

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

Dipartimento di Medicina – DIMED  
Direttore: Prof. Roberto Vettor

U.O.C. Medicina Generale I  
Ospedale Ca' Foncello di Treviso  
Direttore: Prof. Carlo Agostini

**TESI DI LAUREA:**

**Valutazione clinico-strumentale del rischio  
cardiovascolare in una coorte di pazienti affetti  
da Immunodeficienza Comune Variabile**

Relatore: Prof. Marcello Rattazzi  
Correlatori: Dott. Francesco Cinetto  
Dott.ssa Roberta Buso

Laureando: Annachiara Menin

**Anno Accademico 2022/2023**



# Indice

<b>1.</b>	<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1.</b>	<b>Patologie cardiovascolari ed aterosclerosi.....</b>	<b>5</b>
3.1.1.	Epidemiologia.....	5
3.1.2.	Fisiopatologia dell'aterosclerosi .....	6
3.1.3.	Fattori di rischio non modificabili .....	12
3.1.4.	Fattori di rischio modificabili .....	16
3.1.5.	Valutazione del danno vascolare .....	31
3.1.6.	Stratificazione del rischio cardiovascolare .....	41
<b>3.2.</b>	<b>Immunodeficienza Comune Variabile .....</b>	<b>44</b>
3.2.1.	Immunodeficienze primitive.....	44
3.2.2.	Definizione ed epidemiologia .....	45
3.2.3.	Patogenesi .....	45
3.2.4.	Manifestazioni cliniche.....	52
3.2.5.	Chapel: classificazione basata sul fenotipo.....	56
3.2.6.	Criteri diagnostici .....	57
3.2.7.	Terapia .....	59
3.2.8.	Follow-up e prognosi .....	61
<b>3.3.</b>	<b>Ruolo dell'immunità adattativa nel processo di aterosclerosi.....</b>	<b>63</b>
3.3.1.	Linfociti T.....	63
3.3.2.	Linfociti B.....	66
3.3.3.	CD40-CD40L.....	70
<b>3.4.</b>	<b>IDCV e aterosclerosi.....</b>	<b>72</b>
<b>4.</b>	<b>OBIETTIVO DELLO STUDIO .....</b>	<b>76</b>
<b>5.</b>	<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>77</b>
<b>5.1.</b>	<b>Disegno dello studio e selezione dei pazienti.....</b>	<b>77</b>
<b>5.2.</b>	<b>Raccolta dei dati e strumenti utilizzati .....</b>	<b>78</b>
<b>5.3.</b>	<b>Analisi statistica .....</b>	<b>82</b>
<b>6.</b>	<b>RISULTATI.....</b>	<b>84</b>

6.1.	Caratteristiche generali della popolazione con IDCV .....	84
6.2.	Confronto tra pazienti sovrappeso e normopeso .....	90
6.3.	Confronto tra pazienti normotesi ed ipertesi .....	94
6.4.	Confronto tra pazienti dislipidemici e non dislipidemici .....	99
6.5.	Confronto tra pazienti con e senza Sindrome Metabolica .....	103
6.6.	Confronto tra pazienti diabetici e non diabetici.....	107
6.7.	Confronto tra fenotipo “infection only” e “complicated” .....	112
6.8.	Confronto tra immunofenotipo SmB <sup>+</sup> e SmB <sup>-</sup> .....	116
6.9.	Associazione tra fattori di rischio cardiovascolari, fenotipo secondo Chapel e danno d’organo clinico e subclinico.....	120
7.	<b>DISCUSSIONE</b> .....	122
8.	<b>CONCLUSIONI</b> .....	134
9.	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	136

## 1. RIASSUNTO

**Introduzione.** Le patologie cardiovascolari rappresentano la più comune causa di morte a livello globale e sono causate, per la maggior parte, dall'aterosclerosi. Il sistema immunitario è attivamente coinvolto nel processo aterosclerotico. Le evidenze circa il coinvolgimento dell'immunità cellulare sono sempre più consolidate per quanto riguarda il ruolo dei linfociti T e dei macrofagi, mentre resta più controverso il ruolo dell'immunità umorale. Per quanto riguarda i linfociti B, le immunoglobuline specifiche sembrerebbero essere positivamente correlate all'aterosclerosi; al contrario, gli anticorpi naturali verosimilmente hanno un effetto protettivo. Poco noto è anche il possibile ruolo di specifiche sottopopolazioni B con funzione regolatoria o implicate nella patogenesi di malattie autoimmuni sistemiche. L'Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV) è una malattia rara a caratterizzata da un deficit di produzione anticorpale per l'alterata funzionalità dei linfociti B. Tale disfunzione si riflette non solo in un aumentato rischio infettivo, ma anche in fenomeni di disregolazione del sistema immunitario ed autoimmunità. Per questo motivo la valutazione dell'impatto dei fattori di rischio cardiovascolare sulla progressione del danno d'organo arterioso in pazienti affetti da IDCV, può essere utile per migliorare la comprensione del ruolo del linfocita B in questi processi.

