



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Fenotipo clinico e storia naturale
dell'immunodeficienza comune variabile**

**Clinical phenotype and natural history of
common variable immunodeficiency**

Relatrice: Chiar.ma
Prof.ssa Maria Giovanna Danieli

Tesi di Laurea di:
Riccardo Ciaffi

Anno Accademico 2025-2026

INDICE

1 Introduzione	1
1.1 Definizione	1
1.2 Epidemiologia	1
1.3 Patogenesi	2
1.4 Diagnosi	5
1.5 Classificazione	9
1.5.1 Fenotipi clinici	9
1.5.2 Fenotipi laboratoristici	9
1.6 Manifestazioni cliniche	11
1.6.1 Infezioni ricorrenti	12
Infezioni alte e basse vie respiratorie	12
Infezioni gastrointestinali	13
Altre infezioni e complicanze ad esse legate	14
1.6.2 Malattie autoimmuni	15
1.6.3 Interessamento polmonare	18
1.6.4 Malattie gastrointestinali non infettive	19
1.6.5 Neoplasie	21
1.6.6 Manifestazioni allergiche	23
1.6.7 Altre manifestazioni cliniche e complicanze	23
1.7 Terapia	24
1.8 Follow-up	27
1.9 Prognosi	29
 2 Scopo della tesi	 31
 3 Pazienti e metodi	 32
3.1 Pazienti e centri	32
3.2 Criteri di inclusione	32
3.3 Indagini biochimiche e strumentali	34
3.4 Terapia	35
3.5 Criteri di esclusione	35
3.6 Analisi statistica	35

4 Risultati	36
4.1 Caratteristiche della popolazione studiata	36
4.2 CVID e fenotipi clinici	36
5 Discussione	53
6 Conclusioni	60
7 Bibliografia	62

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione

L'immunodeficienza comune variabile (CVID) è la più frequente immunodeficienza primitiva (PID) sintomatica dell'età adulta, per questo viene definita "comune" [1].

È una ipogammaglobulinemia in cui si riscontra un deficit nella produzione anticorpale e si manifesta con un decremento delle IgG e/o IgA e una mancata o parziale risposta alle vaccinazioni. È definita "variabile" per la sua clinica, per le caratteristiche genetiche e per l'aspetto immunologico; pertanto, non può essere inquadrata in una singola entità clinico-patologica, ma piuttosto in una sindrome eterogenea in ambito molecolare e clinico, che riguarda anche l'età di insorgenza, la modalità di presentazione e la sua evoluzione nel tempo [2].

Dal punto di vista clinico, ci sono delle manifestazioni più frequenti come le infezioni, soprattutto del sistema respiratorio e del gastrointestinale, e alcune meno comuni come patologie diffuse granulomatose. Particolare interesse va riservato alle malattie autoimmuni e a quelle neoplastiche, che aumentano la mortalità del paziente e rallentano la diagnosi in alcuni casi [3].

La diagnosi di CVID è fondamentalmente basata su criteri clinici e laboratoristici, che sono stati modificati nel tempo e sono in evoluzione proprio per la variabilità della patologia e per le nuove scoperte sulla stessa.

Al momento non si è a conoscenza del processo fisiopatologico completo ma si è visto che partecipano allo sviluppo della patologia una serie di fattori, tra cui sono stati riconosciuti alcuni geni che sembrano essere determinanti per la patologia. [2]

1.2 Epidemiologia

La CVID è un'immunodeficienza che interessa da 1:25.000 a 1:50.000 della popolazione, con distribuzione simile tra i due sessi (leggera prevalenza nelle donne).

Troviamo due picchi di età alla diagnosi: nella prima decade (dopo i 4 anni) e nella seconda decade (tra i 20 e i 30 anni).

Il ritardo diagnostico risulta essere tra i 5 e gli 8 anni, spesso dovuto all'eterogeneità della presentazione.

È più diffusa in Nord America, seguita poi da Europa, Asia, Australia e Africa. La differenza nelle prevalenze è connessa ai metodi diagnostici, alla registrazione dei dati e alla conoscenza della patologia. [5, 6]

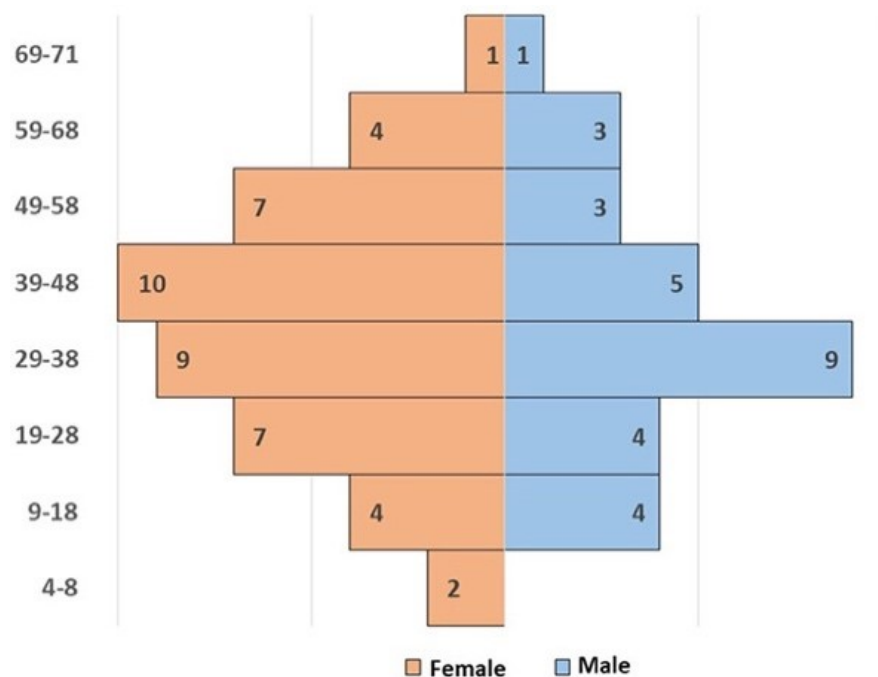


Figura 1. Distribuzione demografica per età e sesso dei pazienti con immunodeficienza comune variabile, Carrabba et al. [6]

1.3 Patogenesi

Molti studi hanno cercato di identificare le cause alla base della CVID però a tutt'oggi la patogenesi non è ancora del tutto nota [7].

Il difetto immunitario comune in tutti i pazienti è una perdita di funzione dei linfociti B; tale perdita di funzione può essere dovuta a cause intrinseche alla cellula B o può essere il risultato di un'insufficiente stimolazione da parte di altre cellule coinvolte nella produzione anticorpale. Gran parte dei pazienti con CVID ha una conta normale

delle cellule B, indicando che il difetto maggiore è probabilmente correlato ad alterazioni delle fasi terminali della differenziazione delle cellule B, in particolare nella fase di maturazione della cellula B in plasmacellula e in linfocita B della memoria (switched) [8, 47].

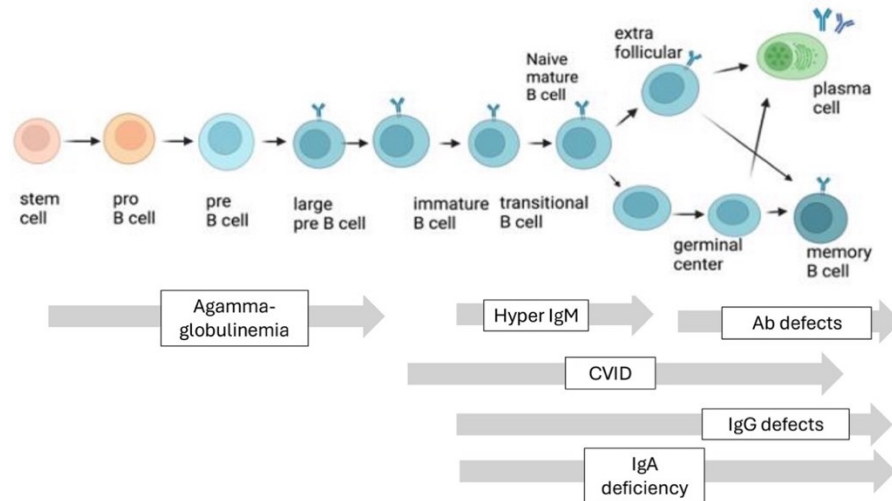


Figura 2. Rappresentazione schematica dei difetti immunitari che possono svilupparsi durante le varie fasi di differenziazione delle cellule B, Cunningham-Rundles et al. [46]

Oltre al difetto intrinseco delle cellule B, un ruolo importante è stato attribuito ai linfociti T. In particolare, si è evidenziata una riduzione del numero di linfociti T naive, totali e CD4+ della memoria, un aumento dei CD4+ attivati e alterazioni dei segnali di comunicazione tra linfociti B e T [12,48]. Il problema principale che ne deriva è un'alterazione del processo di differenziazione delle cellule B [8, 48].

I T regolatori, di per sé, non sono rilevanti per la patologia ma possono predirne le complicanze, in particolare la presenza di granulomatosi, splenomegalia e manifestazioni autoimmuni [9].

Si è notato in alcuni studi un decremento sia di numero sia di funzione delle cellule dendritiche, così come una ridotta espressione di CD80, CD86 e una ridotta produzione di IL-12 [10].

I monociti in un paziente con CVID mostrano un importante aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno, che potrebbero esitare in manifestazioni cliniche quali tumori, disordini autoimmuni e malattie polmonari croniche [11].

Per quanto riguarda il microbiota, i pazienti con CVID spesso presentano disbiosi, associata ad un aumento dei livelli di lipopolisaccaride nel plasma (prodotto batterico), e una riduzione delle IgA plasmatiche. Prodotti come il lipopolisaccaride batterico, una volta superata la barriera epiteliale intestinale, possono attivare una risposta immunitaria [14]. Questa condizione, associata al calo di IgA, può predisporre ad un quadro infiammatorio cronico [13].

Diversi studi hanno dimostrato una prevalenza nei soggetti con CVID di mutazioni più frequenti, agenti su tre livelli cellulari: membrana, citoplasma e nucleo. Non solo, è stato dimostrato anche il ruolo di modificazioni epigenetiche nello sviluppo dei disordini associati alla CVID [15][16].

Per quanto riguarda geni che codificano per proteine di membrana, la maggior parte delle mutazioni rilevate è legata a molecole della superfamiglia del TNF; da ricordare sono i recettori TACI (attivatore trans membrana e modulatore del calcio e legante la ciclofilina) e BAFF-R (recettore per il fattore di attivazione delle cellule B) necessari per lo sviluppo e all'attivazione delle cellule B. [17] [18]

I pazienti con CVID con mutazione TACI sono più soggetti a manifestazioni autoimmuni, soprattutto citopenie, e linfoproliferative, in particolare splenomegalia e granulomatosi. Al momento la mutazione del recettore TACI è in corso di discussione perché presente anche in soggetti sani. [17]

Un'altra mutazione rilevata è quella del complesso CD19 o delle molecole costimolatorie CD20 e IL-21, anche queste connesse allo sviluppo e maturazione del linfocita B. [19]

I difetti legati alle cellule T riguardano ICOS, (co-stimolatore inducibile dei linfociti T attivati) e CTLA-4, altro costimolatore necessario alla risposta immunitaria. [19]

Mutazioni di geni codificanti per proteine nucleari sono state osservate per NFkB1 e NFkB2 (la cui deficienza è implicata nell'anomale funzione dei linfociti B, visto il loro ruolo nella maturazione, differenziazione, sopravvivenza e class switching di tali cellule) [20] e STAT1 (deficienza associata a ipogammaglobulinemia, ruolo nella trascrizione proteica) [21].

A livello citoplasmatico invece, sono state osservate mutazioni riguardanti i geni per PKC δ (deficienza associata ad una riduzione dei livelli plasmatici dei linfociti B della memoria, ruolo nel signaling BCR-mediato) [22] e BLK (deficienza associata a ridotta proliferazione linfocitaria B, ruolo nel signaling BCR-mediato) [23].

I meccanismi epigenetici possono influenzare l'espressione genica senza alterare le sequenze del DNA e svolgono un ruolo importante nel normale sviluppo delle cellule immunitarie. I meccanismi descritti fino ad oggi includono la metilazione del DNA, la modulazione della cromatina, la modifica degli istoni, l'espressione dei fattori di trascrizione e gli RNA non codificanti (ncRNA).

La metilazione del DNA è catalizzata dalle DNA metiltransferasi e reprime l'espressione genica riducendo l'attività dei fattori di trascrizione e degli elementi regolatori del DNA oppure rendendo i frammenti di DNA inaccessibili ai fattori di trascrizione. Questo meccanismo svolge un ruolo importante sia nelle fasi iniziali sia in quelle tardive dello sviluppo delle cellule B.

Anomalie dell'espressione di enzimi coinvolti nella modificazione di istoni e cromatina potrebbero giocare un ruolo nella patogenesi della COVID. [24]

1.4 Diagnosi

La diagnosi di COVID si avvale di criteri clinici e laboratoristici. I soggetti con questa patologia presentano ricorrenze infettive associate al riscontro laboratoristico di ipogammaglobulinemia (che interessa primariamente la classe IgG) e a ridotta/assente produzione anticorpale specifica dopo vaccinazione.

Al momento per la diagnosi si utilizzano i criteri ESID 2019 [118].

CRITERI ESID 2019

- Almeno uno dei seguenti sintomi:
 - aumentata suscettibilità alle infezioni
 - manifestazioni autoimmuni
 - malattie granulomatose
 - linfoproliferazione policlonale di ndd
 - membri della famiglia affetti da immunodeficienza
- marcata diminuzione di IgG con diminuzione di IgA con o senza bassi livelli di IgM (misurati almeno due volte; con riduzione di almeno 2SD rispetto ai livelli normali per l'età);
- almeno uno dei seguenti:
 - scarsa risposta anticorpale ai vaccini (e/o isoemoagglutinine assenti); cioè assenza di livelli protettivi nonostante la vaccinazione,
 - riduzione delle cellule B della memoria (<70% del valore normale per l'età).
- esclusione di cause secondarie di ipogammaglobulinemia (vedere elenco separato)
- la diagnosi viene stabilita dopo il 4° anno di vita (ma i sintomi possono essere presenti prima)
- nessuna evidenza di deficit delle cellule T, definito come due dei seguenti (aa = anni):
 - numeri di CD4/microlitro: 2-6 anni <300, 6-12 anni <250, >12 anni <200%
 - CD4 naive: 2-6 anni <25%, 6-16 anni <20%, >16 anni <10%
 - Proliferazione delle cellule T assente

Per i pazienti di età inferiore ai quattro anni o per i pazienti con criteri incompleti, considerare il “deficit anticorpale non classificato”.

Per i pazienti con evidenza di deficit profondo di cellule T, considerare le immunodeficienze combinate non classificate.

Indipendentemente dai criteri utilizzati è necessario escludere le altre cause di ipogammaglobulinemia, ricordando che un'ipogammaglobulinemia può essere connessa anche ad una carenza proteica, quindi è necessario valutare l'assetto proteico, valutando l'albumina.

Le altre cause di ipogammaglobulinemia sono riassunte in questo elenco:

Farmaco-indotta

- Agenti antimalarici
- Carbamazepina
- Captopril
- Fenclofenac
- Fenitoina
- Glucocorticoidi
- Penicillamina
- Sali d'oro
- Sulfasalazina

Difetti genetici

- Agammaglobulinemia legata all'X (malattia di Bruton)
- Atassia telangiectasia
- Carenza di transcobalamina II e ipogammaglobulinemia
- Disturbo linfoproliferativo legato all'X (associato a EBV)
- Forme autosomiche di SCID
- Immunodeficienza con IperIgM
- SCID legata all'X

Anomalie cromosomiche

- Monosomia 22
- Sindrome del cromosoma 18q
- Trisomia 8
- Trisomia 21

Malattie infettive

- HIV
- Rosolia congenita
- Infezione congenita da CMV
- Infezione congenita da Toxoplasma gondii
- Virus Epstein-Barr

Malignità

- Leucemia linfocitica cronica
- Immunodeficienza con timoma
- Linfoma non-Hodgkin
- Malignità delle cellule B

Disturbi sistemici

- Immunodeficienza causata da ipercatabolismo delle immunoglobuline
- Immunodeficienza causata da un'eccessiva perdita di immunoglobuline (nefrosi, gravi ustioni, linfangiectasia, grave diarrea)

Al momento vi sono ancora problemi aperti riguardanti le risposte ai vaccini. Per esempio, pazienti con ipogammaglobulinemia basale con risposta anticorpale al vaccino anti-difterite lievemente compromessa potrebbero essere classificati come affetti da CVID, ma la scarsa risposta a questo tipo di vaccino è comune anche nella popolazione sana [25].

1.5 Classificazione

Per le manifestazioni cliniche e laboratoristiche fortemente eterogenee, si è cercato di realizzare delle classificazioni che aiutassero nel riconoscere precocemente la patologia.

1.5.1 Fenotipi clinici

L'immunodeficienza comune variabile ha un ampio spettro di manifestazioni cliniche che possono rendere difficile la diagnosi.

Lo studio di Chapel et al. [26], classifica i pazienti con CVID in 5 distinti gruppi:

1. infezioni ricorrenti isolate
2. citopenie (trombocitopenia immune / anemia emolitica autoimmune/ neutropenia),
3. linfoproliferazione policlonale (granuloma/ LIP (polmonite interstiziale linfocitaria)/ linfadenopatia persistente inspiegata),
4. enteropatia persistente di non definita diagnosi,
5. neoplasia.

Per la divisione in fenotipi sono state inserite solo le complicanze intrinseche alla malattia.

1.5.2 Fenotipi laboratoristici

Nella classificazione basata sui dati laboratoristici, quella di **Friburgo** suddivide i pazienti in base alle cellule B della memoria in due gruppi:

- Gruppo 1: severa riduzione delle cellule B di memoria ($< 0,4\%$).
 - 1a: con $CD21+ \geq 20\%$ dei linfociti B totali
 - 1b: con $CD21+ < 20\%$ dei linfociti B totali
- Gruppo 2: numero lievemente ridotto di cellule B di memoria (comprende il 25% dei pazienti)

L'incidenza di splenomegalia è significativamente aumentata nel gruppo 1a.

Segue la classificazione di Parigi che distingue tre gruppi:

- Gruppo MB0: Cellule B CD27+ < 11%
- Gruppo MB1: cellule B CD27+ >11% e IgD/IgM CD27+ (class switched B cells) <8%
- Gruppo MB2: coloro che non rientrano nei gruppi precedenti.

Questa classificazione è in grado di raggruppare i pazienti con splenomegalia in un gruppo (MB0).

Finora solo un piccolo numero di pazienti è stato analizzato in base a entrambi i protocolli di classificazione e non è stato effettuato alcun confronto diretto.

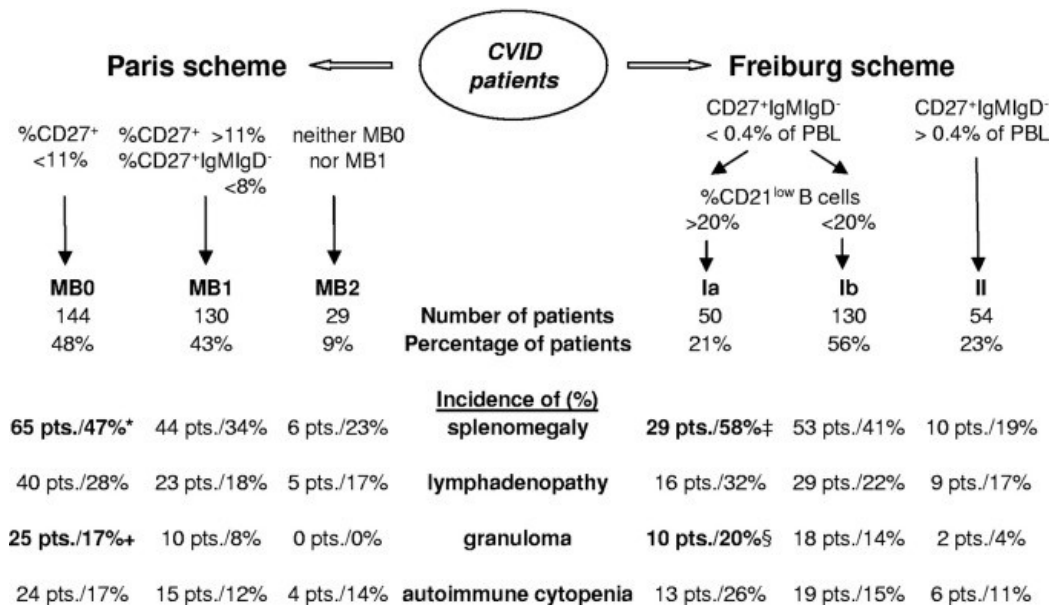


Figura 3. L'incidenza delle varie complicanze prese in esame nella coorte e la differenza tra le due classificazioni, Wehr et al. [27]

Lo studio EUROclass ha fornito una classificazione fenotipica delle cellule B in un'ampia coorte di pazienti con CVID. L'obiettivo era quello di determinare il fenotipo clinico e laboratoristico dei pazienti con CVID in Europa e unificare gli attuali schemi di classificazione [27].

Nell'EUROclass, troviamo i seguenti gruppi:

- linfociti B quasi assenti (< 1%),

- differenziazione in linfociti B di memoria molto ridotta (< 2%),
- incremento delle cellule CD21 (> 10%) o di transizione (> 9%).

