

## Indice Analitico

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Definizione</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Epidemiologia</b>	<b>2</b>
<b>1.3</b>	<b>Patogenesi</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>5</b>
<b>1.5</b>	<b>Classificazione</b>	<b>12</b>
<b>1.5.1</b>	<b>Fenotipi clinici</b>	<b>12</b>
<b>1.5.2</b>	<b>Fenotipi laboratoristici</b>	<b>13</b>
<b>1.6</b>	<b>Manifestazioni cliniche</b>	<b>15</b>
<b>1.6.1</b>	<b>Infezioni ricorrenti</b>	<b>16</b>
	<i>Infezioni alte e basse vie respiratorie</i>	<b>16</b>
	<i>Infezioni gastrointestinali</i>	<b>16</b>
	<i>Altre infezioni e complicanze ad esse legate</i>	<b>17</b>
<b>1.6.2</b>	<b>Malattie autoimmuni</b>	<b>18</b>
<b>1.6.3</b>	<b>Interessamento polmonare</b>	<b>19</b>
<b>1.6.4</b>	<b>Malattie gastrointestinali non infettive</b>	<b>20</b>
<b>1.6.5</b>	<b>Neoplasie</b>	<b>22</b>
<b>1.6.6</b>	<b>Altre manifestazioni cliniche e complicanze</b>	<b>23</b>
<b>1.7</b>	<b>Terapia</b>	<b>24</b>
<b>1.8</b>	<b>Follow-up</b>	<b>26</b>
<b>1.9</b>	<b>Prognosi</b>	<b>28</b>
<b>2</b>	<b>Scopo della tesi</b>	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>Pazienti e metodi</b>	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Pazienti e centri</b>	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Criteri di inclusione</b>	<b>34</b>

3.3	<i>Indagini biochimiche e strumentali</i> .....	36
3.4	<i>Terapia</i> .....	38
3.5	<i>Criteri di esclusione</i> .....	39
3.6	<i>Analisi statistica</i> .....	39
4	<b>Risultati</b> .....	40
4.1	<i>Caratteristiche generali della popolazione studiata</i> .....	40
4.2	<i>Caratteristiche delle neoplasie</i> .....	40
4.3	<i>Differenza tumori solidi e disordini linfoproliferativi</i> .....	42
4.4	<i>Confronto tra il gruppo con neoplasia e il gruppo senza neoplasia</i> .....	43
4.5	<i>Confronto con i registri tumori</i> .....	44
4.6	<i>Differenza nei valori di IgG tra i soggetti con CVID in presenza o meno di neoplasia</i> .....	45
4.7	<i>Differenza nell'incidenza di autoimmunità nei soggetti in presenza o meno di neoplasia</i> .....	45
5	<b>Discussione</b> .....	46
6	<b>Conclusioni</b> .....	51
7	<b>Bibliografia</b> .....	52

## **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 dove si riscontra un deficit nella produzione anticorpale [2].

L'ipogammaglobulinemia si manifesta con un decremento delle IgG e/o IgA e una mancata risposta alle vaccinazioni [3]. 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 [4].

Per questi motivi la diagnosi è complessa e il ritardo diagnostico si attesta sugli otto anni.

Dal punto di vista clinico, ci sono delle manifestazioni più frequenti come infezioni, soprattutto del sistema respiratorio e del gastrointestinale, e alcune meno comuni come patologie diffuse granulomatose, patologie epatiche e autoimmuni [5].

Con minore incidenza, circa il 10%, sono le neoplasie, che aumentano la mortalità del paziente e rallentano la diagnosi in alcuni casi [5].

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.

## ***1.2 Epidemiologia***

Fu scoperta nel 1954 in una donna di 39 anni con ipogammaglobulinemia e numerose complicanze polmonari e gastrointestinali.

Tra le PID, la CVID è la più comune immunodeficienza, interessa 1:10.000 a 1:50.000 della popolazione, ed 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 delle PID.

Le immunodeficienze primitive vengono considerate patologie rare, anche se questo è da ricondurre alla mancanza di dati globali, dagli studi che al momento sono geograficamente limitati e alla mancanza di uno screening. Per questo motivo non abbiamo ancora dati sulla reale incidenza di queste patologie.

La CVID può esordire a qualsiasi età ma più tipicamente la diagnosi viene posta in età adulta, in pazienti con età compresa tra i 20 e i 40 anni.

Presenta due picchi diagnostici che interessano l'infanzia e la prima età adulta, con un quinto dei pazienti che viene diagnosticato a 20 anni. Non c'è una prevalenza maggiore tra sessi e razze [3– 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 nota.

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.

Il 90% 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 [7]. In altri casi è stata documentata una riduzione delle

cellule B CD27+ e si è visto come una riduzione importante delle cellule B CD27+IgD- (cellule memoria eseguenti lo *switch* isotipico) sia connessa ad una ridotta produzione anticorpale sia *in vitro* che *in vivo* e con un aumentato rischio di sviluppo di complicanze autoimmuni [8].

Il 20 % dei soggetti presenta un parente di primo grado con carenza selettiva di IgA.

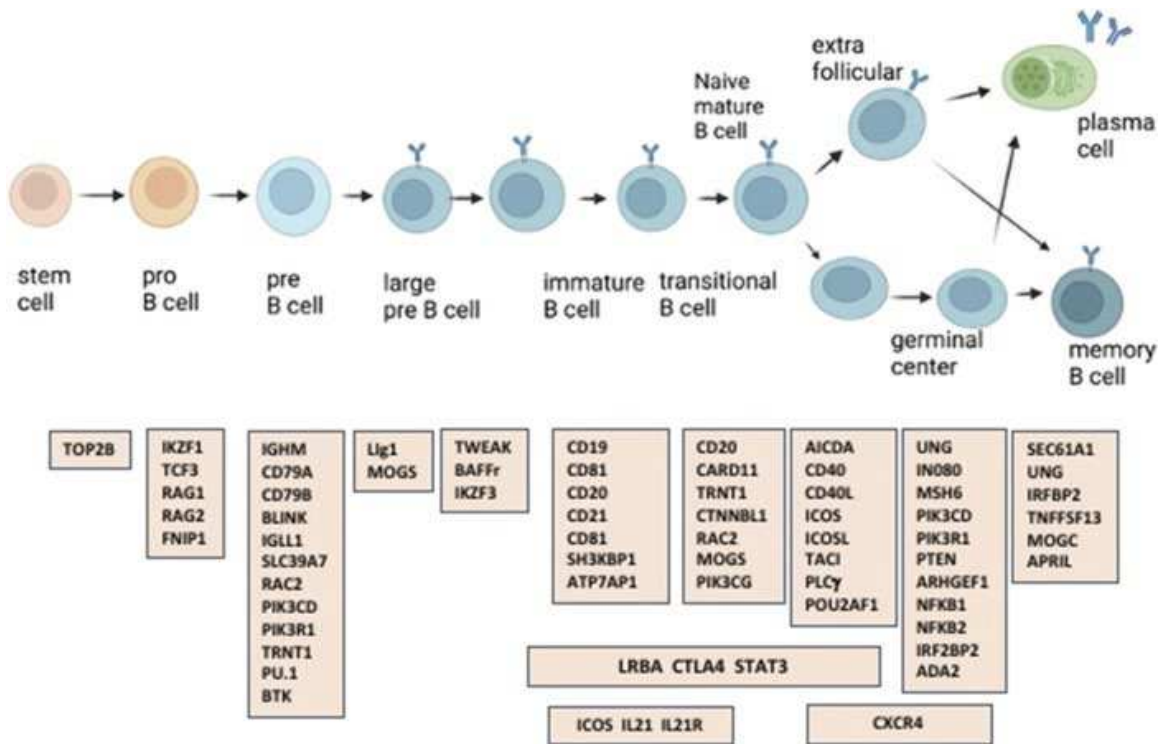
Anche le cellule T entrano in causa nella fisiopatologia della CVID, in alcuni studi è stato dimostrato una prevalenza di soggetti con CVID con una riduzione dei livelli di linfociti CD4+ che però erano attivati [9-10]. I T regolatori, di per sé, non sono rilevanti per la patologia ma possono predirne le complicanze, in particolare la presenza di lesioni granulomatose, splenomegalia e manifestazioni autoimmuni [11].

Si è notato in alcuni studi un decremento sia di numero sia di funzione delle cellule dendritiche [12]. Un aumento di monociti è alla base di complicanze come neoplasie e disturbi immunitari [13].

Diversi studi hanno dimostrato una prevalenza nei soggetti con CVID di mutazioni più frequenti, anche se al momento molti soggetti non presentano nessuna di queste. Sono stati identificate 60 tipi CVID monogeniche con mutazioni connesse alla sopravvivenza, proliferazione e sviluppo della cellula B.

Le mutazioni possono essere riassunte in figura 1a [14]:

Figura 1a Mutazioni rilevate connesse alla CVID



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) [15] e BAFF-R (recettore per il fattore di attivazione delle cellule B) necessari per lo sviluppo e all'attivazione delle cellule B.

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.

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.

I difetti legati alle cellule T riguardano ICOS, (co-stimolatore inducibile dei linfociti T attivati) e CTLA-4 [16], altro costimolatore necessario alla risposta immunitaria.

Ricordiamo altre mutazioni NFKB1 [17], NFKB2 [18], STAT3 [19], PI3KCD [20] o LRBA [21]

Alcuni studi hanno evidenziato anche alterazioni nella funzione degli RNA non codificanti; questi modificano l'mRNA in fase post trascrizionale o in generale, guidano la trascrizione del DNA [22]. Ricordiamo anche che alcuni miRNA partecipano alla maturazione della cellula B, reprimendo l'espressione genica e potrebbero essere coinvolti nella patogenesi [23].

Anche la metilazione del DNA sembra essere influente nella patogenesi della COVID.

Come è già noto, la metilazione del DNA è importante perché definisce lo sviluppo della cellula B. La metilazione del DNA è catalizzata dalla DNA metiltransferasi che reprime l'espressione dei geni, rendendoli inaccessibili durante la trascrizione. Si è visto che in alcuni soggetti si ha ipermetilazione di alcuni geni che influenzano il funzionamento della cellula B. In particolare, sono stati identificati alcuni geni ipermetilati, *PIK3CD*, *BCL2L1*, *RPS6KB2*, *TCF3*, e *KCNN4* nella cellula B e alcuni demetilati durante il passaggio dalla cellula naïve a quella della memoria [24].

Sono state riscontrate anche mutazioni della DNA metiltransferasi stessa, sui geni *DNMT3B* e *ZBTB24* [25].

È stato evidenziato in diversi studi che il microbioma è un elemento necessario per la salute dell'individuo e riveste diverse funzioni, tra cui anche quella immunitaria. In questi studi è stato evidenziato che in pazienti con COVID vi è una ridotta variabilità nel profilo tassonomico rispetto a soggetti sani, questo porta una crescita dei linfociti T e un decremento delle IgA. Quindi è possibile che la mancata variabilità nel microbioma determini un difetto immunitario e una infiammazione cronica alla base della COVID [26].

#### ***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.

La CVID è anche una diagnosi di esclusione poiché non esistono né cut-off universali del livello di immunoglobuline, che dipendono da tutta una serie di fattori come l'età, né definizioni universali di ridotta risposta alla vaccinazione.

La diagnosi di CVID è molto complessa e generalmente si riscontra un ritardo di 4-6 anni [27].

Le cause di ritardo possono essere riassunte in alcuni punti:

- la manifestazione iniziale potrebbe non essere tipica e generalmente non è infettiva [28],
- le complicanze della patologia, come le enteropatie o le condizioni linfoproliferative B, possono essere a loro volta causa di ipogammaglobulinemia [29],
- le manifestazioni cliniche e le variazioni di laboratorio non coincidono sempre [30],
- la patologia è poco conosciuta nelle altre specialistiche non immunologiche,
- i criteri sono variati nel tempo e ci sono delle disomogeneità tra i vari paesi per la somministrazione degli stessi.

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

### **CRITERI ESID 2019**

- Almeno uno dei seguenti sintomi:
  - aumentata suscettibilità alle infezioni
  - manifestazioni autoimmuni
  - malattie granulomatose
  - linfoproliferazione policlonale inspiegabile
  - 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 (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.**

Sono state definite diverse linee guida nel corso del tempo ma i criteri ESID 2019 permettono di diagnosticare la CVID basandosi su dati clinici, che dipendono molto dal fenotipo della patologia, considerando che i due terzi dei pazienti ha come prima manifestazione un sintomo non infettivo [31]. Dal punto di vista delle indagini di laboratorio si indagano i globuli bianchi, i livelli di immunoglobuline e le sottopopolazioni linfocitarie. Ricordiamo che i livelli di immunoglobuline (Ig) sieriche mostrano normali fluttuazioni nel tempo, in accordo alla crescita e alle esposizioni infettive, soprattutto nei bambini.

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
- 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

#### **Alcuni disturbi metabolici**

#### **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, linfangectasia, grave diarrea)

Un parametro necessario da valutare sia per fini diagnostici che di trattamento è la risposta anticorpale ai vaccini. La valutazione anticorpale post vaccinazione è necessaria nei soggetti con livelli di IgG più elevati (450-600 mg/dl), soprattutto se è presente solamente una minima riduzione dei livelli di IgA. In questi ultimi è infatti molto probabile che sia mantenuta la produzione di IgG e di conseguenza risultano meno responsivi alla terapia sostitutiva con le IgG.

Al momento però ci sono ancora delle problematiche riguardanti le risposte ai vaccini, per esempio, pazienti con ipogammaglobulinemia basale con risposte anticorpali alla difterite lievemente compromesse potrebbero essere classificati come affetti da CVID, ma la scarsa risposta a questo tipo di vaccino è comune anche nella popolazione sana [32],

Si segnala anche che molti pazienti con COVID abbiano già generato cellule B della memoria specifiche per il vaccino in seguito all'immunizzazione infantile prima della vaccinazione. Pertanto, la valutazione delle risposte ai vaccini infantili può essere fuorviante dal punto di vista diagnostico, infatti alcuni pazienti con COVID hanno risposte anticorpali protettive per alcuni vaccini come quello per il tetano e lo pneumococco [33].