**Obiettivo dello studio.** Valutare l'impatto dei classici fattori di rischio cardiovascolare e di quelli immunologici sull'insorgenza di danno d'organo clinico e subclinico nei pazienti affetti da IDCV.

**Materiali e metodi.** È stato condotto uno studio osservazionale di coorte retrospettivo-prospettico su una coorte di pazienti affetti da IDCV e seguiti presso il Centro Regionale per le Malattie Rare Immunologiche dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Per ciascun paziente sono stati raccolti dati anamnestici, antropometrici, valori pressori, parametri biumorali e caratteristiche immunologiche. Sono state condotte analisi strumentali non invasive per la rilevazione della pressione arteriosa centrale (PWA). Il danno d'organo vascolare è

stato stimato attraverso la determinazione della stiffness arteriosa (PWV) e lo spessore medio intimale della carotide comune (IMT).

**Risultati.** Sono stati arruolati 68 pazienti. L'età media della popolazione è di  $52 \pm 12.84$  anni con prevalenza del 63% del sesso femminile. Dal punto di vista immunologico, il fenotipo non complicato "infection only" è presente nel 48.5% dei pazienti. Per determinare l'impatto dei classici fattori di rischio sul danno vascolare, i pazienti sono stati stratificati sulla base della loro presenza o assenza, oltre che sulla base del fenotipo clinico immunologico ("infection only" vs "complicated") e dell'immunofenotipo, in riferimento ai livelli di linfociti B switched memory ( $SmB^+$  vs  $SmB^-$ ). I pazienti in sovrappeso ( $p=0.031$ ), ipertesi ( $p=0.038$ ), dislipidemicici ( $p=0.003$ ) e con sindrome metabolica ( $p=0.021$ ) mostrano un incremento significativo dei valori di PWV rispetto ai pazienti IDCV senza queste caratteristiche, seppur non raggiungendo la soglia del danno d'organo. Per quanto riguarda l'IMT carotideo non è stata osservata nessuna differenza fra i diversi sottogruppi di pazienti affetti dai classici fattori di rischio cardiovascolari. In merito alla misurazione della PWV e dell'IMT carotideo nella stratificazione in base al fenotipo Chapel e all'immunofenotipo (" $SmB^+$ " vs " $SmB^-$ "), non è emersa nessuna differenza significativa. Infine, in una analisi di regressione logistica multivariata è stato osservato come solo il fenotipo Chapel "infection only" ha mostrato una associazione significativa con il danno d'organo clinico e subclinico (OR = 4.454; IC 95% 1.026-19.336;  $p=0.046$ ).

**Conclusioni.** Nei pazienti affetti da IDCV i fattori di rischio cardiovascolare determinano un aumento dei parametri di rigidità arteriosa, pur restando entro i limiti di normalità, in assenza di una significativa prevalenza di danno precoce aterosclerotico. L'associazione tra un fenotipo di IDCV meno complicato ed un maggior rischio di danno d'organo clinico e subclinico fa ipotizzare che l'ipofunzione e disregolazione B linfocitaria, propria dei pazienti con fenotipo complicato, possa associarsi ad una riduzione della progressione dell'aterosclerosi. Saranno necessari, tuttavia, ulteriori studi per confermare questa ipotesi, ampliando la casistica e prevedendo il reclutamento di una popolazione di controllo.

## 2. ABSTRACT

**Background.** Cardiovascular diseases represent the most common cause of death worldwide and are mostly due to atherosclerosis. The immune system is actively involved in the atherosclerotic process. Evidence about the cellular immunity involvement, mainly T cells and macrophages, is increasingly consolidated while the role of humoral immunity and B cells remains controversial. As for B cells, specific immunoglobulins would appear to be positively related to atherosclerosis; on the other side, natural antibodies probably have a protective effect. Little is known also regarding the role of specific B cell subpopulations, like regulatory B cells and CD21<sup>low</sup> activated B cells, that have been implicated in the pathogenesis of systemic immune-mediated diseases. Common Variable Immunodeficiency (CVID) is a rare immunologic disease characterized by failure in antibodies production due to impaired B cell function. This leads to an increased risk of infections, together with features of immune-dysregulations and autoimmunity. Assessment of cardiovascular risk factors' impact on the progression of arterial organ damage in patients with CVID, may be useful to improve understanding the role of B cells in these processes.