1.6 Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche con cui l'immunodeficienza comune variabile si presenta risultano eterogenee per varietà dei sintomi, per la loro gravità e per l'epoca di esordio.

Principalmente troviamo manifestazioni infettive, generalmente del sistema respiratorio e gastrointestinale; altre in ordine di frequenza sono rappresentate nella figura 4. [6]

Dal punto di vista dell'esordio, alcune complicanze della CVID sono presenti già da prima della diagnosi, in particolar modo le citopenie autoimmuni. Altre invece si manifestano solo anni dopo la diagnosi, come ad esempio le neoplasie ematologiche e l'ipertensione portale da malattia epatica cronica; una buona panoramica viene fornita dalla figura 5. [47]

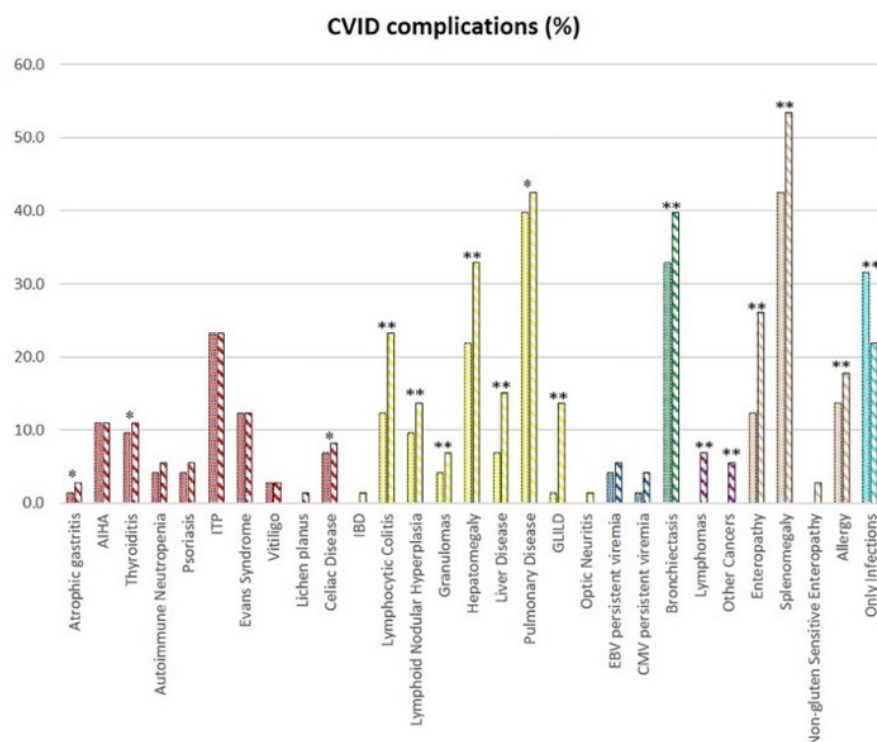


Figura 4. Distribuzione delle complicanze nella CVID: colore pieno= complicanze all'esordio; colore a strisce= complicanze al follow up, Carrabba et al [6].

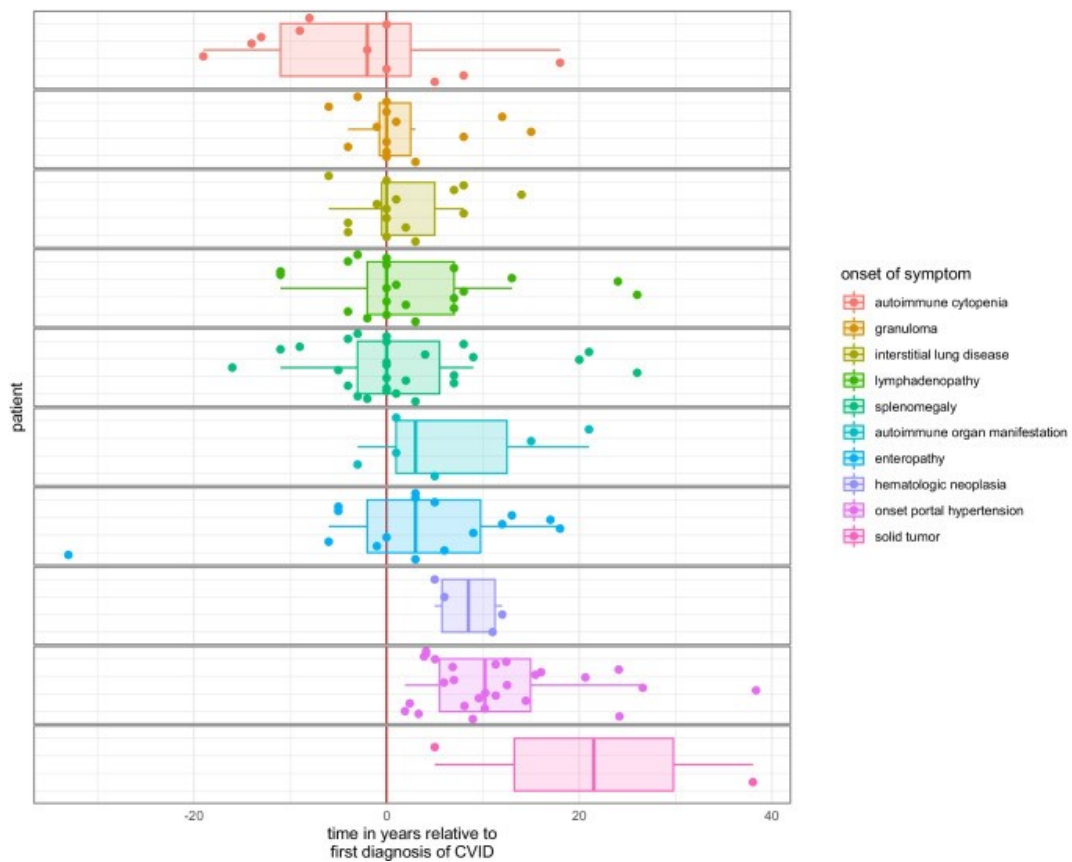


Figura 5. Tempo trascorso tra esordio delle complicanze e diagnosi di CVID, Globig et al [47].

1.6.1 Infezioni ricorrenti

Infezioni alte e basse vie respiratorie

Circa il 90% dei pazienti con CVID sviluppa almeno un episodio di sinusite cronica e circa il 70% ha sofferto di otite media ricorrente prima della diagnosi [28,29,30].

Le infezioni sono causate dalla deficitaria risposta anticorpale ai piogeni. Nella maggior parte dei casi le infezioni coinvolgono il tratto respiratorio superiore e inferiore e sono dovute a batteri capsulati. Al momento della diagnosi nel 75-80% dei

casi all'anamnesi è presente un episodio di polmonite [4]. Nei bambini il pattern delle infezioni è maggiormente rappresentato da sinusite, seguita da otite media e polmonite [31]. Altre patologie respiratorie, alcune delle quali potrebbero essere conseguenze probabilmente imputabili alle infezioni ricorrenti, sono rino-sinusiti, bronchiti e polmoniti ricorrenti, bronchiectasie, malattie polmonari croniche, bronchite cronica, asma, empiema, ascessi polmonari, pneumopatia interstiziale linfocitica, malattie granulomatose polmonari ed enfisema [32,33,34]. I patogeni più comunemente isolati nell'espettorato dei pazienti con CVID sono: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* *meticillino-resistente* e atipici come *Mycoplasma spp.* In alcuni pazienti possono riscontrarsi anche infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*.

Anamnesticamente è importante indagare la presenza di tosse ed espettorato mucopurulento, specialmente negli episodi che hanno necessitato di terapie antibiotiche.

Il problema principale delle infezioni ripetute e croniche del tratto respiratorio è lo sviluppo, oltre che delle bronchiectasie, di cuore polmonare cronico ed insufficienza respiratoria, che risultano essere una delle possibili cause di mortalità nei pazienti con CVID [33]. È pertanto importante una diagnosi precoce ed un intervento mirato.

Infezioni gastrointestinali

Nel 10-40% dei casi è coinvolto l'apparato gastrointestinale, con infezioni batteriche e, più raramente, protozoarie [4].

La più frequente manifestazione clinica gastrointestinale è una transitoria o persistente diarrea con possibile sviluppo di un quadro di malassorbimento [35], ma i pazienti possono presentare anche steatorrea e perdita di peso. In un buon numero di casi queste manifestazioni sono correlate con l'infestazione da *Giardia lamblia*, in particolare nei soggetti con livelli di IgA non dosabili [36], sebbene altri patogeni siano stati identificati, come *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Cryptosporidium parvum*, *Shigella* e meno frequentemente *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolica* e *citomegalovirus* [32, 37, 35].

Inoltre, non va dimenticato che, a causa dell'ipogammaglobulinemia, per la scarsa capacità battericida sierica, nell'80% dei pazienti con CVID è presente un' infezione da *Helicobacter pylori*, che costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di gastrite cronica attiva di antro e corpo, con possibile sviluppo di acloridria, adenocarcinoma gastrico e linfoma gastrico. L'eradicazione è quindi fortemente raccomandata, dato l'elevato rischio di evoluzione neoplastica che si ha in questi pazienti [38]. Comune è anche l'iperplasia nodulare intestinale, che si può rinvenire endoscopicamente in qualsiasi tratto del tubo digerente e che potrebbe causare diarrea cronica e va considerata nella diagnosi differenziale di una forma infettiva [39, 41].

Vanno ricordate anche le infezioni da Norovirus, che provocano un enteropatia con sintomi cronici, al contrario dei soggetti sani dove le infezioni tendono a risolversi nel giro di 21 giorni. [40]

La terapia con immunoglobuline sostitutive può modificare il decorso e le eventuali complicanze nelle infezioni respiratorie, un beneficio parziale lo si riscontra anche per le infezioni del tratto gastrointestinale [42].

Altre infezioni e complicanze ad esse legate

Diverse altre infezioni possono essere riscontrate nei pazienti affetti da immunodeficienza comune variabile come empiema, sepsi, meningiti, osteomieliti, infezioni dei tessuti molli, infezioni cutanee e articolari (soprattutto da *Mycoplasma* spp.). Le infezioni generalmente sono dovute a batteri, meno comuni le infezioni fungine e da micobatteri, mentre sono infrequenti le infezioni virali, ad eccezione di quelle erpetiche [43].

Le infezioni a livello del sistema nervoso centrale includono meningiti, encefaliti, meningoencefaliti, ascessi cerebrali e poliomielite da vaccinazione con virus attenuato (vaccino Sabin). Spesso la meningite può presentarsi prima della diagnosi ed è più frequentemente causata da *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *H. influenzae* e *Listeria monocytogenes* [33, 38]. Questi pazienti sono inoltre più predisposti a sviluppare meningoencefaliti da enterovirus [44].

Nei pazienti con CVID e patologie autoimmuni, la terapia cronica con immunosoppressori può portare ad alcune complicanze infettive tra cui polmoniti da *Pneumocystis jiroveci* (in precedenza Pn. carinii), ascessi cerebrali da *Nocardia*, leucoencefalopatia multifocale progressiva ed aumentato rischio di linfoma di Hodgkin [35, 45].

In letteratura vengono riportate come complicanze infettive più rare la toxoplasmosi oculare e cerebrale, l'infezione sistemica da *adenovirus*, la diarrea da *Cryptosporidium*, l'infezione intestinale da CMV, la mucosite viscerale, la candidosi orale, la mononucleosi grave, la tubercolosi, l'osteomielite, l'artrite settica, la parotite recidivante, il pioderma gangrenoso, le infezioni cutanee da anaerobi, l'ascesso polmonare da criptococco, la miocardite virale, la polmonite da *Mycobacterium avium*, l'encefalite da virus del morbillo, gli ascessi muscolari da *E.coli* e *Bacteroides*, l'aplasia selettiva della serie rossa da *Parvovirus B19*, l'infezione intestinale da *Histoplasma capsulatum* ed infezioni genitali da *Ureaplasma urealyticum*. [38]

Sono descritte anche epatiti virali (soprattutto da HBV e HCV) e l'infezione da Herpes zoster [46].

1.6.2 Malattie autoimmuni

La disregolazione immunitaria e il conseguente venir meno della tolleranza immunologica nell'immunodeficienza comune variabile sono responsabili di diverse malattie autoimmuni [48].

Esse si verificano in una percentuale compresa tra il 21% e il 42% nella CVID e in circa il 30% dei pazienti con altre IEI, risultando talvolta la prima manifestazione clinica della malattia non ancora diagnosticata [49,50,52].

Nelle prime due decadi, la prevalenza è maggiore nel sesso maschile. Dopo i 25 anni, si assiste ad un aumento dell'incidenza nel sesso femminile, fino ad arrivare ad una condizione in cui la prevalenza nelle donne risulta maggiore del 30% rispetto agli uomini [55]. Questo sembra essere legato al fatto che le cellule B della memoria, presenti inizialmente in maniera più consistente rispetto agli uomini, nel tempo vadano

diminuendo. Non solo, nelle donne si assiste anche ad un aumento nel tempo di linfociti B CD21-low ($>10\%$), che determinano immunodisregolazione [57].

Diagnosticare una malattia autoimmune in corso di CVID non è facile, in quanto gli autoanticorpi utilizzati per la conferma diagnostica di malattia possono non essere presenti a causa dell'associata ipogammaglobulinemia, oppure possono essere presenti senza però che ci sia alcuna manifestazione clinica. Inoltre, va tenuto conto che le metodiche sierologiche per la ricerca di autoanticorpi non sono attendibili in quei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva con immunoglobuline e quindi non possono essere di aiuto per la diagnosi, a meno che non siano eseguite prima dell'infusione [56].

Molte malattie autoimmuni sono descritte nei pazienti con CVID, variando da quelle gastrointestinali a quelle reumatologiche, dermatologiche, endocrine e neurologiche [51]. Le complicanze autoimmuni più comuni sono le citopenie autoimmuni (principalmente la trombocitopenia autoimmune, ITP), rilevate nell'11–18% dei pazienti con CVID. Altre manifestazioni sono mostrate nella figura 6.

Negli ultimi anni, la coesistenza di due o più malattie autoimmuni che soddisfano i criteri di classificazione negli stessi pazienti è stata descritta come “poliautoimmunità manifesta” [53], mentre la positività per alcuni autoanticorpi in assenza della corrispondente malattia autoimmune, è stata definita “poliautoimmunità latente” [54].

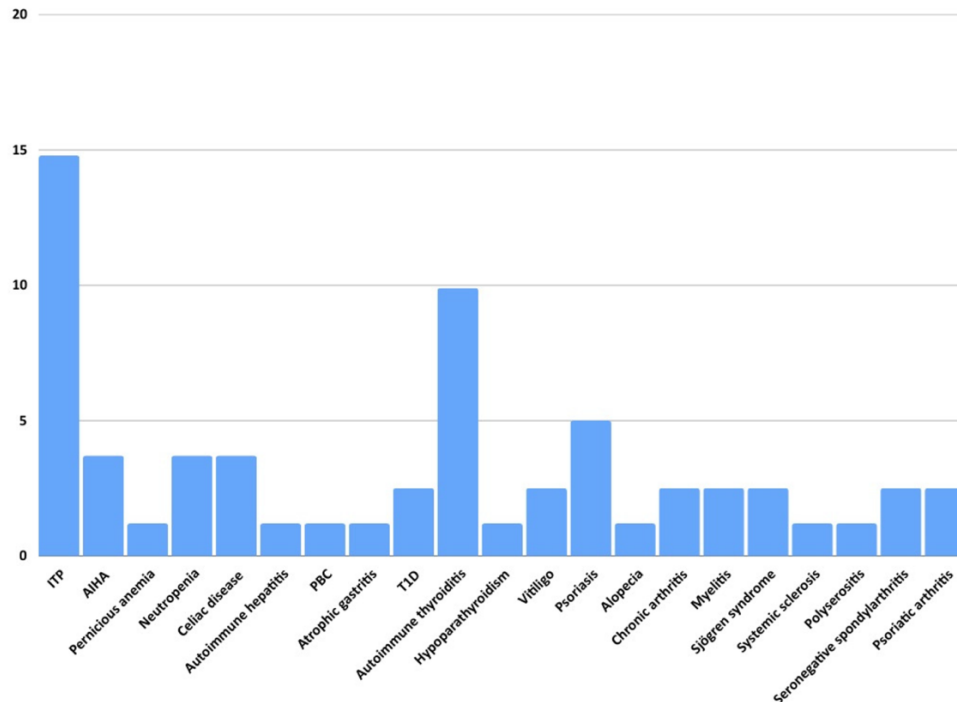


Figura 6. Prevalenza delle manifestazioni autoimmuni in una coorte di pazienti con COVID, Danieli et al [48]

Anche per quanto riguarda i meccanismi alla base della patogenesi di queste manifestazioni autoimmuni c'è molta eterogeneità.

Si è visto, ad esempio, che ci sono delle mutazioni predisponenti: mutazione del gene CTLA4, spesso associata a GLILD (malattia polmonare interstiziale granulomatosa linfocitica), enteropatia e iperplasia linfoide, mutazione del gene LRBA, associata a infezioni ricorrenti, mutazione del gene AIRE, che si associa a un'alterata risposta linfocitaria ad antigeni self, ed altre mutazioni come quelle per il TCR, STAT3, e NF-KB. I meccanismi patogenetici a valle di tali mutazioni sono: alterata attivazione, maturazione e differenziazione linfocitaria, alterato signaling linfocitario, insufficienza timica, iperattività linfocitaria T, iperproduzione citochinica [55].

1.6.3 Interessamento polmonare

L'interessamento polmonare è frequente nell'immunodeficienza comune variabile, nella maggior parte dei casi già al momento della diagnosi.

Infezioni ricorrenti da piogeni, spesso presenti nei pazienti con CVID, possono provocare un danno polmonare cronico che può esitare in enfisema, aree di *ground-glass*, opacità parenchimali più o meno diffuse, fibrosi reticolare, atelettasie e soprattutto bronchiectasie, presenti in circa il 30% dei pz [58, 59, 60].

È importante perciò, in questi pazienti, limitare le ricorrenze infettive con la profilassi antibiotica da associare al trattamento sostitutivo con immunoglobuline.

Va sottolineato, tuttavia, che in alcuni soggetti questo sembra non essere sufficiente, suggerendo la presenza di altri fattori nella patogenesi del danno polmonare cronico [63].

Un'altra importante complicanza da sottolineare, a patogenesi non infettiva, è la malattia polmonare interstiziale (ILD). Tra le ILD, spicca quella linfocitaria granulomatosa (GLILD), tipicamente associata alla CVID e caratterizzata da una combinazione di proliferazione linfoide e formazione di granulomi all'interno dell'interstizio polmonare. Spesso, oltre all'interessamento polmonare e alle adenopatie, si possono documentare lesioni granulomatose anche a carico di fegato, cute, milza, midollo osseo, tratto gastrointestinale, cervello e reni. Utile per identificare queste complicanze è la tomografia computerizzata (TC), sia durante la diagnosi che nel follow-up [64]. Rispetto ai pazienti con CVID senza GLILD, questi risultano avere una prognosi peggiore, con peggioramento della funzionalità respiratoria, del danno parenchimale polmonare e della sopravvivenza [65].

Recenti studi, infine, segnalano un aumento di prevalenza di asma bronchiale e, più in generale, di una condizione di iperreattività bronchiale, rispetto alla popolazione generale. Queste possono svilupparsi in un contesto infiammatorio eosinofilo, o altresì in condizioni non atopiche, esclusivamente dovute alla disregolazione immunitaria [61, 62].

1.6.4 Malattie gastrointestinali non infettive

La prevalenza di malattia gastrointestinale nei pazienti con immunodeficienza comune variabile è stimata tra il 9% e il 34%. L'ampiezza di questo range è da attribuire alla mancanza di criteri diagnostici specifici per enteropatia CVID-associata, dunque alla presenza di coorti con criteri di selezione leggermente differenti tra i vari studi [79].

La diarrea cronica risulta essere un frequente sintomo nei pazienti con immunodeficienza comune variabile. È perciò importante individuare precocemente questo sintomo e ricondurlo alla corretta diagnosi, in quanto sono molte le condizioni, CVID correlate e non, da porre in diagnosi differenziale.

Per quanto riguarda i pazienti con CVID e disordini gastrointestinali, in circa il 60% dei casi troviamo una condizione di diarrea cronica isolata. Meno frequenti sono invece le malattie infiammatorie croniche intestinali, quali morbo di Crohn e Rettocolite ulcerosa (presenti nel 30% dei casi), enterocoliti non infettive (20%), sindrome da malassorbimento (10%), malattia celiaca (10%), altro (10%). Come si evince, si viene a creare un overlap tra i vari disordini in quanto spesso c'è una diagnosi multipla nello stesso paziente. [66]

Analizzando in maniera sistematica l'apparato gastrointestinale, va sottolineato che anche lo stomaco può essere coinvolto, in particolar modo con gastrite cronica.

Negli anni, la patogenesi è stata attribuita a infezioni croniche, *Helicobacter pylori* in primis, CMV o EBV, ma recenti studi mostrano come una buona parte dei pazienti CVID con disturbi gastrointestinali risulti negativa alla ricerca di tali patogeni, suggerendo un importante ruolo patogenetico alla disregolazione immunitaria. [67].

Da sottolineare, poi, l'aumento di incidenza di gastrite atrofica e metaplasia intestinale in questi pazienti, condizioni importanti in quello che sarà lo sviluppo di una frequente complicanza neoplastica della CVID, il carcinoma gastrico [68].