Le problematiche legate all'uso dei vaccini per valutare la risposta immunitaria sono illustrate nella figura 1b [34];

## Figura 1b Problematiche legate alle caratteristiche specifiche di alcuni vaccini

Tetanus toxoid	<p>Excellent immunogen (48)</p> <p>Presence of memory B cells from childhood tetanus vaccination can make responses difficult to interpret in COVID patients (21)</p> <p>Results should be compared to normal individuals (50)</p> <p>Uncertain validity of using simple antigens with adjuvant to gauge response to pathogens <i>in vivo</i> (28)</p>
Diphtheria toxoid	<p>Poor immunogen (23)</p> <p>Response should be compared with normal individuals (50)</p> <p>Questionable validity of using simple antigens to gauge response to pathogens <i>in vivo</i> (28)</p>
<i>H. influenzae</i> type B (HIB)	<p>There may be major differences between those who have not been immunized vs. those who have had this as part of their routine vaccines (51)</p> <p>Protective levels may not be logical: need to compare response with normal persons (52, 53)</p>
Pneumovax® (PPV)	<p>Poor response in infants &lt;2 years (54)</p> <p>Differences in responses between middle aged and elderly adults (55)</p> <p>Risk of unresponsiveness with repeated doses of PPV (56)</p> <p>Difficulties in measuring antibody responses</p> <p>Assays not standardized (8)</p> <p>Cross-reactive carbohydrates can interfere with the assay (57, 58)</p> <p>Some serotypes (serotype 3) are more immunogenic than others (6B and 23F) (54)</p> <p>No external quality assurance program for the assay</p> <p>Different platforms for pneumococcal antibody measurement may not be comparable (59)</p> <p>Disagreement about protective antibody levels (60–62)</p> <p>Mucosal protection may require higher antibody levels cf sepsis (63)</p> <p>Diagnostic criteria have not been defined: at least five different criteria in the literature (64, 65)</p> <p>Vaccine quality may vary: stability of conjugated vaccines. Lot to lot variation (54)</p> <p>Up to 18% of COVID patients respond to PPV (49)</p> <p>Use of Prevnar13® as part of routine vaccines will make it difficult to measure responses to carbohydrates</p>
Other vaccines	<p>Not widely used, e.g., typhoid vaccine (54)</p> <p>Many COVID patients may respond, e.g., meningococcal vaccine (66)</p> <p>Experimental vaccines not approved by FDA (67)</p> <p>Risk of adverse reactions: e.g. rabies vaccines (54)</p>

*PPV, pneumococcal polysaccharide vaccine. PPV is administered to test response to T-cell independent carbohydrate antigens, while conjugated vaccines such as HIB and toxoids test responses to T-cell dependent antigens.*

Segnaliamo, anche in ambito diagnostico, uno studio del 2024 che ha voluto ricercare dei markers per intercettare precocemente la patologia ed evitare le complicanze. Questo studio non aveva lo scopo di sostituire i criteri del 2019 ma di migliorare l'accuratezza diagnostica nei casi atipici o borderline. Lo studio aveva lo scopo di valutare le catene libere nel siero (sFLC) e antigene di maturazione delle cellule B nel siero (sBCMA). L'antigene BCMA è aumentato nelle fasi avanzate di maturazioni delle cellule B verso la differenziazione completa in plasmacellule;

quindi, un aumento è associato ad un'espansione di questi citotipi, la sua diminuzione identifica gravi immunodeficienze.

I livelli di sFLC sono notevolmente inferiori nei pazienti con COVID rispetto agli individui con altre carenze di anticorpi primari [35].

## ***1.5 Classificazione***

Per le manifestazioni cliniche e laboratoristiche fortemente eterogenee, si è cercato di produrre 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.

In una prima divisione in fenotipi, i pazienti venivano suddivisi in quelli che avevano manifestazioni principalmente infettive, che sono quelli più facilmente riconoscibili e trattati precocemente e quindi con relative minori comorbidità; e i pazienti affetti da patologie autoimmunitarie, infiammatorie e neoplastiche, che più spesso ricevono una diagnosi tardiva [2].

Lo studio di Chapel et al. [36] invece, classifica i pazienti con COVID in 5 distinti gruppi:

- 1.** nessuna altra complicazione correlata alla malattia (in precedenza “solo infezioni”),
- 2.** citopenie (trombocitopenia immune / anemia emolitica autoimmune/ neutropenia),
- 3.** linfoproliferazione policlonale (granuloma/ LIP (polmonite interstiziale linfocitaria)/ linfadenopatia persistente inspiegata),
- 4.** enteropatia persistente di ndd,
- 5.** neoplasia.

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

La divisione in fenotipi ha come scopo quello di ricercare i fattori predittivi (come sesso, età, sintomi e parametri di laboratorio) che ci possono permettere di iniziare un trattamento precoce.

La mortalità è maggiore nei pazienti che rientrano negli ultimi tre gruppi ed è minore, ma comunque significativa, nei pazienti con malattie autoimmunitarie e non complicate.

### ***1.5.2 Fenotipi laboratoristici***

Nella classificazione basata sui dati laboratoristici, quella di Friburgo suddivide i pazienti rispettivamente 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)

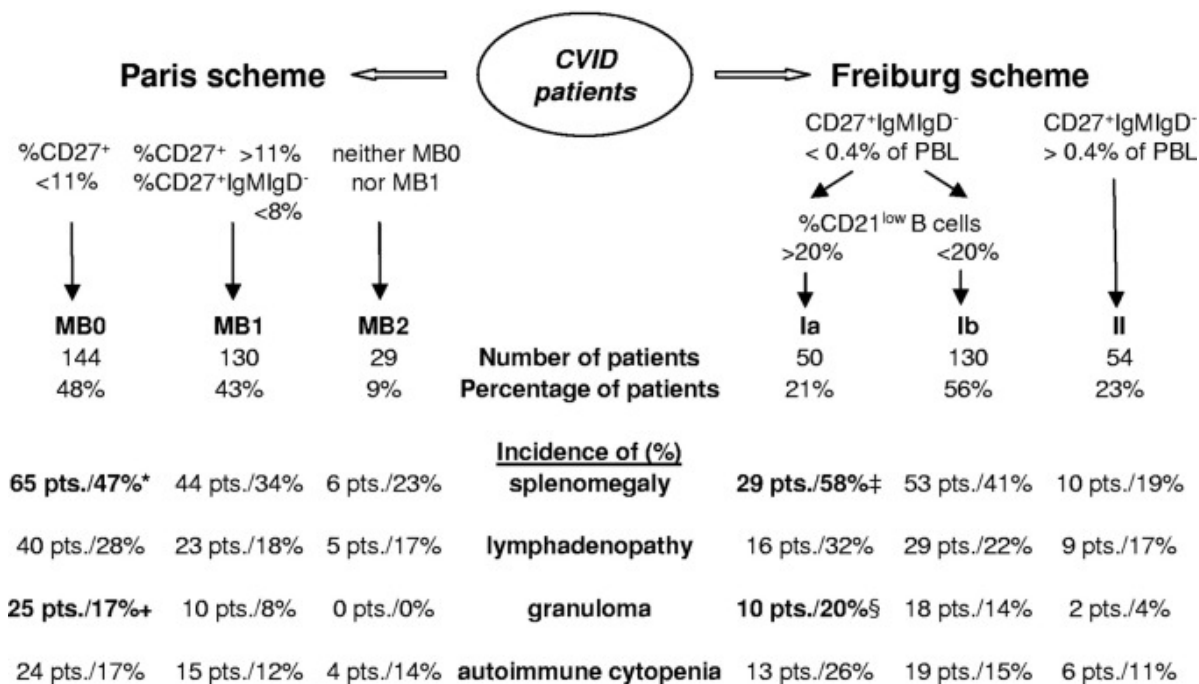
L'incidenza di splenomegalia è significativamente aumentata nel gruppo 1a.

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 1c.** L'incidenza delle varie complicanze prese in esame nella coorte e la differenza tra le due classificazioni

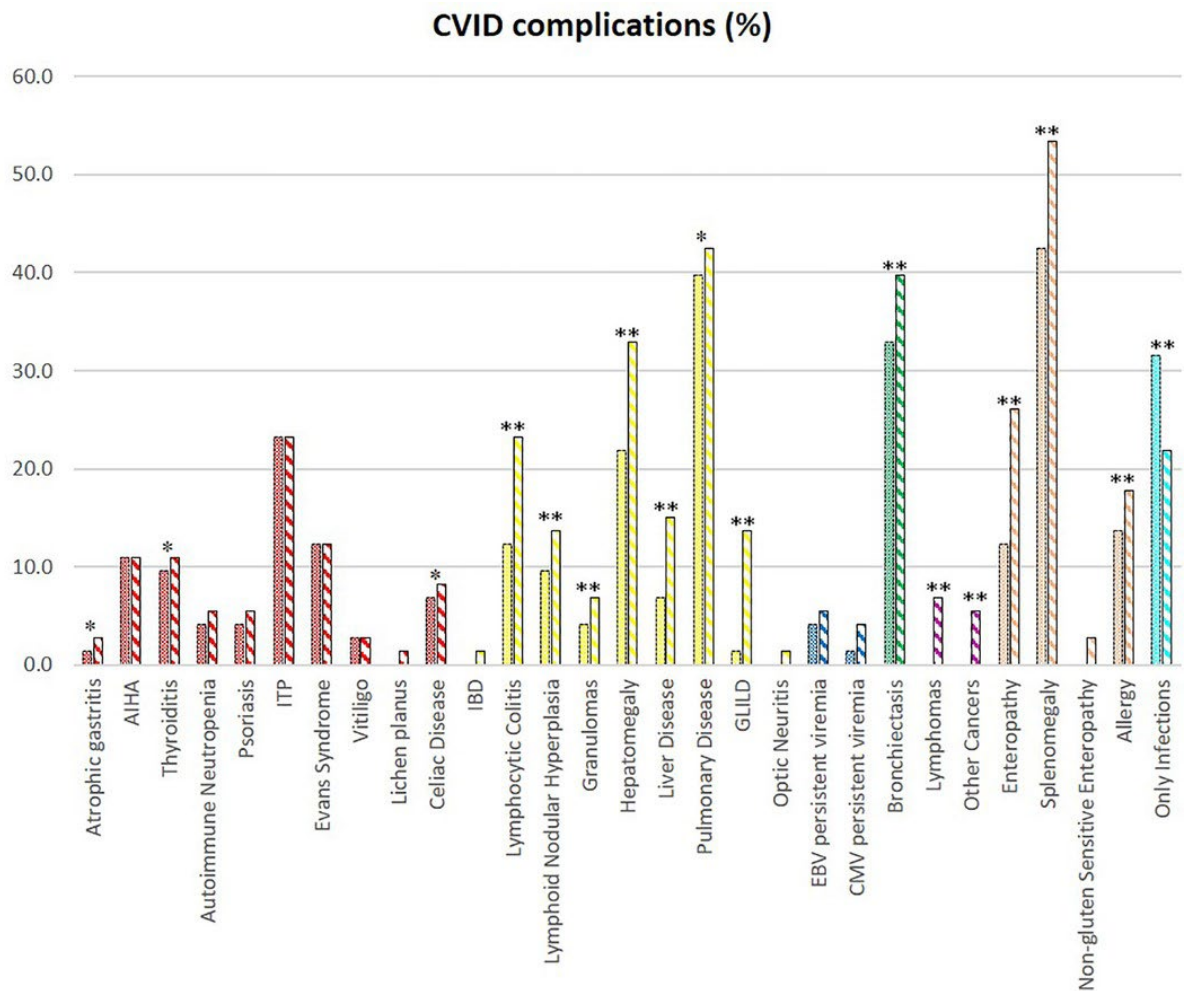
Lo studio EUROclass ha fornito una classificazione fenotipica delle cellule B in un'ampia coorte di pazienti con CVID. L'obiettivo era quello di determinare il fenotipo clinico e laboratoristico dei pazienti con CVID in Europa e unificare gli attuali schemi di classificazione [37].

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

Come già sottolineato, le manifestazioni cliniche con cui l'immunodeficienza comune variabile si presenta risultano eterogenee sia per varietà dei sintomi sia per la loro gravità. Le manifestazioni principali sono infettive, generalmente del sistema respiratorio e gastrointestinale; altre complicanze sono rappresentate in questo grafico:



**Figura 1d Complicanze di uno studio di coorte del 2023, che ha messo in evidenza le complicanze della CVID all'esordio e al follow up. Colore pieno= complicanze all'esordio; colore a strisce= complicanze al follow up [38].**

### ***1.6.1 Infezioni ricorrenti***

#### ***Infezioni alte e basse vie respiratorie***

Le infezioni del sistema respiratorio sono le più diffuse, quasi il 90% dei pazienti presenta infezioni ricorrenti. Metà dei pazienti ha presentato un caso di sinusite e/o otite ma presenta anche polmoniti da batteri capsulati (il 75% dei pazienti presenta una polmonite comunitaria prima della diagnosi).

Tra gli agenti batterici ricordiamo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente e microrganismi atipici come *Mycoplasma spp* [39].

Per i virus sono caratteristiche le infezioni da Rhinovirus, Adenovirus, Coronavirus, Influenza A and B, Enterovirus, RSV, hMPV, che tendono a persistere per lunghi periodi [40] Da segnalare come complicanza, la presenza del Long COVID che ha una alta prevalenza nei soggetti con COVID [41].

Le patologie respiratorie sono rinosinusiti, bronchiti, polmoniti ricorrenti, bronchiectasie, bronchite cronica, asma, empiema, ascessi polmonari, pneumopatia interstiziale linfocitica, malattie granulomatose polmonari, enfisema e altre malattie polmonari croniche.

Sicuramente è necessario istruire il paziente sul riconoscere precocemente i sintomi come tosse ed espettorato, al fine di iniziare tempestivamente la terapia antibiotica, per evitare complicanze irreversibili soprattutto a livello polmonare. Le complicanze delle infezioni respiratorie sono comuni e si manifestano con bronchiectasie ed interstiziopatia.

#### ***Infezioni gastrointestinali***

Le infezioni del sistema gastrointestinale riguardano il 10-40% dei pazienti. Per il sistema gastrointestinale sono tipici i sintomi come diarrea e vomito, causate generalmente da infezioni da *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* e *Salmonella* e l'*Helicobacter pylori*, che generalmente dà la tipica gastrite atrofica.

Da ricordare sono le infezioni da Norovirus, che provoca un enteropatia con sintomi cronici, al contrario dei soggetti sani dove le infezioni tendono a risolversi nel giro di 21 giorni. (42)

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 [3-6].

L'incidenza cumulativa di infezioni opportunistiche nella COVID è riportata tra il 5,4% e il 9,2% e *Pneumocystis jirovecii*, virus della varicella zoster, *specie di Mycobacterium*, *Aspergillus*, *Toxoplasma gondii* e *Candida* sono i patogeni più comuni [43].