**Aim of the study.** To evaluate the impact of cardiovascular and immunological risk factors on the onset of clinical and subclinical organ damage in patients with CVID.

**Materials and Methods.** A retrospective-prospective observational cohort study was conducted on a cohort of patients affected by CVID followed at the Regional Center for Immunologic Rare Diseases of Ca' Foncello Hospital in Treviso, Italy. Anamnestic data, anthropometric data, blood pressure values, laboratory parameters, and immunologic characteristics were collected for each patient. Non-invasive instrumental analyses were conducted for the detection of central arterial pressure (PWA). Vascular organ damage was estimated by determination of arterial stiffness (PWV) and common carotid artery intima-media thickness (IMT).

**Results.** 68 patients were enrolled. The mean age was  $52 \pm 12.84$  years with 63% prevalence of female sex. Under an immunological point of view, the uncomplicated "infection only" phenotype accounted for 48.5% of patients. To define the impact of classic risk factors on vascular injury, patients were stratified according to their presence or absence, as well as immunological phenotype ("infection only" vs "complicated") and lymphocytes immunophenotype according to EUROClass study, taking into account the percentage of switched memory B cells ( $\text{SmB}^+$  vs  $\text{SmB}^-$ ). Patients found overweight ( $p=0.031$ ), hypertensive ( $p=0.038$ ), dyslipidemic ( $p=0.003$ ) and with metabolic syndrome ( $p=0.021$ ) showed a significant increase in PWV values compared to CVID patients without these characteristics, although not reaching the organ damage threshold. As regards the carotid IMT, no difference was observed between the different subgroups of patients affected by classical cardiovascular risk factors. Concerning the measurement of PWV and carotid IMT, when stratificating patients according to clinical phenotype ("infection only" and "complicated") and immunophenotype (" $\text{SmB}^+$ " vs " $\text{SmB}^-$ "), no significant differences emerged. Finally, multivariate logistic regression analysis showed the "infection only" clinical phenotype was significantly associated to the presence of clinical/subclinical organ damage (OR = 4.454; IC 95% 1.026-19.336;  $p=0.046$ ).

**Conclusions.** In patients with CVID, cardiovascular risk factors resulted in increased arterial stiffness parameters, despite remaining within normal limits, in the absence of significant differences on early atherosclerotic damage. The association between "infection only" clinical phenotype and increased risk of clinical/subclinical organ damage raises the hypothesis that the higher degree immune system hypofunction and dysregulation, typical of "complicated" patients, could be associated with a reduction in the atherosclerosis progression. However, further studies will be needed to confirm this hypothesis by expanding the case series and predicting a control population.



### **3. INTRODUZIONE**

#### **3.1. Patologie cardiovascolari ed aterosclerosi**

##### **3.1.1. Epidemiologia**

Le patologie cardiovascolari sono oggi la più comune causa di morte in tutto il mondo. Nel corso dei secoli XX e XXI si è avuto un incremento globale delle patologie cardiovascolari nel contesto della transizione epidemiologica: fino al 1900 la prima causa di morte mondiale era rappresentata dalle malattie infettive, che, grazie alle scoperte in ambito medico, ai processi di industrializzazione, urbanizzazione e modifica dello stile di vita, hanno ceduto il posto alle malattie degenerative.

Globalmente dal 1990 al 2010 il numero di morti correlate a malattia cardiovascolare è aumentato di circa un terzo. Nel 2015 una morte su tre poteva essere ricondotta a causa cardiovascolare (Mahmood et al., 2014).

Non solo le malattie cardiovascolari sono responsabili di morti con alto valore di anni di vita persi (YLL), ma anche di anni di vita persi per disabilità (disability-adjusted life years, DALY) (Kasper et al., 2016).

Il paziente che va incontro ad evento cardiovascolare, infatti, è un paziente fragile che ne risente non solo a livello circolatorio, ma sistemico, con incremento della disabilità e riduzione della qualità di vita. Per questo motivo l'impatto di queste patologie si ripercuote a livello individuale, ma anche sociale ed economico.