Per quanto riguarda il tratto intestinale superiore, il reperto istologico più frequentemente riscontrato nei pazienti con CVID sottoposti a biopsia risulta essere molto simile a quello presente nella malattia celiaca. Troviamo infatti infiltrazione di

cellule mononucleate nella lamina propria e un aumento del numero di IEL (linfociti intraepiteliali), con o senza atrofia dei villi. Tuttavia, rispetto alla malattia celiaca, le biopsie dei pazienti con CVID mostrano spesso un numero inferiore di IEL e l'atrofia dei villi, se presente, può essere più parziale che severa. [69,70].

La principale caratteristica istologica che distingue la malattia celiaca dalla CVID è l'assenza di infiltrazione di plasmacellule [70].

Anche i sintomi risultano essere molto simili a quelli della malattia celiaca, quindi molto spesso è necessario fare una nuova valutazione dopo un periodo con una dieta priva di glutine.

Tutto ciò suggerisce che questi simili quadri istologici/clinici rappresentino differenti entità patologiche e differenti meccanismi patogenetici.

Dal punto di vista diagnostico quindi, distinguere tra celiachia e disturbi CVID-correlati è difficile [71].

Scendendo nel tratto intestinale inferiore, l'infiammazione osservata nella CVID è molto eterogenea. Le biopsie del colon nei pazienti con CVID mostrano un'ampia gamma di reperti morfologici che possono essere "simil-IBD", con linfocitosi intraepiteliale o sottoepiteliale, apoptosi prominente, granulomi e distorsione delle cripte, accompagnati dall'assenza di plasmacellule nella lamina propria [72], oppure possono imitare le caratteristiche istologiche osservate nella colite linfocitica/collagena [73].

Tuttavia, l'infiammazione gastrointestinale nella CVID è stata associata a pattern infiammatori diversi rispetto all'IBD. Ad esempio, uno studio ha rilevato che le cellule mononucleate nella lamina propria dei pazienti con CVID producevano quantità significativamente maggiori di IL-12 e IFN- γ , ma non di IL-23 e IL-1, rispetto alla colite di Crohn classica, suggerendo un percorso infiammatorio alternativo nella CVID rispetto all'IBD [74]. Pertanto, una vera IBD sembra essere rara nella CVID, trattandosi più spesso di un'infiammazione aspecifica.

Va infine sottolineata, a livello epatico, la presenza di iperplasia rigenerativa nodulare, una forma comune di coinvolgimento epatico nel paziente con immunodeficienza comune variabile [75].

Il meccanismo patogenetico alla base esita infatti dalla condizione di disregolazione immunitaria tipica della CVID e, sebbene non ancora chiarita del tutto, un ruolo importante sembra averlo l'infiltrazione dei linfociti CD8+ citotossici nei sinusoidi epatici. La presenza di tali cellule comporterebbe morte epatocitaria, processi rigenerativi cronici e anomalie vascolari [76].

L'iperplasia nodulare rigenerativa ha la capacità di progredire, determinando ipertensione portale, splenomegalia, ascite, varici e disfunzione della funzione sintetica epatica, ma può anche manifestarsi con dispnea e ipossia secondarie a shunt epatopolmonare [77, 78].

1.6.5 Neoplasie

L'incidenza di neoplasie risulta essere aumentata nei pazienti con immunodeficienza comune variabile rispetto alla popolazione generale.

Le neoplasie più frequentemente riscontrate risultano essere il linfoma non-Hodgkin e il carcinoma gastrico, con una lieve differenza tra i sessi: nelle donne, il linfoma non-Hodgkin rappresenta il 20% delle neoplasie e il carcinoma gastrico il 15%, mentre negli uomini le percentuali salgono, con il linfoma che raggiunge il 30% e il carcinoma gastrico il 25%.

Con frequenza leggermente minore si riscontrano neoplasie al colon-retto, alla mammella, al polmone e il melanoma [80].

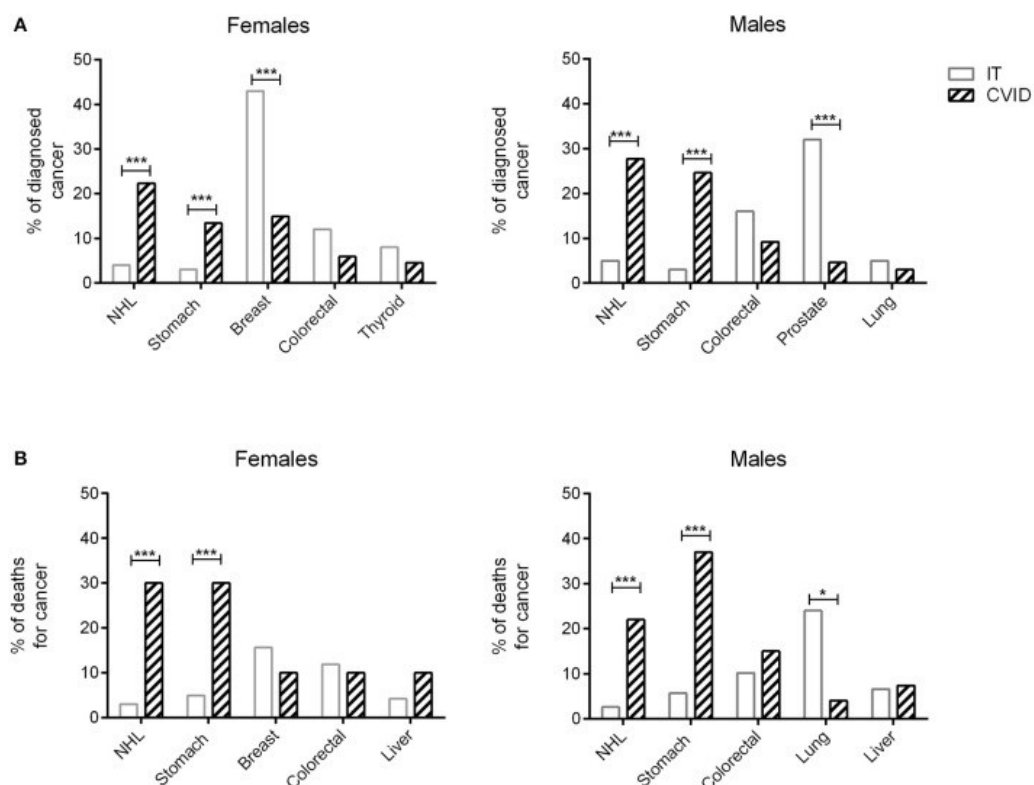


Figura 7. Prevalenza e mortalità per neoplasia maligna nei pazienti con CVID e nella popolazione sana, Pulvirenti et al [119]

Come si evince dalla figura, anche la mortalità associata a neoplasia nei pazienti con CVID è differente tra i due sessi: la mortalità per carcinoma gastrico risulta essere maggiore del 10% negli uomini rispetto alle donne; per il linfoma non-Hodgkin invece la mortalità è più alta nelle donne del 10%, ed è simile a quella del carcinoma gastrico. Per quanto riguarda il meccanismo patogenetico alla base del carcinoma gastrico, sembrano essere coinvolti il deficit di IgA e la gastrite atrofica, condizioni che aumentano il rischio di infezione da parte dell' *Helicobacter pylori*, quindi una infiammazione cronica che può predisporre allo sviluppo di neoplasia [44].

Da segnalare sono poi le infezioni da virus di Epstein-Barr, il cui rischio è aumentato nei pazienti con CVID, che possono predisporre all'insorgenza del linfoma non-Hodgkin e, più raramente, ad altre neoplasie ematologiche come il linfoma di Hodgkin o leucemie acute. I meccanismi alla base dello sviluppo neoplastico non sono del tutto conosciuti, ma si è ipotizzato che possa essere connesso ad anomalie genetiche e alla persistente attivazione del sistema immunitario in seguito alla ricorrenza delle

infezioni, condizione che favorisce la proliferazione cellulare e le atipie cito-architetturali [80].

1.6.6 Manifestazioni allergiche

I pazienti con immunodeficienza variabile comune hanno dimostrato di essere più predisposti a sviluppare malattie allergiche a causa di difetti dell'immunità mucosale e di una disregolazione del sistema immunitario [83].

La prevalenza va dal 12 al 42%, questa eterogeneità nella prevalenza riflette probabilmente differenze nella selezione delle coorti, nei metodi di valutazione delle allergie e nelle definizioni diagnostiche adottate nei vari studi [82].

Tra le manifestazioni prevalenti risultano la rinite allergica e l'asma bronchiale, seguono dermatite atopica, allergia alimentare e ipersensibilità ai farmaci [82]. Le manifestazioni cliniche delle infezioni nei pazienti con CVID, come le bronchiectasie e la rinosinusite non allergica, possono sovrapporsi alle condizioni allergiche, complicando il riconoscimento dell'allergia nelle presentazioni della CVID [84].

I meccanismi alla base delle complicanze atopiche nei pazienti con CVID non sono ancora del tutto chiariti. Tra le ipotesi più accreditate si trovano la predisposizione genetica (geni del complesso maggiore di istocompatibilità), ridotta risposta IgA all'esposizione allergenica mucosale, elevato livello di IgE (livelli più bassi rispetto alla popolazione generale ma maggiori rispetto ai pazienti CVID senza complicanze allergiche [85]) e infezioni ricorrenti [86].

1.6.7 Altre manifestazioni cliniche e complicanze

Altre complicanze da segnalare sono quelle osteoarticolari e reumatologiche, tra cui troviamo la poliartrite asettica, che colpisce circa il 10% dei pazienti, e le artriti sieronegative. La poliartrite asettica, più frequente nell'infanzia e negli uomini, è generalmente secondaria ad infezioni ricorrenti batteriche o parassitarie [81].

Anche l'interessamento cutaneo è presente più frequentemente nell'infanzia con infezioni, dermatite atopica, alopecia e psoriasi. Talvolta nell'adulto possono comparire infezioni (virali da varicella/zoster, batteriche, fungine e parassitarie), malattie allergiche (dermatiti atopiche, eczema, orticaria/angioedema), autoimmuni (psoriasi, vitiligo, alopecia e vascoliti) e granulomatosi (eritema nodoso) [32].

1.7 Terapia

Il trattamento alla base dell'immunodeficienza comune variabile è la terapia sostitutiva con IgG, questa riduce il tasso di mortalità e l'incidenza di complicanze, in particolar modo quelle infettive [87].

Il dosaggio iniziale di Ig da infondere è di 400-500 mg / kg / 4 settimane per la somministrazione endovenosa (IVIg) o 100-200 mg / kg / settimana per quella sottocutanea (SCIg).

Le principali indicazioni alla somministrazione sottocutanea sono rappresentate da pregresse reazioni alle IVIg, alla difficoltà nel reperire accessi venosi, problemi logistici (potendo le IVIg essere somministrate solo in ambiente ospedaliero), preferenze del paziente. La somministrazione sottocutanea può essere effettuata dal paziente stesso, dopo un periodo di addestramento in ospedale, al proprio domicilio utilizzando pompe infusionali apposite.

Entrambi i metodi hanno dimostrato efficacia paragonabile. La somministrazione di Ig sottocute sembra inoltre migliorare la compliance del paziente e comportare una minore incidenza di infezioni. È inoltre disponibile la formulazione con SCIg facilitate, che mediante pretrattamento con ialuronidasi consente la somministrazione di dosi maggiori di Ig, da infondere solitamente ogni 2-4 settimane [92].

Il dosaggio delle immunoglobuline e l'intervallo di somministrazione richiedono un approccio individuale, che si basa sulla clinica e sui livelli di IgG raggiunti.

Va ricordato che non vi è un target prefissato, uguale per ogni paziente, di livelli di IgG sieriche, ma ci si basa sui livelli sierici di IgG alla diagnosi e sullo sviluppo di complicanze [91].

L'infusione di immunoglobuline solitamente non comporta effetti collaterali gravi, ma transitori ed auto-limitantesi e che non richiedono la sospensione del trattamento [88]. Alcuni fattori predisponenti che sono stati individuati risultano essere infezioni ricorrenti, intervalli troppo ravvicinati tra le infusioni, età maggiore di 65 anni, comorbidità a livello cardiaco e/o renale, diabete, trombofilia, presenza di anticorpi anti IgA.

Le reazioni avverse possono esordire fino alle 72 ore successive all'infusione, e possono manifestarsi come rash cutaneo, febbre, dolori muscolari, orticaria, cefalea, broncospasmo, ipotensione fino allo shock anafilattico. Gli effetti avversi più seri possono essere controllati mediante l'utilizzo di una premedicazione, con glucorticoidi, antistaminici ed antipiretici prima di ogni trattamento o può essere necessario ricorrere alla somministrazione di adrenalina e all'immediata sospensione dell'infusione [89, 93, 94].

Per quanto riguarda la somministrazione sottocute, gli effetti collaterali sono minori: possiamo trovare rossore, eritema, prurito e tumefazione, che tendono a regredire autonomamente nel tempo [90, 95].

Per quanto riguarda i pazienti con immunodeficienza comune variabile in trattamento con Ig che presentano complicanze infettive ricorrenti (più frequentemente rinosinusite cronica o otite cronica), la terapia profilattica antibiotica può essere associata al trattamento sostitutivo. Antibiotici utilizzati a tale scopo sono amoxicillina, trimetoprim-sulfametossazolo e macrolidi [96].

Altre complicanze possibili della CVID sono le citopenie (anemia emolitica autoimmune e porpora trombocitopenica immune in primis): per questo tipo di pazienti, è stata dimostrata l'utilità del trattamento con corticosteroidi, in eventuale associazione con Ig [97, 98].

La splenectomia è stata un'importante alternativa per il trattamento delle citopenie immuno-mediate nella CVID nei casi refrattari ai corticosteroidi e/o alle IVIg e, sebbene la sua frequenza sia in generale in diminuzione, rimane un'opzione importante. La procedura appare relativamente sicura, con complicanze chirurgiche intorno al 6–7%, ed efficace in circa l'80% dei casi [99]. Il principale motivo della riduzione del ricorso alla splenectomia è il successo del rituximab nel trattamento delle

citopenie immuno-mediate, sia nei pazienti immunocompetenti sia in quelli con compromissione immunitaria [100].

Dal punto di vista delle complicanze gastrointestinali, va ricordato che i sintomi gastrointestinali sono frequenti nella CVID, ma non tutti possono essere correlati a un'enteropatia verificata istologicamente e, viceversa, non tutti i pazienti con enteropatia istologica presentano sintomi gastrointestinali.

Non esiste un consenso sull'indicazione al trattamento dell'enteropatia nella CVID, ma i pazienti sintomatici con enteropatia confermata istologicamente dovrebbero essere considerati per una terapia immunosoppressiva dopo aver escluso qualsiasi causa infettiva. I farmaci utilizzati inizialmente sono i corticosteroidi e mesalazina, aggiungendo, se necessario, gli anti-tumor necrosis factor come Infliximab, in particolare in presenza di granulomi [101, 102].

La malattia polmonare interstiziale linfocitica granulomatosa (GLILD) rappresenta un'altra grave complicanza infiammatoria della CVID.

In genere, come trattamento di prima linea, vengono utilizzati i corticosteroidi [103]. Farmaci come rituximab, micofenolato, o anti-TNF, vengono riservati a casi in cui il trattamento di prima linea non è sufficiente. Anche qui, la presenza di granulomi polmonari potrebbe suggerire un effetto favorevole degli anti-TNF [104, 105]. Il trattamento immunosoppressivo della GLILD ha un effetto evidente sui reperti alla tomografia computerizzata, mentre il miglioramento nei test di funzionalità polmonare è più modesto e eventuali cambiamenti sintomatici non sono stati riportati [104].

Altra importante complicanza polmonare è la presenza di bronchiectasie. Una TC del torace di base e i test di funzionalità polmonare sono essenziali per identificare bronchiectasie o esiti cicatriziali, valutarne la gravità e individuare altre patologie (malattia interstiziale, granulomi). La bronchiectasia deve essere gestita con misure appropriate, tra cui fisioterapia respiratoria e talvolta profilassi antibiotica, a seconda della gravità [106].

Studi recenti su pazienti con bronchiectasia (escludendo la fibrosi cistica) suggeriscono l'utilità dell'utilizzo profilattico di azitromicina nei pazienti con riacutizzazioni frequenti [107].

1.8 Follow-up

Con le attuali opzioni terapeutiche, la maggior parte dei pazienti riesce ad ottenere un controllo adeguato della patologia, ma rimane sempre il rischio di evoluzione e sviluppo di nuove complicanze; pertanto, è richiesto un attento e costante follow-up che studi tutti gli organi potenzialmente esposti.

Considerando la variabilità di presentazioni dell'immunodeficienza comune variabile, non ci sono intervalli prestabiliti tra le visite e gli esami di follow up. Nei pazienti stabili è consigliato eseguire una visita ambulatoriale con attento esame clinico con visione degli esami emodinamici con frequenza annuale. Qualora fossero presenti complicanze, potrebbe essere opportuno eseguire controlli più ravvicinati, con cadenza semestrale o trimestrale [35].

Gli esami di laboratorio generalmente richiesti sono: emocromo, VES, PCR, bilancio marziale, funzionalità epatica e renale, albumina, proteine totali, elettroforesi proteica, livelli sierici di IgG, IgA, IgM e IgE, sottoclassi di IgG, immunofissazione nel siero, ricerca catene leggere libere, anticorpi antitetano basali ed esame urine, con periodico controllo degli esami virologici (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV), necessario per il proseguimento della terapia con emoderivati.

In caso di sospetto di patologie autoimmunitarie, sarà inoltre opportuno aggiungere altri esami specifici in ambito immunitario, come ANA, anti-ENA, anti-DNAn, frazioni complementari (C3 e C4), FR, anti-CCP, anticorpi antifosfolipidi e funzionalità tiroidea. L'immunofenotipo da sangue periferico viene in genere valutato all'esordio di malattia, ed eventualmente ripetuto sulla base della clinica.

Si eseguono, inoltre, esami strumentali e indagini specifiche rispettivamente allo stato di salute del paziente. Per esempio, ad un paziente con ricorrenti infezioni dell'apparato respiratorio, con esame obiettivo polmonare sospetto, vanno fatti eseguire test di funzionalità polmonare e TC ad alta risoluzione.

Si aggiungono indagini microbiologiche specifiche (coltura diretta di patogeni, PCR, antigene ELISA) nel caso di espettorato purulento e/o nel caso di bronchiectasie [108].

Si raccomanda che tutti i pazienti con CVID si sottopongano annualmente a un monitoraggio delle transaminasi e a una ecografia addominale per indagare l'insorgenza o la persistenza di eventuale splenomegalia, epatomegalia o linfadenopatie.

Non sono necessari esami endoscopici routinari se non in presenza di sintomi che suggeriscano la presenza di complicanze gastrointestinali.

Nei pazienti con diarrea cronica è richiesto un esame colturale e parassitologico delle feci. In caso di positività il paziente sarà sottoposto all'adeguata terapia antibiotica o antiparassitaria, in caso di negatività è raccomandabile l'esecuzione di una colonscopia e la ricerca degli indici di malassorbimento che, se positivi, richiedono la terapia delle complicanze associate (celiachia o malattie infiammatorie croniche intestinali), oltre al potenziamento della terapia con immunoglobuline, se negativi, solo quest'ultima [35].

Considerata l'elevata frequenza di linfoma e carcinoma gastrico è consigliato eseguire la ricerca dell'*Helicobacter pylori*, mediante urea breath test o ricerca dell'antigene fecale, al fine di instaurare precocemente un'eventuale terapia eradicante.

Quest'ultima promuove la regressione e previene la progressione di eventuali lesioni precancerose. L'esofagogastroduodenoscopia viene in genere eseguita all'esordio di malattia [109].

Come per la popolazione generale, è poi raccomandata la partecipazione ai programmi di screening in base al sesso e alle fasce di età: pap-test, mammografia, SOF e colonscopia.

È necessario consigliare, in corso di follow up, le vaccinazioni, in particolare quelle a virus inattivato. Tra i vaccini raccomandati come profilassi, abbiamo il vaccino inattivato dell'influenza, quello eptavalente verso lo pneumococco, il vaccino polisaccaridico anti-meningococco e il vaccino verso SARS-CoV-2.

1.9 Prognosi

La prognosi individuale dipende dal fenotipo clinico del paziente. I soggetti con CVID che non presentano complicanze correlate alla malattia hanno un'aspettativa di vita comparabile con la popolazione generale [110].

Coloro che presentano esclusivamente infezioni come manifestazione del deficit immunitario, mostrano nel tempo una buona evoluzione clinica, con una sopravvivenza simile a quella dei controlli di pari età [111].

I pazienti con enteropatia inspiegata, malattia polmonare cronica, linfoproliferazione policlonale o citopenia hanno invece una sopravvivenza ridotta [26]. Le principali cause di morte includono infatti insufficienza respiratoria dovuta a malattia polmonare cronica (circa il 35%), linfomi (18%) e tumori diversi dai linfomi (dal 10% al 33%) [111, 112].

Come mostrato dalla figura 8, il tasso di sopravvivenza a lungo termine per i pazienti che presentano solo complicanze infettive è del 95%, mentre per i pazienti che presentano complicanze non infettive è del 42% [111].

