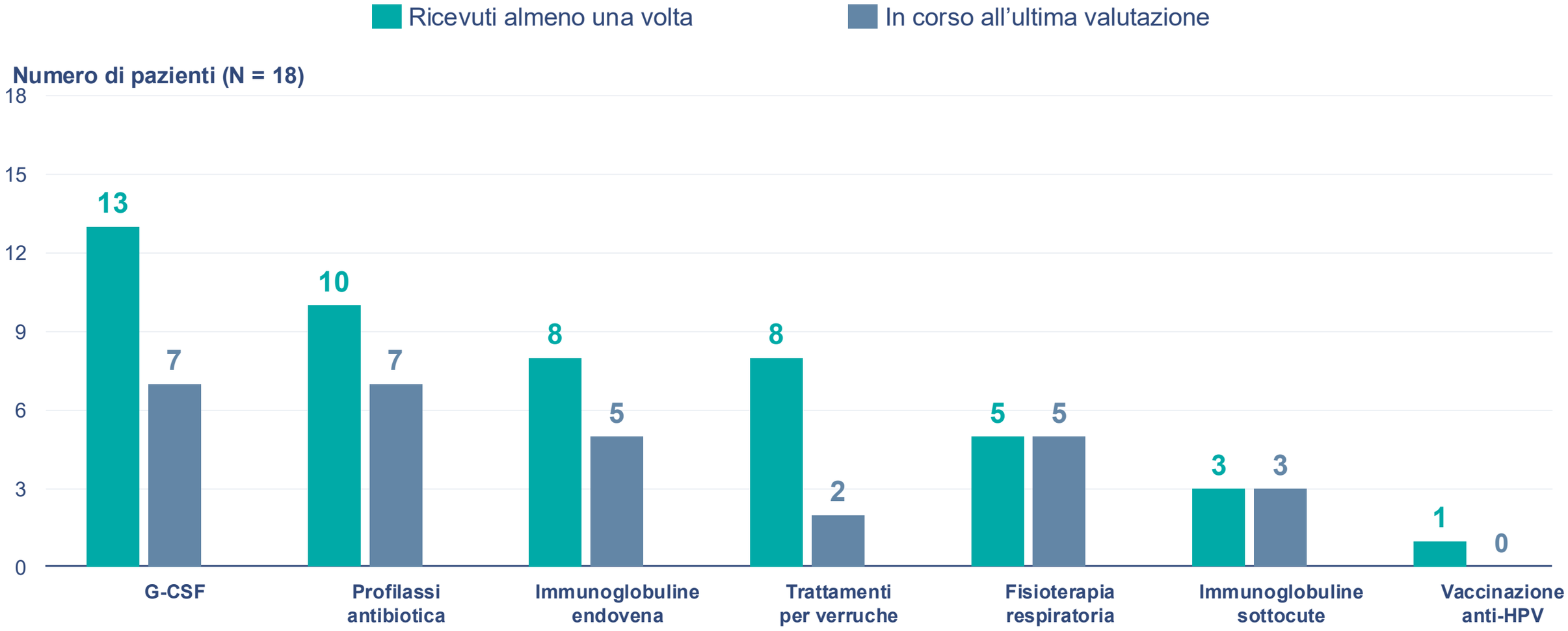


Infezioni batteriche: storia clinica complessiva (17/18), distinta dagli episodi gravi all'esordio (14/18, 78%).

Dotta L, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1568–1577. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.045 •

Sindrome WHIM: trattamenti nella coorte di 18 pazienti

Trattamenti ricevuti durante il decorso e ancora in corso all'ultima valutazione



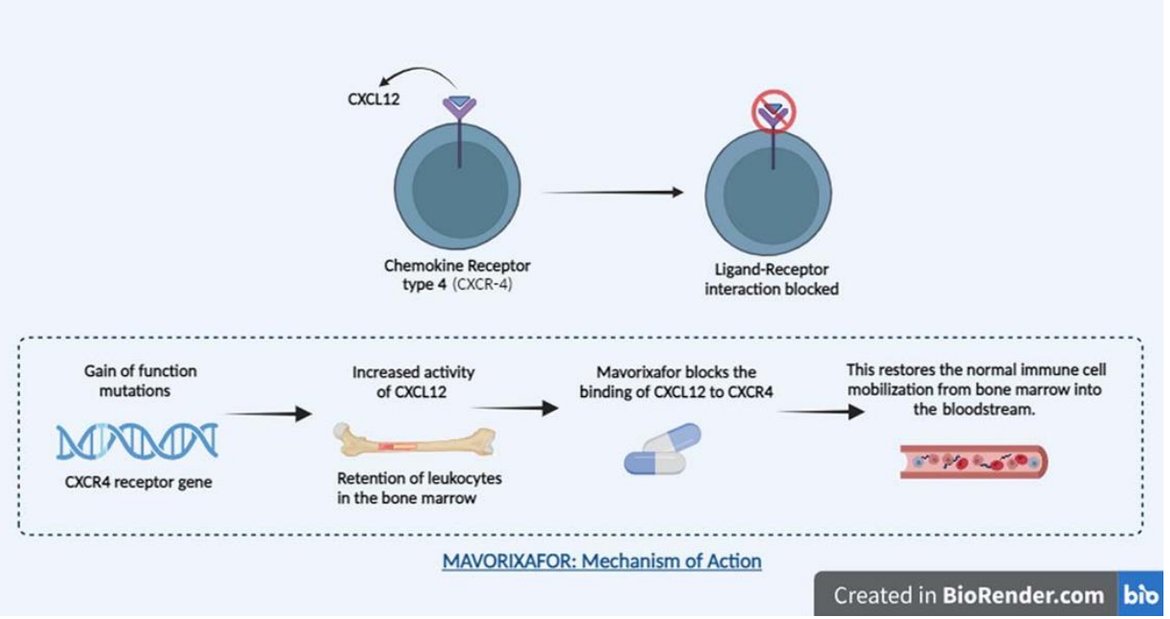
Dotta L, et al. Long-Term Outcome of WHIM Syndrome in 18 Patients: High Risk of Lung Disease and HPV-Related Malignancies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1568–1577. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.045

Numero assoluto di pazienti; i trattamenti somministrati nel corso della malattia non erano necessariamente concomitanti.