In Europa e negli Stati Uniti l'incidenza delle malattie cardiovascolari è in aumento soprattutto nella popolazione a basso reddito. Al contrario le persone a reddito più elevato più frequentemente adottano stili di vita più salutari, prevenendo l'instaurarsi del processo patologico. In generale esistono gradienti di morbilità e mortalità che sono giustificati da un lato dalla differente azione dei fattori di rischio nella popolazione in esame, dall'altro da una diversa predisposizione genetica. I Paesi in via di sviluppo vedono un aumento drammatico della prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari, probabilmente a causa del fatto che in queste aree si stia adottando uno stile di vita sempre più ispirato a quello dei Paesi occidentali, senza tuttavia attuare una prevenzione adeguata a tal proposito (Rugarli C. 2015).

Nel corso della trattazione si sottolineerà il fatto che i fattori di rischio, in gran parte modificabili ed ambientali, siano estremamente incisivi nella patogenesi di queste condizioni. Per questo motivo, insieme all'aumento delle possibilità terapeutiche della malattia conclamata, che risulta un passo fondamentale per la gestione dei malati, la prevenzione attuata agendo sui fattori di rischio e sullo stile di vita si dimostra ugualmente importante.

### **3.1.2. Fisiopatologia dell'aterosclerosi**

Aterosclerosi è un termine che deriva dal greco ed è formato dall'unione delle parole "sclerosis", che significa sclerosi o ispessimento della tonaca intima delle arterie, ed "athere" che indica l'accumulo di lipidi. È una patologia sistemica infiammatoria cronica che interessa le arterie di grande e medio calibro colpendo preferenzialmente alcune parti del circolo e manifestandosi di conseguenza in modo diverso. Anche all'interno dello stesso distretto arterioso, le lesioni causate dall'aterosclerosi tendono a colpire preferenzialmente porzioni ben precise e predisposte. Nel circolo coronarico, per esempio, il segmento più facilmente colpito e, che spesso va incontro ad occlusione, è la porzione prossimale della coronaria sinistra discendente anteriore. A livello renale è la parte prossimale dell'arteria renale; a livello di circolo cerebrale la biforcazione carotidea. Le lesioni aterosclerotiche, tendono, infatti, ad avere sede preferenziale in corrispondenza di punti di ramificazione del circolo arterioso, dove il flusso ematico risulta turbolento.

Il danno vascolare causato dall'aterosclerosi può estrinsecarsi più comunemente come stenosi flusso-limitanti o stenosi occlusive sostenute da lesioni dette placche, ma anche ectasie ed aneurismi come spesso accade nel contesto dell'aorta.

L'aterogenesi, ovvero la genesi delle lesioni aterosclerotiche, è un processo che dura molto tempo, un lungo periodo in cui i fattori di rischio possono agire sovvertendo la normale istologia della parete vascolare fino a provocare un vero e proprio danno. Nonostante ciò, il processo aterogenico è discontinuo e si possono alternare momenti "silenti" a momenti di evolutività, fino anche a scatenare un evento cardiovascolare propriamente detto. Le sue espressioni cliniche, pertanto, possono essere croniche, frutto di una lenta degenerazione, oppure acute, come ad

esempio una sindrome coronarica acuta o un evento cerebrovascolare come prima manifestazione.

Fisiologicamente l'endotelio ha proprietà ben precise ed agisce in senso vasodilatatore, antitrombotico e antiproliferativo. A seguito dell'instaurarsi di stimoli aterogeni si ha alterazione della funzione delle cellule endoteliali, caratterizzata da sbilanciamento in senso vasocostrittore, protrombotico, proliferativo ed infiammatorio (Libby et al., 2019).

### **Formazione delle strie lipidiche**

La lesione iniziale dell'aterosclerosi è caratterizzata dalle strie lipidiche o fatty streaks. Queste derivano dall'accumulo precoce di lipoproteine a bassa densità (LDL) a livello della tonaca intima dei vasi arteriosi. Le LDL sono delle molecole che hanno la funzione di trasportare lipidi come colesterolo e trigliceridi, lo fanno in associazione a proteine e fosfolipidi che migliorano la solubilità dei lipidi nel plasma. Le LDL sono, tra le tipologie di lipoproteine, quelle che si occupano maggiormente del trasporto del colesterolo di cui sono ricche. Il loro accumulo è guidato dal legame con alcuni costituenti della matrice extracellulare, come i proteoglicani. Questa interazione non è solo responsabile dell'ingresso delle LDL nella tonaca intima, ma anche e soprattutto del rallentamento della loro uscita dalla stessa. Il sequestro delle lipoproteine nella parete vascolare le allontana da determinati fattori antiossidanti che, fisiologicamente, agirebbero a livello plasmatico. In questo modo vengono favoriti processi ossidativi che generano idroperossidi, lisofosfolipidi, ossisteroli e prodotti aldeidici. Questi composti scatenano una risposta infiammatoria responsabile dei successivi stadi del processo patologico (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