### ***Altre infezioni e complicanze ad esse legate***

Oltre alle tipiche infezioni respiratorie e gastrointestinali possiamo riscontrare in questi pazienti anche infezioni meno comuni, come infezioni dei tessuti molli, infezioni cutanee, empiema, sepsi, meningite, osteomielite, artrite (soprattutto da *Mycoplasma* spp.). Generalmente sono infezioni batteriche, più raramente si trovano anche infezioni micotiche o da micobatteri e virali, ad eccezione di quelle erpetiche che sono molto diffuse e difficili da eradicare.

Anche il SNC può essere interessato da alcune infezioni, anche se meno frequentemente, con meningiti, encefaliti, meningoencefaliti, ascessi cerebrali e poliomielite da vaccinazione con virus attenuato (vaccino Sabin). In questi pazienti vi è una maggiore predisposizione a sviluppare meningoencefaliti da enterovirus [44].

Gli agenti tipici per le meningiti sono *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *H. influenzae* e *Listeria monocytogenes* [45].

Soggetti con patologie autoimmunitarie trattati con immunosoppressori sono maggiormente predisposti a patologie infettive anche gravi come le polmoniti da *Pneumocystis jirovecii*, ascessi cerebrali da *Nocardia*, leucoencefalopatia multifocale progressiva [46].

### **1.6.2 Malattie autoimmuni**

Il 30% dei pazienti con COVID presenta una patologia autoimmunitaria e il 2,3 % presenta la patologia autoimmunitaria come prima manifestazione di questa sindrome [3]. Sembrerebbe un controsenso che una immunodeficienza abbia come complicanze patologie autoimmunitarie, ma alla base di queste manifestazioni abbiamo tutta una serie di processi disregolatori a carico del sistema immunitario.

Non si conoscono ancora i meccanismi patogenetici, ma si è riscontrata una maggior prevalenza di patologie autoimmunitarie in soggetti con una riduzione di cellule B della memoria (CD27+, IgM-IgD-), nonostante la presenza di autoanticorpi. In alcuni soggetti sono state identificate alterazioni delle cellule T regolatorie con riduzione di queste e presenza di aberrazione nella secrezione delle citochine proinfiammatorie [47]. Sono stati riscontrati difetti di CSR e di ipermutazione somatica, aumento dei livelli di BAFF [48]. Alla base della patogenesi, si è visto, in alcuni studi, che ci sia una proliferazione non controllata di cloni polispecifici e autoreattivi nel midollo [49].

Si pensa che alla base dell'autoimmunità ci siano delle mutazioni autosomiche dominanti e recessive che sono riscontrate spesso in soggetti con queste complicanze [50]. Per le dominanti ricordiamo la mutazione di CTLA4, che è spesso associata alla GLILD (malattia polmonare interstiziale granulomatosa linfocitica), alle enteropatie e all'iperplasia linfoide [51]. Per le recessive troviamo la proteina LRBA (LPS Responsive Beige-Like Anchor Protein), associata anche a infezioni ricorrenti [52].

L'autoimmunità organo-specifica colpisce comunemente il sistema ematologico e vascolare, il tratto gastrointestinale, i polmoni, le articolazioni e gli organi endocrini [53].

Le patologie autoimmunitarie generalmente riscontrate sono trombocitopenia immune (ITP), anemia emolitica autoimmune (AIHA),

associazione di ITP e AIHA (sindrome di Evan), artrite reumatoide sieronegativa (AR), anemia perniziosa, malattia infiammatoria intestinale, sindrome di Sjögren, uveite, vasculite, tiroidite, alopecia, vitiligine, cirrosi biliare primaria e sindrome secca o lupus eritematoso sistemico. Si riscontrano meno frequentemente diabete mellito di tipo 1, AR sieropositiva, psoriasi, celiachia e ipotiroidismo.

Un'altra caratteristica predittiva di un processo autoimmune nei pazienti con COVID è la presenza di infiltrazioni granulomatose nei polmoni, nei linfonodi o in altri organi [3-6].

La diagnosi di patologie autoimmuni è complessa perché gli autoanticorpi potrebbero non essere rilevati a causa della ipogammaglobulinemia, oppure potrebbero essere presenti senza manifestazioni cliniche suggestive.

Da segnalare che nel caso la diagnosi di patologia autoimmune sia successiva a quella di COVID, in pazienti in trattamento con immunoglobuline, la ricerca degli autoanticorpi potrebbe non essere attendibile, a meno che la loro ricerca non sia stata condotta prima dell'inizio delle infusioni con Ig [54]. Sebbene gli studi genetici non siano diagnostici per i soggetti con COVID, per soggetti con manifestazioni autoimmunitarie è consigliata, in quanto per alcune mutazioni è possibile un trattamento mirato.

### *1.6.3 Interessamento polmonare*

Come abbiamo precedentemente riferito nella parte delle infezioni ricorrenti, l'interessamento polmonare è prevalente e a questo si associano tutte le complicanze relative.

I pazienti affetti da COVID presentavano una disbiosi della orofaringe determinata dalla patologia, dal trattamento antibiotico profilattico e dalle infezioni ricorrenti, che aumenta il rischio di ulteriori infezioni e complicanze.

Inoltre, abbiamo osservato che i pazienti con CVID con BPCO o IgA non rilevabili presentano un ecosistema del microbioma arricchito con *Streptococcus* e *Haemophilus*, che possono agire come fonte di infezione e infiammazione [55].

Oltre a questo segnaliamo che le infezioni respiratorie ricorrenti da piogeni, nel 30% dei soggetti con CVID, possono provocare una patologia polmonare cronica che può assumere aspetti di enfisema, aree di *ground-glass*, opacità parenchimali più o meno diffuse, fibrosi reticolare, ispessimento dei setti e delle pareti bronchiali, atelettasie e bronchiectasie [56]. Altre complicanze croniche includono BPCO e asma.

Una complicanza da ricordare, ancora in fase di studio, è la malattia polmonare interstiziale (ILD). Tra le ILD, l'ILD linfocitaria granulomatosa (GLILD) si contraddistingue come un'entità distinta, prevalentemente associata alla CVID, caratterizzata da una combinazione di proliferazione linfoide e formazione di granulomi all'interno dell'interstizio polmonare [57]. Alla valutazione microbiologica non è stato rilevato nessun patogeno specifico [58]. Generalmente questi pazienti presentano una prognosi peggiore [59]. La malattia granulomatosa assomiglia in una certa misura alla sarcoidosi; infatti, molto spesso viene confusa dai radiologi. Infatti, oltre all'interessamento polmonare e alle adenopatie, si possono documentare lesioni anche a carico di fegato, pelle, milza, midollo osseo, tratto gastrointestinale, cervello e reni [60]. Utile per identificare queste complicanze è la tomografia computerizzata (TC), sia durante la diagnosi che nel follow-up.

La terapia per la CVID, basata sulla profilassi antibiotica e le immunoglobuline, ha ridotto le ricorrenze infettive e i rimaneggiamenti in cronico, soprattutto per il sistema respiratorio, ma in alcuni soggetti sembra insufficiente, suggerendo che ci siano altri fattori implicati nella genesi delle diverse complicanze [61].

#### ***1.6.4 Malattie gastrointestinali non infettive***

Parte dei soggetti con CVID presenta dei tipici sintomi gastrointestinali come diarrea periodica, calo ponderale e malnutrizione. È necessario riconoscere

precocemente questi sintomi infiammatori gastrointestinali e ricondurli precocemente alla diagnosi di CVID [62].

Lo stomaco e l'esofago possono essere coinvolti in questa sindrome; infatti, dal punto di vista istologico a livello esofageo si è riscontrato, nel 50% delle biopsie, la presenza di neutrofili intraepiteliali, candida e linfocitosi intraepiteliale. Mentre a livello gastrico si è più spesso evidenziata una carenza di plasmacellule e la presenza di aggregati linfoidi, gastrite linfocitaria, neutrofili intraepiteliali, in aggiunta ad infezioni da *H. pylori*, CMV e *Cryptosporidium*. Tipica complicanza della CVID a questo livello sono le gastriti croniche attive, le gastriti atrofiche, le gastriti linfocitiche o granulomatose fino a casi di displasia, adenocarcinoma, linfoma di tipo MALT o diffuso a cellule B.

In alcuni studi si è visto che ci sono delle alterazioni nella metilazione del DNA anche al livello del duodenale che predispongono ad una infiammazione e risposte immunitarie non controllate [63].

Generalmente la CVID si associa all'enteropatia *sprue-like* che si caratterizza alla biopsia per l'atrofia dei villi, iperplasia delle cripte, l'inversione del rapporto villo-cripta, l'incremento dei linfociti intraepiteliali con riduzione/assenza delle plasmacellule a livello della lamina propria e in alcuni casi con apoptosi a livello delle cripte [64]. La clinica mima quella della celiachia, quindi molto spesso è necessario fare una nuova valutazione dopo un periodo con una dieta priva di glutine. Nel caso della enteropatia *sprue-like* in corso di CVID non si riscontrano i tipici autoanticorpi né gli alplotipi HLA DQ2 e DQ8. Da segnalare solo che in alcuni casi sia associano CVID e celiachia; in questi casi la diagnosi è complessa perché non si riscontrano gli autoanticorpi specifici per la celiachia, data l'ipogammaglobulinemia, per cui occorre valutare gli alplotipi HLADQ2 e DQ8. Nel caso di negatività di questi, è improbabile che ci sia una celiachia, se invece uno di questi risulta positivo, allora è necessario fare il controllo dopo la dieta priva di glutine, come detto sopra, e rivalutare all'endoscopia il miglioramento della mucosa [65].

Altre volte sono documentabili invece aspetti simili a quelli delle malattie infiammatorie croniche intestinali (Morbo di Crohn e Rettocolite Ulcerosa), colite linfocitica o collagena, con quadri istologici variabili con ulcere, ascessi criptici,

distorsione delle cripte, infiltrato infiammatorio (a volte prettamente linfocitario) nella lamina propria e nell'epitelio superficiale.

Ricordiamo una delle complicanze più gravi della CVID che è la enteropatia autoimmune che riscontriamo nel 12% dei casi [3-6].

Importante è l'incidenza, a livello epatico, dell'iperplasia rigenerativa nodulare del tessuto epatico e l'epatite granulomatosa sieronegativa, anche se in altre condizioni si possono riscontrare semplici alterazioni degli enzimi epatici. L'iperplasia nodulare rigenerativa può provocare colestasi cronica, ipertensione portale non cirrotica e cirrosi epatica [66]. Si sono riscontrate anche colangiti biliari primitive, granulomi epatici e ipertensione portale idiopatica [6].

Le manifestazioni gastrointestinali tendono a complicarsi con l'ipertensione portale, patologie granulomatose e aumento anche della mortalità [3-6-67].

È importante valutare nel tempo la funzionalità epatica e le eventuali carenze nutrizionali, come il deficit di vitamina A, e procedere a una valutazione completa allo screening che possa comprendere anche queste complicanze gastrointestinali.

### ***1.6.5 Neoplasie***

Il rischio di sviluppo di neoplasia nei pazienti con CVID è del 6-9% con un picco che riguarda le neoplasie ematologiche, in particolare il linfoma non-Hodgkin [3]. In particolare si è stimato che l'incidenza nei pazienti con età inferiore ai 16 anni è del 2,5% e tende ad aumentare fino 8,5% in età adulta, tende ad essere prevalente nel sesso maschile.

Tendono a manifestarsi tra la quarta e la sesta decade di età.

I linfomi hanno una prevalenza che va dal 2 al 10% nei pazienti con CVID e generalmente correlano a livelli di IgM più elevati [68].

Il rischio di sviluppare un tumore gastrico è di 47 volte superiore rispetto alla popolazione sana. La patogenesi non è conosciuta, ma si pensa che il deficit di IgA e l'acloridria gastrica determinino un aumento del rischio infettivo da parte

dell' *Helicobacter pylori*, quindi una infiammazione cronica che può predisporre allo sviluppo di neoplasia [49].

Si segnalano infezioni da virus di Epstein-Barr, che predispongono ad una vasta gamma di lesioni linfoproliferative e linfomi maligni. I meccanismi alla base dello sviluppo neoplastico non sono ancora conosciuti, ma si è ipotizzato che potesse essere connesso alle alterazioni genetiche e alla persistente attivazione del sistema immunitario in seguito alle infezioni ricorrenti, infatti la risposta alterata del sistema immunitario aumenta il rischio di proliferazione e sviluppo di atipie.

In alcuni studi è stato rilevato un legame tra il rischio di sviluppare neoplasia, la mortalità aumentata e bassi livelli di linfociti CD4+ [69]. Ormai consolidato che bassi livelli di NK o l'alterazione di funzionalità di queste cellule determina un aumento del rischio neoplastico [70]. In alcuni studi è stata rilevata una sovraregolazione di miR-142-3p e miR-155, che predispongono ad un maggior rischio di tumore [35].

Per questo si è ipotizzato che il trattamento con immunoglobuline sostitutive possa diminuire il rischio di sviluppo neoplastico. Infatti, le immunoglobuline hanno un effetto immunomodulante.

### ***1.6.6 Altre manifestazioni cliniche e complicanze***

Alcune complicanze da segnalare sono quelle osteoarticolari e reumatologiche, tra le quali troviamo le poliartrite asettica simil artrite reumatoide ma spesso non erosiva, che colpisce il 10-30% dei pazienti e anche le artriti sieronegative [71]. La poliartrite asettica è più frequente nei bambini e nei maschi e generalmente è secondaria ad infezioni ricorrenti batteriche o parassitarie (*Giardia lamblia*). Sono anche descritte mono o oligoartriti da *Mycoplasma* (38%) [72].

L'interessamento cutaneo è presente soprattutto nei bambini con infezioni, dermatite atopica, alopecia e psoriasi. Anche nell'adulto compaiono 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) [73].

Vi sono ancora pochi report con dati relativi all'incidenza di atopia in pazienti con CVID, ma si è visto che la prevalenza delle manifestazioni allergiche (come riniti, sinusite, dermatiti, allergie alimentari) varia dal 12 al 24 %. Si è ipotizzato che alcuni aplotipi del complesso maggiore di istocompatibilità, la ridotta risposta delle IgA all'esposizione luminale agli allergeni, l'elevato livello di IgE (a causa di un meccanismo compensatorio per la diminuzione di altri isotipi anticorpali) e le infezioni polmonari persistenti siano le principali cause di asma e altre malattie atopiche nella CVID [6].

In rari casi sono descritte in letteratura patologie neurodegenerative che si manifestano con tremori, atassia, incoordinazione motoria e atrofia cerebrale [73].