CXCR4 regola la ritenzione e la mobilizzazione dei leucociti dal midollo osseo

- I leucociti, inclusi neutrofili e linfociti, sono prodotti nel midollo osseo[1]
  - CXCL12/CXCR4 regola la mobilizzazione dei leucociti e mantiene una "riserva" nel midollo osseo[2]
  - Un'infezione acuta mobilizza i neutrofili midollari per sostenere la difesa dell'ospite[2]
- Nei soggetti con sindrome WHIM, le varianti di *CXCR4* determinano:
  - Guadagno di funzione[3]
  - Alterazione del traffico dei leucociti tra midollo osseo e sangue[3]
  - Leucopenia periferica e difesa immunitaria compromessa[2,4]
- mavorixafor è una piccola molecola antagonista allosterico selettivo orale, del recettore CXCR4[5]
  - Ha dimostrato di inibire la segnalazione di CXCR4 e favorire la mobilizzazione nel sangue dei leucociti maturi[5]
- Lo studio di Fase 2 (n=8, in aperto) ha mostrato una mobilizzazione leucocitaria dose-dipendente e un beneficio clinico preliminare con mavorixafor[5]

Mavorixafor -> meccanismo d'azione [6]

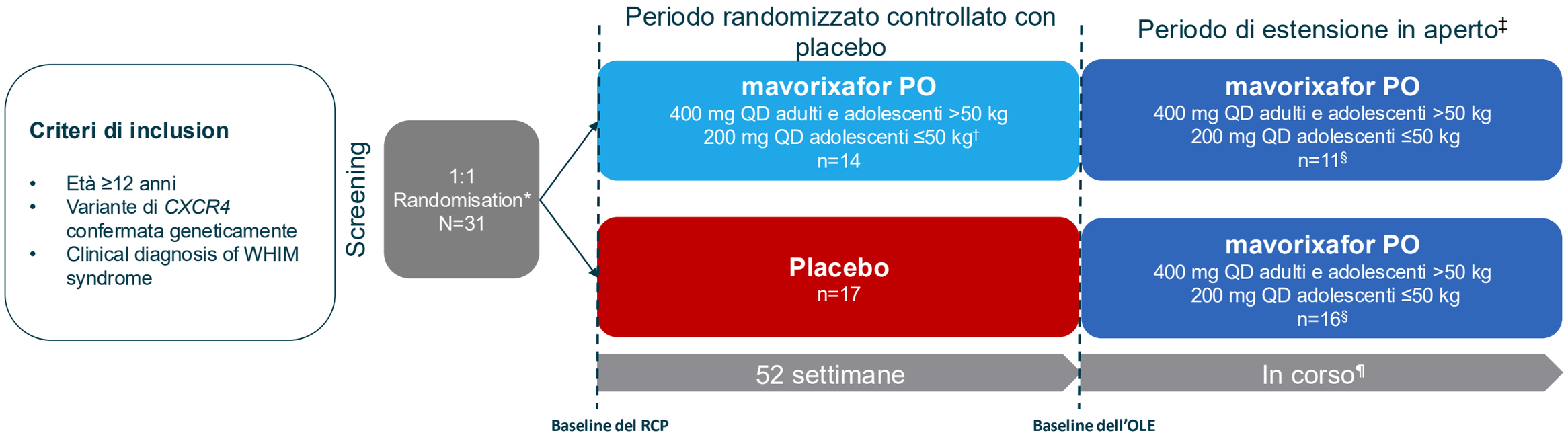


▼This medicinale is subject to monitoraggio addizionale. This will allow quick identification of new safety information. Gli operatori sanitari are asked to report any suspected reazioni avverse. XOLREMDI® has marketing authorisation from the EMA approving its use in EU. mavorixafor® is currently commercially available in Germany and Austria. mavorixafor® is not available in the Netherlands. Registration conditions differ internationally. Prima della prescrizione and for further information, consult your country approved prescribing information.

CXCL12, C-X-C motif chemokine ligand 12; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; WBC, leucocita.

1. Chapman J, Zhang Y. StatPearls. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534246/ (accessed August 2026). 2023; 2. Strydom N, Rankin SM. J Innate Immun. 2013;5:304–14; 3. Heusinkveld LE, et al. J Clin Immunol. 2019;39:532–9; 4. McDermott DH, Murphy PM. Immunol Rev. 2019;287:91–102; 5. Dale DC, et al. Blood. 2020;136:2994–3003; 6. Nadeem F, Shakeel L, Akilimali A. Ann Med Surg (Lond). 2024;86(11):6381–85.

4WHIM: studio di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo[1,2]



Endpoint primario di efficacia:

- TAT_{ANC} definito come il tempo trascorso con una conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≥0,5 × 10³/µL durante un periodo di 24 ore; valutato ogni 3 mesi nell'arco di 52 settimane.