### **Reclutamento dei leucociti**

A livello endoteliale vengono espressi recettori e molecole di adesione per i monociti e linfociti circolanti in risposta all'accumulo di colesterolo nell'intima, all'alterazione del flusso ematico, all'ossidazione delle lipoproteine (LDL), il tutto guidato dalla produzione ed azione delle citochine proinfiammatorie. Questo processo avviene selettivamente nella zona della lesione aterosclerotica in fase di evoluzione, a differenza di ciò che succede, ad esempio, durante un'infezione.

Le molecole di adesione che intervengono in questo meccanismo sono Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) e InterCellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) facenti parte della superfamiglia delle immunoglobuline, la P-selectina che è un recettore linfocitario della famiglia delle selectine. Intervengono anche molecole con proprietà chemotattiche, le chemochine come la Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) che dirigono la migrazione dei leucociti.

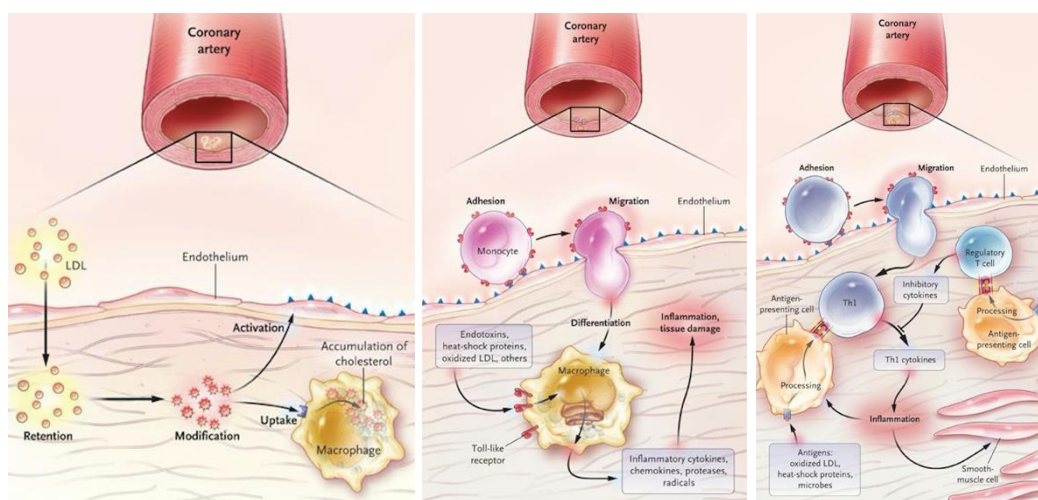
Il flusso laminare solitamente inibisce l'espressione di molecole di adesione con meccanismo diretto, ma anche indiretto stimolando la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali. L'ossido nitrico è il più potente fattore antiaterogeno di origine endoteliale. Esso, infatti, ha proprietà vasodilatatrici, antiossidanti, antiaggreganti piastriniche e antitrombotiche, oltre ad inibire l'espressione di molecole di adesione. La sua biodisponibilità è favorita da mediatori specifici come acetilcolina, bradichinina e da forza meccaniche come lo shear stress proprio del flusso laminare. È, contrariamente, ridotta dagli stimoli aterogeni. Le sedi preferenziali dove si sviluppano le lesioni aterosclerotiche sono caratterizzate solitamente da flusso turbolento e basso shear stress. Viene meno, quindi, in queste zone, l'inibizione attuata dal flusso laminare e, in definitiva, favorita l'adesione dei leucociti all'endotelio vascolare.

Le citochine proinfiammatorie come interleuchina 1 (IL-1) e il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inducono ed aumentano l'espressione di molecole di adesione. Inoltre i prodotti dell'ossidazione delle lipoproteine stimolano il rilascio di citochine ed in questo modo viene favorito ed amplificato il meccanismo di diapedesi (Damiani E., 2019; Rugarli C., 2015; Kasper et al., 2016).