### ***1.7 Terapia***

Il trattamento di base di questa patologia è la terapia sostitutiva con IgG, questa riduce il tasso di mortalità e l'incidenza di infezioni e bronchiectasie. Lo studio di Orange et al. ha mostrato una riduzione dell'incidenza di polmonite del 27% per ogni incremento di 100 mg/dL nei livelli sierici di IgG (74). La dose iniziale da infondere di Ig è di 0,4-0,5 g/kg di peso corporeo/4 settimane per la forma endovenosa (EV) o 0,1 g/kg di peso corporeo/settimana per la forma sottocutanea (SC).

La somministrazione Ig sottocute (SCIg) al 20% migliora la compliance del paziente e comporta una minore incidenza di infezioni [1]. 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 3-4 settimane [1].

Per tutti i pazienti con complicanze come enteropatia, bronchiectasie e splenomegalia, sono necessarie dosi più alte. La somministrazione endovenosa va condotta in ambito ospedaliero, quella sottocutanea, dopo un training, può essere effettuata dal paziente in autonomia a casa. Sia gli intervalli di somministrazione sia le dosi di immunoglobuline richiedono approcci individuali, legati alle complicanze, allo stato del soggetto e alla sua compliance [75].

Ricordiamo che non vi è un target prefissato di livelli di IgG sieriche, ma si valutano la clinica, i livelli sierici di IgG e le associate complicanze del paziente per stabilire un trattamento specifico.

Questo trattamento può essere gravato da complicanze, in particolare nella somministrazione EV si possono verificare degli effetti avversi sistemici come rash cutaneo, febbre, dolori muscolari, orticaria, cefalea, broncospasmo, ipotensione fino allo shock anafilattico [76], per prevenirli si associa un trattamento profilattico con glucocorticoidi, antistaminici e antipiretici. Nel caso della somministrazione sottocute, gli effetti sono minori; possiamo trovare rossore, eritema, prurito e tumefazione [77] e tendono a regredire autonomamente nel tempo.

Per tutti i casi di pazienti con infezioni ricorrenti nonostante la terapia sostitutiva con Ig, si ricorre alla terapia antibiotica profilattica antibiotici profilattici sono il trattamento per eccellenza. Si utilizzano generalmente trimetoprim-sulfametossazolo o macrolidi. Ricordiamo che per le infezioni gravi possono essere introdotte ciprofloxacina o tobramicina/colistina [78]. Per quanto riguarda la sicurezza, non è stato documentato un aumento nella resistenza ai macrolidi o reazioni avverse agli stessi [79].

Per i pazienti con citopenia, è stata dimostrata l'utilità del trattamento con steroidi per via endovenosa (1 g di metilprednisolone) seguito da steroidi per via orale [80]. Per le citopenie persistenti si può considerare la splenectomia [81]. Un'altra opzione per le citopenie include gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-A), che hanno anche mostrato benefici nelle forme refrattarie [82].

Nelle forme di CVID con malattie autoimmuni o patologie granulomatose si può iniziare il trattamento con immunosoppressori come abatacept, infliximab e rituximab, soprattutto in pazienti con mutazioni CTLA-4 e LRBA. Gli mTOR inibitori sono utilizzati in pazienti con mutazione PI3K.

Un'opzione migliore rispetto ai farmaci immunosoppressori menzionati è fornita dalla terapia di deplezione delle cellule B con anticorpi monoclonali (Rituximab), sebbene il rischio di ipogammaglobulinemia e linfopenia persistente delle cellule B non sia trascurabile [83].

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 e il vaccino polisaccaridico anti-meningococco.

### ***1.8 Follow-up***

Il follow up è una tappa necessaria per lo studio della patologia nel tempo e prevedere le eventuali complicanze, preliminarmente una valutazione completa del paziente che ci permetterà di seguirlo e confrontare i dati nel tempo. È necessario effettuare un esame fisico completo e un'anamnesi completa, non solo focalizzata sulle ricorrenze infettive, ma anche sulla comparsa o progressione delle complicanze della malattia. È necessaria anche un'indagine laboratoristica, che nella prima visita escluda altre patologie e ci consenta di porre con certezza la diagnosi di CVID.

La Tabella 1a illustra gli esami necessari allo studio del soggetto con CVID.

**Tabella 1a esami per una visione generale del paziente e valutare la funzionalità degli organi principali.**

<b>Emocromo completo (CBC)</b>
<b>Indici di funzionalità epatica e renale</b>
<b>Elettroforesi sieri</b>
<b>Velocità di eritrosedimentazione (VES)</b>
<b>Proteina C reattiva (PCR)</b>
<b>Analisi delle urine</b>
<b>Livelli sierici di IgG, IgA, IgM, IgE</b>
<b>Sottoclassi di IgG</b>
<b>Immunofissazione nel siero e nelle urine, ricerca catene leggere libere, Ig nel siero e nelle urine</b>
<b>Anticorpi antitetano basali</b>
<b>Sottogruppi di cellule T e B</b>
<b>HIV</b>
<b>EBV</b>
<b>CMV</b>
<b>HBV, HCV</b>

**Antigene fecale dell'H. pylori**

**Test di Coombs**

**D-dimero**

**Anticorpi antifosfolipidi**

**Anticoagulante lupico**

**ANA**

Nel follow up si aggiungono anche esami strumentali e indagini specifiche rispettivamente allo stato di salute del paziente; per esempio, paziente con ricorrenti infezioni dell'apparato respiratorio, con esame obiettivo polmonare sospetto, si aggiungono test di funzionalità polmonare e TC ad alta risoluzione almeno ogni anno per valutare eventuali complicanze come la GLILD [84].

Si aggiungono anche indagini microbiologiche (coltura diretta di patogeni, PCR, antigene ELISA) specifiche nel caso di espettorato purulento e nel caso di bronchiectasie con il controllo dei patogeni colonizzanti sensibili alla terapia antibiotica.

Si raccomanda che tutti i pazienti con CVID si sottopongano a un monitoraggio semestrale delle transaminasi e a una ecografia annuale addominale, per ricercare anomalie epatiche[55]. I pazienti con qualsiasi anomalia devono essere indirizzati a un epatologo per una valutazione, che deve includere ecografia doppler portale, elastografia transitoria, endoscopia e/o biopsia epatica [85].

Per il sistema nervoso si effettua la valutazione della sintomatologia neurologica con il relativo esame obiettivo e ulteriormente si approfondisce con risonanza magnetica, analisi del liquor in caso di sintomi neurologici (esclusione di infezione enterovirale) [55].

Come per la popolazione generale, è inoltre raccomandata la partecipazione ai programmi di screening in base alle fasce di età: pap-test, mammografia, SOF e colonscopia, a cui si può aggiungere dosaggio del PSA e la valutazione prostatica.

Considerando la variabilità clinica della CVID, non ci sono ad oggi degli intervalli temporali ben definiti secondo cui pianificare le visite e gli esami di follow-up, ma si tende a valutare il paziente, la clinica, le complicanze e la risposta al trattamento.

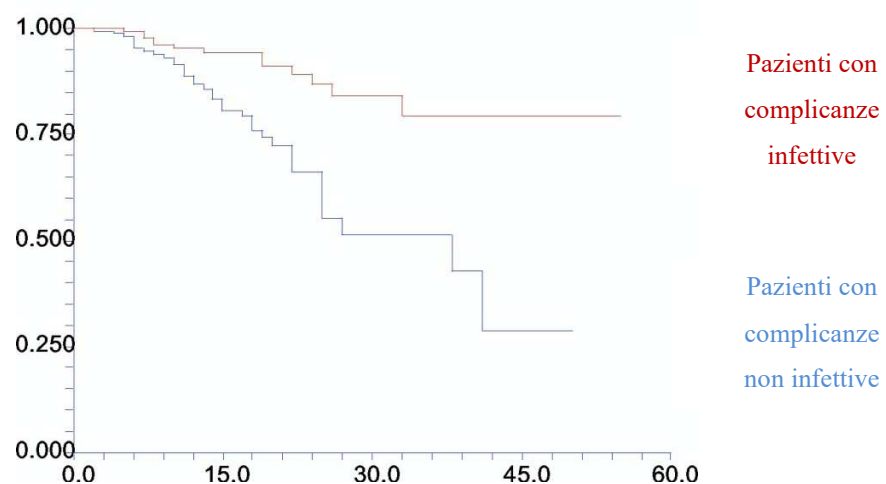
### 1.9 Prognosi

Con i nuovi protocolli di trattamento la sopravvivenza dei pazienti è aumentata, tutto questo grazie al trattamento sostitutivo con Ig e a diagnosi e terapia precoci per le complicanze [86]. La mortalità però tende a restare alta, con un decremento degli anni di sopravvivenza che si attesta tra 1,3-1,7 nella popolazione europea. Non ci sono differenze significative tra i sessi per quanto riguarda l'età media alla morte ma la mortalità tende ad aumentare per il ritardo diagnostico; infatti, ogni anno di ritardo corrisponde ad un aumento del rischio di morte del 4% [87].

La principale causa di morte è rappresentata dall'insorgenza di neoplasia, seguita dallo sviluppo di affezioni polmonari croniche [14], anche se in alcuni studi le cause sono invertite [88].

Quindi la mortalità è aumentata per la presenza di complicanze non infettive, quali linfomi, patologie polmonari funzionali o strutturali e malattie gastro-intestinali con o senza malassorbimento [89]. Questo dato è ulteriormente confermato dalla curva di Kaplan-Mayer, la quale riporta un tasso di sopravvivenza a lungo termine del 95% per i pazienti che presentano solo complicanze infettive, contro un 42% per i pazienti che hanno anche complicanze non infettive.

**Figura 1e. Analisi di Kaplan-Meier: confronto delle percentuali di sopravvivenza tra i pazienti con complicanze infettive e quelli con complicanze non infettive.**



Alcuni studi hanno proposto degli score che hanno come obiettivo quello di predire la prognosi del paziente per trattarli precocemente e abbassare il rischio di complicanze e l'aumento della mortalità.

Secondo la Amerantunga severity scale, vi sono tutti una serie di parametri che dovrebbero essere presi in esame, questi non comprendono i dati laboratoristici perchè troppo variabili ma prendono in considerazione le complicanze e ad ognuna assegna un punteggio.

Parametri	Lieve= 1	Moderato = 5	Severo = 10
SNC		RM negativa, meningiti virali senza sequele	Meningiti, granulomatosi del SNC o vasculite linfocitaria, sindrome della Cauda equina, altre patologie autoimmunitarie del SNC incl SM, neuropatia periferica inclusa la CIDP, encefalite da Echovirus, meningite da Criptococco
Oculare		Uveiti che rispondono al trattamento	Malattie con alterazione del visus, come cheratiti, retinopatie, vasculiti della retina
ORL	Otiti medie, sinusiti acute, otiti esterne	Rinosinusiti croniche	Mastoiditi complicate (con perdita dell'udito e sepsi intracerebrale)  Perdita dell'udito autoimmune

<p>Polmonari</p>	<p>Lieve asma e polmoniti non complicate</p>	<p>Lieve GLILD, lieve bronchiectasie, asma moderata-severa, polmonite complicata</p>	<p>Polmonite severa, bronchiectasie estese, GLILD severe, chirurgia polmonare (non biopsia), ipertensione polmonare, trapianto polmonare, infezioni toraciche da Pseudomonas</p>
<p>Cardiaco</p>		<p>Pericardite</p>	<p>Vasculite coronarica, miocarditi, trapianto di cuore, endocarditi</p>
<p>Gastrointestinale</p>	<p>Ulcere orali o glossiti che rispondono al trattamento, candida orale, Giardia, or Helicobacter pylori rispondono al trattamento</p>	<p>Lieve IBD che risponde al trattamento con budesonide, colecistiti, celiaca, infezioni severe e carenze gravi</p>	<p>Severe IBD trattate con immunosoppressori, severe enteriti, peritoniti, severe patologie malassorbitive infezioni non responded al norovirus, severe malnutrizioni severe, BMI &lt; 18</p>

Renale	UTI non complicate	Granulomatosi del sistema urinario	IRC, trapianto di rene
Vasculiti		Cutanee	Sistemiche
Neoplasie			Presenti
Altre patologie autoimmuni	Anemia perniciosa non complicata,	Sindrome di Sjogren, Lupus cutaneo	Severa SLE, APLS,

**Tabella 1b Amerantunga severity scale**

Inoltre, troviamo il punteggio di gravità di Grimbacher, 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.

## **2 Scopo della tesi**

La CVID è una sindrome caratterizzata da ridotti livelli di immunoglobuline sieriche con associate ricorrenze infettive e manifestazioni infiammatorie croniche. Clinicamente è fortemente eterogenea, al momento però si conoscono solo parzialmente i processi eziopatogenetici alla base e il trattamento consiste nella terapia sostitutiva con immunoglobuline umane.

Il follow up va attuato con controlli periodici che hanno l'obiettivo di rilevare precocemente le complicanze della patologia e procedere ad indagini più approfondite, quando necessario.

Le neoplasie sono una delle complicanze di questa patologia, e comportano un aumento della mortalità dei pazienti. Al momento, come sappiamo, la diagnosi di alcune neoplasie in fase precoce tende ad essere complessa, per questo il follow up deve essere più completo possibile, soprattutto in questi soggetti.

Questa tesi ha l'obiettivo di valutare la prevalenza delle neoplasie nei pazienti con CVID, la tipologia delle neoplasie, il rapporto tra patologie autoimmunitarie e le neoplasie e come i valori di IgG e IgA sieriche siano connessi al rischio di sviluppare neoplasie.

## 3 Pazienti e metodi

### 3.1 Pazienti e centri

Abbiamo studiato i pazienti afferenti alla SOS di Immunologia delle Malattie rare della Clinica Medica, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria e dell'Università Politecnica delle Marche, dal momento della loro presentazione clinica fino all'ultimo controllo eseguito.

### 3.2 Criteri di inclusione

I pazienti reclutati nello studio sono soggetti di età >18 anni con diagnosi di CVID, posta in accordo ai nuovi criteri della European Society for Immunodeficiency (ESID) del 2019. I pazienti diagnosticati precedentemente a questi, sono stati diagnosticati con i criteri correnti al tempo della loro presentazione clinica (criteri ICON).

I pazienti sono stati rivisti con un intervallo di tempo valutato durante la visita di follow up, in accordo alle complicanze e allo stato clinico del paziente.

È stato stabilito un tempo minimo di *follow-up*, dalla diagnosi di CVID, pari a un anno. Alcuni pazienti sono deceduti e le relative cause del decesso e la data di morte sono state registrate e inserite nel *database*.