Endpoint secondari di efficacia (in ordine gerarchico):

- TAT_{ALC} tempo con ALC ≥1.0×10³/µL nelle 24 ore; valutato ogni 3 mesi
- Punteggio composito che combina il carico infettivo e la variazione delle verruche alla Settimana 52
- Score totale cambiamenti nelle verruche alla Settimana 52
- Punteggio totale di infezioni

*Randomisation was stratified according to whether partecipanti received IgRT (starting ≤5 mesi before screening). †Participants reaching age 18 or >50 kg during the trial escalated to 400 mg QD. ‡Early release partecipanti may roll over from the periodo randomizzato controllato con placebo to the open-label period. §RCP completion: 11/14 (78.6%) mavorixafor®; 17/17 (100%) placebo. ¶Until commercial availability, study termination by sponsor, or discontinuation for any reason. ALC, conta assoluta dei linfociti; ANC, conta assoluta dei neutrofili, CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; IgRT, terapia sostitutiva con immunoglobuline; OLE, estensione in aperto; PO, per os (per via orale); QD, una volta al giorno; RCP, periodo randomizzato controllato con placebo; TATANC/ALC, time above threshold ANC/ALC; WBC, leucocita.

1. Badolato R, et al. Blood. 2024;144:35–45; 2. Tarrant T, et al. Clin Immunol. 2024;262(Suppl):109949.

Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale erano generalmente bilanciate tra i gruppi di trattamento.

Caratteristica	XOLREMDI® (n=14)*	Placebo (n=17)†
Età, mediana (intervallo), anni	17.5 (12–58)	23 (13–72)
12 to <18 y, no. (%)	7 (50.0)	8 (47.1)
≥18 y, no. (%)	7 (50.0)	9 (52.9)
Sesso femminile, n. (%)	9 (64.3)	9 (52.9)
Uso di IgRT, n. (%)	6 (42.9)	8 (47.1)
Conta ematica allo screening, mediana (intervallo), ×10³/µL		
ANC	0.15 (0.04–0.39)	0.2 (0–0.4)
ALC	0.42 (0.26–1.07)	0.52 (0.1–8.56)
***CXCR4* variante, n. (%)**		
C terminus§	14 (100)	17 (100)
Qualsiasi infezione nei 12 mesi precedenti lo studio,¶ n. (%)	6 (42.9)	11 (64.7)

Tutti i partecipanti presentavano varianti patogene C-terminali di *CXCR4* già descritte, a supporto di una popolazione con sindrome WHIM geneticamente ben definita

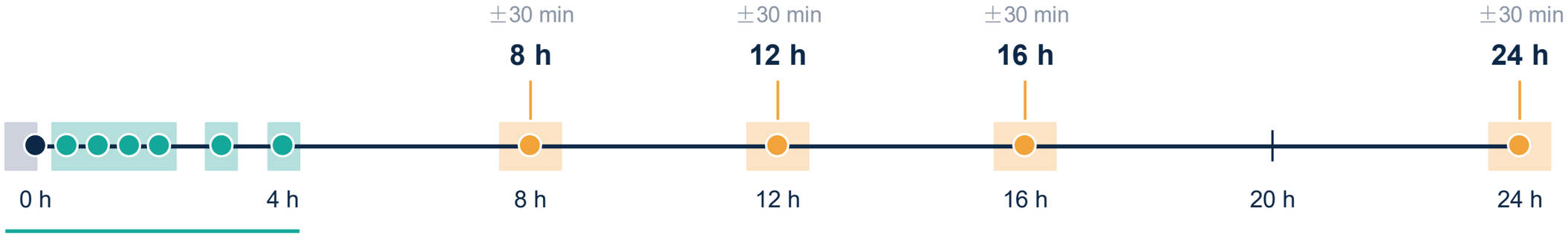
Popolazione di sicurezza. *In the mavorixafor® group, one partecipante received G-CSF on two separate occasions for a total of 10 giorni for neutropenia. One partecipante received G-CSF for 3 giorni for prophylaxis for a vaginal procedure, dexamethasone 4 mg IV once for the vaginal procedure, and oral hydrocortisone 15 mg/d as ongoing replacement therapy after surgical removal of pituitary adenoma. One partecipante received triamcinolone hexacetonide 20 mg infiltration twice for bilateral popliteal cyst and oral prednisone 50 mg for 16 giorni with an oral prednisone taper over 37 giorni for arthritis. †In the placebo group, one partecipante received G-CSF for 10 giorni for cellulitis. One partecipante had methylprednisolone 60 mg IV listed as a concomitant medication for rituximab prophylaxis for Evans syndrome with rituximab administered once on Day 119.‡>90% of partecipanti self-identified as White; extrapolation to other populations warrants caution. §All *CXCR4* variants identified had been previously described as pathogenic. ¶Any infection in the 12 mesi before trial: 42.9% vs 64.7%; median pre-trial tasso di infezioni 0 (0–4) vs 1 (0–3). ALC, conta assoluta dei linfociti; AMC, absolute monocyte count; ANC, conta assoluta dei neutrofili; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IgRT, terapia sostitutiva con immunoglobuline; IV, intravenous.
Badolato R, et al. Blood. 2024;144:35–45.

11 campioni in 24 ore: sette concentrati nelle prime 4 ore e quattro distribuiti fino a 24 ore

Il TAT sia per i neutrofili (ANC) sia per i linfociti (ALC) è stato misurato nell'arco di 24 ore **al basale e alle Settimane 13, 26, 39 e 52.**

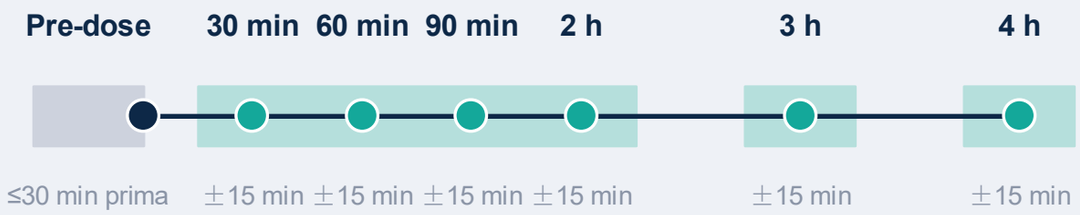
Ciò corrisponde a una valutazione ogni 3 mesi durante il periodo controllato con placebo di 52 settimane