### **Trasformazione in cellule schiumose**

Il leucocita protagonista in questo caso, però, non è il neutrofilo (come nel processo infiammatorio acuto), ma a passare nello spazio subendoteliale sono i monociti e linfociti circolanti. I monociti in particolare proliferano e si differenziano in macrofagi per azione di citochine e fattori di crescita. I macrofagi esplicano quindi le loro funzioni fisiologiche, tra le quali la principale è la fagocitosi. Nello spazio subendoteliale uno dei materiali fagocitabili sono proprio le lipoproteine ossidate. Normalmente nell'epatocita avviene un meccanismo fagocitico mediato dal recettore delle LDL che è saturabile e controllato dai livelli intracellulari di

colesterolo. Il macrofago non possiede tale recettore, ma uno chiamato scavenger, che non è selettivo per il materiale fagocitato e, per definizione, non è saturabile, in quanto questa cellula deve avere grande capacità fagocitica a prescindere dalla natura di ciò che viene internalizzato. Per questa ragione il macrofago si infarcisce di lipidi e si trasforma in cellula schiumosa o foam cell. L'accumulo di cellule schiumose viene definito ateroma (Damiani E., 2019; Rugarli C., 2015; Kasper et al., 2016).



**Figura 1.** Prime tappe dell'istogenesi della placca (Hansson, 2005).

### Formazione della placca fibro-adiposa

La cellula schiumosa produce citochine come IL-1 $\beta$  e fattori di crescita che agiscono sia per via autocrina e paracrina, stimolando la proliferazione e il differenziamento di altri macrofagi, sia sull'endotelio. Anche le piastrine hanno un ruolo in questa parte del processo: aderiscono all'endotelio attivato tramite le glicoproteine Ib e IIb/IIIa e secernono, insieme ai macrofagi, fattori di crescita. Piastrine, macrofagi e cellule endoteliali producono il fattore di crescita Platelet-Derived-Growth Factor (PDGF) che è la molecola che più di tutte agisce su un altro tipo cellulare, protagonista di questa fase: la cellula muscolare liscia. Queste cellule risiedono normalmente nella tonaca media della parete vascolare, si trovano in fase G<sub>0</sub> del ciclo cellulare finché non vengono attivate, a questo punto migrano a livello subendoteliale. Il Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) di produzione macrofagica, inoltre, induce la proliferazione delle cellule muscolari lisce e favorisce la produzione di collagene interstiziale da parte delle stesse. Le cellule

endoteliali e muscolari lisce producono anche IL-1 e IL-6 e altre citochine che fanno sì che venga amplificata la cascata infiammatoria locale.

A seguito di tutto ciò, la cellula muscolare liscia si attiva e va incontro ad un processo di differenziamento che porta alla trasformazione in un fenotipo anomalo: acquisisce capacità fagocitiche come i macrofagi e secrezioni tipiche dei fibroblasti. La cellula che deriva dalla trasformazione prende il nome di miofibroblasto, che fagocita LDL ossidate, secerne sostanza fondamentale e proteine del connettivo. Questa fase porta alla formazione della placca fibro-adiposa che comincia a protrudere nel lume arterioso (Damiani E., 2019; Rugarli C., 2015; Kasper et al., 2016).

### **Maturazione della placca fibro-adiposa**

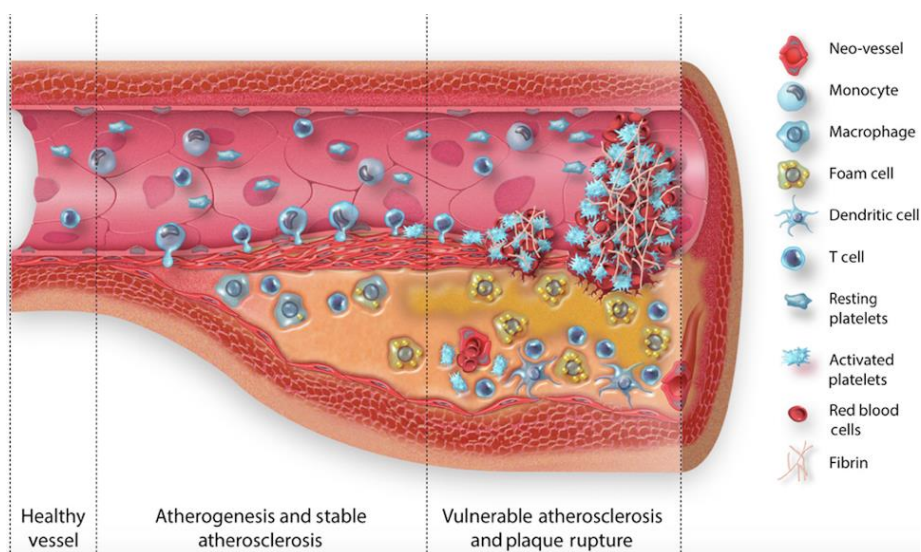
Successivamente le cellule schiumose all'interno della lesione subintimale muoiono per apoptosi a causa dell'accumulo non saturabile di LDL ossidate, rilasciando il loro contenuto di colesterolo che forma strutture cristalline. Questo processo porta alla formazione di un core necrotico centrale. I miofibroblasti a questo punto si localizzano nello spazio tra il core necrotico e il lume arterioso formando il cosiddetto cappuccio fibroso. Le cellule schiumose che non sono andate incontro ad apoptosi e i linfociti si accumulano ai lati del core necrotico formando quelle che prendono il nome di spalle della lesione. Queste tre zone distinte (core necrotico, cappuccio fibroso e spalle) definiscono la placca fibro-adiposa matura avanzata.