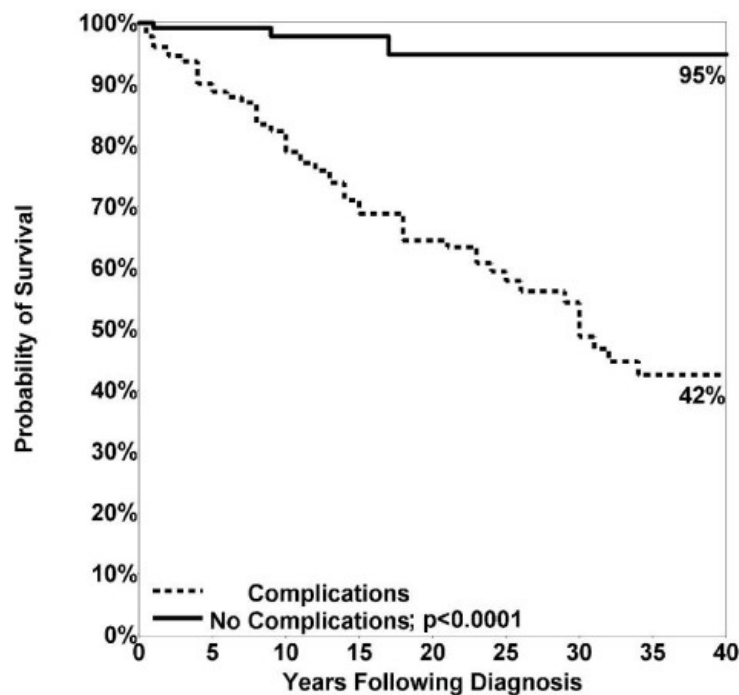


Figura 8 . Analisi di Kaplan-Meier: confronto delle percentuali di sopravvivenza tra i pazienti con complicanze infettive e quelli con complicanze non infettive, Resnik et al [111]

Nel tempo sono stati proposti diversi score volti a predire la prognosi del paziente, intesa come sviluppo di complicanze e mortalità.

Uno di questi è la Amerantunga severity scale [113], in cui sono presenti diversi parametri riferiti alle possibili complicanze associati a dei punteggi da 1 a 10 sulla base della gravità (lieve, moderato o grave). I parametri considerati sono sistema nervoso centrale, oculare, otorinolaringoiatrico, polmonare, cardiaco, gastrointestinale, renale, vascolare, neoplastico, malattie autoimmuni.

Un altro esempio è il punteggio di gravità di Grimbacher [114], che valuta 15 complicanze con un punteggio che include autoimmunità, disturbi linfoproliferativi, enteropatia da CVID, malignità, sviluppo di patologie broncopolmonari, necessità di intervento chirurgico, come chirurgia polmonare o splenectomia e storia di infezioni gravi come sinusite cronica, meningite, encefalite o polmonite. Questo sistema di punteggio varia da 0 punti per l'assenza di manifestazioni a 3 punti, che identifica la presenza della complicanza.

Un moderno score, proposto da Kissy Guevara-Hoyer e il suo gruppo è il VISUAL [115]. Calcolato al momento della diagnosi di CVID, questo score valuta la percentuale di linfociti B della memoria (switched), livelli sierici di IgA, livelli sierici di IgM, risposta anticorpale specifica, livelli sierici di linfociti CD4+, assegnando a ciascun parametro un punteggio da 1 a 4 in base alla severità.

2. SCOPO DELLA TESI

L'immunodeficienza comune variabile (CVID) è una sindrome caratterizzata da un complesso quadro sintomatologico, laboratoristico e strumentale, dovuto ad un substrato patogenetico, non ancora del tutto compreso, ma che esita in una condizione di ipogammaglobulinemia e disregolazione immunitaria.

Le difficoltà, nei pazienti con CVID, sono in primo luogo diagnostiche: l'esordio è frequentemente misconosciuto, all'inizio non c'è un'immediata associazione tra complicanza e malattia sottostante. Il ritardo diagnostico è tra i 5 e gli 8 anni, dovuto alla grande eterogeneità di presentazione della malattia.

Dal punto di vista terapeutico, inoltre, non c'è un trattamento standardizzato che agisca direttamente sulla patogenesi della malattia, l'approccio è puramente sostitutivo, con immunoglobuline sottocute o endovena. Anche in questo caso, la risposta non è omogenea: vi sono pazienti in cui si riesce ad ottenere un buon controllo della malattia e delle complicanze associate, ed altri in cui il controllo è deficitario, la frequenza di insorgenza di complicanze è maggiore, con una ridotta qualità della vita.

Si evince, dunque, l'ampia eterogeneità che è presente nel fenotipo clinico e nella storia naturale della malattia in ciascun paziente.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è in primo luogo quello di studiare e analizzare tali diversità fenotipiche ed evolutive, col fine di evidenziare la differente prevalenza delle complicanze e le associazioni tra queste e il fenotipo clinico e immunologico di ciascun paziente.

Sulla base di queste, si andrà poi a valutare quanto queste influiscano sulla prognosi e sulla qualità della vita.

In secondo luogo, mediante anche un confronto con gli studi presenti in letteratura scientifica e con le attuali conoscenze in campo diagnostico-terapeutico, sulla base dei risultati emersi da questo lavoro di tesi verrà proposta una classificazione che possa essere utilizzabile in campo clinico e che possa aiutare nella gestione, nel follow-up e nelle decisioni terapeutiche per i pazienti.

3. PAZIENTI E METODI

3.1 pazienti e centri

Sono stati studiati i pazienti afferenti alla SOS Immunologia delle Malattie Rare e dei Trapianti della Clinica Medica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, con dati aggiornati al 30 Aprile 2026.

3.2 Criteri di inclusione

I pazienti reclutati nello studio sono soggetti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile, in accordo ai criteri ESID 2019 [118].

Secondo tali criteri, per porre diagnosi di CVID, è necessaria la presenza di:

- Almeno uno dei seguenti sintomi:
 - aumentata suscettibilità alle infezioni
 - manifestazioni autoimmuni
 - malattie granulomatose
 - linfoproliferazione policlonale inspiegata
 - membri della famiglia affetti da deficit di anticorpale
- marcata diminuzione di IgG con diminuzione di IgA con o senza bassi livelli di IgM (misurati almeno due volte; con riduzione di almeno 2SD rispetto ai livelli normali per l'età);
- almeno uno dei seguenti:
 - scarsa risposta anticorpale ai vaccini (e/o isoemoagglutinine assenti); cioè assenza di livelli protettivi nonostante la vaccinazione,
 - riduzione delle cellule B della memoria (<70% del valore normale per l'età).
- esclusione di cause secondarie di ipogammaglobulinemia
- la diagnosi viene stabilita dopo il 4° anno di vita (ma i sintomi possono essere presenti prima)

- nessuna evidenza di deficit delle cellule T, definito come due dei seguenti (aa = anni):
 - numeri di CD4/microlitro: 2-6 anni <300, 6-12 anni <250, >12 anni <200%
 - CD4 naive: 2-6 anni <25%, 6-16 anni <20%, >16 anni <10%
 - Proliferazione delle cellule T assente

I pazienti sono poi stati suddivisi in gruppi sulla base del fenotipo clinico, in accordo con la classificazione suggerita dallo studio di Chapel et al. [27], più un ulteriore fenotipo, le manifestazioni allergiche, che è stato aggiunto vista la prevalenza di tale complicanza e la volontà di studiarne le associazioni con gli altri fenotipi.

Va sottolineato, infatti, che diversi pazienti sono affetti da più complicanze, pertanto è stato necessario inserirli in più gruppi.

La diagnosi delle complicanze è stata eseguita sulla base della clinica e degli esami laboratoristici, strumentali ed istologici, secondo le ultime linee guida per ciascuna patologia.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Data di nascita
- Data di esordio dei sintomi
- Data della diagnosi
- IgG alla diagnosi
- IgG all'ultimo controllo
- Fenotipo clinico
- Storia clinica, ovvero anamnesi remota, prossima e familiare, comorbidità, esami ematochimici, esami strumentali, eventuali ricoveri
- Terapia, attuale e pregressa, con relativi dosaggi

3.3 Indagini biochimiche e strumentali

Per quanto riguarda gli esami ematochimici, sono stati effettuati:

- emocromo, azotemia, creatininemia, transaminasi, bilancio marziale, proteine della fase acuta (VES, PCR), esame della urine
- elettroforesi proteica con proteine totali nel siero e albumina sierica
- immunodiffusione per dosaggio IgG, IgA e IgM (e sottoclassi)
- complemento C3 e C4
- anticorpi antinucleo (ANA)
- anticorpi anti-dsDNA
- anticorpi anti-ENA
- fattore reumatoide (FR)
- anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP)
- anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (p-ANCA e c-ANCA)
- anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO)
- anticorpi anti-endomisio (anti-EMA)
- studio fenotipico delle cellule mononucleate del sangue periferico

Le indagini strumentali richieste per lo studio d'organo sono state:

- ecografia epato-splenica;
- prove di funzionalità polmonare (PFR) con studio della capacità di diffusione capillare del monossido di carbonio (DLCO) e radiografia tradizionale
- tomografia computerizzata (CT) del torace e dei seni paranasali eseguita alla diagnosi, solo nei soggetti con storia importante di ricorrenze infettive delle basse o alte vie aeree (rispettivamente) e/o manifestazioni cliniche suggestive e/o alterazioni dei parametri alle prove di funzionalità polmonare
- Esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) con studio istologico della mucosa esofagea, Urea Breath Test per la ricerca di *Helicobacter pylori* (H.P.), in presenza di sintomi quali disfagia, rigurgito, scialorrea, pirosi retrosternale, dolore epigastrico.
- capillaroscopia periungueale, in presenza di fenomeno di Raynaud;

Altre indagini eseguite, sulla base del sospetto clinico:

- intradermoreazione secondo Mantoux in caso di sospetto all'imaging
- esami colturali e sierologici in caso di sintomatologia infettiva;

3.4 Terapia

I pazienti sono stati trattati mediante terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena (IVIg) o sottocute (SCIg). Il tipo di farmaco, la modalità e la frequenza di somministrazione e il relativo dosaggio, sono stati individualizzati sul singolo paziente a seconda del target di IgG raggiunto, del controllo delle complicanze, delle preferenze del paziente e delle reazioni avverse.

In associazione alla terapia sostitutiva, diversi pazienti hanno beneficiato di un trattamento antibiotico profilattico delle ricorrenze infettive; i farmaci utilizzati in tal senso sono azitromicina (250 mg 3 volte/settimana) e sulfametoxazolo-trimetoprim (1 cp 800-160 mg a giorni alterni).

In determinati pazienti con fenotipo misto, oltre ai trattamenti sopraelencati, si è ricorsi ad un ulteriore approccio specifico per il controllo clinico.

Nei pazienti con complicanze autoimmuni i farmaci utilizzati in tal senso sono stati glucocorticoidi, idrossiclorochina, rituximab e adalimumab, mentre per pazienti con enteropatia si è ricorso all'utilizzo di glucocorticoidi o adalimumab. Per i pazienti con neoplasia l'intervento terapeutico si è basato sulla rimozione chirurgica del tumore ove possibile, con eventuale trattamento chemio/radioterapico aggiuntivo.

3.5 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dallo studio:

- i soggetti con ipogammaglobulinemia che non rispettavano i criteri diagnostici ESID per l'immunodeficienza comune variabile
- i soggetti con diagnosi di immunodeficienza comune variabile ma non più afferenti al centro ospedaliero per i controlli routinari (persi al follow-up)

3.6 Analisi statistica

La ridotta numerosità del campione influisce sulla potenza statistica dello studio, limitando la possibilità di identificare differenze o associazioni statisticamente significative. Sebbene i dati raccolti consentano di evidenziare alcune tendenze descrittive, la limitata ampiezza del campione suggerisce prudenza nell'interpretazione dei dati e nella loro eventuale generalizzazione.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione studiata

Sono stati studiati i profili di 86 pazienti con possibile diagnosi di immunodeficienza comune variabile afferenti alla SOS Immunologia delle Malattie Rare e dei Trapianti della Clinica medica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche. Di questi, 22 sono stati esclusi dallo studio in quanto non rispettanti i criteri di inclusione: 15 pazienti perché non sono rientrati nei criteri diagnostici ESID 2019 di CVID, 7 in quanto persi al follow-up.

Per ciascun paziente sono stati raccolti i seguenti dati: Nome, Cognome, Data di nascita, Età di esordio dei sintomi, Età alla diagnosi di CVID, Ritardo diagnostico, livelli sierici di IgG alla diagnosi di CVID, livelli sierici di IgG all'ultimo controllo, Fenotipo principale, Complicanze associate alla CVID, Comorbidità indipendenti dalla CVID, Terapia in atto e pregressa.

Per quanto riguarda il “fenotipo principale”, i pazienti sono stati raggruppati secondo 6 diversi fenotipi: I infezioni ricorrenti, II Autoimmunità e Citopenie, III Linfoproliferazione policlonale, IV Enteropatia, V Neoplasie, VI Manifestazioni allergiche.

Con “Complicanze associate alla CVID”, invece, ci si riferisce alle manifestazioni cliniche insorte a causa dell'immunodeficienza comune variabile, come ad esempio splenomegalia o bronchiectasie.

4.2 CVID e fenotipi clinici

Lo studio delle caratteristiche della popolazione studiata si è inizialmente concentrato su quelle che sono le caratteristiche generali dei pazienti, ovvero quelle informazioni anamnestiche che, associate poi al fenotipo, possono risultare utili per comprendere la patogenesi e la storia naturale della CVID.

Per quanto riguarda il genere dei 64 pazienti, 44 sono femmine (69%) e 20 maschi (31%), con un rapporto, dunque, che si avvicina a F:M=2:1. Ulteriori caratteristiche analizzate sono state età media alla diagnosi e all'esordio dei sintomi, dunque il ritardo diagnostico, e valori di IgG alla diagnosi e al follow-up, dunque la differenza tra i due valori pre e post terapia. I dati raccolti sono mostrati in tabella e nel grafico:

Tabella 1. Caratteristiche generali dei pazienti inclusi nello studio

	Infezioni Ricorrenti	Autoimmunità e Citopenie	Linfoprolif. policlonale	Enteropatia	Neoplasia	Manifestaz. allergiche
N° pazienti	56 (87%)	24 (37%)	16 (25%)	16 (25%)	25 (39%)	11 (17%)
Genere	37 F (66%) 19 M (34%)	17 F (70%) 7 M (30%)	13 F (81%) 3 M (19%)	11 F (68%) 5 M (32%)	19 F (76%) 6 M (24%)	7 F (64%) 4 M (36%)
Età media alla diagnosi (anni)	43,5	41,9	46,5	49,1	51,4	40,5
Età media all'esordio dei sintomi (anni)	33	27,2	38,0	32,3	40,6	29,4
Ritardo diagnostico medio (anni)	10,5	14,7	8,5	16,8	10,8	11,1
Valori medi di IgG alla diagnosi (mg/dL)	380,5	388,1	308,0	375,7	387,0	357,2
Valori medi di IgG all'ultimo follow-up (mg/dL)	770,7	716,7	710,4	772,0	764,8	759,0
Differenza tra i valori di IgG pre e post terapia (follow-up)	390,2	328,6	402,4	396,3	377,8	401,8

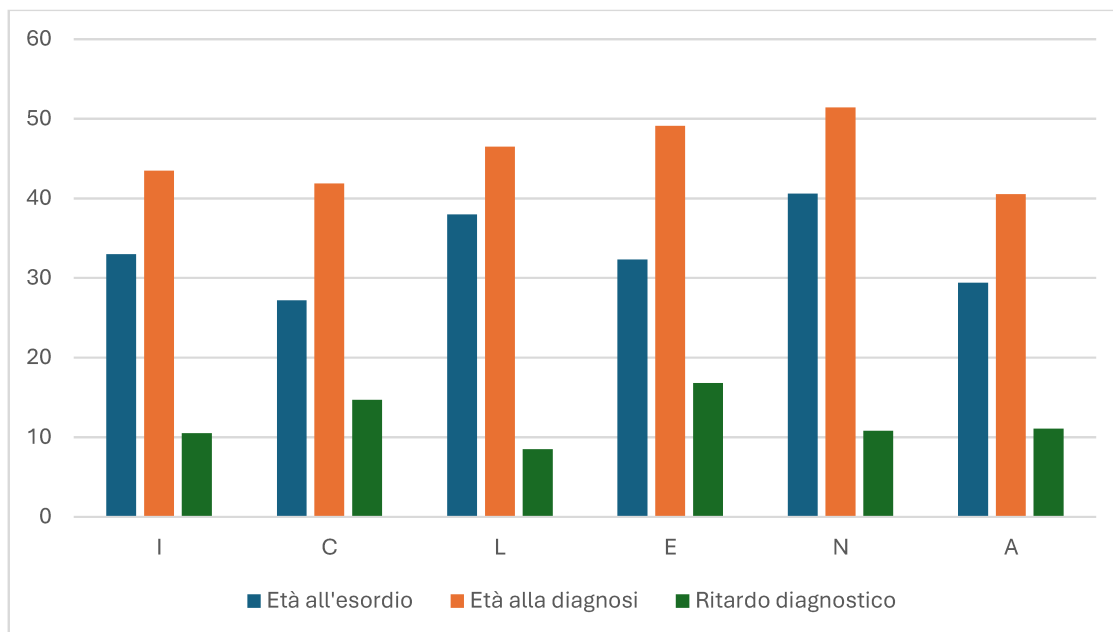


Figura 9. Età all'esordio (in blu), età alla diagnosi (in arancio), ritardo diagnostico (in verde) per ciascun fenotipo clinico

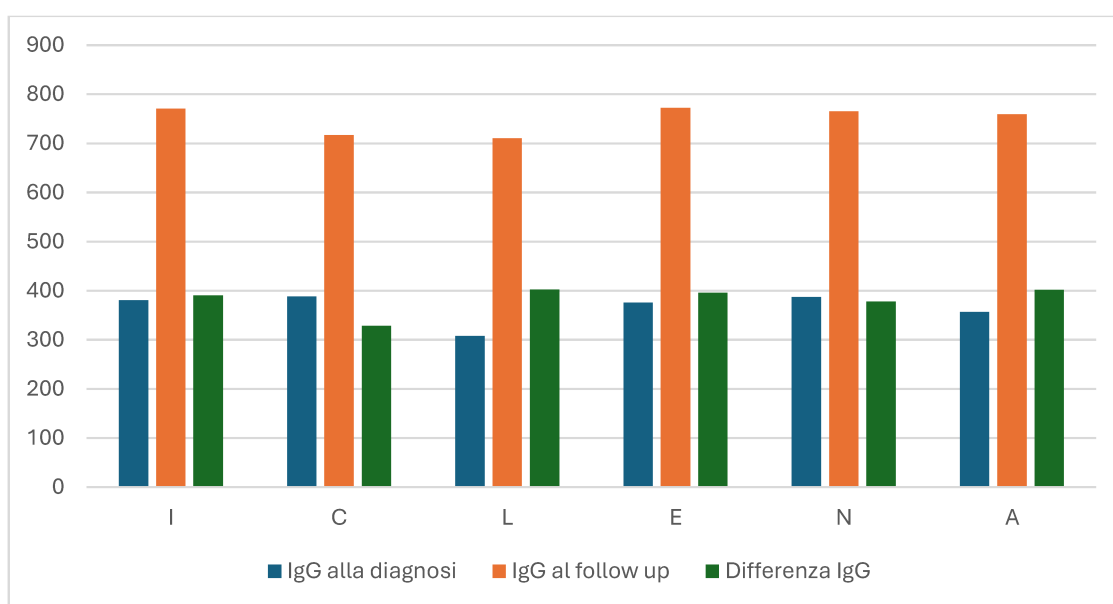


Figura 10. Valori di IgG sieriche alla diagnosi (in blu), al follow up (in arancio) e differenza nei valori di IgG sieriche (in verde) per ciascun fenotipo clinico

Dei 64 pazienti, 14 di essi (22%) presentano infezioni ricorrenti isolate, senza ulteriori complicanze, mentre 48 di essi (75%) presentano un fenotipo misto, cioè una sovrapposizione di più complicanze, e pertanto sono stati inseriti in più di un gruppo (motivo per cui la somma delle prevalenze dei singoli fenotipi sarà superiore al 100%). Al netto di questa osservazione, vengono ora mostrati i dati relativi a tale suddivisione:

- Infezioni ricorrenti isolate (I): 14 pazienti (22%)
- Autoimmunità e citopenie (C): 24 pazienti (37%)
- Linfoproliferazione policlonale (L): 16 pazienti (25%)
- Enteropatia (E): 16 pazienti (25%)
- Neoplasia (N): 25 pazienti (39%)
- Manifestazioni allergiche (A): 11 pazienti (17%)