Schema di campionamento PK nelle 24 ore • Visite successive • Tempo 0 = somministrazione



Fase intensiva: 7 campioni in 4 ore (vedere dettaglio)

Dettaglio: 0–4 ore

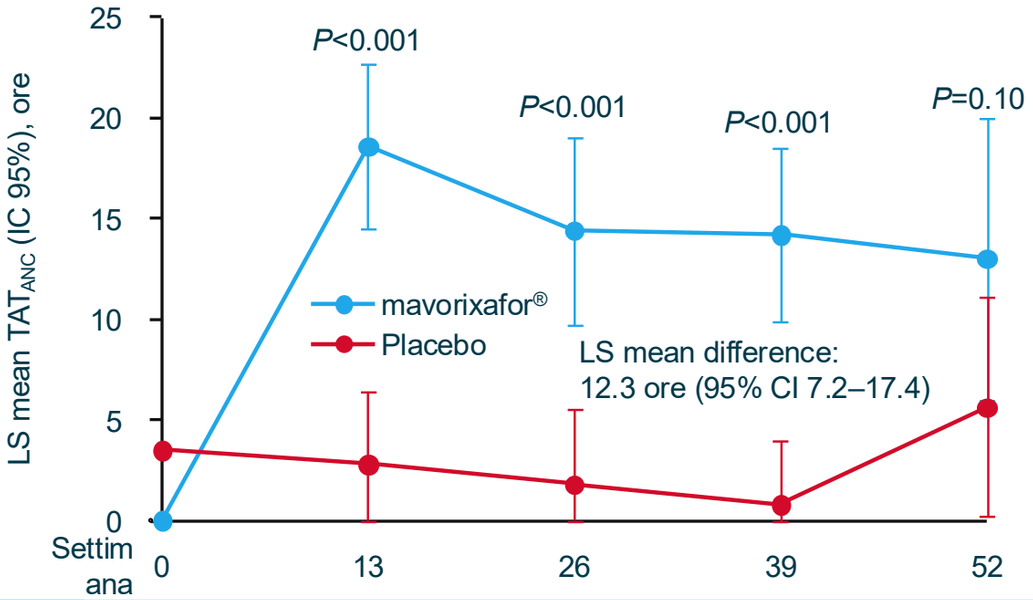


Finestra	Tempi di prelievo	Tolleranza
Pre-dose	0	≤30 min prima
Precoce	30/60/90 min; 2/3/4 h	±15 min
Tardiva	8, 12, 16, 24 h	±30 min

Le bande ombreggiate indicano la finestra di campionamento consentita attorno a ciascun tempo nominale.
ANC, conta assoluta dei neutrofili; ALC, conta assoluta dei linfociti; h, ore.

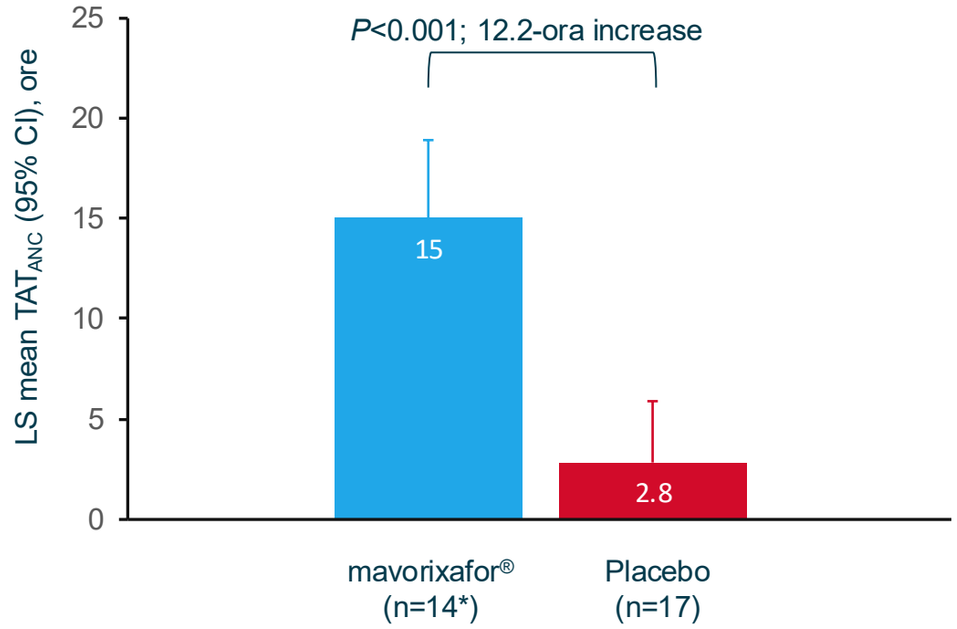
4WHIM: mavorixafor ha aumentato significativamente il tempo in cui la conta dei neutrofili è rimasta sopra soglia rispetto al placebo

TAT_{ANC} versus tempo in trattamento



Settimana	0	13	26	39	52
XOLREMDI® n:	13	13	11	9	10
Placebo n:	16	16	17	17	17

$TAT\ complessivo_{ANC}$



mavorixafor® ha raggiunto l'endpoint primario: media LS complessiva del TAT_{ANC} 15.0 vs 2.8 ore (P<0.001), ~12 ore addizionali per giorno sopra la soglia di ANC