Con la crescita della placca aterosclerotica si ha anche stimolazione della neoangiogenesi guidata dai fattori di crescita PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF. I neovasi sono in connessione con i vasa vasorum dell'arteria e sono, come spesso accade nei meccanismi neoangiogenetici, fragili e propensi a sanguinare. L'apporto pratico che danno alla placca è da un lato l'aumento del traffico dei leucociti e dall'altro il rifornimento di nuovi foci emorragici intraplacca. In caso di rottura e conseguente emorragia focale, infatti, vengono stimulate la fibrosi e la produzione di trombina, con possibile evoluzione in senso trombotico. Il reperto di una placca caratterizzata da eventi emorragici focali avvenuti al suo interno è la presenza di emosiderina e fibrina. La trombina può inoltre attivare le cellule muscolari lisce ed endoteliali, queste emorragie dunque contribuiscono anche alla complicazione della placca.

Un altro processo a cui può essere suscettibile la placca aterosclerotica è la mineralizzazione. Infatti, evolvendo, all'interno della lesione si accumulano anche calcio e proteine che fisiologicamente intervengono nel processo di osteogenesi come osteocalcina, osteopontina e proteina morfogenica ossea (Damiani E., 2019; Rugarli C., 2015; Kasper et al., 2016).

### **Possibile evoluzione della placca aterosclerotica**

Non vi è certezza sull'evoluzione delle strie lipidiche in placca aterosclerotica matura. Una parte dei macrofagi che hanno eseguito la fagocitosi delle LDL possono, in un secondo momento, abbandonare la parete arteriosa. Se viene rotto l'equilibrio tra ingresso ed uscita di tali macrofagi facendo aumentare la quota intrapacca, si prosegue verso lo sviluppo della lesione. Un ulteriore meccanismo che potrebbe intervenire a questo punto è il trasporto inverso del colesterolo, eseguito dalle lipoproteine ad alta densità (high density lipoprotein, HDL). Le HDL asportano il colesterolo dai tessuti, in questo caso dalla parete vasale, e lo trasportano, previa esterificazione, al fegato direttamente o indirettamente. I livelli plasmatici di HDL hanno, quindi, molta rilevanza clinica, giocando un ruolo così importante nel metabolismo del colesterolo e quindi nel processo patologico aterosclerotico. Il trasporto inverso è dipendente dalla sintesi di particolari apoproteine, quali AI e AII. Gli estrogeni incrementano la produzione di apoproteina AI, che risulta perciò più significativa in donne in età fertile rispetto agli uomini. Le donne hanno quindi un fisiologico livello di HDL plasmatico maggiore rispetto agli uomini (Damiani E., 2019; Rugarli C., 2015; Kasper et al., 2016).



**Figura 2.** Schematica rappresentazione dell'evoluzione della placca aterosclerotica (Costopoulos et al., 2017).

### 3.1.3. Fattori di rischio non modificabili

L'eziologia delle patologie cardiovascolari si può definire come multifattoriale. Infatti, molti fattori di rischio concorrono allo sviluppo di malattia e possono essere suddivisi in modificabili e non modificabili. Tali fattori di rischio sono definiti indipendenti, vale a dire che il loro singolo contributo nel determinare il rischio di sviluppo di aterosclerosi deve sommarsi nel caso di associazione. Da questo ne deriva un aumento esponenziale di rischio nel paziente con sovrapposizione di più di uno di questi fattori (Damiani E. 2019).