Per tutti i pazienti sono stati registrati alcuni dati necessari per la valutazione generale del paziente e della patologia, come:

- genere,
- età al momento della diagnosi di CVID,
- comorbidità, quali allergie, autoimmunità, patologie linfoproliferative monoclonali, enteropatie, patologie polmonari, in accordo a Chapel et al. [36]
- terapia, specificando quale tra Ig, biologici, immunosoppressori, fattori di crescita e terapia profilattica anti-infettiva,
- eventuale decesso, età dell'exitus e causa della morte

Per tutti i pazienti sono stati registrati i dati relativi alla neoplasia, quali:

- il tipo di tumore,

- l'istologia del tumore,
- età alla diagnosi della neoplasia,
- latenza tra comparsa del tumore e diagnosi di CVID,
- familiarità per neoplasia,
- fattori di rischio per neoplasia,
- trattamento della neoplasia.

La diagnosi di tali complicanze è stata condotta sulla base della clinica, di esami ematochimici, radiologici ed istologici mirati. Per quanto riguarda la neoplasia, sono stati inclusi pazienti con neoplasie ematologiche e solide, la cui diagnosi definitiva si basava sull'indagine istologica.

L'età della diagnosi è stata registrata sia per la CVID sia per la neoplasia, specificando se questa risultava antecedente alla diagnosi della immunodeficienza.

Le allergie sono state diagnosticate valutando l'anamnesi, con test per le IgE sieriche allergene-specifiche, test cutanei e/o diete di eliminazione.

Le malattie autoimmuni sono state diagnosticate in accordo con i criteri diagnostici per le malattie autoimmuni modificati per i pazienti con immunodeficienza (Tab. 3a).

**Tabella 3a. Criteri diagnostici delle patologie autoimmuni nei pazienti con CVID**

Malattia	Criteri diagnostici nelle CVID
<b>Lupus eritematoso sistemico (LES)</b>	EULAR/ACR 2019 criteria
<b>Glomerulonefrite autoimmune</b>	Quadro istologico alla biopsia renale
<b>Artrite reumatoide (AR)</b>	Criteri EULAR/ ACR con anti-CCP (APCA); Riscontro di sinovite all'ecografia o alla RM
<b>Artrite psoriasica (AP)</b>	Consulenza dermatologica + riscontro Rx o RM di artrite
<b>Sindrome di Sjogren</b>	Criteri EULAR/ ACR 2016 comprensivi di ANA, FR, anti-SSA, anti-SSB. Quadro peculiare all'ECD e/o biopsia delle ghiandole salivari
<b>Miopatie infiammatorie</b>	Criteri EULAR/ACR 2017 con inclusione di MMT8 score, aumento di CPK, MSA +, parametri EMG-ENG
<b>Sclerodermia (SSc)</b>	Raynaud, teleangiectasie, sclerosi cutanea (Rodnan skin score) + pattern capillaroscopico
<b>Connettivite indifferenziata</b>	In presenza di segni e/o sintomi suggestivi di malattia autoimmune, non sufficienti a porre diagnosi di una connettivite maggiore
<b>Vascolite</b>	ANCA, Quadro istologico peculiare alla biopsia di cute, rene, nervo periferico o altro organo bersaglio
<b>Mielite</b>	Riscontro alla RM del midollo spinale
<b>Anemia perniciosa</b>	Gastroscopia, ridotti valori di vitamina B12

<b>Anemia emolitica autoimmune (AEA)</b>	Segni di emolisi (aptoglobina, reticolociti, LDH, bilirubina totale e frazionata, test di Coombs)
<b>Piastrinopenia autoimmune (PTI)</b>	Ac anti-piastrine, piastrinopenia, valutazione di Jak 2, esclusione di altre cause di piastrinopenia
<b>Leucopenia autoimmune</b>	Esclusione di altre cause di leucopenia
<b>Tiroidite autoimmune</b>	Livelli ormonali, riscontro ecografico di disomogeneità tiroidea, ac anti-TPO positivi
<b>Epatite autoimmune</b>	Quadro istologico peculiare alla biopsia epatica
<b>Vitiligo</b>	Diagnosi clinica specialistica
<b>Alopecia</b>	Diagnosi clinica specialistica
<b>Celiachia</b>	Ricerca anticorpale, quadro istologico alla biopsia duodenale, HLA DQ2 e DQ8
<b>Polineuropatia/multineuropatia</b>	Parametri EMG/ENG
<b>Diabete mellito insulino-dipendente</b>	Esordio < 30 anni, livelli di glicemia, e Hb glicata, curva da carico orale di glucosio

La diagnosi di enteropatia celiaca è stata accertata mediante l'esecuzione di un esame endoscopico, che confermasse mediante un prelievo ed analisi istologica un quadro con linfocitosi intraepiteliale e della lamina propria e atrofia dei villi.

Le patologie polmonari sono state diagnosticate in base alla presenza delle manifestazioni cliniche con prove strumentali specifiche come spirometria, prova di diffusione del CO (DLCO) e tomografia del torace ad alta risoluzione (HRTC).

La diagnosi di patologia infiltrativa linfoproliferativa policlonale (PL) è stata posta in seguito al riscontro di:

- granulomi non infettivi all'esame istologico (esclusi i granulomi da morbo di Crohn);
- linfadenopatia persistente riscontrata alla palpazione o agli esami ecografici/tomografici;
- epato e/o splenomegalia non altrimenti spiegabili all'ecografia;
- polmonite interstiziale linfocitaria (LIP).

### ***3.3 Indagini biochimiche e strumentali***

Tra gli esami ematochimici sono stati richiesti:

- emocromo, azotemia, creatininemia, transaminasi, bilancio marziale, indici di flogosi (VES, PCR), esame delle urine standard;

- elettroforesi proteica con proteine totali nel siero e albumina sierica;
- immunodiffusione per il dosaggio di IgG, IgA, IgM e IgE e sottoclassi IgG;
- anticorpi anti-tetano basali e dopo vaccinazione;
- indici di assorbimento;
- immunofissazione siero/urine; catene leggere libere sieriche e urinarie;
- anticorpi antinucleo (ANA), considerati positivi solo per titolo  $\geq 1: 160$ ;
- LAC e anticorpi anti-fosfolipidi (Ac anti beta2glicoproteina I, Ac anti cardiolipina)
- frazioni del complemento C3 e C4;
- test di Coombs e D-dimeri;
- LDH, beta2microglobulina;
- funzionalità tiroidea (TSH reflex);
- marcatori sierologici per HBV, HCV, CMV, EBV e HIV;
- studio fenotipico delle cellule mononucleate del sangue periferico per valutare la positività cellulare per i seguenti marcatori di membrana: CD3, CD4, CD8, CD19 e CD16 e valutazione della maturazione dei linfociti B.

Secondo indicazione clinica sono stati altresì indagati:

- anticorpi anti-dsDNA (valori di normalità:  $<7$  U/ml);
- anticorpi anti-ENA, con immunoelettroforesi e analisi in Western blot per ricercare i differenti pattern anticorpali;
- fattore reumatoide (FR);
- anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP, ACPA);
- anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilo (ANCA) con ricerca delle due classi principali: p-ANCA e c-ANCA (rivolti rispettivamente contro la mieloperossidasi e la proteinasi 3);
- anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO);
- anticorpi anti-endomisio (anti-EMA) e anticorpi anti-transglutaminasi;
- aplotipi HLA DQ2 – DQ8.

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

- Ecografia epato-splenica alla diagnosi e annualmente;
- Prove di funzionalità respiratoria (PFR) polmonare con studio della capacità di diffusione capillare del monossido di carbonio (DLCO) alla diagnosi e annualmente;
- Tomografia computerizzata (CT) del torace e dei seni paranasali eseguita alla diagnosi e successivamente secondo i reperti riscontrati e/o in caso di peggioramento clinico/comparsa sintomi respiratori e/o alterazioni dei parametri alle PFR;
- Urea Breath Test per la ricerca di *Helicobacter pylori* (H.P.) o ricerca antigene fecale per *Helicobacter pylori* alla diagnosi e annualmente;

- Esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) con studio istologico alla diagnosi in tutti i pazienti > 20 anni di età e successivamente ogni due anni o diversamente secondo i reperti riscontrati e/o indicazione clinica;
- Colonscopia, con studio istologico della mucosa e dosaggio della calprotectina fecale, alla diagnosi in caso di diarrea cronica, segni di malassorbimento e/o se età maggiore ai 50 anni e successivamente ripetuta secondo indicazione clinica;
- Screening oncologici secondo sesso ed età.

Altre indagini sono state eseguite in base alla clinica:

- esami colturali e sierologici in caso di sintomatologia infettiva;
- intradermoreazione secondo Mantoux in caso di granuloma sospetto alla radiografia del torace; sierologia per EBV e CMV; ricerca di Bartonella e Borrelia in caso di linfoadenomegalia;
- capillaroscopia periungueale, in presenza di fenomeno di Raynaud;
- ecografia/radiografia delle articolazioni, in presenza di sintomatologia artritico-artralgica;
- densitometria ossea e bilancio calcio/fosforo/vit. D;
- entero-TC/RM in caso di enteropatia.

### **3.4    *Terapia***

Per la patologia principale, la CVID, i pazienti sono stati trattati con immunoglobuline, somministrate per via endovenosa (IVIg), sottocutanea (SCIg) o sottocutanea facilitata (fSCIg), con il dosaggio di 0.4-0.6 g/kg al mese, in un'unica somministrazione mensile in caso di IVIg o fSCIg, o suddiviso in somministrazioni settimanali nel caso di SCIg.

La valutazione della risposta alla terapia sostitutiva è stata documentata mediante la valutazione del valore di IgG sieriche ottenuto e la risposta clinica, cioè le eventuali infezioni e l'uso di antibiotici. È stato segnalato anche l'utilizzo di antibiotico profilassi nel caso di pazienti con infezioni recidivanti o in caso di controindicazione alla terapia sostitutiva assoluta. Generalmente il trattamento profilattico si basa sull'impiego di azitromicina 250 mg/die per 3 volte alla settimana.

Il trattamento è poi specifico in accordo alle diverse complicanze riscontrate. Nei pazienti con manifestazioni autoimmuni o patologie autoimmuni è stato impiegato il trattamento con glucocorticoidi e immunosoppressori.

### 3.5 *Criteri di esclusione*

Sono stati esclusi dallo studio:

- soggetti con *follow-up* inferiore ai 12 mesi.
- soggetti in età pediatrica,
- soggetti con diagnosi di COVID che non rispettavano i criteri diagnostici sopracitati.

### 3.6 *Analisi statistica*

I dati clinici ottenuti sono stati riportati su supporto informatico e analizzati con un programma statistico. L'analisi statistica è stata eseguita in accordo alle metodiche standardizzate. I dati demografici sono stati analizzati secondo la statistica descrittiva. Le variabili cliniche e sociodemografiche sono state confrontate tra i pazienti che hanno sviluppato cancro e quelli che non l'hanno presentato. Sono stati confrontati i dati della popolazione con neoplasia e quelli senza neoplasia. Nel gruppo con neoplasia sono state indagate le variabili tra i pazienti con tumori solido e quelli con neoplasia ematologica. Abbiamo considerato un valore di  $2p < 0.05$  come statisticamente significativo.

## 4 Risultati

### 4.1 Caratteristiche generali della popolazione studiata

Sono stati reclutati nello studio 81 pazienti con Immunodeficienza comune variabile (CVID) afferenti SOS di Immunologia delle Malattie rare della Clinica Medica, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria e dell'Università Politecnica delle Marche.

Sono stati inclusi 81 pazienti (54 femmine, 27 maschi) con età media alla diagnosi di CVID di 44 anni  $\pm$  18 (range 10-82) e un ritardo diagnostico di 132  $\pm$  177 mesi. I pazienti deceduti nella nostra coorte sono stati 7. I valori medi di Ig sieriche alla diagnosi (escludendo i pazienti con le IgG sopra 500, diagnosticati in accordo ai criteri ICON, impiegati sino al 2017, anno di pubblicazione dei nuovi criteri ESID) erano per le IgG pari a 383 mg/dl, IgA 57 mg/dl, IgM 52 mg/dl. Le caratteristiche generali dei pazienti sono riassunte nella tabella.

Caratteristiche generali	Tutti i pazienti (N=81)
Femmine	54 (67%)
Età media diagnosi CVID – anni (range)	44 $\pm$ 18 (10-82)
Ritardo diagnostico medio – mesi (range)	132 $\pm$ 177 (0-600)
Deceduti	7 (8,6%)
IgG valori medi alla diagnosi (mg/dl)	383
IgA valori medi alla diagnosi (mg/dl)	57
IgM valori medi alla diagnosi (mg/dl)	52