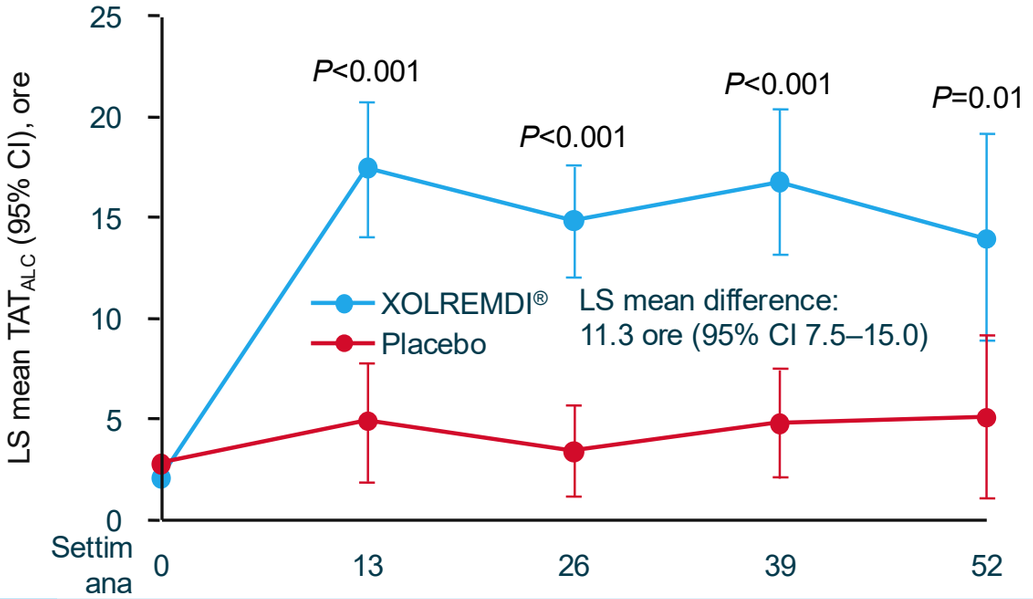
Popolazione intention-to-treat (ITT). At Settimana 52, 3 of 17 partecipanti receiving placebo were given mavorixafor® in advance of their Settimana 52 assessments. Un partecipante receiving mavorixafor® did not take mavorixafor® at Settimana 52. Some samples collected were not measurable; three partecipanti in the mavorixafor® group discontinued mavorixafor® treatment.

ANC, conta assoluta dei neutrofili; CI, intervallo di confidenza; ITT, intention-to-treat; LS, minimi quadrati; TAT_{ANC}, time above threshold ANC (ANC ≥0.5×10³/µL over 24 ore).

Badolato R, et al. Blood. 2024;144:35–45.

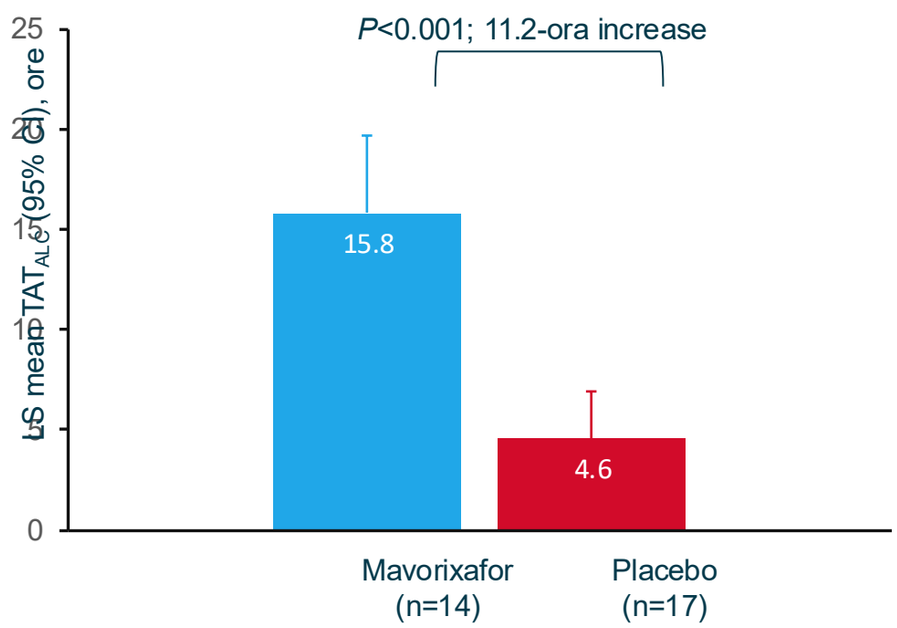
4WHIM: mavorixafor ha aumentato significativamente il tempo in cui la conta dei linfociti è rimasta sopra soglia rispetto al placebo

TAT_{ALC} versus time on treatment



Mavorixafor n:	13	13	11	9	10
Placebo n:	16	16	17	17	17

$TAT\ complessivo_{ALC}$



mavorixafor ha raggiunto il primo endpoint secondario chiave: media LS complessiva del TAT_{ALC} 15.8 vs 4.6 ore (P<0.001), ~11 additional ore per giorno above the ALC threshold

Popolazione intention-to-treat (ITT). At Settimana 52, three of 17 partecipanti receiving placebo were given XOLREMDI® in advance of their Settimana 52 assessments. One partecipante receiving mavorixafor did not take mavorixafor alla Settimana 52. Some samples collected were not measurable; three partecipanti in the mavorixafor® group discontinued mavorixafor® treatment.