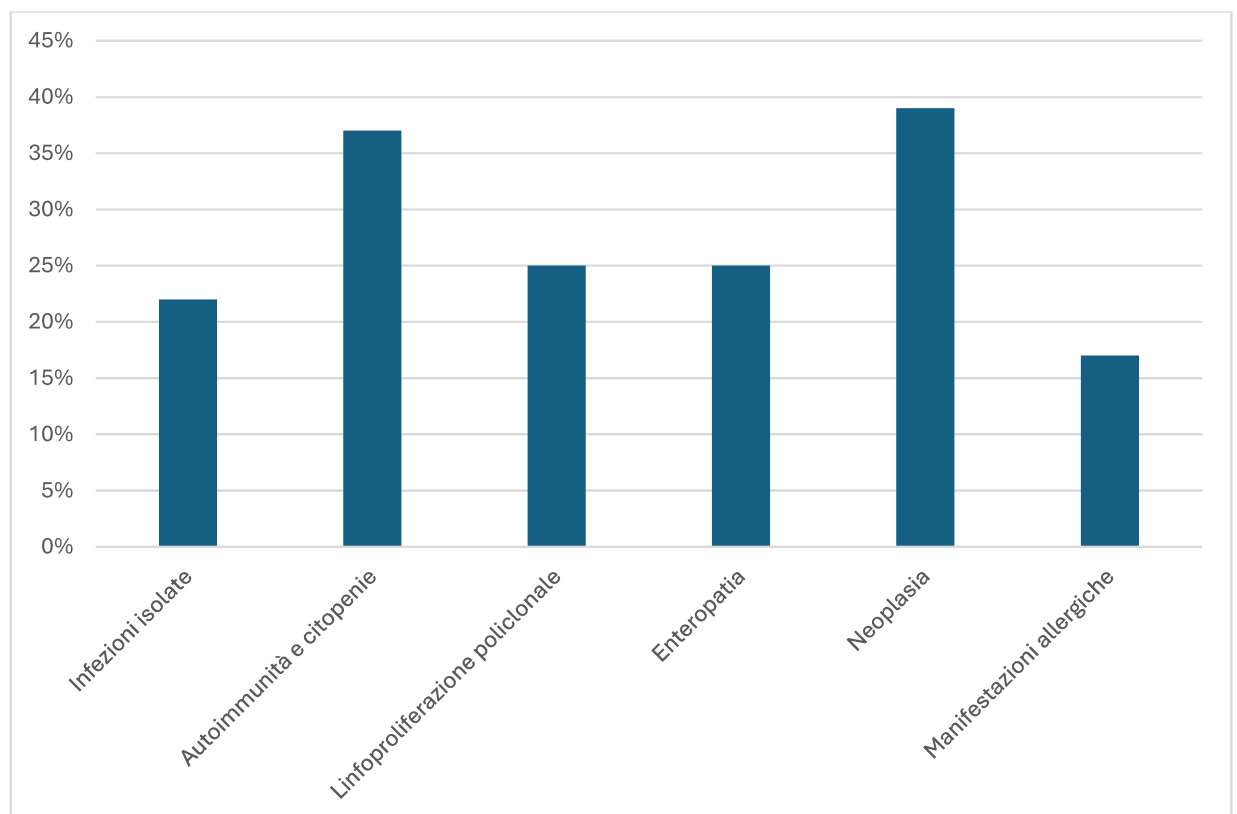


Figura 11. Percentuale di pazienti per singolo fenotipo clinico

Spostando il focus sui 48 pazienti presentanti fenotipo misto, è stato osservato:

- Autoimmunità e citopenie: su 24 pazienti, 7 presentano anche linfoproliferazione policlonale, 5 enteropatia, 9 neoplasia e 7 atopia

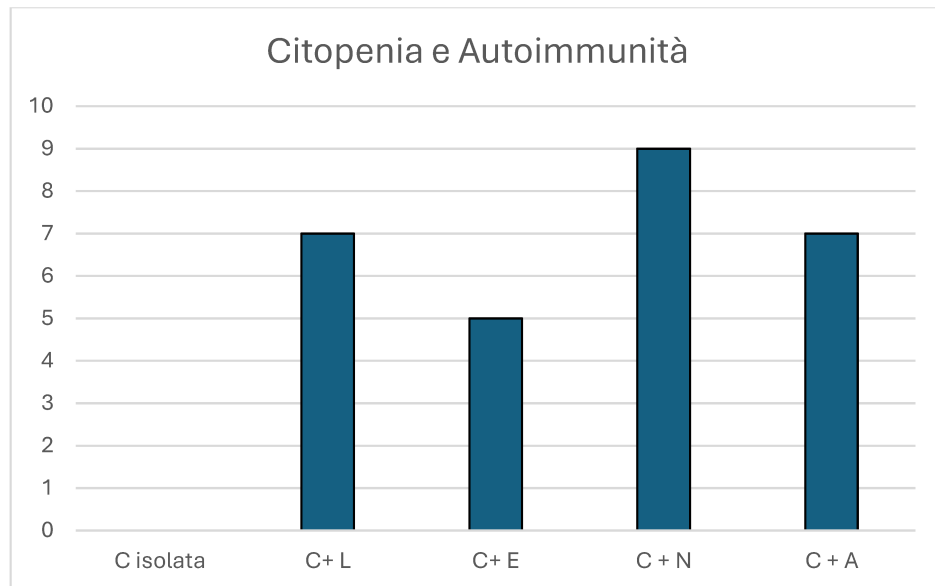


Figura 12. Numero di pazienti con citopenia/autoimmunità isolata o in associazione con un altro fenotipo

- Linfoproliferazione policlonale: su 16 pazienti, 7 presentano anche autoimmunità o citopenie, 9 enteropatia, 9 neoplasia e 3 atopia

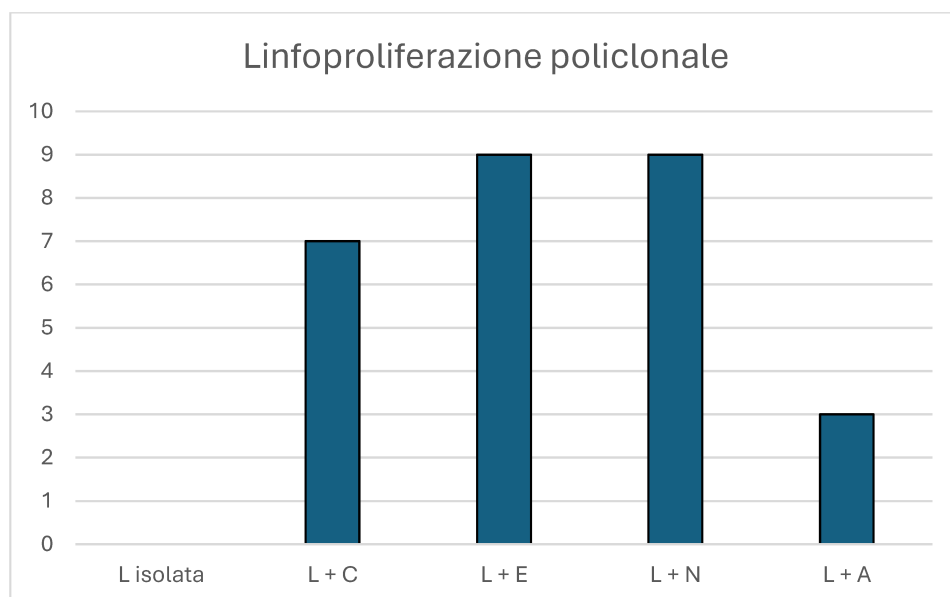


Figura 13. Numero di pazienti con linfoproliferazione isolata o in associazione con un altro fenotipo

- Enteropatia: su 16 pazienti, 1 paziente presenta enteropatia isolata, 5 presentano anche autoimmunità o citopenie, 9 linfoproliferaazione policlonale, 7 neoplasia e 5 atopia

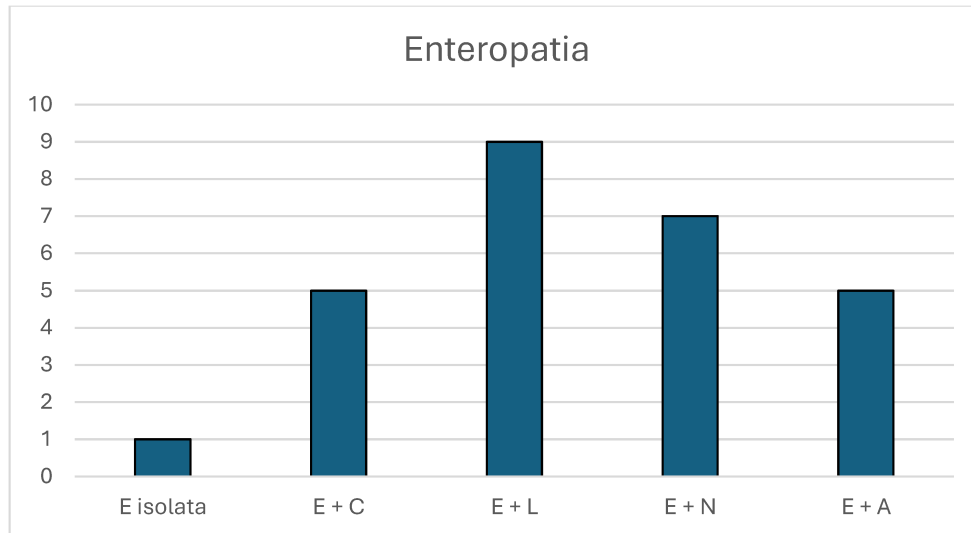


Figura 14. Numero di pazienti con enteropatia isolata o in associazione con un altro fenotipo

- Neoplasia: su 25 pazienti, 9 presentano anche autoimmunità o citopenie, 7 linfoproliferaazione policlonale, 7 enteropatia, 5 atopia

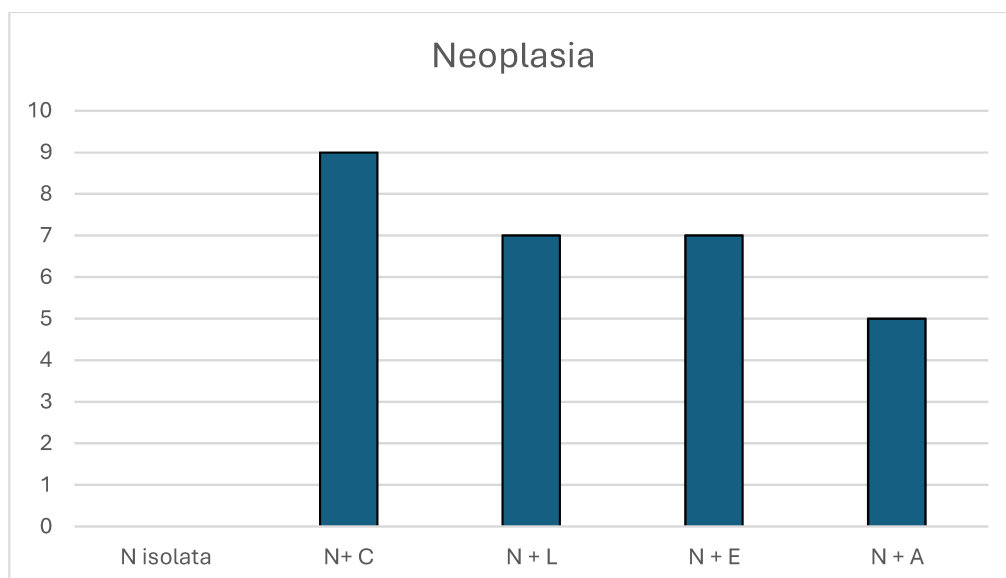


Figura 15. Numero di pazienti con neoplasia isolata o in associazione con un altro fenotipo

- Manifestazioni allergiche: su 11 pazienti, 7 presentano anche autoimmunità o citopenia, 3 linfoproliferazione policlonale, 5 enteropatia e 5 neoplasia

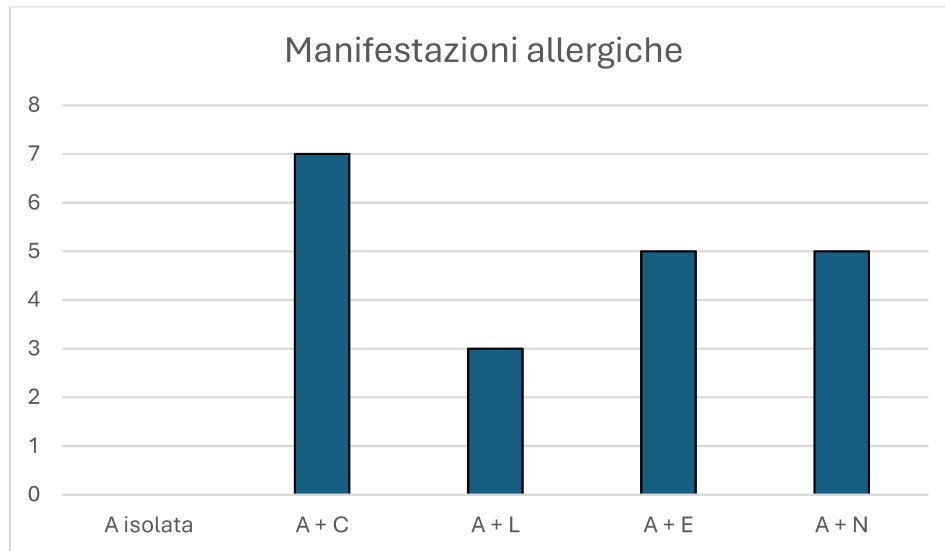


Figura 16. Numero di pazienti con allergia isolata o in associazione con un altro fenotipo

Come ben evidente dai risultati finora emersi, è presente una notevole eterogeneità di presentazione delle varie complicanze: troviamo infatti pazienti con solo infezioni ricorrenti e pazienti con infezioni e una, due, tre o quattro complicanze associate, così come mostrato nel grafico:

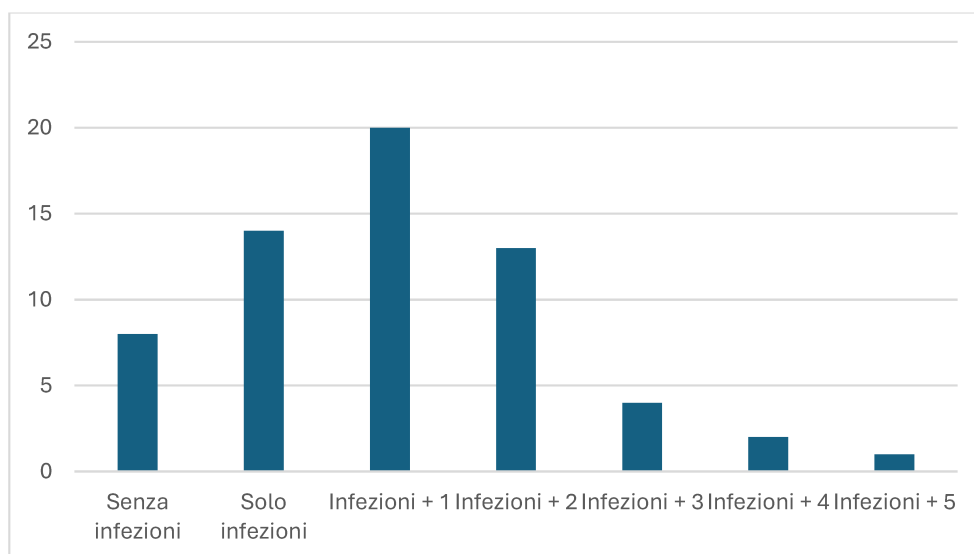


Figura 17. Numero di pazienti con infezioni ricorrenti, in eventuale associazione ad una o più complicanze

Il passo successivo è stato quello di andare a studiare le principali patologie che caratterizzano l'immunodeficienza comune variabile. In particolare, si è andati a calcolare la prevalenza delle singole patologie in generale e per ciascun fenotipo.

Come precedentemente affermato, nei pazienti con CVID, le ricorrenze infettive sono una complicità tipica e molto frequente, indipendentemente dal fenotipo.

Sul totale dei 64 pazienti studiati, 56 (87%) di essi presentano infezioni ricorrenti, di cui 50 (89%) infezioni ricorrenti al tratto respiratorio (IRR) e 17 (30%) infezioni ricorrenti alle vie urinarie (IVU). Va sottolineato che la percentuale risultante è sopra il 100% in quanto 11 pazienti (19%) presentavano ricorrenza infettiva sia del tratto respiratorio che di quello urinario.

Una frequente conseguenza di infezioni ripetute a carico dell'albero bronchiale, emersa da indagini strumentali effettuate con tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC) nei pazienti con IRR sintomatiche, è la presenza di bronchiectasie. La prevalenza di questo tipo di lesione è del 23% sul totale dei pazienti e del 30% sui pazienti con IRR (15 soggetti).

Le principali malattie autoimmuni riscontrate, sistemiche e d'organo, che caratterizzano il secondo fenotipo (Citopenia e autoimmunità, C) sono: malattia di Sjögren, Diabete Mellito tipo 1 (2 pazienti), Sclerosi Sistemica, Tiroidite di Hashimoto (7 pazienti), sindrome di Guillain Barré, Spondiloartrite sieronegativa, Psoriasi (2 pazienti), Artrite psoriasica (3 pazienti), Vitiligine, Mielite autoimmune, Epatite autoimmune, Lichen ruber planus, Eritema nodoso, Artrite reumatoide.

Per quanto riguarda le citopenie emergono 18 pazienti con trombocitopenia, di cui 10 con diagnosi di Trombocitopenia immune (PTI), pari al 42% dei pazienti appartenenti al secondo fenotipo.

Risultano poi 6 i pazienti con anemia, di cui 2 con diagnosi di Anemia emolitica autoimmune (AEA), pari all'8%, e 7 i pazienti con leucopenia, di cui 5 con linfopenia isolata, pari al 21%.

Per quanto riguarda i pazienti appartenenti al terzo fenotipo, linfoproliferazione policlonale, la granulomatosi d'organo è stata riscontrata in 8 pazienti (50%) con coinvolgimento di polmone (6 pazienti) e fegato (3 pazienti).

Linfoadenomegalie sono state riscontrate in 10 pazienti (62%), principalmente in sede laterocervicali, sottomandibolari, paratracheale, carenale, mediastiniche, ascellari, mesenteriche, para-aortiche, inter-aorto-cavali, iliache e retroperitoneali.

L'enteropatia che caratterizza i pazienti del quarto fenotipo, diagnosticata per mezzo di esame biptico condotto in corso di endoscopia, è stata documentata come colite aspecifica (3 pazienti), colite microscopica (3 pazienti), di cui un paziente con colite collagena e un paziente con colite linfocitica, gastrite cronica, duodenite cronica microerosiva, sindrome da malassorbimento, celiachia.

È emersa una notevole eterogeneità per quanto riguarda le neoplasie riscontrate nei pazienti del quinto fenotipo. Una prima distinzione è necessaria per distinguere le neoplasie ematologiche e le neoplasie solide.

Nel primo caso, sono 6 i pazienti affetti (pari al 24%), di cui 4 con Linfoma Non Hodgkin a cellule B; in questo caso, è stata riscontrata un'ampia variabilità sia di istotipo (follicolare, marginale, diffuso) sia di localizzazione (intestinale, salivare, nodulare, cutanea).

Altre neoplasie ematologiche evidenziate sono leucemia linfocitica granulare a grandi cellule, linfoma di Burkitt.

Nel secondo caso, ovvero neoplasie solide, sono 20 i pazienti affetti (80%): gli organi più colpiti sono la mammella e la cute, con una prevalenza rispettivamente del 20% (5 pazienti) per il carcinoma mammario e del 27% per il melanoma (7 pazienti); meno frequente il carcinoma squamocellulare cutaneo, presente in 1 paziente.

Altri tumori solidi riscontrati sono l'adenocarcinoma del colon (2 pazienti), carcinoma papillifero della tiroide (2 pazienti), GIST gastrico, epatocarcinoma, adenocarcinoma gastrico (3 pazienti), carcinoma endometriale, carcinoma pancreatico.

Dal punto di vista delle manifestazioni allergiche, la prevalenza maggiore si ha con le reazioni ai farmaci, presenti nel 45% dei pazienti appartenenti al VI fenotipo (5 casi).

Altre manifestazioni evidenziate sono state l'oculorinite allergica, l'asma bronchiale allergico e la dermatite atopica.

Una frequente condizione riscontrata nei pazienti studiati, indipendentemente dal fenotipo, risulta essere la splenomegalia, presente in 17 pazienti (26%), con gravità variabile: si passa da una splenomegalia lieve/moderata, con diametro inferiore ai 20 cm (14 pazienti, 82%), a una severa con diametro maggiore ai 20 cm (3 pazienti, 18%).

Si è ricorso invece all'intervento di splenectomia in 4 pazienti, pari al 6% del totale; di questi, tutti presentano un fenotipo misto con citopenie/manifestazioni autoimmuni più altre due o più complicanze.