**Tabella 4a – caratteristiche generali della popolazione studiata**

### 4.2 Caratteristiche delle neoplasie

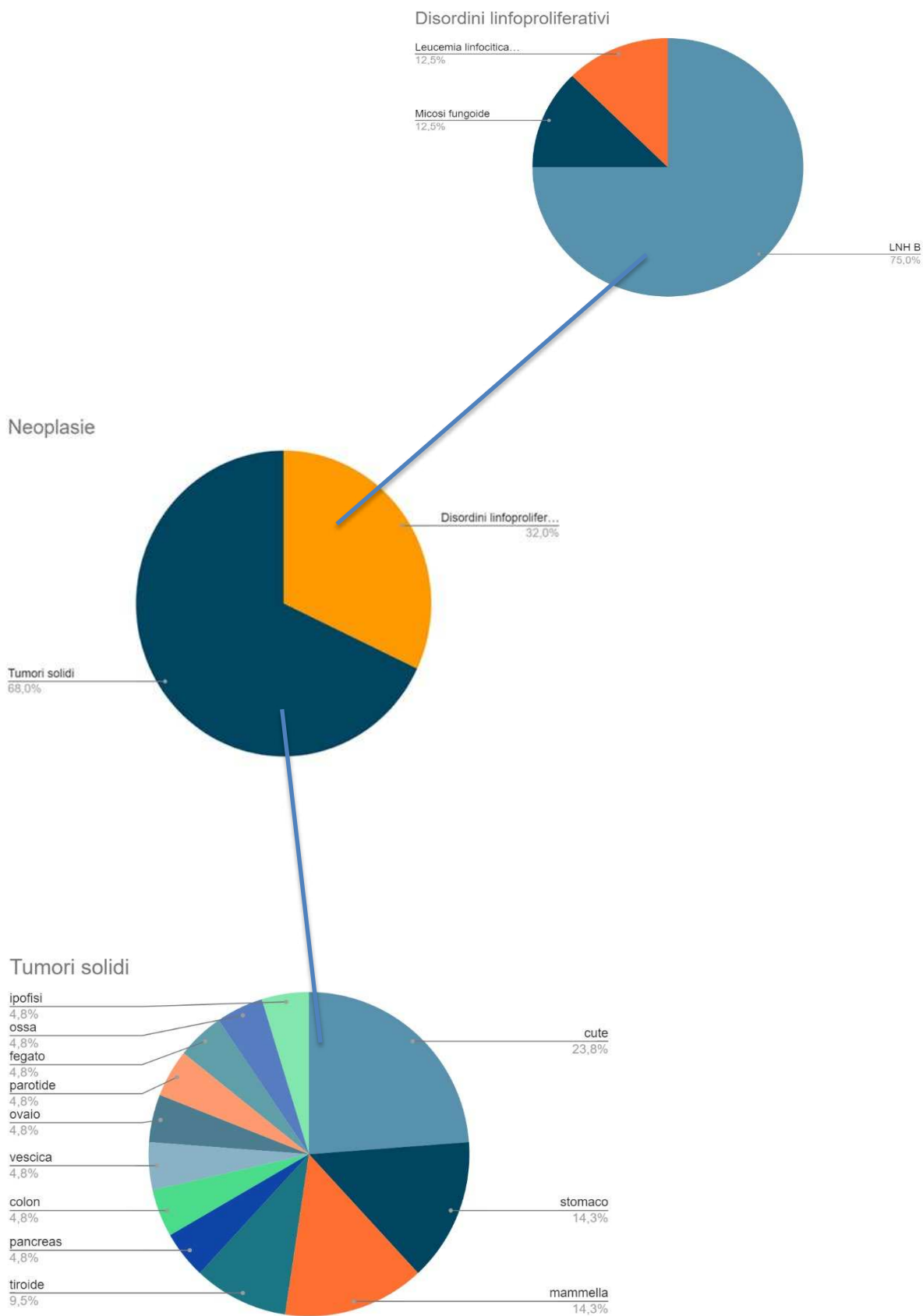
Al termine del follow-up di un anno, 25 pazienti (25/81 = 30%), 8 maschi e 17 femmine, hanno sviluppato una neoplasia (età media allo sviluppo di neoplasia 57 anni), di cui 8 disordini linfoproliferativi (32%), i restanti tumori solidi (68%).

Nello specifico i tumori solidi riscontrati sono così distribuiti: cute (n=5, di cui 3 melanoma, 2 carcinoma squamocellulare); stomaco (n=3, di cui 2 adenocarcinoma

gastrico, 1 GIST gastrico); mammella (n=3); tiroide (n=2 carcinoma papillifero); ; pancreas (n=1 adenocarcinoma pancreatico); colon (n=1 adenocarcinoma colon-sigma distale); vescica (n=1); ovaio (n=1); parotide (n=1); fegato (n=1 carcinoma epatocellulare, HCC); ossa (n=1 1 condroma); ipofisi (n=1 prolattinoma).

In 8 pazienti si sono riscontrati dei disordini linfoproliferativi, tra cui in sei pazienti il linfoma non Hodgkin (LNH) B. Per quanto riguarda i LNH a cellule B, se ne sono registrati uno intestinale a grandi cellule, uno diffuso a grandi cellule, uno marginale con localizzazione salivare e nodulare, uno centrollicolare B tipo 3b con pattern follicolare, uno extranodale B marginale della mammella e un linfoma di Burkitt. Per quanto riguarda gli altri due pazienti con disordini linfoproliferativi a cellule T abbiamo riscontrato un caso di leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T e un caso di micosi fungoide.

In sei pazienti la diagnosi di neoplasia è stata antecedente a quella di COVID, in 2 non si ha questo tipo di informazione, in 17 pazienti la COVID è stata diagnosticata precedentemente alla diagnosi di neoplasia. Nei pazienti di cui conosciamo l'età di diagnosi della neoplasia (in cinque pazienti questo dato non è noto e nei pazienti con diagnosi di tumori multipli è stato preso in considerazione l'età alla comparsa della prima neoplasia) abbiamo constatato che la diagnosi di COVID è avvenuta in media 43 mesi dopo l'insorgere della neoplasia (mediana 36 mesi). Nei pazienti con diagnosi di neoplasia successivamente a quella di COVID, il tumore è stato diagnosticato in media 156 mesi dopo (mediana 84 mesi). Confrontando i due gruppi di pazienti con diagnosi di neoplasia antecedente e successiva a quella di COVID emerge una differenza statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) per l'età media di diagnosi della neoplasia, minore nel gruppo con neoplasia diagnosticata precedentemente a quella di COVID.



### ***4.3 Differenza tumori solidi e disordini linfoproliferativi***

Per quanto riguarda gli otto pazienti con disordini linfoproliferativi (4 femmine e 4 maschi), 2 di questi pazienti sono stati diagnosticati per la neoplasia prima della diagnosi di CVID, negli altri sei la diagnosi di CVID ha preceduto quella di neoplasia. L'età media alla diagnosi del disordine linfoproliferativo e di CVID è risultata pari a 55 anni (range 22-70 anni) e a 48 anni (range 28-73 anni), rispettivamente. Nei pazienti con diagnosi di disturbo linfoproliferativo posta successivamente a quella di CVID, il tumore è stato diagnosticato in media 117 mesi dopo (mediana 72 mesi). Nei pazienti con diagnosi di disturbo linfoproliferativo precedente a quella di CVID, il tumore è stato diagnosticato in media 68 mesi prima (mediana 36).

Nei pazienti con tumore solido (n=16, 12 femmine e 4 maschi) la diagnosi di CVID ha anticipato quella di neoplasia in 7 pazienti, in 1 paziente in contemporanea, in 4 pazienti la diagnosi è avvenuta dopo la comparsa della neoplasia.

L'età media alla diagnosi di CVID è pari a 51 anni, mentre quella di neoplasia è di 59 anni, non prendendo in considerazione nella media 4 pazienti di cui non sappiamo l'età alla diagnosi.

Sette pazienti (25%) sono deceduti, tre per cause direttamente correlate alla neoplasia (affetti rispettivamente da adenocarcinoma gastrico, adenocarcinoma del pancreas e linfoma), uno per insufficienza respiratoria e renale, uno per complicanze legate alla enteropatia e scadimento delle condizioni generali, uno per insufficienza respiratoria con versamento pleurico persistente.

### ***4.4 Confronto tra il gruppo con neoplasia e il gruppo senza neoplasia***

L'età media alla diagnosi di CVID è di 44 anni nel gruppo senza neoplasia; 45 nel gruppo neoplasia, quindi comparabile.

In entrambi i gruppi il rapporto femmine/maschi è circa 2/1, nello specifico la distribuzione per sesso nei due gruppi è:

- gruppo senza neoplasia: 40 femmine/ 20 maschi
- gruppo con neoplasia: 17 femmine/ 8 maschi

La durata media di malattia dalla diagnosi all'ultimo follow-up/exitus è di 12 anni nel gruppo con neoplasia, 9 anni nel gruppo senza neoplasia. Al termine del follow up 3,5% dei pazienti del gruppo senza neoplasia sono deceduti mentre il 20% del gruppo neoplasia è deceduto (differenza statisticamente significativa  $p < 0.05$ ).

#### ***4.5 Confronto con i registri tumori***

Confrontando i dati AIRTum 2023 (Associazione Italiana Registri Tumori) i tre tumori più frequentemente diagnosticati nel maschio sono prostata, polmone e colon-retto e nella femmina mammella, colon-retto e polmone; mentre considerando globalmente la popolazione le prime tre neoplasie riscontrate sono mammella, colon-retto e polmone.

Nella popolazione analizzata nel nostro studio i tumori più frequentemente riscontrati sono stati LNH, carcinoma mammario, tumori della cute e melanoma e carcinoma gastrico; in entrambi i sessi il tipo più frequentemente riscontrato è rappresentato dai LNH, seguiti nel sesso femminile da mammella e melanoma.

Se andiamo a vedere l'età media di incidenza delle neoplasie nella Regione Marche, nell'AIRTum Registro Tumori della Regione Marche, nel sesso femminile risulta pari a 66,83 anni, mentre in quello maschile a 69.6 anni. Nella nostra popolazione l'età media di riscontro del tumore è stata di 58 anni nel sesso femminile e 50 anni nel sesso maschile.

Analizzando in particolare la popolazione femminile, il 3,7% delle donne (3 donne su 81) ha presentato tumore della mammella; secondi i dati italiani del Registro tumori del 2019 (Banca-Dati AIRTum) la probabilità di sviluppo di cancro al seno nella fascia di età fino a 49 anni è del 2,4% (1 donna su 40). Il 3,7% delle donne nella nostra casistica ha sviluppato un melanoma e un tumore di LNH. Secondo la Banca-Dati AIRTum la possibilità di sviluppare un melanoma nel sesso femminile è di 13,1 ogni 100.000 donne. Per la popolazione maschile analizzata il tumore maggiormente prevalente è LNH, con 4

casi su 27 cioè un 15% della popolazione maschile. L'incidenza per la popolazione femminile era del 3,7%, con una incidenza totale della popolazione del 7%. Secondo AIOM il linfoma non Hodgkin ha una incidenza del 3% nella popolazione generale.

Nella nostra casistica abbiamo registrato due casi di adenocarcinoma gastrico: 1/8 M e 1/17F. Secondo i dati nazionali del registro tumori la possibilità di sviluppare un tumore dello stomaco nell'arco della vita è pari a 1/38 nei maschi e 1/75 nelle femmine.

#### ***4.6 Differenza nei valori di IgG e IgA tra i soggetti con CVID in presenza o meno di neoplasia***

I valori medi di IgG sieriche (escludendo i pazienti con IgG sopra a 500 mg/dl) alla diagnosi di CVID sono più bassi nei pazienti del gruppo con neoplasia, rispetto a quelli senza neoplasia (361 mg/dl nel gruppo neoplasia, 319 mg/dl nel gruppo senza neoplasia, *differenza statisticamente significativa  $p < 0.05$* ). Così come quelli di IgA (rispettivamente di 55,3 mg/dl e 60,85 mg/dl, *differenza statisticamente significativa  $p < 0.05$* ).

I valori di IgM risultavano sovrapponibili nel gruppo di pazienti con e senza neoplasia (valori medi pari a 53,1 e a 53,34 mg/dl, rispettivamente).

#### ***4.7 Differenza nell'incidenza di autoimmunità nei pazienti con CVID in presenza o meno di neoplasia***

Quaranta soggetti presentavano una patologia autoimmune, di questi 15 (37,5%) avevano un'associata neoplasia. Dei pazienti con autoimmunità, 30 sono femmine, di cui 11 con neoplasia, dei restanti 10 maschi, 4 presentavano una neoplasia.

Da segnalare sono le patologie autoimmunitarie riscontrate, alcuni soggetti con più disordini autoimmunitari in contemporanea. Le malattie autoimmuni riscontrate sono psoriasi (n=5), celiachia (n=3), tiroidite autoimmune (n=4), trombocitopenia immune (n=3), 1 artrite psoriasica, 1 mielite, 1 s. di Sjogren, 1 vitiligo, 1 anemia perniziosa, 1 colangite biliare primitiva, 1 spondiloartrite, 1 gastrite cronica, 1 lupus eritematoso sistemico, 1 polisierosite idiopatica, 2 tiroidite di Hashimoto, 1 epatite autoimmune. Nei pazienti con neoplasia 2 soggetti presentavano una piastrinopenia immunomediata (22%).

## 5 Discussione

L'immunodeficienza comune variabile (CVID), è la più comune immunodeficienza anticorpale sintomatica dell'età adulta, è definita "variabile" sia per la clinica sia per il quadro immunologico e molecolare.

La disregolazione del sistema immunitario comporta come prima manifestazione le infezioni ricorrenti, seguite poi dalle malattie autoimmunitarie, le malattie granulomatose, le neoplasie solide e/o ematologiche e le enteropatie.

La CVID è una patologia difficile da diagnosticare per la scarsa conoscenza della stessa al di fuori del "mondo immunologico" e per la variabilità delle manifestazioni che non permettono di porre diagnosi rapidamente. La difficoltà rimane alta anche nella gestione, infatti al momento non esiste una terapia definitiva, ma la terapia sostitutiva e il trattamento delle complicanze hanno migliorato la sopravvivenza e ridotto il danno cronico. Al momento si stanno studiando degli score che hanno come obiettivo quello di predire la prognosi e le eventuali complicanze, ma i dati disponibili al riguardo non sono ancora definitivi.

Il nostro studio ha avuto come finalità quello di analizzare le caratteristiche delle neoplasie, sia solide sia ematologiche nei pazienti affetti da CVID.

La coorte da noi studiata, costituita da 81 soggetti con CVID, ha mostrato un'età media di diagnosi della CVID di 44 anni, quindi lievemente superiore al range di 20-40 anni riportato in alcuni studi [3, 6]. Questo dato è coerente con l'affluenza di pazienti adulti/anziani del nostro centro. Il ritardo diagnostico di circa 10 anni, riportato negli studi presi in esame [27], è leggermente più alto nella nostra popolazione, in cui si attesta sui 12 anni.

Nella letteratura internazionale si riporta una uguale prevalenza nei due sessi che non riscontriamo nel nostro studio dove il rapporto femmine/maschi è di 2/1.

In letteratura la principale causa di morte è rappresentata dall'insorgenza di neoplasia, seguita dallo sviluppo di affezioni polmonari croniche [14][88]. Lo studio conferma la neoplasia come prima causa di morte; infatti, di sette pazienti deceduti nella coorte di pazienti studiata, tre, pari al 43%, sono deceduti per cause connesse a una neoplasia.

Nel nostro studio si è visto che la quota di pazienti che ha presentato una neoplasia nel corso del follow up è del 30% (25/81, 8 maschi e 17 femmine), questo dato è più alto rispetto a quelli riportati in letteratura che si attestano sul 6-8%, in particolare ricordiamo lo studio di Jeevarathnum et al. [3] e quello di Bruns [3] [93]. È da segnalare però che rispetto allo studio precedente di Pedini et al. [91], sempre nel nostro centro di riferimento ma condotto nel 2018, la quota di pazienti che ha sviluppato una neoplasia in corso di follow up era del 25%. Questo dato è coerente con alcuni dati di studi multicentrici italiani dove la percentuale di soggetti con COVID affetti da neoplasia risultava del 25% [92]. Complessivamente l'età media alla diagnosi di neoplasia nella nostra casistica è stata di 57 anni, in accordo con quanto riportato in letteratura.