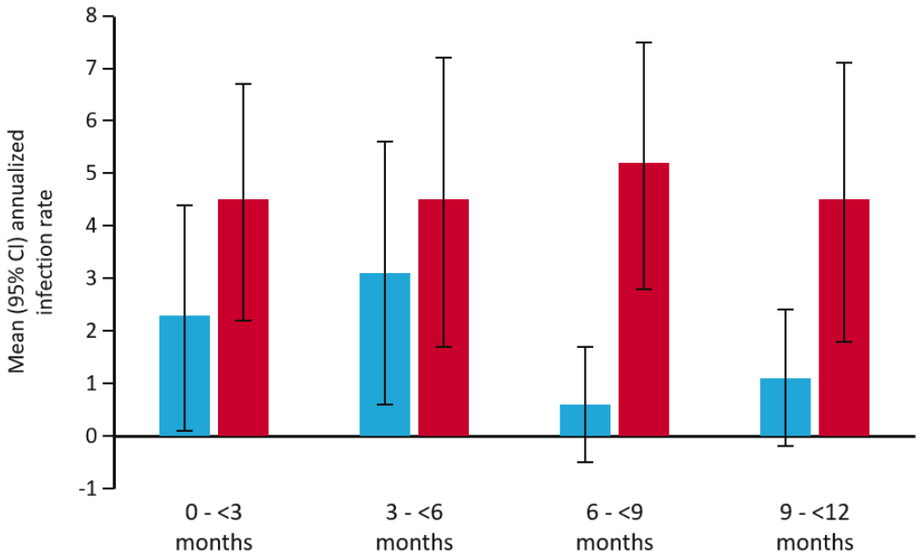
ALC, conta assoluta dei linfociti; CI, intervallo di confidenza; ITT, intention-to-treat; LS, minimi quadrati; TAT_{ALC}, time above threshold ALC (ALC ≥1.0×10³/μL over 24 ore).

Badolato R, et al. Blood. 2024;144:35–45.

4WHIM: mavorixafor ha ridotto la frequenza e la gravità delle infezioni rispetto al placebo (analisi descrittive).

	Endpoint	mavorixafor (n=14)	Placebo (n=17)	Differenza media LS rispetto al placebo (SE), differenza media LS IC 95% della differenza	*P* value
Altri endpoint secondari chiave	Punteggio composito di efficacia a 52 settimane, media LS (SE), IC 95%	n=11 26.7 (3.5) 19.9–33.5	n=17 33.4 (2.8) 27.9–38.8	−6.6 (4.5) −15.5 to 2.2	*P*=0.14*
	Punteggio totale di variazione delle verruche a 52 settimane (basato sulla CGI-C), media LS (SE), IC 95%	n=11 −1.1 (0.7) −2.5 to 0.3	n=17 −1.2 (0.5) −2.2 to −0.1	0.1 (0.9) −1.7 to 1.8	*P*=0.94*
	Punteggio totale delle infezioni, media LS (SE), IC 95%	7.4 (2.8) 1.6–13.2	12.3 (2.4) 7.2–17.3	−4.9 (3.7) −12.6 to 2.9	*P*=0.21*
Endpoint secondari selezionati	Tasso annualizzato di infezioni, media LS (SE)	1.7 (0.5)	4.2 (0.7)	0.4 (0.2–0.8)† Nominal	*P*=0.007*
	Gravità delle infezioni secondo il grado CTCAE, n (%)			—	—
	Grade 1	8 (57.1)	8 (47.1)	—	—
	Grade 2	2 (14.3)	3 (17.6)	—	—
	Grade 3	1 (7.1)	4 (23.5)	—	—
	Grade 4	0	1 (5.9)	—	—
	Grade 5	0	0	—	—
	Percentuale di partecipanti con infezioni, n (%)			—	—
	≥5 infections	1 (7.1)	5 (29.4)	—	*P*=0.13*
	<5 infections	13 (92.9)	12 (70.6)	—	
	Durata delle infezioni, mediana (intervallo), giorni	8.5 (0–43)	32.0 (8–134)	—	—
	Titolo vaccinale complessivo (tetano)‡, LS mean (95% CI)	1.3 (0.8–2.0)	0.8 (0.5–1.2)	1.6 (1.0–2.6)§	*P*=0.039*

Tasso annualizzato di infezioni (media, IC 95%) per intervallo di 3 mesi



Gli esiti correlati alle infezioni hanno mostrato un segnale numerico coerente, sebbene l'inferenza statistica fosse limitata dalla sequenza gerarchica dei test

Popolazione intention-to-treat (ITT). Baseline infection history was imbalanced: any infection in the prior 12 mesi occurred in 42.9% with mavorixafor® and 64.7% with placebo.
*If the analysis for a specific end point was not statistically significant, results for subsequent end points were considered nominal. †Data reported as ratio (95% CI). ‡Eight partecipanti receiving placebo and 10 partecipanti receiving mavorixafor® were vaccinated with tetanus vaccines at Settimana 13. All partecipanti in the ITT population were followed through week 52. §Data reported as LS mean ratio (95% CI). CGI-C, Clinical Global Impression of Change; CI, intervallo di confidenza; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT, intention-to-treat; LS, minimi quadrati; SE, standard error. Badolato R, et al. Blood. 2024;144:35–45.

Studio 4WHIM: i TEAE correlati al trattamento con mavorixafor erano prevalentemente di natura gastrointestinale e cutanea, mentre nel gruppo placebo gli eventi più frequenti erano le infezioni

	mavorixafor	Placebo
Le reazioni avverse più comuni (qualsiasi grado; dati aggregati degli studi clinici, n=38) sono:[1]		
Effetti Gastrointestinali *		
Nausea	21.1%	-
Diarrea	18.4%	-
Vomito	13.2%	-
Dispepsia	10.5%	-
Dolore addominale	10.5%	-
Eruzione cutanea	13.2%	-
Cefalea	10.5%	-
	mavorixafor® (n=14)[2]	**Placebo (n=17)[2]**
TEAE correlati al trattamento	50%	17.6%
Serious TEAEs†‡	35.7%	11.8%

Nessuna interruzione del trattamento correlata a TEAE e nessun decesso.