Volendo ora concentrare l'attenzione sul singolo fenotipo, si può affermare che:

- Nei pazienti appartenenti al gruppo "Infezioni ricorrenti isolate", la splenomegalia è stata riscontrata in 4 casi, ovvero con una prevalenza del 28%. In nessun caso è stato eseguito l'intervento di splenectomia
- Nei pazienti appartenenti al gruppo "Citopenia e autoimmunità", la splenomegalia è stata riscontrata in 11 casi, con una prevalenza del 45%. I casi con splenectomia sono 4, con una prevalenza del 17%
- Nei pazienti appartenenti al gruppo "Linfoproliferazione policlonale", la splenomegalia è stata riscontrata in 13 casi, con una prevalenza dell'81%. I casi con splenectomia sono 3, con una prevalenza del 19%
- Nei pazienti appartenenti al gruppo "Enteropatia", la splenomegalia è stata riscontrata in 7 casi, con una prevalenza del 43%. I casi con splenectomia sono 3, con una prevalenza del 19%
- Nei pazienti appartenenti al gruppo "Neoplasie", la splenomegalia è stata riscontrata in 9 casi, con una prevalenza del 36%. I casi con splenectomia sono 2, con una prevalenza dell'8%
- Nei pazienti appartenenti al gruppo "Manifestazioni allergiche", la splenomegalia è stata riscontrata in 4 casi, con una prevalenza del 25%. I casi con splenectomia sono 3, con una prevalenza del 19%

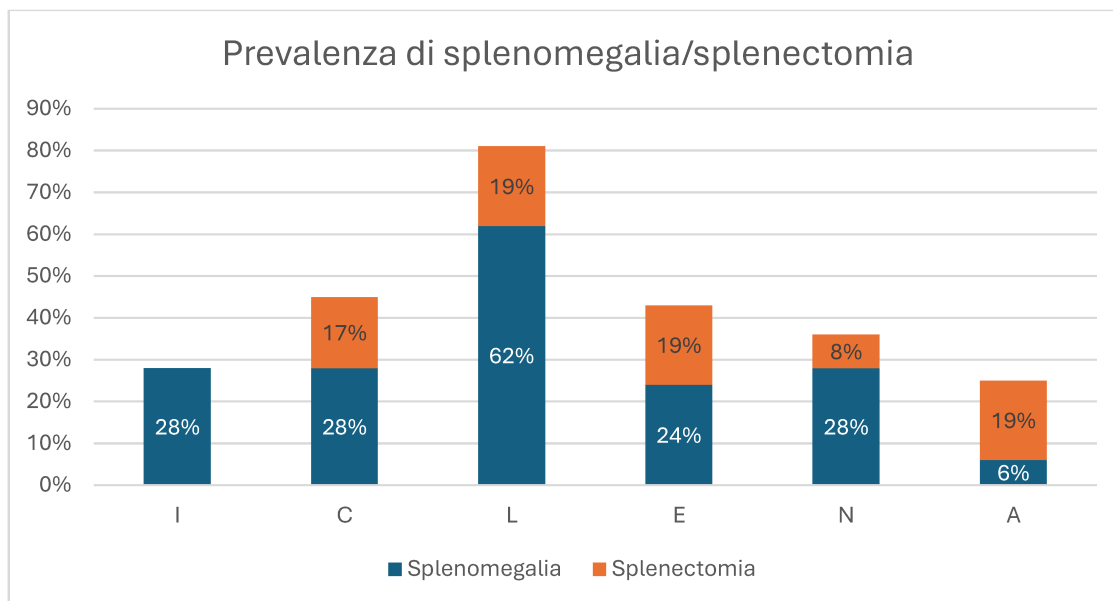


Figura 18. Prevalenza di splenomegalia (in blu) e splenectomia (in arancio) nei diversi fenotipi

Il numero di decessi riscontrati durante questo studio è pari a 3 pazienti. Si è voluto quindi valutare la mortalità nei diversi gruppi di pazienti, correlandola con il numero di complicanze:

- Complicanze infettive isolate: 14 pazienti, 1 decesso (mortalità 7,2%)
- Una complicanza associata alle infezioni: 20 pazienti, 1 decesso (mortalità 5%)
- Due complicanze associate alle infezioni: 13 pazienti, 1 decesso (mortalità 7,7%)
- Tre o più complicanze: 8 pazienti, nessun decesso

Andando nello specifico, il paziente con complicanze infettive isolate presentava infezioni ricorrenti al tratto respiratorio, con bronchiectasie e splenomegalia.

Per quanto riguarda i pazienti con più di una complicanza, invece, uno di questi presentava infezioni ricorrenti al tratto respiratorio e melanoma, mentre l'altro infezioni ricorrenti al tratto respiratorio, allergia a farmaci, PTI, psoriasi e spondiloartrite psoriasica.

Al netto di questi dati, si può affermare come nel 100% dei casi siano presenti infezioni ricorrenti respiratorie, nel 67% dei casi siano presenti bronchiectasie e splenomegalia, nel 33% dei casi neoplasia, allergia e patologie autoimmuni.

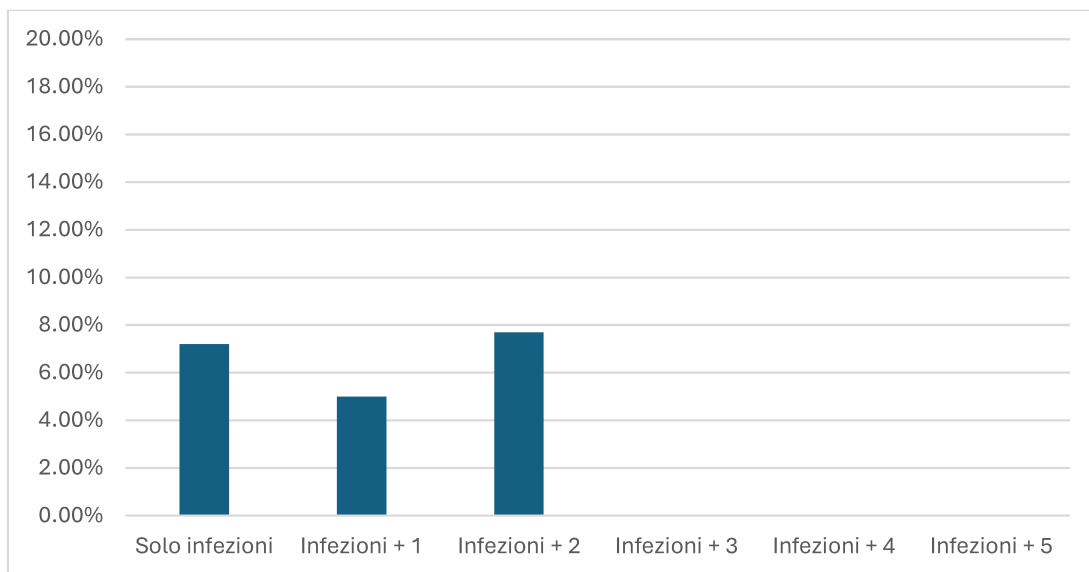


Figura 19. Mortalità nei pazienti con COVID divisi in base al numero di complicanze

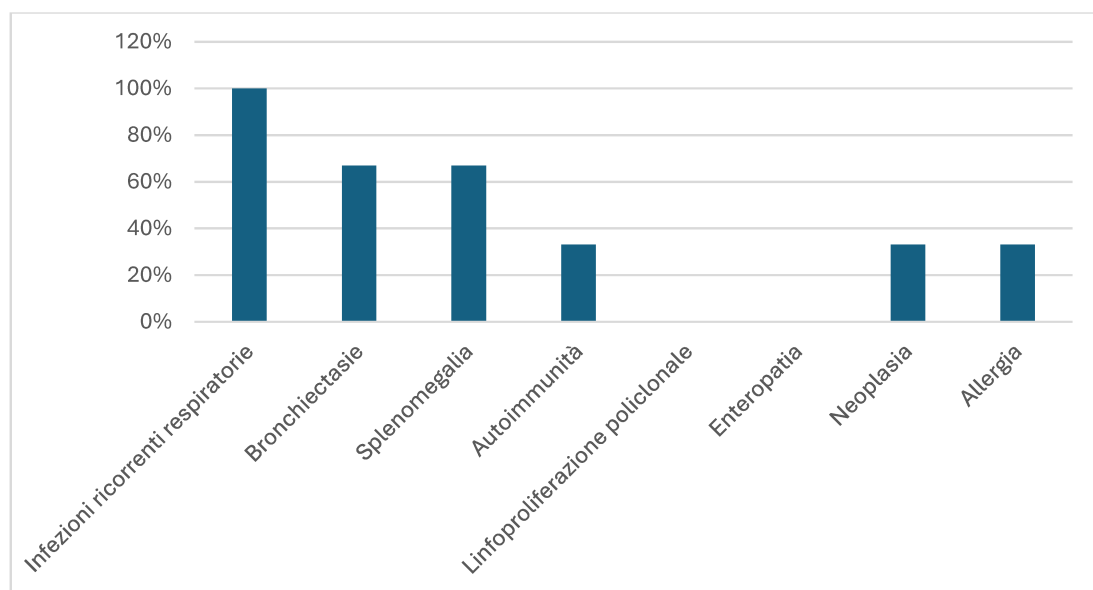


Figura 20. Prevalenza delle singole complicanze nei pazienti deceduti

Le successive tabelle riassumono le principali caratteristiche cliniche di ciascun fenotipo.

Tabella 2. Autoimmunità e citopenie

Genere	Età diagnosi	IgG diagnosi	Citopenia	Autoimmunità	Linfoproliferazione	Enteropatia	Neoplasia	Allergia	Splenomegalia	Bronchiectasie
F	28	762	PTI	Tiroidite	GLILD	Colite aspecifica	Leucemia linfocitica granulare a grandi cellule	Farmaci	Si	Si
F	46	340	PTI	Artrite psoriasica				Farmaci	Si	Si
M	26	415	PTI	Tiroidite				Rinite allergica		
F	51	376	AEA + PTI	Artrite polidist.	GLILD			Rinite allergica	Si	
M	14	456		steronegativa						
F	52	82	PTI		GLILD	Celiachia			Si	
F	40	247	PTI		GLILD	Colite microscopica	K tiroide, Melanoma,,		Si	Si
F	60	485	PTI			Enteropatia aspecifica				
F	62	422		Psoriasi			K mammella	Farmaci		
F	75	323		Artrite psoriasica			GIST			
M	39	570		Raynaud						
M	31	24	PTI		Granulomatosi polmonare ed epatica				Si	Si
F	29	264	Anemia, linfopenia		Granulomatosi epatica				Si	Si
M	46	622	PTI, linfopenia			Epatopatia	Epatocarcinoma		Si	
F	31		PTI						Si	
F	63	449		Raynaud					Si	
F	57	545		Neuromielite ottica						
F	19	593		Tiroidite, vitiligine, artrite			Melanoma	dermatite		
F	71	300		steronegativa						
F	42			Tiroidite, GBS	LN diffusi	Gastrite	K endometriale			
M	20	408		Psoriasi					Si	
F	24	320	PTI, Linfopenia	Tiroidite					Si	
F	52	450		SSc			K tiroideo K mammario		Si	
M	29	228	PTI						Si	

Tabella 3. Linfoproliferazioni policlonali

Genere	Età diagnosi	IgG diagnosi	Citopenia	Autoimmunità	Linfoproliferazione	Enteropatia	Neoplasia	Allergia	Splenomegalia	Bronchiectasie
F	28	762	PTI	Tiroidite	GLILD	Colite aspecifica	Leucemia linfocitica granulare a grandi cellule	Farmaci	Si	Si
F	51	376	AEA + PTI		GLILD				Si	
F	52	82	PTI		GLILD	Celiachia			Si	
F	40	247	PTI		GLILD	Colite microscopica	K tiroide, melanoma, K cutaneo		Si	Si
F	78	165			Granulomi, GLILD				Si	Si
F	31	24	PTI		Granulomatosi polmonare ed epatica				Si	Si
M	37	525			LN diffusi				Si	Si
F	64	348	PTI		LN diffusi				Si	Si
F	29	264	Anemia, linfopenia		LN diffusi	Epatopatia			Si	Si
F	58	476			Epatomegalia		K colon			
F	71	300		Tiroidite, GBS	LN diffusi	Gastrite	K endometriale			
F	40	70			LN diffusi					
F	52	401	PTI		Granulomatosi epatica		Melanoma		Si	
F	46	475		Eritema nodoso	GLILD				Si	
M	31	368	PTI	Lichen ruber planus	LN diffusi	Colite linfocitica	Linfoma non-Hodgkin B		Si	Si
M	36	45			Granulomi, LN diffusi				Si	Si

Tabella 4. Enteropatia

Genere	Età diagnosi	IgG diagnosi	Citopenia	Autoimmunità	Linfoproliferazione	Enteropatia	Neoplasia	Allergia	Splenomegalia	Bronchiectasie
F	28	762	PTI	Tiroidite	GLILD	Colite aspecifica	Leucemia linfocitica granulata a grandi cellule	Farmaci	Si	Si
F	52	82	PTI		GLILD	Celiachia			Si	
F	40	247	PTI		GLILD	Colite microscopica	K tiroide, melanoma,		Si	Si
F	37	244				Enteropatia crohn-like	Rinopatia allergica			
F	60	485	PTI			Enteropatia aspecifica				
F	78	165			Granulomi, GLILD	Enteropatia aspecifica	K cutaneo		Si	Si
F	37	525			LN diffusi	Enteropatia aspecifica			Si	Si
M	25	575				Colite aspecifica			Si	
M	58	39				Enteropatia aspecifica	Farmaci		Si	Si
F	58	476				Enteropatia aspecifica	K colon			
F	71	300		Tiroidite, GBS	LN diffusi	Gastrite	K endometriale			
M	41	519				Rettocolite ulcerosa				Si
F	64	277				Colite e gastrite collagena				
F	46	475		Eritema nodoso	GLILD	Colite			Si	
M	31	368	PTI	Lichen ruber planus	LN diffusi	Colite linfocitica	Linfoma non-Hodgkin B		Si	Si
M	60	451				Enteropatia aspecifica				

Tabella 5. Neoplasie

Genere	Età diagnosi	IgG diagnosi	Citopenia	Autoimmunità	Linfoproliferazione	Enteropatia	Neoplasia	Allergia	Splenomegalia	Bronchiectasie
F	28	762	PTI	Tiroidite	GLILD	Colite aspecifica	Leucemia linfocitica granulata a grandi cellule	Farmaci	Si	Si
F	64						K colon			
F	40	533					K mammella			
M	27	347					Linfoma di Burkitt, melanoma			
F	40	247	PTI		GLILD	Colite microscopica	K tiroide, melanoma,		Si	Si
F	82	420					Linfoma non-Hodgkin B			
F	62	422		Psoriasi			K mammella	Farmaci		
F	75	323		Artrite psoriasica			GIST			
F	52	562					K mammario			
F	65	353					Linfoma non-Hodgkin B		Si	
F	78	165			LN diffusi		K cute		Si	Si
M	46	622	PTI, linfopenia			Epatopatia	Epatocarcinoma		Si	
M	58	39				Enteropatia aspecifica	Adenocarcinoma gastrico	Farmaci	Si	Si
F	58	476				Epatopatia	K colon			
F	19	593		Tiroidite, vitiligine, artrite			Melanoma	Dermatite		
F	71	300		sieronegativa						
M	54	151		Tiroidite, GBS	LN diffusi	Gastrite	K endometriale			
F	52	401	PTI		Granulomatosi epatica		Linfoma non-Hodgkin B	Rinite		
F	39	434					Melanoma		Si	
F	24	320	PTI, linfopenia				K mammario			
M	31	368	PTI	Lichen ruber planus	LN diffusi	Colite linfocitica	K tiroideo		Si	
M	69	441					Linfoma non-Hodgkin B		Si	Si
F	52	450		Sclerosi sistemica			Melanoma			
F	65	433					K mammario			
F							Melanoma			

Tabella 6. Manifestazioni allergiche

Genere	Età diagnosi	IgG diagnosi	Citopenia	Autoimmunità	Linfoproliferazione	Enteropatia	Neoplasia	Allergia	Splenomegalia	Bronchiectasie
F	28	762	PTI	Tiroidite	GLILD	Colite aspecifica	Leucemia linfocitica granulare a grandi cellule	Farmaci	Si	Si
F	46	340	PTI	Artrite psoriasica Tiroidite				Farmaci	Si	Si
M	26	415	PTI					Rinite allergica		
M	14	456		Artrite polidistrettuale sieronegativa				Rinite allergica		
F	52	82	PTI		GLILD	Celiachia		Farmaci	Si	
F	37	244			Enteropatia crohn- like			Rinite allergica		
F	75	323		Artrite psoriasica			GIST	Farmaci, vespidi		
F	37	525			LN diffusi	Enteropatia aspecifica		Farmaci	Si	Si
M	58	39				Enteropatia aspecifica	Adenocarcinoma gastrico	Farmaci	Si	Si
F	19	593		Tiroidite, vitiligine, artrite sieronegativa			Melanoma	Dermatite		
M	54	151					Linfoma non- Hodgkin B	Rinite allergica		

5. DISCUSSIONE

L'immunodeficienza comune variabile (CVID) è una patologia molto eterogenea, sotto molteplici aspetti. È evidente, in primis, la grande variabilità dei fenotipi clinici e della storia naturale della malattia nei diversi pazienti affetti. Già per quanto riguarda l'insorgenza dei sintomi si trovano soggetti con esordio in età infantile e altri invece in età più tardiva, oppure dal punto di vista del numero di complicanze ci sono persone in cui se ne sviluppa una soltanto e altre con più di due contemporaneamente, con evidenti conseguenze sulla qualità della vita.

Sotto l'aspetto terapeutico questa variabilità si riflette in tutti quei diversi interventi volti a trattare le complicanze che insorgono a causa dell'ipogammaglobulinemia (ad esempio la terapia antibiotica), oltre al trattamento sostitutivo di base con immunoglobuline, indipendente dal fenotipo clinico.

Data l'eterogeneità dell'immunodeficienza comune variabile, è utile poter distinguere diversi fenotipi clinici che aiutino nell'inquadramento della storia naturale e della gestione dei pazienti.

Nel suo lavoro, Chapel et al. [26], ha suddiviso i pazienti con CVID in 5 distinti fenotipi:

- Infezioni isolate
- Autoimmunità e citopenie
- Linfoproliferazione policlonale
- Enteropatie
- Neoplasie

In questo lavoro si è scelto di partire dalla stessa classificazione in 5 fenotipi, aggiungendone un sesto, quello delle “manifestazioni allergiche”. Scelta che è stata dettata dalla prevalenza non indifferente di tale complicanza nei nostri pazienti e dalla volontà di studiarne l'associazione con i diversi fenotipi.

Stando ai risultati emersi dallo studio, si conferma quanto già emerso dalla letteratura scientifica, ovvero che le infezioni ricorrenti sono una frequente complicanza dell'immunodeficienza comune variabile [4].

Un dato particolare da evidenziare è che i soggetti appartenenti al fenotipo 1, ovvero “infezioni ricorrenti isolate”, sono il 22% del totale, mentre i pazienti con fenotipo misto che presentano infezioni ricorrenti più una o più complicanze associate sono il 40%.

Dunque, pur essendo così frequenti le infezioni nella totalità dei pazienti con CVID, i soggetti che presentano solamente questa complicanza sono paradossalmente meno di quelli che presentano una delle altre complicanze isolate. Il gruppo 1 infatti risulta essere il più esiguo, superiore, come numerosità, solo al gruppo 6 (“Manifestazioni allergiche”).

Questa osservazione trova con molta probabilità una spiegazione nel fatto che, nei pazienti con complicanze solo infettive, la CVID raramente viene presa in considerazione fin dall’inizio come opzione diagnostica, sia per poca conoscenza da parte del personale sanitario sia perché le patologie infettive ricorrenti riescono spesso ad essere almeno in parte controllate dalla terapia antibiotica.

I distretti maggiormente soggetti a infezione sono quello respiratorio e quello urinario, con maggior prevalenza di sinusite, otite, polmonite, bronchite cronica, cistite, pielonefrite.

Come sottolineato in precedenza, la disregolazione immunitaria presente nei pazienti con CVID associata ad infezioni ricorrenti al tratto respiratorio e/o a proliferazione linfoide con granulomatosi polmonare, può portare ad una frequente complicanza, la presenza di bronchiectasie [33][34].

Sebbene sia presente in molti pazienti, indipendentemente dal fenotipo, la prevalenza maggiore si ha per i pazienti del terzo e del quarto gruppo, ovvero con linfoproliferazione policlonale ed enteropatia, rispettivamente 56% e 44% dei pazienti appartenenti al rispettivo gruppo. Ciò conferma che come substrato patogenetico di questa complicanza, oltre alle infezioni ricorrenti, possano giocare un ruolo l’infiltrazione linfocitaria e la formazione di granulomi.

Un dato rilevante che emerge da questo studio è la percentuale di pazienti appartenenti al quinto gruppo, quello neoplastico: sono infatti 25 i pazienti affetti da neoplasia, ovvero il 39% rispetto al totale.

Si parla di numeri che si discostano da quanto riportato in letteratura scientifica fino a diversi anni fa, come ad esempio nello studio di Chapel et al. [26], dove le percentuali risultano essere inferiori al 10% rispetto al totale. Sono invece coerenti con la tendenza in aumento della prevalenza neoplastica che sta emergendo nel corso degli anni, con prevalenza superiore al 20% [116][117].

Nel corso degli anni, infatti, sono aumentate le conoscenze riguardo la CVID e la sua storia naturale, dunque la consapevolezza di un follow up adeguato volto a individuare eventuali complicanze che possono insorgere.

Allo stesso modo, è aumentato il numero di pazienti in cui è stata posta diagnosi di CVID, perciò i dati relativi alla prevalenza delle singole complicanze sono in continuo aggiornamento.

Come mostrano i dati di questo studio, i pazienti con fenotipo neoplastico sono quelli con l'età media all'esordio dei sintomi e alla diagnosi più alta: rispettivamente 40,6 e 51,4 anni.

Il ritardo diagnostico invece è uno dei più bassi, ovvero 10,8 anni, proprio in ragione della maggiore attenzione che si ha in questi pazienti durante il follow up, con screening, esami di laboratorio e strumentali.

Dal punto di vista del tipo di neoplasie registrate i risultati sono relativamente concordi con la letteratura scientifica, troviamo infatti con maggiore prevalenza il carcinoma mammario, il melanoma, i linfomi non-Hodgkin, il carcinoma del colon e gastrico.

Un'osservazione da fare riguarda il melanoma, che risulta essere la neoplasia più frequente assieme al carcinoma mammario, con una prevalenza del 20%. La cute risulta infatti particolarmente colpita da neoplasie, non solo per melanoma, ma anche per carcinoma e linfoma. Considerando tutti i pazienti con manifestazioni neoplastiche cutanee, la prevalenza globale supera il 30%.

Altro fenotipo ben rappresentato è quello "Autoimmunità e citopenie", in cui sono presenti 24 pazienti con una prevalenza del 37% sul totale.