Nella nostra popolazione, nel 24% dei casi, la neoplasia si è verificata prima della diagnosi di COVID, in media di 43 mesi. Questo dato dimostra ulteriormente come la COVID al momento non sia conosciuta e che la variabilità delle sue manifestazioni può contribuire a rallentare ulteriormente la diagnosi. Clinicamente i pazienti possono essere classificati in base al fenotipo [2] come pazienti con "solo infezioni" (*only infections*), che costituiscono il 30% circa dei casi e presentano pressochè esclusivamente ricorrenze infettive. In un secondo gruppo rientrano i pazienti che, oltre alle infezioni, possono presentare altre complicanze, tra cui le neoplasie. In questi ultimi bisognerebbe porre particolare attenzione a individuare l'eventuale presenza di ipogammaglobulinemia, spesso già nota in precedenti esami ematochimici, ma non ulteriormente studiata. Un'ulteriore problematica legata a questi soggetti è il trattamento chemioterapico, che può comportare una ipogammaglobulinemia che non sempre è correttamente indagata.

Da ricordare come oggi siano sempre più frequenti i casi di ipogammaglobulinemia secondaria, per esempio a terapia con rituximab (anticorpo monoclonale anti CD20) [83].

Come riportato in letteratura, anche presso nostro il centro, si documentano disordini linfoproliferativi nel 32% del totale dei tumori riscontrati nella nostra casistica,

contro rispetto al 68% dei casi che ha sviluppato una neoplasia solida. Per la componente solida i tumori descritti sono stati quello della cute, in particolare melanomi e carcinomi squamocellulari, quest'ultimi che si attestano come secondo tumore più sviluppato nello studio del 2022 di Bruns et al. [93]; seguiti poi dai tumori gastrici, della mammella e della tiroide.

Questi dati non sono completamente coerenti con il Registro nazionale tumori, dove le prime tre neoplasie prevalenti riscontrate nella popolazione generale italiana sono quelle a carico di mammella, colon-retto e polmone.

Nella nostra popolazione il tumore della tiroide ha interessato due pazienti, questo dato è in linea con quanto sta avvenendo nella popolazione italiana, dove l'incidenza dei tumori della tiroide sta aumentando raggiungendo il quarto posto tra i tipi di tumore più frequenti nel sesso femminile.

Per quanto riguarda i tumori gastrici, secondo alcuni Autori, nei pazienti con CVID il rischio di sviluppo è 47 volte superiore alla popolazione sana [49]. Nella nostra casistica è stato riscontrato in 3 pazienti, 1 con un GIST e 2 con un adenocarcinoma gastrico (1 maschio e 1 femmina). Secondo i dati nazionali del registro tumori la possibilità di sviluppare un tumore dello stomaco nell'arco della vita è pari a 1/38 nei maschi e 1/75 nelle femmine. La patogenesi non è conosciuta, ma si pensa che il deficit di IgA e l'acloridria gastrica determinino un aumento del rischio infettivo da parte dell'*Helicobacter pylori*, che a sua volta predispone allo sviluppo del tumore gastrico. È quindi necessaria nei pazienti con CVID la ricerca annuale dell'*Helicobacter pylori*, e la sua eradicazione quando positiva. È necessaria anche una sorveglianza endoscopica con EGDS e biopsia, per individuare precocemente alterazioni istologiche potenzialmente evolutive verso l'adenocarcinoma. Da una iniziale gastrite cronica attiva, gastrite atrofica, gastrite linfocitica o granulomatosa si può arrivare a casi di displasia, adenocarcinoma, linfoma di tipo MALT o linfoma diffuso a cellule B.

Da segnalare nella nostra coorte che nel sesso femminile è aumentata l'incidenza del tumore alla mammella che colpisce 3 soggetti su 81 (3,7%) con una incidenza leggermente superiore alla media del Registro tumori del 2019 (Banca-Dati AIRtum) che attesta la probabilità di sviluppare un cancro al seno fino a 49 anni del 2,4% (1 donna su 40).

Come riportato in letteratura [68], anche presso il nostro centro le neoplasie più frequentemente descritte sono stati i disordini linfoproliferativi, che costituiscono il 32% del totale dei tumori riscontrati. Si tratta in particolare di linfomi non Hodgkin B, che rappresentano il 75% dei disordini linfoproliferativi della nostra casistica con una prevalenza del 9.8%. Secondo AIOM il linfoma non Hodgkin ha una incidenza del 3% nella popolazione generale. Per la popolazione maschile analizzata il tumore maggiormente prevalente è LNH, con 4/27 casi, pari al 15% della popolazione in esame. L'incidenza per la popolazione femminile è del 3,7%, con una incidenza totale della popolazione del 7%. Comparando questi dati con quelli dell'Associazione Italiana Registro Tumori che stima che l'incidenza sia di 1,4% fra i maschi (1 caso ogni 69 uomini) e di circa 1,1 fra le femmine (1 caso ogni 94 donne), vediamo che l'incidenza è molto più elevata nella popolazione con COVID.

Valutando le differenze tra le neoplasie solide e i disturbi linfoproliferativi, si è osservato che nelle neoplasie solide l'età media di diagnosi per la COVID è pari a 51 anni, mentre quella di neoplasia si attesta sui 59 anni. Dai dati sui disordini linfoproliferativi si evince che la diagnosi di COVID si attesta sui 55 anni e quella di neoplasia sui 48. Nei pazienti con diagnosi di disturbo linfoproliferativo precedente a quella di COVID, il tumore è stato diagnosticato in media 68 mesi prima, mentre in caso di tumore solido la diagnosi è avvenuta in media 51 mesi prima. Quindi per i disordini linfoproliferativi la diagnosi di COVID è stata più tardiva rispetto a quella del tumore solido. Possiamo anche constatare che nei soggetti con diagnosi di neoplasia successiva alla COVID, per i tumori solidi la diagnosi è stata posta dopo 156 mesi, a differenza dei disordini linfoproliferativi che sono stati diagnosticati 117 mesi dopo.

La differenza di età diagnostica per la COVID tra il gruppo con neoplasia e quello senza, è stata di 45 e 44, quindi valori comparabili, con un rapporto femmine/maschi di 2/1.

Nel nostro studio si è visto che la durata media di malattia dalla diagnosi all'ultimo follow-up/exitus è di 12 anni nel gruppo neoplasia, 9 anni nel gruppo senza neoplasia, questo è probabilmente connesso sia alla mortalità aumentata sia al maggiore impegno del paziente a seguire il follow up. Connesso alla mortalità ricordiamo che al termine del follow up 3,5% dei pazienti del gruppo senza neoplasia sono deceduti rispetto al 20% del gruppo con neoplasia.

Valutando la differenza delle IgG nei gruppi con e senza neoplasia, si è visto che la differenza dei livelli sierici di IgG alla diagnosi di CVID è statisticamente significativa nel gruppo con neoplasia rispetto a quelli senza neoplasia, (361 mg/dl rispetto a 319 mg/dl), così come statisticamente significativi sono i valori sierici delle IgA alla diagnosi di CVID, rispettivamente di 55,3 mg/dl e 60,85 mg/dl, mentre non vi sono differenze per i livelli di IgM.

Per quanto riguarda le complicanze associate, si è riscontrato che il 49% della coorte presenta una malattia autoimmune, di cui il 37,5% presenta anche una neoplasia, quindi una parte della popolazione con malattie autoimmuni presenta anche una neoplasia. Questo si discosta rispetto ai dati dello studio di Pedini et al. del 2018, dove i soggetti con neoplasia e in contemporanea una patologia autoimmune si attestavano sul 67%. In particolare, la principale complicanza autoimmune riportata è la psoriasi, rispetto agli studi in letteratura dove la principale complicanza è la citopenia autoimmune.

È comunque di estrema importanza eseguire un protocollo di sorveglianza neoplastica nei pazienti con CVID, a maggior ragione e con particolare rigore se questi sono affetti da malattie autoimmuni.

## 6 Conclusioni

Al momento una neoplasia si attesta come una delle principali cause di morte nei pazienti con COVID. Per questo nel protocollo di follow up di questi pazienti rientrano, oltre all'esame obiettivo e agli esami del laboratorio di base, anche quelli necessari per un'accurata sorveglianza, che comprenda da una parte tutti gli screening oncologici per sesso ed età così come previsti nella popolazione generale, e una serie di esami mirati ad identificare precocemente quelle neoplasie che colpiscono più frequentemente questi soggetti (disordini linfoproliferativi e adenocarcinoma gastrico).

La prevalenza di neoplasia in corso di COVID varia secondo le diverse statistiche, negli studi di Jeevarathnum et al. [3] e di Bruns et al. [93] si attesta sul 6-8%. In questo nostro studio, la quota di pazienti che ha sviluppato una neoplasia in corso di follow up era del 25%. Questo dato è coerente con altri dati di studi multicentrici italiani dove la percentuale di soggetti con COVID affetti da neoplasia risultava del 25% [92].

Di particolare rilievo l'associazione tra neoplasia e malattie autoimmunitarie, infatti il 50% dei pazienti studiati nella nostra coorte presenta una patologia autoimmunitaria e di questi il 37,5% presenta anche una neoplasia, confermando il dato che una disregolazione del sistema immunitario predispone ad alcune patologie come malattie autoimmuni e neoplasie.

Altro dato importante e meritevole sicuramente di conferma in studi più ampi è che il 24% delle neoplasie è stato diagnosticato prima della diagnosi di COVID; in questo sottogruppo di pazienti inoltre è stato documentato un ritardo diagnostico significativamente maggiore, a conferma di come sia di estrema importanza sensibilizzare i clinici al riconoscimento precoce della COVID.

Importante è indagare i casi di ipogammaglobulinemia soprattutto in pazienti che hanno una neoplasia o una malattia autoimmunitaria.

Ci auguriamo che ulteriori indagini sui processi genetici della COVID ci permettano di comprendere i meccanismi alla base dello sviluppo di neoplasia.

## 7 Bibliografia

1. Danieli, M.G. et al. (2022) 'Replacement and immunomodulatory activities of 20% subcutaneous immunoglobulin treatment: A single-center retrospective study in autoimmune myositis and COVID patients', *Frontiers in Immunology*, 12. doi:10.3389/fimmu.2021.805705.
2. Pedini, V. et al. (2020a) 'Incidence of malignancy in patients with common variable immunodeficiency according to therapeutic delay: An Italian retrospective, Monocentric Cohort Study', *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 16(1). doi:10.1186/s13223-020-00451-z.
3. Jeevarathnum, A.C. et al. (2021) 'Common variable immunodeficiency disorders: what generalists should know', *African Journal of Thoracic and Critical Care Medicine*, 27(3), p. 112. doi:10.7196/ajtccm.2021.v27i3.228.
4. 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.
5. Tak Manesh, A. et al. (2017) 'Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency?', *Allergologia et Immunopathologia*, 45(6), pp. 602–615. doi:10.1016/j.aller.2017.01.006.
6. Ruschel, M.A.P. and Vaqar, S. (2023) 'Common variable immunodeficiency', *SpringerReference* [Preprint]. doi:10.1007/springerreference\_38001.
7. Ho, H. and Cunningham-Rundles, C. (2020) 'Non-infectious complications of common variable immunodeficiency: Updated clinical spectrum, sequelae, and insights to pathogenesis', *Frontiers in Immunology*, 11. doi:10.3389/fimmu.2020.00149.
8. Conley, M.E., Notarangelo, L.D. and Etzioni, A. (1999) 'Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies', *Clinical Immunology*, 93(3), pp. 190–197. doi:10.1006/clim.1999.4799.

9. Ameratunga, R. et al. (2013) 'New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin', *Clinical and Experimental Immunology*, 174(2), pp. 203–211. doi:10.1111/cei.12178.
10. Chapel, H. and Cunningham-Rundles, C. (2009) 'Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (cvids) and the management of patients with these conditions', *British Journal of Haematology*, 145(6), pp. 709–727. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x.
11. Ameratunga, R. et al. (2014) 'Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder', *Frontiers in Immunology*, 5. doi:10.3389/fimmu.2014.00415.
12. Bogaert, D.J. et al. (2016) 'Genes associated with common variable immunodeficiency: One diagnosis to rule them all?', *Journal of Medical Genetics*, 53(9), pp. 575–590. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103690.
13. Salzer, U. et al. (2009) 'Relevance of biallelic versus monoallelic TNFRSF13B mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing TNFRSF13B variants in antibody deficiency syndromes', *Blood*, 113(9), pp. 1967–1976. doi:10.1182/blood-2008-02-141937.
14. Schwab, C. et al. (2018) 'Phenotype, Penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4–insufficient subjects', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(6), pp. 1932–1946. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.055.
15. Macpherson, M.E. et al. (2023) 'Increased plasma levels of triglyceride-enriched lipoproteins associate with systemic inflammation, lipopolysaccharides, and gut dysbiosis in common variable immunodeficiency', *Journal of Clinical Immunology*, 43(6), pp. 1229–1240. doi:10.1007/s10875-023-01475-x.
16. Hug, M.E. (2023) 'Hypogammaglobulinemia', SpringerReference [Preprint]. doi:10.1007/springerreference\_35556.
17. Resnick, E.S. et al. (2012) 'Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades', *Blood*, 119(7), pp. 1650–1657. doi:10.1182/blood-2011-09-377945.

18. Roskin, K.M. et al. (2015) 'Igh sequences in common variable immune deficiency reveal altered B cell development and selection', *Science Translational Medicine*, 7(302). doi:10.1126/scitranslmed.aab1216.
19. Hassan, M.A. et al. (2024) 'Common variable immunodeficiency associated enteropathy: A diagnostic enigma in developing countries', *Journal of the Pakistan Medical Association*, 74(6), pp. 1175–1177. doi:10.47391/jpma.9376.
20. Pulvirenti, F. et al. (2024) 'Oropharyngeal microbial ecosystem perturbations influence the risk for acute respiratory infections in common variable immunodeficiency', *Frontiers in Immunology*, 15. doi:10.3389/fimmu.2024.1371118.
21. Chapel, H. et al. (2008) 'Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes', *Blood*, 112(2), pp. 277–286. doi:10.1182/blood-2007-11-124545.
22. Chapel, H. et al. (2012) 'Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(5). doi:10.1016/j.jaci.2012.05.046.
23. Wehr, C. et al. (2008) 'The EUROCLASS trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency', *Blood*, 111(1), pp. 77–85. doi:10.1182/blood-2007-06-091744.
24. Ameratunga, R. (2018) 'Assessing disease severity in common variable immunodeficiency disorders (CVID) and CVID-like disorders', *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.02130.
25. Guevara-Hoyer, K. et al. (2021) 'Variable immunodeficiency score upfront analytical link (visual), a proposal for combined prognostic score at diagnosis of common variable immunodeficiency', *Scientific Reports*, 11(1). doi:10.1038/s41598-021-91791-2.
26. Guerra-Galán, T. et al. (2024) 'An exploratory approach of clinically useful biomarkers of CVID by logistic regression', *Journal of Clinical Immunology*, 44(6). doi:10.1007/s10875-024-01746-1.