Popolazione di sicurezza. Participants may have experienced ≥2 different AEs. *Gastrointestinal effects that occur after starting mavorixafor® usually resolve within the first 3 mesi even if mavorixafor® is continued. †Preferred term. ‡TESAEs were reported in 5 partecipanti receiving mavorixafor®: 1 partecipante (thrombocytopenia, grade 2; febrile neutropenia, grade 3); 1 partecipante (Campylobacter gastroenteritis, grade 2; thrombocytopenia, grade 4; sepsis, grade 4; endocarditis, grade 3); 1 partecipante (platelet count decrease, grade 3); 1 partecipante (lipase increased, grade 4; COVID-19, grade 1); and 1 partecipante (malignant glioma, grade 4). TESAEs were reported in 2 partecipanti receiving placebo: 1 partecipante (cellulitis, grade 3) and 1 partecipante (pneumonitis, grade 4). AE, evento avverso; TEAE, emergente dal trattamento evento avverso; TESAE, emergente dal trattamento serious evento avverso. 1. mavorixafor® Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavorixafor-epar-product-information_en.pdf. Consultato: October 2026; 2. Badolato R, et al. Blood. 2024;144:35–45.

Il follow-up in aperto suggerisce effetti ematologici duraturi

- 27 dei 31 partecipanti del RCP sono entrati nell'OLE
  - L'età mediana era 18 anni (intervallo, 13–73 anni)
  - In 11 partecipanti who received mavorixafor in RCP e OLE, tempo max di esposizione al farmaco è stato di ≈37.6 mesi
- Il proseguimento di mavorixafor è stato ben tollerato durante tutto il period di OLE
  - Nessun aumento rilevante del numero di partecipanti con SAE
  - Tutti i TEAE erano di grado lieve o moderato
  - Nessun TEAE di grado ≥3

Trattamento RCP/OLE	Esiti di efficacia nell'OLE

mavorixafor → mavorixafor
n=11
	• **ANC and ALC remained stable***
	  • ANC change: −0.09 × 10^9/L
	  • ALC change: −0.01 × 10^9/L
	• **Riduzione del tasso di infezioni mantenuta**

Placebo → mavorixafor® n=16	• **Aumento dell'ANC** • **Miglioramento del tasso di infezioni**

Gli effetti ematologici si sono mantenuti durante l'esposizione a più lungo termine, senza nuovi segnali di sicurezza individuati nel follow-up disponibile

*Variazioni medie from OLE basale, based on samples collected at single timepoints.
ALC, conta assoluta dei linfociti; ANC, conta assoluta dei neutrofili; OLE, estensione in aperto; RCP, periodo randomizzato controllato con placebo; SAE, serious evento avverso; TEAE, emergente dal trattamento evento avverso.
Tarrant T, et al. Clin Immunol. 2024;262(Suppl):109949.

Evidenza esplorativa di un miglioramento a lungo termine della severità delle verruche

Analisi post hoc descrittiva (n=15), non controllata per l'errore alfa

- Analisi descrittiva post hoc (non controllata per alfa) dei partecipanti arruolati in 4WHIM e nell'OLE con anamnesi di verruche
- I dermatologi locali hanno valutato 23 aree con verruche e gli adjudicatori 3 aree target
- La gravità delle verruche è stata valutata mediante CGI-S
- Tempi analizzati:
  - Variazione dal basale alla Settimana 52 (fine del RCP)
  - Variazione dal basale alla Settimana 104 (fine del primo anno di OLE)
- 15 partecipanti hanno completato 2 anni di studio e presentavano 70 aree con verruche definite

Esito	Mavorixafor durante RCP	Placebo durante RCP	mavorixafor after 2 anni	Placebo → mavorixafor® durante OLE
Peggioramento delle verruche	0	2/9 (22.2%)	—	—
Miglioramento delle verruche*	—	3/9 (33.3%)	4/6 (66.7%)	6/8 (75.0%)
Remissione completa delle verruche*	—	2/9 (22.2%)	2/6 (33.3%)	4/8 (50.0%)

La remissione completa delle verruche è stata osservata nel 33% dei partecipanti trattati continuativamente e nel 50% di coloro passati dal placebo entro la Settimana 104

*Improvement defined as ≥1-point CGI-S reduction and complete response as CGI-S=1.
CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; OLE, estensione in aperto; RCP, periodo randomizzato controllato con placebo; WHIM, verrucas, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis.
Tarrant T, et al. J Hum Immun. 2025;1(CIS2025):CIS2025abstract.59.

Nei pazienti con sindrome WHIM, mavorixafor è associato a benefici ematologici e clinici mantenuti nel lungo termine.

- L'antagonismo di CXCR4 ha prodotto una mobilizzazione robusta e duratura di neutrofili e linfociti[1]
- Entrambi gli endpoint prespecificati TAT_{ANC} e TAT_{ALC} sono stati raggiunti[1]
- Gli esiti correlati alle infezioni forniscono evidenze cliniche di supporto, sebbene l'interpretazione sia limitata dalla sequenza gerarchica dei test[1]
- Nel periodo randomizzato non si sono verificati eventi avversi gravi correlati al trattamento, interruzioni per eventi avversi o decessi[1]
- I dati dell'estensione a più lungo termine suggeriscono la persistenza dell'effetto ematologico, ma restano non controllati[2]
- Il miglioramento delle verruche alla settimana 104 deve essere considerato esplorativo[3]

ALC, conta assoluta dei linfociti; ANC, conta assoluta dei neutrofili; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; TAT_{ALC}, time above threshold ALC (ALC ≥1.0×10³/µL over 24 ore); TAT_{ANC}, time above threshold ANC (ANC ≥0.5×10³/µL over 24 ore).

1. Badolato R, et al. Blood. 2024;144:35–45; 2. Tarrant T, et al. Clin Immunol. 2024;262(Suppl):109949; 3. Tarrant T, et al. J Hum Immun. 2025;1(CIS2025):CIS2025abstract.59.