Questi dati, a differenza di quanto osservato precedentemente con le neoplasie, non si discostano da quanto riportato in letteratura, in cui la prevalenza descritta è compresa tra il 21% e il 42% [49,50,52].

Per quanto riguarda il ritardo diagnostico medio calcolato tra i pazienti con complicanze autoimmuni, invece, si può notare un valore relativamente discordante con i dati riportati in letteratura. Stando ai dati emersi da questo studio, il ritardo medio si attesta sui 14,7 anni, risultando il secondo valore più alto tra tutti i fenotipi.

Come affermato in precedenza, in molti casi la prima manifestazione clinica della malattia non ancora diagnosticata risulta proprio essere una patologia autoimmune, e perciò in pazienti in cui insorge una complicanza di questo tipo, magari in un contesto di ricorrenti infezioni, la CVID viene sospettata fin da subito come possibile opzione diagnostica; dunque, il ritardo diagnostico è di solito relativamente breve.

Analizzando in maniera più approfondita i dati, si può vedere come in realtà in più della metà dei pazienti il ritardo diagnostico sia inferiore o uguale a 10 anni, con ben 7 pazienti (dunque circa il 30%) con un ritardo pari a 0 anni; dati in linea con i valori riportati in letteratura [6]. Sono altresì presenti 5 pazienti con un ritardo molto maggiore, attorno ai 40 anni, che spostano la media verso valori più elevati. Questi soggetti sono tutti accomunati dalla presenza di due o più complicanze oltre a quella autoimmune, e in tutti sono presenti infezioni ricorrenti ed enteropatia.

Per quanto riguarda le enteropatie, come riportato da diversi studi [35][39], i pazienti sono sottoposti a numerosi esami endoscopici che documentano un ampio spettro di lesioni, così che possono passare diversi anni prima che si giunga alla diagnosi definitiva e venga riconosciuta la CVID come la causa primitiva delle manifestazioni gastrointestinali.

Potrebbe dunque essere questo un plausibile motivo del ritardo diagnostico riscontrato non solo in questi pazienti, ma anche in quelli del fenotipo enteropatie, dove infatti il valore si aggira sui 16,8 anni, il più alto riscontrato tra tutti i gruppi.

La splenomegalia nei pazienti appartenenti a questo fenotipo (“Autoimmunità e citopenie”), è presente nel 45% dei casi. Si tratta di una complicanza che tra le cause principali vede proprio la disregolazione immunitaria e che, una volta presente, può contribuire essa stessa alla citopenia, una percentuale del genere è del tutto in linea con i dati riportati in letteratura [77].

Allo stesso modo, nel fenotipo “Linfoproliferazione policlonale”, vi è un’elevata prevalenza di soggetti con splenomegalia, con percentuali maggiori di quelli attesi.

Sono infatti 11 i pazienti con splenomegalia o splenectomia appartenenti a questo gruppo, ben l'81%. Una spiegazione per questo tipo di risultato potrebbe essere legata alla sovrapposizione che è presente tra questi pazienti e quelli appartenenti al fenotipo autoimmune: sono infatti 11 i pazienti, su 16 totali, che appartengono anche al secondo fenotipo.

In questi soggetti, la presenza combinata di citopenie e/o patologie autimmuni, linfoproliferazione e granulomatosi potrebbe spiegare una così elevata prevalenza di splenomegalia.

Per quanto riguarda l'intervento di splenectomia, si è ricorsi a questa soluzione in 4 pazienti, pari al 6% del totale. Una percentuale relativamente bassa che risulta coerente con le attuali linee guida, dunque con una tendenza ad eseguire sempre meno questo tipo di intervento terapeutico a favore di quello medico.

Nel fenotipo "Linfoproliferazione policlonale" la malattia granulomatosa linfocitica polmonare interstiziale (GLILD) è presente nel 38% dei casi, dunque la sede polmonare risulta essere quella più frequentemente soggetta a granulomatosi, superiore a quella epatica.

La GLILD è una complicanza tipica di soggetti con disregolazione immunitaria, specie nei pazienti con immunodeficienza comune variabile. La conoscenza a priori di questa associazione, unita allo studio del quadro clinico che si sviluppa in questi pazienti (tosse, dispnea, alterazione dei parametri spirometrici...) agevolano perciò la diagnosi di CVID riducendone il ritardo diagnostico.

Questo è confermato anche in questo studio, dove il ritardo diagnostico medio in questi pazienti ammonta a 8,5 anni, risultando il più basso tra tutti i gruppi.

Si tratta, in ogni caso, di un valore leggermente sopra la media riportata in letteratura, che trova una plausibile spiegazione nel fatto che questi pazienti sono soggetti a numerosi esami di approfondimento nel corso degli anni, come ad esempio la TC ad alta risoluzione per studiare gli infiltrati polmonari interstiziali oppure le biopsie linfonodali nei pazienti con linfadenopatie. Questo iter diagnostico, nel suo complesso, può contribuire ad aumentare il ritardo diagnostico della CVID.

Per quanto riguarda il fenotipo “Manifestazioni allergiche”, sono stati inclusi esclusivamente pazienti in cui è stata posta diagnosi di allergia con un corretto iter diagnostico specialistico, andando così ad escludere un discreto numero di pazienti con sintomatologia simil-allergica (come, ad esempio, reazioni a farmaci od oculorinite) in cui ancora questo non è stato eseguito e che potenzialmente sarebbero potuti rientrare in questo gruppo. Al netto di ciò, sono 11 i pazienti inclusi, con una prevalenza del 17%.

Un’ulteriore osservazione che può essere fatta riguarda la notevole prevalenza di patologie autoimmuni in questi soggetti, presenti nel 64% dei casi.

Allo stesso modo, la prevalenza di manifestazioni allergiche nei soggetti appartenenti al fenotipo autoimmune è di circa il 30%, risultando la seconda complicanza più frequente dopo quella neoplastica.

Alla luce delle considerazioni fatte sulla prevalenza del fenotipo allergico e sull’associazione tra questo e il fenotipo autoimmune, non risulta improprio includere anche le manifestazioni allergiche nella classificazione fenotipica della CVID, così come è stato proposto in questo studio.

Il numero di decessi riscontrati durante questo studio è pari a 3 pazienti, di cui il 100% con infezioni ricorrenti respiratorie e il 67% con bronchiectasie.

Il coinvolgimento polmonare cronico presente come complicanza dell’immunodeficienza comune variabile è infatti un importante fattore prognostico negativo e una frequente causa di morte, come confermato anche dalla letteratura scientifica [33].

Nella CVID le principali cause di morte includono insufficienza respiratoria dovuta a malattia polmonare cronica (circa il 35%), linfomi (18%) e tumori diversi dai linfomi (dal 10% al 33%) [111, 112]. Inoltre, pazienti con enteropatia inspiegata, malattia polmonare cronica, linfoproliferazione policlonale o citopenia hanno una sopravvivenza ridotta [26].

Al netto di ciò, considerando la casistica di questo studio, si può confermare la riduzione della sopravvivenza in pazienti con coinvolgimento polmonare, neoplasia e citopenia. Tuttavia, data la ridotta numerosità del campione, non si possono eseguire indagini statisticamente valide relative alla mortalità legata alle singole complicanze.

In questo lavoro è stata infine calcolata la media dei valori delle IgG sieirche prima della terapia sostitutiva per ciascun fenotipo: il valore più basso è quello del fenotipo “Linfoproliferaazione policlonale” (308 mg/dl), mentre il più alto è quello del fenotipo “Autoimmunità e citopenie” (388,1 mg/dl).

I valori di IgG all’ultimo follow-up variano invece da 710 mg/dl nel fenotipo “Linfoproliferaazione policlonale” a 772 mg/dl nel fenotipo Enteropatia.

La relativa omogeneità dei valori riscontrati, sia alla diagnosi che all’ultimo follow-up, rende privo di significatività statistica un possibile studio dell’associazione tra valori di IgG e appartenenza al singolo fenotipo.

6. CONCLUSIONI

L'immunodeficienza comune variabile è una sindrome complessa, caratterizzata da un'elevata eterogeneità clinica interpersonale. È presente, infatti, una notevole variabilità per quanto riguarda l'età di insorgenza, la modalità di presentazione e la sua evoluzione nel tempo.

In questo lavoro, si è cercato di analizzare tali diversità fenotipiche ed evolutive al fine di ottenere maggiori informazioni sulla storia naturale di questa malattia.

Per quanto riguarda le principali complicanze associate alla CVID, le infezioni ricorrenti sono sicuramente quelle presenti nel maggior numero di pazienti, con prevalente interessamento del tratto respiratorio e possibile sviluppo di bronchiectasie. Seguono poi le citopenie e le neoplasie, con maggior prevalenza di PTI e melanoma, rispettivamente.

I pazienti con un maggior numero di complicanze hanno una prognosi peggiore, oltre che una ridotta qualità della vita, e i decessi avvenuti tra i pazienti inclusi in questo studio lo dimostrano. Una maggiore mortalità è stata evidenziata per i pazienti con bronchiectasie, splenomegalia, citopenia ed autoimmunità.

Per questo motivo è importante una diagnosi precoce ed un intervento mirato e tempestivo onde evitare una progressione del quadro clinico, sino alle conseguenze fatali.

Il ritardo diagnostico è infatti una problematica comune nei pazienti con CVID, resa evidente da questo studio in cui il ritardo diagnostico medio nei vari fenotipi risulta maggiore di quanto riportato in letteratura, specialmente per il fenotipo "Autoimmunità e citopenie" ed "Enteropatia".

Un obiettivo di questo lavoro è stato quello di proporre una classificazione del fenotipo clinico alla luce dei più recenti studi presenti in letteratura e dei risultati emersi da questo studio.

Sulla base delle considerazioni fatte sulla prevalenza del fenotipo allergico e sull'associazione tra questo e il fenotipo autoimmune, non risulta improprio includere

anche le manifestazioni allergiche nella classificazione fenotipica della CVID proposta da Chapel et al.[27].

Visto il crescente numero di pazienti con diagnosi di CVID, sarà infine necessario continuare a studiare l'evoluzione clinica di questi pazienti e aggiornarsi con quanto emerge dai più recenti studi, così da creare dei protocolli standardizzati che possano aiutare nella gestione di questa malattia in maniera sempre più efficace.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Moazzami K, Parvaneh N, Rezaei N. Correlation between common variable immunodeficiency clinical phenotypes and parental consanguinity in children and adults. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):372-9. PMID: 20945602.
2. Yazdani, R. et al. (2020) 'Common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and Management', *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 30(1), pp. 14–34. doi:10.18176/jiaci.0388.
3. Tak Manesh A, Azizi G, Heydari A, Kiaee F, Shaghaghi M, Hossein-Khannazer N, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Nov-Dec;45(6):602-615. doi: 10.1016/j.aller.2017.01.006. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28411962.
4. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jun;9(6):561-74; quiz 575. doi: 10.1586/eci.13.30. PMID: 23730886.
5. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M, Edgar DM, Thomas M, Worth A, Huissoon A, Arkwright PD, Jolles S, Bourne H, Alachkar H, Savic S, Kumararatne DS, Patel S, Baxendale H, Noorani S, Yong PFK, Waruiru C, Pavaladurai V, Kelleher P, Herriot R, Bernatonienne J, Bhole M, Steele C, Hayman G, Richter A, Gompels M, Chopra C, Garcez T, Buckland M. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol*. 2018 Jun;192(3):284-291. doi: 10.1111/cei.13125. PMID: 29878323; PMCID: PMC5980391.
6. Carrabba M, Salvi M, Baselli LA, Serafino S, Zarantonello M, Trombetta E, Pietrogrande MC, Fabio G, Dellepiane RM. Long-term follow-up in common variable immunodeficiency: the pediatric-onset and adult-onset landscape. *Front Pediatr*. 2023 Apr 21;11:1125994. doi: 10.3389/fped.2023.1125994. PMID: 37435172; PMCID: PMC10332319. Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH;

- Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW; Dutch WID; van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacín P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wågström P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):116-26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24582312.
7. Ahn S, Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Sep;5(5):557-64. doi: 10.1586/eci.09.43. PMID: 20477641; PMCID: PMC2922984.
 8. Holm AM, Aukrust P, Damås JK, Müller F, Halvorsen B, Frøland SS. Abnormal interleukin-7 function in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2887-90. doi: 10.1182/blood-2004-06-2423. Epub 2004 Dec 14. PMID: 15598813.
 9. Arandi N, Mirshafiey A, Abolhassani H, Jeddi-Tehrani M, Edalat R, Sadeghi B, Shaghghi M, Aghamohammadi A. Frequency and expression of inhibitory markers of CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells in patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2013 May;77(5):405-12. doi: 10.1111/sji.12040. PMID: 23432692.
 10. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Galicier L, Lepelletier Y, Webster D, Lévy Y, Eibl MM, Oksenhendler E, Hermine O, Kaveri SV. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood*. 2004 Oct 15;104(8):2441-3. doi: 10.1182/blood-2004-04-1325. Epub 2004 Jun 29. PMID: 15226176.
 11. Aukrust P, Müller F, Frøland SS. Enhanced generation of reactive oxygen species in monocytes from patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 1994 Aug;97(2):232-8. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06073.x. PMID: 8050170; PMCID: PMC1534688.

12. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, De Felice M, Mora B, Esposito A, Carello R, Pizzuti A, Paggi MG, Paganelli R, Malorni W, Aiuti F. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2007 Mar 15;178(6):3932-43. doi: 10.4049/jimmunol.178.6.3932. PMID: 17339494.
13. Jørgensen, S., Trøseid, M., Kummen, M. *et al.* Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol* **9**, 1455–1465 (2016). <https://doi.org/10.1038/mi.2016.18>
14. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006 Dec;12(12):1365-71. doi: 10.1038/nm1511. Epub 2006 Nov 19. PMID: 17115046.
15. Rae W. Indications to Epigenetic Dysfunction in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017 Apr;65(2):101-110. doi: 10.1007/s00005-016-0414-x. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27484309.
16. Rodríguez-Cortez VC, Del Pino-Molina L, Rodríguez-Ubreva J, Ciudad L, Gómez-Cabrero D, Company C, Urquiza JM, Tegnér J, Rodríguez-Gallego C, López-Granados E, Ballestar E. Monozygotic twins discordant for common variable immunodeficiency reveal impaired DNA demethylation during naïve-to-memory B-cell transition. *Nat Commun.* 2015 Jun 17;6:7335. doi: 10.1038/ncomms8335. PMID: 26081581; PMCID: PMC4557293.
17. Martinez-Gallo M, Radigan L, Almejún MB, Martínez-Pomar N, Matamoros N, Cunningham-Rundles C. TACI mutations and impaired B-cell function in subjects with CVID and healthy heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):468-76. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.029. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23237420; PMCID: PMC3646641.
18. Kutukculer N, Gulez N, Karaca NE, Aksu G, Berdeli A. Three different classifications, B lymphocyte subpopulations, TNFRSF13B (TACI),

- TNFRSF13C (BAFF-R), TNFSF13 (APRIL) gene mutations, CTLA-4 and ICOS gene polymorphisms in Turkish patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012 Dec;32(6):1165-79. doi: 10.1007/s10875-012-9717-9. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22699762.
19. Azizi G, Rezaei N, Kiaee F, Tavakolinia N, Yazdani R, Mirshafiey A, Aghamohammadi A. T-Cell Abnormalities in Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(4):233-43. doi: 10.18176/jiaci.0069. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27374799.
 20. Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, Franks ZF, Durtschi JD, Margraf RL, Wu W, Heikal NM, Augustine NH, Ridge PG, Hill HR, Jorde LB, Weyrich AS, Zimmerman GA, Gundlapalli AV, Bohnsack JF, Voelkerding KV. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF- κ B pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2013 Nov 7;93(5):812-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.009. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24140114; PMCID: PMC3824125.
 21. Kobbe R, Kolster M, Fuchs S, Schulze-Sturm U, Jenderny J, Kochhan L, Staab J, Tolosa E, Grimbacher B, Meyer T. Common variable immunodeficiency, impaired neurological development and reduced numbers of T regulatory cells in a 10-year-old boy with a STAT1 gain-of-function mutation. *Gene.* 2016 Jul 25;586(2):234-8. doi: 10.1016/j.gene.2016.04.006. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27063510.
 22. Belot A, Kasher PR, Trotter EW, Foray AP, Debaud AL, Rice GI, Szykiewicz M, Zabot MT, Rouvet I, Bhaskar SS, Daly SB, Dickerson JE, Mayer J, O'Sullivan J, Juillard L, Urquhart JE, Fawdar S, Marusiak AA, Stephenson N, Waszkowycz B, W Beresford M, Biesecker LG, C M Black G, René C, Eliaou JF, Fabien N, Ranchin B, Cochat P, Gaffney PM, Rozenberg F, Lebon P, Malcus C, Crow YJ, Brognard J, Bonnefoy N. Protein kinase c δ deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug;65(8):2161-71. doi: 10.1002/art.38008. PMID: 23666743; PMCID: PMC4066615.
 23. Compeer EB, Janssen W, van Royen-Kerkhof A, van Gijn M, van Montfrans JM, Boes M. Dysfunctional BLK in common variable immunodeficiency perturbs B-

- cell proliferation and ability to elicit antigen-specific CD4⁺ T-cell help. *Oncotarget*. 2015 May 10;6(13):10759-71. doi: 10.18632/oncotarget.3577. PMID: 25926555; PMCID: PMC4484417.
24. Lindsley AW, Saal HM, Burrow TA, Hopkin RJ, Shchelochkov O, Khandelwal P, Xie C, Bleesing J, Filipovich L, Risma K, Assa'ad AH, Roehrs PA, Bernstein JA. Defects of B-cell terminal differentiation in patients with type-1 Kabuki syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):179-187.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.002. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26194542; PMCID: PMC4715656.
 25. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, Koopmans W, Woon ST. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol*. 2014 Sep 15;5:415. doi: 10.3389/fimmu.2014.00415. PMID: 25309532; PMCID: PMC4164032.
 26. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008 Jul 15;112(2):277-86. doi: 10.1182/blood-2007-11-124545. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18319398.
 27. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debré P, Jacobs R, Jones J, Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, Schmidt RE, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):77-85. doi: 10.1182/blood-2007-06-091744. Epub 2007 Sep 26. PMID: 17898316.
 28. Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Karimi A, Movahedi M, Gharagozlou M, Abdollahzade S, Pouladi N, Kouhi A, Moin M. ENT manifestations in Iranian patients with primary antibody deficiencies. *J Laryngol Otol*. 2008 Apr;122(4):409-13. doi: 10.1017/S0022215107008626. Epub 2007 May 25. PMID: 17524170.

29. Hampson FA, Chandra A, Screaton NJ, Condliffe A, Kumararatne DS, Exley AR, Babar JL. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol*. 2012 Jun;67(6):587-95. doi: 10.1016/j.crad.2011.10.028. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22226567.
30. Martínez García MA, de Rojas MD, Nauffal Manzur MD, Muñoz Pamplona MP, Compte Torrero L, Macián V, Perpiñá Tordera M. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med*. 2001 Mar;95(3):191-5. doi: 10.1053/rmed.2000.1020. PMID: 11266236.
31. Cooper MA, Pommering TL, Korányi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician*. 2003 Nov 15;68(10):2001-8. PMID: 14655810.
32. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, Chapel H; UK Primary Immunodeficiency Network. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007 Sep;149(3):410-23. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03432.x. Epub 2007 Jun 12. PMID: 17565605; PMCID: PMC2219316.
33. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):489-502. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61199-X. PMID: 18692715.
34. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM*. 2002 Oct;95(10):655-62. doi: 10.1093/qjmed/95.10.655. PMID: 12324637.
35. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010 Jul 8;116(1):7-15. doi: 10.1182/blood-2010-01-254417. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20332369; PMCID: PMC2904582.
36. Onbaşı K, Günşar F, Sin AZ, Ardeniz O, Kokuludağ A, Sebik F. Common variable immunodeficiency (CVID) presenting with malabsorption due to giardiasis. *Turk J Gastroenterol*. 2005 Jun;16(2):111-3. PMID: 16252205.
37. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, Viallard JF, Gardembas M, Galicier L, Schleinitz N, Suarez F, Soulas-Sprauel P, Hachulla E, Jaccard A, Gardeur A, Théodorou I, Rabian C, Debré P; DEFI Study

- Group. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008 May 15;46(10):1547-54. doi: 10.1086/587669. PMID: 18419489.
38. Desar IM, van Deuren M, Sprong T, Jansen JB, Namavar F, Vandenbroucke-Grauls CM, van der Meer JW. Serum bactericidal activity against *Helicobacter pylori* in patients with hypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*. 2009 Jun;156(3):434-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03909.x. PMID: 19438595; PMCID: PMC2691971.
 39. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol*. 2007 Dec;31(12):1800-12. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180cab60c. PMID: 18043034.
 40. Múzes G, Sipos F. CVID Enteropathy Associated With Chronic Norovirus Infection: Background, Clinical Features, and Therapeutic Aspects. *Rev Med Virol*. 2025 Nov;35(6):e70081. doi: 10.1002/rmv.70081. PMID: 41229388; PMCID: PMC12612983.
 41. Salehzadeh M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Evaluation of immunoglobulin levels and infection rate in patients with common variable immunodeficiency after immunoglobulin replacement therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010 Feb;43(1):11-7. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60002-3. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20434118.
 42. Więsik-Szewczyk E, Jahnz-Różyk K. From infections to autoimmunity: Diagnostic challenges in common variable immunodeficiency. *World J Clin Cases*. 2020 Sep 26;8(18):3942-3955. doi: 10.12998/wjcc.v8.i18.3942. PMID: 33024751; PMCID: PMC7520788.
 43. Yalavarthy UC, Panda M. A middle-aged female with recurrent sinopulmonary infections: a case report. *J Med Case Rep*. 2008 Apr 21;2:117. doi: 10.1186/1752-1947-2-117. PMID: 18426600; PMCID: PMC2365966.
 44. Blanco-Quirós A, Solís-Sánchez P, Garrote-Adrados JA, Arranz-Sanz E. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006 Nov-Dec;34(6):263-75. doi: 10.1157/13095875. PMID: 17173844.

45. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999 Jul;92(1):34-48. doi: 10.1006/clim.1999.4725. PMID: 10413651.
46. Cunningham-Rundles C. Current concepts: Common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2026 Apr;136(4):376-386. doi: 10.1016/j.anai.2025.11.009. Epub 2025 Nov 20. PMID: 41274495; PMCID: PMC12919639.
47. Globig AM, Strohmeier V, Surabattula R, Leeming DJ, Karsdal MA, Heeg M, Kindle G, Goldacker S, von Spee-Mayer C, Proietti M, Bausch B, Bettinger D, Schultheiß M, Thimme R, Schuppan D, Warnatz K. Evaluation of Laboratory and Sonographic Parameters for Detection of Portal Hypertension in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2022 Nov;42(8):1626-1637. doi: 10.1007/s10875-022-01319-0. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35821451; PMCID: PMC9700587.
48. Danieli, M.G.; Murdaca, G.; Mezzanotte, C.; Claudi, I.; Buti, E.; Martini, M.; Bilò, M.B.; Gangemi, S.; Moroncini, G. Polyautoimmunity Reflecting Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency. *Biomedicines* **2025**, *13*, 552. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030552>
49. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, Ehl S, Mahlaoui N, Van Wilder P, Bogaerts K, de Vries E; Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) Taskforce. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 12;13(1):201. doi: 10.1186/s13023-018-0941-0. PMID: 30419968; PMCID: PMC6233554.
50. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, Pasquali JL, Korganow AS; DEFI Study Group. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun.* 2011 Feb;36(1):25-32. doi: 10.1016/j.jaut.2010.10.002. Epub 2010 Nov 13. PMID: 21075598.
51. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the

- USIDNET Registry. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):28-34. doi: 10.1007/s10875-017-0456-9. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080979; PMCID: PMC5743637.
52. Rizvi FS, Zainaldain H, Rafiemanesh H, Jamee M, Hossein-Khannazer N, Hamedifar H, Sabzevari A, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Azizi G. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Dec;16(12):1227-1235. doi: 10.1080/1744666X.2021.1850272. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33203275.
 53. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:254319. doi: 10.1155/2012/254319. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22454759; PMCID: PMC3290803.
 54. Molano-González N, Rojas M, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Rodríguez Y, Rodríguez-Jimenez M, Ramírez-Santana C, Anaya JM. Cluster analysis of autoimmune rheumatic diseases based on autoantibodies. New insights for polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2019 Mar;98:24-32. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.002. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30459097.
 55. Seidel MG, Hauck F. Multilayer concept of autoimmune mechanisms and manifestations in inborn errors of immunity: Relevance for precision therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Mar;153(3):615-628.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2023.12.022. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38185417.
 56. Lopes-da-Silva S, Rizzo LV. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S46-55. doi: 10.1007/s10875-008-9172-9. Epub 2008 Apr 29. PMID: 18443901.
 57. Salzer U, Sack U, Fuchs I. Flow Cytometry in the Diagnosis and Follow Up of Human Primary Immunodeficiencies. *EJIFCC*. 2019 Nov 25;30(4):407-422. PMID: 31814814; PMCID: PMC6893889.
 58. Ramzi N, Jamee M, Bakhtiyari M, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Tavakol M, Rezaei A, Kalvandi M, Zian Z, Mohammadi H, Jadidi-Niaragh F, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Azizi G. Bronchiectasis in common variable immunodeficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Feb;55(2):292-299. doi: 10.1002/ppul.24599. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31833673.

59. Maarschalk-Ellebreeck LJ, de Jong PA, van Montfrans JM, Lammers JW, Bloem AC, Hoepelman AI, Ellebreeck PM. CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters. *J Clin Immunol*. 2014 Aug;34(6):642-54. doi: 10.1007/s10875-014-0068-6. Epub 2014 Jun 21. PMID: 24952009.
60. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A; Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007 May;27(3):308-16. doi: 10.1007/s10875-007-9075-1. Epub 2007 Feb 14. PMID: 17510807.
61. Milota T, Bloomfield M, Parackova Z, Sediva A, Bartunkova J, Horvath R. Bronchial Asthma and Bronchial Hyperresponsiveness and Their Characteristics in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(2):192-200. doi: 10.1159/000494128. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30458444.
62. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):510-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02211.x. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19839975.
63. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP Jr, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C; Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;117(4 Suppl):S525-53. doi: 10.1016/j.jaci.2006.01.015. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;117(6):1483. Dosage error in article text. PMID: 16580469.
64. Cinetto F, Scarpa R, Carrabba M, Firinu D, Lougaris V, Buso H, Garzi G, Gianese S, Soccodato V, Punziano A, Lagnese G, Tessarin G, Costanzo G, Landini N, Vio S, Bondioni MP, Consonni D, Marasco C, Del Giacco S, Rattazzi M, Vacca A, Plebani A, Fabio G, Spadaro G, Agostini C, Quinti I, Milito C. Granulomatous

- Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Multicenter Retrospective Study of Patients From Italian PID Referral Centers. *Front Immunol.* 2021 Mar 10;12:627423. doi: 10.3389/fimmu.2021.627423. PMID: 33777011; PMCID: PMC7987811.
65. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol.* 2010 Feb;134(2):97-103. doi: 10.1016/j.clim.2009.10.002. Epub 2009 Nov 8. PMID: 19900842.
 66. Franzblau LE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, Wysocki CA. CVID-Associated Intestinal Disorders in the USIDNET Registry: An Analysis of Disease Manifestations, Functional Status, Comorbidities, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2023 Dec 22;44(1):32. doi: 10.1007/s10875-023-01604-6. PMID: 38133694.
 67. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, Bouhnik Y, Lambotte O, Béchade D, Ziol M, Lavergne A, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2262-75. doi: 10.1038/ajg.2010.214. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20551941.
 68. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A; Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007 May;27(3):308-16. doi: 10.1007/s10875-007-9075-1. Epub 2007 Feb 14. PMID: 17510807.
 69. Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, Holm K, Paulsen V, Michelsen AE, Jørgensen KK, Osnes LT, Bratlie J, Eide TJ, Dahl CP, Holter E, Tronstad RR, Hanevik K, Brattbakk HR, Kaveh F, Fiskerstrand T, Kran AB, Ueland T, Karlsen TH, Aukrust P, Lundin KE, Fevang B. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Pathology in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol.* 2016 Oct;111(10):1467-1475. doi: 10.1038/ajg.2016.329. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27527747.

70. Biagi F, Bianchi PI, Zilli A, Marchese A, Luinetti O, Lougaris V, Plebani A, Villanacci V, Corazza GR. The significance of duodenal mucosal atrophy in patients with common variable immunodeficiency: a clinical and histopathologic study. *Am J Clin Pathol.* 2012 Aug;138(2):185-9. doi: 10.1309/AJCPEIILH2C0WFYE. PMID: 22904128.
71. Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, Holm K, Paulsen V, Michelsen AE, Jørgensen KK, Osnes LT, Bratlie J, Eide TJ, Dahl CP, Holter E, Tronstad RR, Hanevik K, Brattbakk HR, Kaveh F, Fiskerstrand T, Kran AB, Ueland T, Karlsen TH, Aukrust P, Lundin KE, Fevang B. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Pathology in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol.* 2016 Oct;111(10):1467-1475. doi: 10.1038/ajg.2016.329. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27527747.
72. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;11(9):1050-63. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.024. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23501398; PMCID: PMC3800204.
73. Pecoraro A, Nappi L, Crescenzi L, D'Armiento FP, Genovese A, Spadaro G. Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: a Case Series and Review of the Literature. *J Clin Immunol.* 2018 Jan;38(1):67-76. doi: 10.1007/s10875-017-0461-z. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29138951.
74. Mannon PJ, Fuss IJ, Dill S, Friend J, Groden C, Hornung R, Yang Z, Yi C, Quezado M, Brown M, Strober W. Excess IL-12 but not IL-23 accompanies the inflammatory bowel disease associated with common variable immunodeficiency. *Gastroenterology.* 2006 Sep;131(3):748-56. doi: 10.1053/j.gastro.2006.06.022. PMID: 16952544.
75. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jan-Feb;4(1):38-59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26563668; PMCID: PMC4869529.

76. Fuss IJ, Friend J, Yang Z, He JP, Hooda L, Boyer J, Xi L, Raffeld M, Kleiner DE, Heller T, Strober W. Nodular regenerative hyperplasia in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2013 May;33(4):748-58. doi: 10.1007/s10875-013-9873-6. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23420139; PMCID: PMC3731765.
77. Fuss IJ, Friend J, Yang Z, He JP, Hooda L, Boyer J, Xi L, Raffeld M, Kleiner DE, Heller T, Strober W. Nodular regenerative hyperplasia in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2013 May;33(4):748-58. doi: 10.1007/s10875-013-9873-6. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23420139; PMCID: PMC3731765.
78. Jørgensen SF, Macpherson ME, Bjørø K, Karlsen TH, Reims HM, Grzyb K, Fosby B, Fevang B, Aukrust P, Nordøy I. Liver transplantation in patients with primary antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1708-1710.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.025. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27931972.
79. Andersen IM, Jørgensen SF. Gut inflammation in CVID: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Jan;18(1):31-45. doi: 10.1080/1744666X.2021.2008241. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34978241.
80. Mitarnun W, Pradutkanchana J, Takao S, Saechan V, Suwiwat S, Ishida T. Epstein-barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma of B-cell origin, Hodgkin's disease, acute leukemia, and systemic lupus erythematosus: a serologic and molecular analysis. *J Med Assoc Thai.* 2002 May;85(5):552-9. PMID: 12188384.
81. Sordet C, Cantagrel A, Schaefferbeke T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine.* 2005 Dec;72(6):503-14. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.07.012. PMID: 16376804.
82. Rubin L, Shamriz O, Toker O, Kadish E, Ribak Y, Talmon A, Hershko AY, Tal Y. Allergic-like disorders and asthma in patients with common variable immunodeficiency: a multi-center experience. *J Asthma.* 2022 Mar;59(3):476-483. doi: 10.1080/02770903.2020.1862185. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33297810.
83. Rubin L, Shamriz O, Toker O, Kadish E, Ribak Y, Talmon A, Hershko AY, Tal Y. Allergic-like disorders and asthma in patients with common variable immunodeficiency: a multi-center experience. *J Asthma.* 2022 Mar;59(3):476-483. doi: 10.1080/02770903.2020.1862185. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33297810.

84. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, Ortega-Martell JA, Radwan N, Aldave JC, Al-Herz W, Al-Nesf MA, Condino-Neto A, Cole T, Eley B, Erwa NHH, Espinosa-Padilla S, Faria E, Rosario Filho NA, Fuleihan R, Galal N, Garabedian E, Hintermeyer M, Imai K, Irani C, Kamal E, Kechout N, Klocperk A, Levin M, Milota T, Ouederni M, Paganelli R, Pignata C, Qamar FN, Quinti I, Qureshi S, Radhakrishnan N, Rezaei N, Routes J, Singh S, Siniah S, Abdel-Hakam Taha I, Tanno LK, Van Dort B, Volokha A, Sullivan K. Allergic manifestations of inborn errors of immunity and their impact on the diagnosis: A worldwide study. *World Allergy Organ J.* 2022 Jun 17;15(6):100657. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100657. PMID: 35783543; PMCID: PMC9218584.
85. Kotsiou OS, Gourgoulisanis KI, Daniil Z. Common variable immunodeficiency and asthma: Coexistence or coincidence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jun;124(6):635. doi: 10.1016/j.anai.2020.02.013. PMID: 32448438.
86. Danieli MG, Claudi I, Auria S, Martini M, Buti E, Brunetto S, Moroncini G, Minciullo PL, Gangemi S, Bilò MB. Allergic Diseases in Common Variable Immunodeficiency: A Prospective Cross-Sectional Study on Prevalence and Allergy Biomarkers of Clinical Phenotypes. *Scand J Immunol.* 2026 Mar;103(3):e70108. doi: 10.1111/sji.70108. PMID: 41845886; PMCID: PMC12996437.
87. Haddad E, Berger M, Wang EC, Jones CA, Bexon M, Baggish JS. Higher doses of subcutaneous IgG reduce resource utilization in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012 Apr;32(2):281-9. doi: 10.1007/s10875-011-9631-6. Epub 2011 Dec 24. PMID: 22193916; PMCID: PMC3305876.
88. Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 May;7(3):301-16. doi: 10.1586/eci.10.104. PMID: 21595597.
89. Maarschalk-Ellebreek LJ, Hoepelman IM, Ellebreek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 May;37(5):396-404. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.11.027. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21276714.
90. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, Movahedi M, Parvaneh N, Pouladi N, Moazzami K, Cheraghi T, Mahdavian SA, Saghaei S, Heydari G,

- Abdollahzade S, Rezaei N. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):139-45. PMID: 19476018.
91. Bonagura VR. Using intravenous immunoglobulin (IVIG) to treat patients with primary immune deficiency disease. *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33 Suppl 2:S90-4. doi: 10.1007/s10875-012-9838-1. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23271459.
 92. Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol*. 2013 Jul;33(5):984-90. doi: 10.1007/s10875-013-9876-3. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23456255; PMCID: PMC3682093.
 93. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM; Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2003 Aug;133(2):247-51. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02199.x. PMID: 12869031; PMCID: PMC1808773.
 94. Horn J, Thon V, Bartonkova D, Salzer U, Warnatz K, Schlesier M, Peter HH, Grimbacher B. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol*. 2007 Feb;122(2):156-62. doi: 10.1016/j.clim.2006.10.002. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17137841.
 95. Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*. 1991 Jul 20;338(8760):162-6. doi: 10.1016/0140-6736(91)90147-h. PMID: 1712881.
 96. López-Boado YS, Rubin BK. Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2008 Jun;8(3):286-91. doi: 10.1016/j.coph.2008.01.010. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18339582.
 97. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: case studies. *Blood*. 2019 Nov 21;134(21):1787-1795. doi: 10.1182/blood.2019002062. PMID: 31751486; PMCID: PMC6872959.

98. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):252. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001380. PMID: 31794604; PMCID: PMC6963252.
99. Wong GK, Goldacker S, Winterhalter C, Grimbacher B, Chapel H, Lucas M, Alecsandru D, McEwen D, Quinti I, Martini H, Milito C, Schmidt RE, Ernst D, Espanol T, Vidaller A, Carbone J, Fernandez-Cruz E, Lougaris V, Plebani A, Kutukculer N, Gonzalez-Granado LI, Contreras R, Kiani-Alikhan S, Ibrahim MA, Litzman J, Jones A, Gaspar HB, Hammarstrom L, Baumann U, Warnatz K, Huissoon AP; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Clin Exp Immunol.* 2013 Apr;172(1):63-72. doi: 10.1111/cei.12039. Erratum in: *Clin Exp Immunol.* 2013 Jul;173(1):161. Milito, C [added]. PMID: 23480186; PMCID: PMC3719932.
100. Fevang B. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency (CVID): current concepts and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Jun;19(6):627-638. doi: 10.1080/1744666X.2023.2198208. Epub 2023 Apr 6. PMID: 36996348.
101. van Stigt AC, Dik WA, Kamphuis LSJ, Smits BM, van Montfrans JM, van Hagen PM, Dalm VASH, IJspeert H. What Works When Treating Granulomatous Disease in Genetically Undefined CVID? A Systematic Review. *Front Immunol.* 2020 Dec 17;11:606389. doi: 10.3389/fimmu.2020.606389. PMID: 33391274; PMCID: PMC7773704.
102. Prieto Elordui J, Arreba Gonzalez P, Ortiz de Zarate Sagastagoitia J, Deiss Pascual L, Blanco Sampascual S, Baranda Martín A, Calderón García A, Muñoz Villafranca C. Infliximab as treatment of severe enteropathy in a patient with common variable immunodeficiency and cytomegalovirus infection.

- Gastroenterol Hepatol. 2018 Mar;41(3):163-164. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.03.002. Epub 2017 May 2. PMID: 28476306.
103. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, Longhurst HJ, Patel SY, Renzoni EA, Sander CR, Avery GR, Babar JL, Buckland MS, Burns S, Egner W, Gompels MM, Gordins P, Haddock JA, Hart SP, Hayman GR, Herriot R, Hoyles RK, Huissoon AP, Jacob J, Nicholson AG, Rassl DM, Sargur RB, Savic S, Seneviratne SL, Sheaff M, Vaitla PM, Walters GI, Whitehouse JL, Wright PA, Condliffe AM. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul-Aug;5(4):938-945. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.021. Epub 2017 Mar 25. PMID: 28351785.
 104. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, Feng M, Barbeau J, Rao N, Cool CD, Sosa-Lozano LA, Baruah D, Hammelev E, Busalacchi A, Rymaszewski A, Woodliff J, Chen S, Bausch-Jurken M, Routes JM. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Feb;147(2):704-712.e17. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.021. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32745555.
 105. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita-Mitchell A, Casper JT, Singh S, Shahir KS, Tisol WB, Nugent ML, Rao RN, Mackinnon AC, Goodman LR, Simpson PM, Routes JM. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):30-9. doi: 10.1007/s10875-012-9755-3. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22930256; PMCID: PMC3557581.
 106. Ilowite J, Spiegler P, Chawla S. Bronchiectasis: new findings in the pathogenesis and treatment of this disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Apr;21(2):163-7. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f4f237. PMID: 18317040.
 107. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment

- on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1251-9. doi: 10.1001/jama.2013.1937. PMID: 23532241.
108. Yong PF, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R. Common variable immunodeficiency: an update on etiology and management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 May;28(2):367-86, ix-x. doi: 10.1016/j.iac.2008.01.001. PMID: 18424338.
 109. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007 Feb;12(1):1-15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00475.x. PMID: 17241295.
 110. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(6):709-27. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19344423; PMCID: PMC2718064.
 111. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1650-7. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180439; PMCID: PMC3286343.
 112. Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, Spadaro G. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9):1953-4. doi: 10.1182/blood-2012-05-431064. PMID: 22936739.
 113. Ameratunga R. Assessing Disease Severity in Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) and CVID-Like Disorders. *Front Immunol*. 2018 Sep 28;9:2130. doi: 10.3389/fimmu.2018.02130. PMID: 30323807; PMCID: PMC6172311.
 114. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol*. 2011;111:47-107. doi: 10.1016/B978-0-12-385991-4.00002-7. PMID: 21970952.

115. Guevara-Hoyer K, Jiménez-Huete A, Vasconcelos J, Neves E, Sánchez-Ramón S. Variable immunodeficiency score upfront analytical link (VISUAL), a proposal for combined prognostic score at diagnosis of common variable immunodeficiency. *Sci Rep.* 2021 Jun 9;11(1):12211. doi: 10.1038/s41598-021-91791-2. PMID: 34108596; PMCID: PMC8190250.
116. Cabañero-Navalon MD, Garcia-Bustos V, Balastegui-Martin H, Bracke C, Mateu L, Solanich X, Carrillo-Linares JL, Robles-Marhuenda A, Puchades F, Pelaez Ballesta A, Lopez-Osle N, Torralba-Cabeza MÁ, Bielsa Masdeu AM, Gil Niño J, Tornador Gaya N, Castellanos GP, Sánchez-Martínez R, Barragán-Casas JM, González-García A, Patier de la Peña JL, López-Wolf D, Rufete AM, Canovas Mora A, Moral Moral P. The impact of immune dysregulation on the risk of malignancy in common variable immunodeficiency: insights from a multicenter study. *Front Immunol.* 2024 Oct 16;15:1465159. doi: 10.3389/fimmu.2024.1465159. PMID: 39478863; PMCID: PMC11521804.
117. Gumusburun R, Yıldırım O, Karakoc M, Okan K, Inan S, Dalgıç CT, Akten HS, Bogatekin G, Bulut G, Demir M, Aytac H, Camyar A, Ozısık M, Demir D, Soyer N, Soylu M, Uysal FE, Aykut A, Durmaz A, Ozgul S, Sin AZ, Ardeniz O. Malignancy in Adults with Inborn Errors of Immunity: A Retrospective Single-Center Study. *J Clin Immunol.* 2025 Sep 25;45(1):128. doi: 10.1007/s10875-025-01910-1. PMID: 40993321; PMCID: PMC12460494.
118. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, Scheible R, Rusch S, Gasteiger LM, Grimbacher B, Mahlaoui N, Ehl S; ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jul-Aug;7(6):1763-1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776527.
119. Pulvirenti F, Pecoraro A, Cinetto F, Milito C, Valente M, Santangeli E, Crescenzi L, Rizzo F, Tabolli S, Spadaro G, Agostini C, Quinti I. Gastric Cancer Is the Leading Cause of Death in Italian Adult Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2018 Nov 5;9:2546. doi: 10.3389/fimmu.2018.02546. PMID: 30455695; PMCID: PMC6230622.