27. Kusaka, Y. and Oba, T. (2024) ‘Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease associated with common variable immunodeficiency presenting with respiratory failure’, *Cureus* [Preprint]. doi:10.7759/cureus.59037.
28. Yang, M. et al. (2024) ‘Altered genome-wide DNA methylation in the duodenum of common variable immunodeficiency patients’, *Journal of Clinical Immunology*, 44(6). doi:10.1007/s10875-024-01726-5.
29. Lorenzini T., Fliegauf M., Klammer N., Frede N., Proietti M., Bulashevskaya A., et al. (2020). Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146 (4), 901–911. 10.1016/j.jaci.2019.11.051
30. Klemann C., Camacho-Ordonez N., Yang L., Eskandarian Z., Rojas-Restrepo J. L., Frede N., et al. (2019). Clinical and immunological phenotype of patients with primary immunodeficiency due to damaging mutations in NFKB2. *Front. Immunol.* 10, 297. 10.3389/fimmu.2019.00297
31. Fabre A., Marchal S., Barlogis V., Mari B., Barbry P., Rohrlach P. S., et al. (2019). Clinical aspects of STAT3 gain-of-function germline mutations: a systematic Review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7 (6), 1958–1969. 10.1016/j.jaip.2019.02.018
32. Jamee M., Moniri S., Zaki-Dizaji M., Olbrich P., Yazdani R., Jadidi-Niaragh F., et al. (2020). Clinical, immunological, and genetic features in patients with activated PI3K $\delta$  syndrome (APDS): a systematic Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 59 (3), 323–333. 10.1007/s12016-019-08738-9
33. Habibi S., Zaki-Dizaji M., Rafiemanesh H., Lo B., Jamee M., Gamez-Diaz L., et al. (2019). Clinical, immunologic, and molecular spectrum of patients with LPS-responsive beige-like anchor protein deficiency: a systematic Review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7 (7), 2379–2386. 10.1016/j.jaip.2019.04.011
34. . Rodriguez-Cortez VC, Del Pino-Molina L, Rodriguez-Ubreva J, Ciudad L, Gomez-Cabrero D, Company C, et al. Monozygotic twins discordant for common variable immunodeficiency reveal impaired DNA demethylation during naive-to-memory B-cell transition. *Nat Commun.* 2015;6:7335.

35. Zhou H, Hu H, Lai M. Non-coding RNAs and their epigenetic regulatory mechanisms. *Biol Cell*. 2010;102(12):645-55.
36. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*. 2007;316(5824):608-11.
37. Jorgensen SF, Troseid M, Kummen M, Anmarkrud JA, Michelsen AE, Osnes LT, et al. Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol*. 2016;9(6):1455-65.
38. Odnoletkova, I. *et al.* (2018) 'The burden of common variable immunodeficiency disorders: A retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1). doi:10.1186/s13023-018-0941-0.
39. C. Cunningham-Rundles, How I treat common variable immune deficiency, *Blood* 116 (1) (2010 Jul 8) 7–15.
40. J.A. Kannan, B.J. Dávila-Saldaña, K. Zhang, A.H. Filipovich, Z.Y. Kucuk, Activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome in a patient with a former diagnosis of common variable immune deficiency, bronchiectasis, and lymphoproliferative disease, *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 115 (5) (2015 Nov) 452–454.
41. N. Kutukculer, N.E. Karaca, O. Demircioglu, G. Aksu, Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency, *Pediatr. Allergy Immunol*. 18 (2) (2007 Mar) 167–173
42. . Ahn S, Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(5):557-64.
43. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immuno*. 2007;178(6):3932-43.
44. Vlkova M, Ticha O, Nechvatalova J, Kalina T, Litzman J, Mauri C, et al. Regulatory B cells in CVID patients fail to suppress multifunctional IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> TNF- $\alpha$ <sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells differentiation. *Clin Immunol*. 2015;160(2):292-300.

45. Arandi N, Mirshafiey A, Abolhassani H, Jeddi-Tehrani M, Edalat R, Sadeghi B, et al. Frequency and expression of inhibitory markers of CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells in patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2013;77(5):405-12
46. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Galicier L, Lepelletier Y, Webster D, et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood*. 2004;104(8):2441-3
47. Aukrust P, Muller F, Froland SS. Enhanced generation of reactive oxygen species in monocytes from patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 1994;97(2):232-8.
48. 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) 145(6):709–27. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x
49. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* (2007) 124(3):294–303. doi:10.1016/j.clim.2007.04.011
50. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Caratteristiche cliniche e immunologiche di 65 pazienti iraniani con immunodeficienza comune variabile. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005; 12 :825–832. doi: 10.1128/cdli.12.7.825-832.2005.
51. Hampson FA, Chandra A, Sreaton NJ, Condliffe A, Kumararatne DS, Exley AR, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol*. 2012;67(6):587-95
52. Ottosson, L. et al. (2022) ‘Long term norovirus infection in a patient with severe common variable immunodeficiency’, *Viruses*, 14(8), p. 1708. doi:10.3390/v14081708.
53. Sperlich, J.M. et al. (2018) ‘Respiratory infections and antibiotic usage in common variable immunodeficiency’, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(1). doi:10.1016/j.jaip.2017.05.024.

54. Villa, A. et al. (2024) 'High prevalence of long covid in common variable immunodeficiency: An Italian multicentric study', *Journal of Clinical Immunology*, 44(2). doi:10.1007/s10875-024-01656-2.
55. Więsik-Szewczyk, E. and Jahnz-Różyk, K. (2020) 'From infections to autoimmunity: Diagnostic challenges in common variable immunodeficiency', *World Journal of Clinical Cases*, 8(18), pp. 3942–3955. doi:10.12998/wjcc.v8.i18.3942.
56. Agarwal, S. and Cunningham-Rundles, C. (2019) 'Autoimmunity in common variable immunodeficiency', *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 123(5), pp. 454–460. doi:10.1016/j.anai.2019.07.014.
57. Romberg N, Le Coz C, Glauzy S, et al. I pazienti con immunodeficienza comune variabile con citopenie autoimmuni presentano risposte iperplastiche ma inefficienti del centro germinativo . *J Allergy Clin Immunol* . 2019; 143 : 258–265.
58. Basso numero di cellule T regolatrici nell'immunodeficienza comune variabile: associazione con l'infiammazione cronica in vivo . *Clin Exp Immunol* . 2007;
59. L'iperplasia delle cellule B guidata da BAFF è alla base della malattia polmonare nell'immunodeficienza comune variabile . *JCI Insight* . 2019. 10.1172/jci.insight.122728.
60. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Fenotipo, penetranza e trattamento di 133 soggetti con antigene 4 dei linfociti T citotossici insufficiente . *J Allergy Clin Immunol* . 2018; 142 ( 6 ):1932–1946.
61. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarstrom Q, et al. Le mutazioni deleterie in LRBA sono associate a una sindrome di immunodeficienza e autoimmunità . *Am J Hum Genet* . 2012; 90 :986–1001.
62. Leone, P. et al. (2018) 'Common variable immunodeficiency and Gastric Malignancies', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), p. 451. doi:10.3390/ijms19020451.
63. Fortier JC, Haltigan E, Cavero-Chavez V, Gomez-Manjarres D, Squire JD, Reeves WH, et al. Caratterizzazione clinica e fenotipica dell'immunodeficienza comune variabile diagnosticata in adulti più giovani e più anziani . *J Clin Immunol* . (2022) 42 :1270–9. 10.1007/s10875-022-01290-w

64. Daza-Cajigal, V. et al. (2023) 'Clinical manifestations and approach to the management of patients with common variable immunodeficiency and liver disease', *Frontiers in Immunology*, 14. doi:10.3389/fimmu.2023.1197361.
65. Danieli, M.G. et al. (2022) 'Common variable immunodeficiency in elderly patients: A long-term clinical experience', *Biomedicines*, 10(3), p. 635. doi:10.3390/biomedicines10030635.
66. Salzer, U., Warnatz, K. and Peter, H. (2012) 'Common variable immunodeficiency - an update', *Arthritis Research & Therapy*, 14(5), p. 223. doi:10.1186/ar4032.
67. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbilità e mortalità nella deficienza immunitaria variabile comune nell'arco di 4 decenni. *Sangue*. 2011; 119 :1650–1657.
68. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Malattia granulomatosa nell'immunodeficienza comune variabile. *Clin Immunol*. 2009; 133 :198–207. doi: 10.1016/j.clim.2009.05.001.
69. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Immunodeficienza comune variabile: caratteristiche cliniche e immunologiche di 248 pazienti. *Clin Immunol*. 1999; 92 :34–48. doi: 10.1006/clim.1999.4725.
70. Malamut G, Zioli M, Suarez F, Beaugrand M, Viillard JF, Lascaux AS, Verkarre V, Bechade D, Poynard T, Hermine O, Cellier C. Iperplasia rigenerativa nodulare: la principale malattia epatica nei pazienti con ipogammaglobulinemia primaria e anomalie
71. Ward C, Lucas M, Piris J, Collier J, Chapel H. Funzionalità epatica anomala nei disturbi da immunodeficienza comune variabile dovuti a iperplasia rigenerativa nodulare. *Clin Exp Immunol*. 2008; 153 :331–337. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03711.x.
72. Shavit, R. et al. (2021) 'Immunodeficiency (CVID and CD4 lymphopenia) is associated with a high risk of malignancy among adults with primary immune deficiency', *Clinical and Experimental Immunology*, 204(2), pp. 251–257. doi:10.1111/cei.13579.
73. Roder JC, Haliotis T, Klein M et al . Un nuovo disturbo da immunodeficienza negli esseri umani che coinvolge le cellule NK . *Nature* 1980; 284 :553–5

74. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Disturbi da immunodeficienza comune variabile: divisione in fenotipi clinici distinti . *Sangue* . 2008; 112 ( 2 ):277–286.
75. Chua I, Quinti I, Grimbacher B. Linfoma nell'immunodeficienza comune variabile: interazione tra disregolazione immunitaria, infezione e genetica . *Curr Opin Hematol* . 2008; 15 ( 4 ):368–374
76. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Spettro clinico e caratteristiche della sindrome delta della fosfoinositide 3-chinasi attivata: uno studio di coorte su larga scala di pazienti . *J Allergy Clin Immunol* . 2017; 139 ( 2 ):597–606 e4.
77. Amato, G. et al. (2020) 'Involvement of mir-142 and mir-155 in non-infectious complications of covid', *Molecules*, 25(20), p. 4760. doi:10.3390/molecules25204760.
78. Abolhassani H, Torabi Sagvand B et al. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2013 Jun; 9(6): 561-75.
79. Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, Spadaro G. Le neoplasie sono la principale causa di morte nei pazienti con immunodeficienza comune variabile ad esordio nell'adulto. *Blood*. 2012; 120 (9):1953–1954. doi: 10.1182/blood-2012-05-431064.
80. Al-Herz W, Aldhekri H, Barbouche MR, Rezaei N. Consanguineità e immunodeficienze primarie. *Hum Hered*. 2014; 77 (1–4):138–143. doi: 10.1159/000357710.
81. Odnoletkova, I. et al. (2018) 'The burden of common variable immunodeficiency disorders: A retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1). doi:10.1186/s13023-018-0941-0.
82. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM.. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010, 137, 21–30. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.012
83. Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, Misbah S, Spaeth P, Chapel H.. Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring,

- compliance, and self-infusion at home. *J Clin Immunol* 2010, 30, S84–9. doi: 10.1007/s10875-010-9400-y
84. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al.; CEREDIH European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Quadro clinico e trattamento di 2212 pazienti con immunodeficienza comune variabile . *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134 , 116–26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077
85. Cunningham-Rundles C. Deficienza immunitaria variabile comune: studi di casi . *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019, 2019 , 449–56. doi: 10.1182/hematology.2019002062
86. Szaflarska, A. et al. (2024) ‘Clinical and experimental treatment of primary humoral immunodeficiencies’, *Clinical and Experimental Immunology*, 216(2), pp. 120–131. doi:10.1093/cei/uxae008.
87. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, et al. Efficacia e sicurezza del rituximab nelle immunocitopenie comuni variabili associate a immunodeficienza: uno studio multicentrico retrospettivo su 33 pazienti . *Br J Haematol* 2011, 155 , 498–508. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08880.x
88. Quinti I, Soresina A, Guerra A et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol*. 2011 Jun;31(3):315-22.
89. Vultaggio A, Azzari C, Milito C et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency in routine clinical practice: the VISPO prospective multicenter study. *Clin Drug Investig*. 2015 Mar;35(3):179-85.
90. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug;144(2):584-593.
91. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2012; 3:189.

92. Martire B, Azzari C, Badolato R et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*. 2018 Jun 7;36(24):3541-3554.
93. Warnatz K, Denz A, Drager R et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)*IgM*(-)*IgD*(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002;99:1544–1551.
94. Carrabba M et al. (2023) ‘Long-term follow-up in common variable immunodeficiency: The pediatric-onset and adult-onset landscape’, *Frontiers in Pediatrics*, 11. doi:10.3389/fped.2023.1125994.
95. Rudge P, Webster AD, Revesz T et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain* 1996 Feb;119 ( Pt 1):1-15.
96. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C et al. DEFI Study Group, Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46(10): 1547-1554.
97. Blanco-Quiros A, Solis-Sánchez P, Garrote-Adrados JA et al. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergologia et Immunopathologia* 2006; 34: 1-17.
98. Lopes-da-Silva S, Rizzo LV. Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008; 28(Suppl 1): S46-S55.
99. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR et al. 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.
100. Venhoff N, Emmerich F, Neagu M et al. The role of HLA DQ2 and DQ8 in dissecting celiac-like disease in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2013 Jul; 33(5): 909-16.
101. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1650-7.

102. Ramyar A et al. Presence of idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008; 7(3): 169-75.
103. Sordet C, Cantagrel A, Schaevbeke T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 503-514.
104. Wood P, Stanworth S, Burton J et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 410–23.