ESID Registry sub-study

WHIM Syndrome Study

Clinical, immunological, disease burden and longitudinal outcomes of patients with WHIM syndrome

Coordinator **University of Brescia**

International multicentre observational longitudinal study, combining retrospective and prospective ESID Registry data.

Main objectives

- Natural history
- Disease burden over time
- Response to treatment
- Long-term safety

Planned follow-up **10 years**

Approved by Registry WP · August 2026



WHIM Syndrome
ESID Registry Study

From national data to international knowledge

A collaborative effort to define the natural history, disease burden and treatment outcomes of WHIM syndrome

Italian WHIM centres



Other ESID centres
(international)



ipinet
Italian primary immunodeficiencies network

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

IPINet–AIEOP Data River

Transfer of ESID Level 1 core data

ESID
The European Society for Immunodeficiencies

ESID Registry – Level 1

Current core dataset
- mandatory patient-level documentation
- longitudinal updates

Builds on Level 1 data

WHIM Study – Level 3
dedicated eCRF

- Clinical phenotype
- Immunology
- Disease burden
- Treatments
- Safety
- Longitudinal outcomes

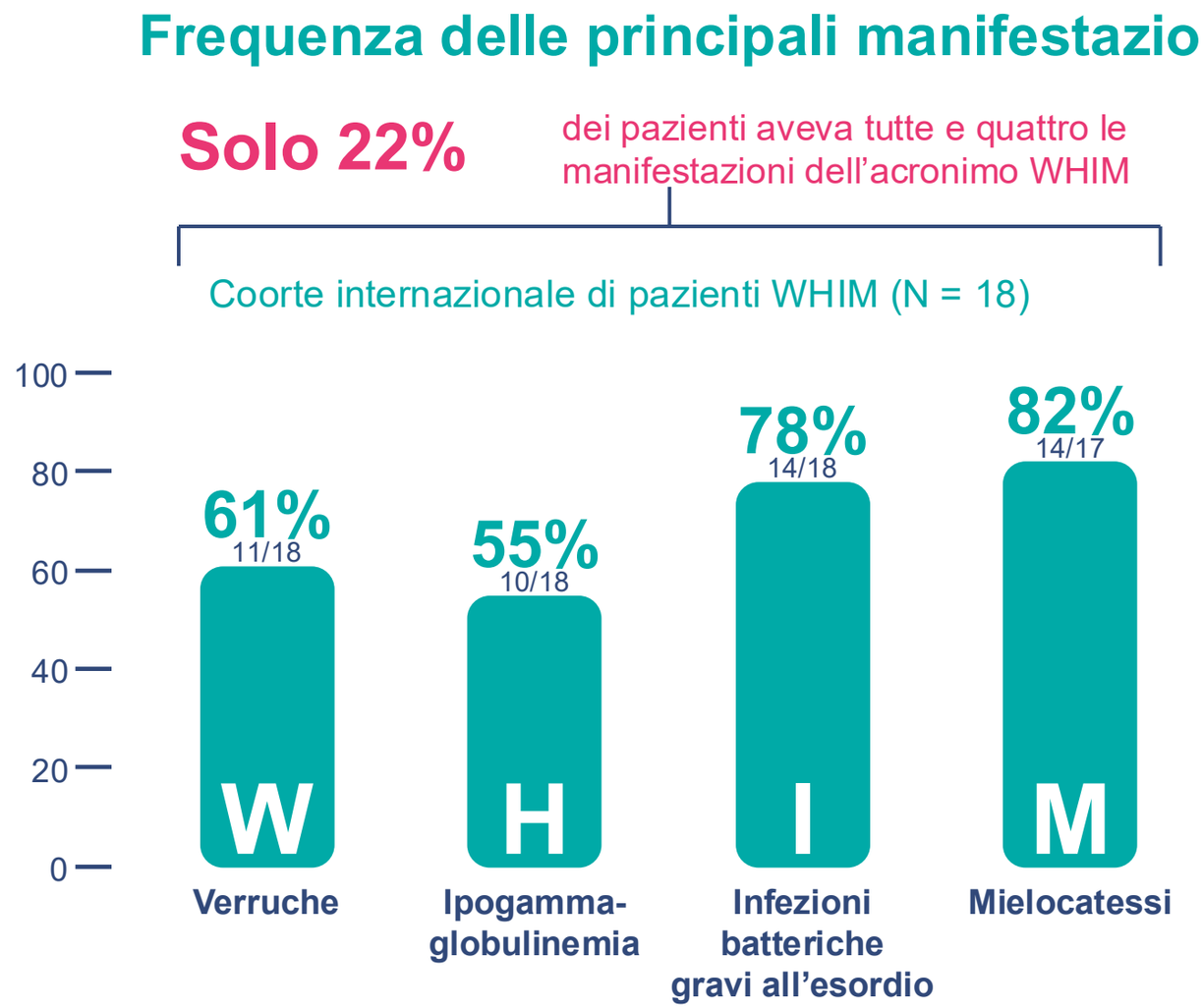
Dedicated study addressing specific protocol-defined questions with a statistical evaluation plan

WHIM longitudinal study

Natural history and treatment outcomes

Sharing data
Advancing knowledge
Improving care

Eterogeneità clinica della sindrome WHIM



- Il fenotipo clinico all'esordio è spesso incompleto.
- Le verruche compaiono tardi: mediana di esordio a 10 anni.
- La neutropenia cronica non ciclica orienta al sospetto diagnostico precoce.

Dotta L, et al. Long-Term Outcome of WHIM Syndrome in 18 Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1568–1577. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.045

Percentuali riferite a manifestazioni cliniche e momenti differenti: I = infezione batterica grave alla presentazione (14/18); M = reperto midollare tra i valutati (14/17). H = 10/18 (≈55%).