I fattori di rischio non modificabili sono propri ed individuali, sono caratteristiche intrinseche del sesso, dell'età, dell'etnia, della predisposizione genetica. Come tali non possono essere controllati da modifiche dello stile di vita oppure da una terapia farmacologica.

#### *Età*

Il numero delle persone al di sopra dei 65 anni nel mondo è in continuo aumento e il contributo maggiore per le loro mortalità e morbilità è a carico delle patologie cardiovascolari.

Dal punto di vista molecolare, nel processo di ageing accadono delle modifiche intrinseche ed estrinseche rispetto all'apparato vascolare che, sommariamente,



portano all'aumento del rischio di sviluppo della malattia aterosclerotica. Il primo meccanismo che si instaura è un aumentato segnale delle vie dell'interleuchina 6 a livello del midollo osseo con spostamento della differenziazione delle cellule staminali verso il lato mieloide. Questo spostamento aumenta il rischio di mutazione di alcuni geni come TET2, che risulta in una espansione di cloni emopoietici senza chiaro significato di malignità, processo che prende il nome di CHIP (clonal haematopoiesis of indeterminate potential). I cloni mutati in TET2 mostrano aumento di produzione di IL-6 ed IL-1 $\beta$ , che possono entrambe contribuire ad accelerare l'aterosclerosi. Il secondo meccanismo, invece, interviene direttamente a livello vascolare: l'invecchiamento è associato a maggiori livelli di IL-6, probabilmente prodotti dalle cellule muscolari lisce, e, parallelamente, ad un'alterazione nella funzione mitocondriale a livello vasale. La disfunzione mitocondriale aumenta lo stress ossidativo, favorendo l'infiammazione e quindi stimolando ancora la produzione di IL-6. Inoltre, è aumentata anche la produzione di molecole chemotattiche che aiutano il reclutamento delle cellule mieloidi come i monociti nella parete vasale. Anche in questo modo si crea un loop che accelera il processo aterosclerotico (Tyrrell & Goldstein, 2021).

Inoltre la caratteristica peculiare della popolazione anziana, è quella delle comorbilità: con questo termine si intende la compresenza di più condizioni patologiche nello stesso soggetto. Solo una minoranza di anziani vede come unica malattia quella cardiovascolare, nel 50% dei casi circa si ha la compresenza di almeno un'altra patologia (Rugarli C. 2015). Le comorbilità affliggono in maniera significativa il quadro clinico del paziente. Le condizioni patologiche che si sovrappongono possono influenzarsi negativamente una con l'altra, andando a peggiorare sempre di più il quadro clinico generale e la qualità di vita. Un'altra considerazione andrebbe fatta anche in merito alla terapia, infatti, più farmaci somministrati significano necessità di un controllo ed un equilibrio molto complesso. Si possono, inoltre, avere più effetti collaterali e ci possono essere interazioni tra i principi attivi. Da tutto questo può derivare un inadeguato controllo delle singole patologie che possono, esse stesse, essere fattori di rischio cardiovascolari.

### ***Sesso***

Molti studi hanno evidenziato differenze significative del rischio cardiovascolare nei due sessi. A livello epidemiologico si nota un maggior rischio negli uomini rispetto alle donne nel periodo pre-menopausale. Nel periodo post-menopausale, invece, sembra che le donne mostrino un'accelerazione del rischio, tanto da superare, addirittura, gli uomini. Questa tendenza sembra derivare da una protezione cardiovascolare che le donne acquisiscono dai livelli ormonali, che poi viene persa dopo la menopausa. Chiaramente, i dati su cui si basa l'epidemiologia, possono essere falsati anche dalla diversa incidenza dei fattori di rischio modificabili nel contesto dello stile di vita e delle abitudini personali, come ad esempio il tabagismo. Le considerazioni fatte finora si riferiscono alla probabilità di evento clinico manifesto, come per esempio l'infarto acuto del miocardio. Recenti studi hanno permesso di analizzare anche il rischio preclinico nei due sessi. Si è concluso che gli uomini tendono a formare la placca aterosclerotica precocemente, con maggiori caratteristiche infiammatorie e di instabilità. Inoltre l'area gravata da aterosclerosi risulta maggiore negli uomini rispetto alle donne, che invece tendono a formare placche singolarmente più grandi (Man et al., 2020). Si è osservato anche che, nelle donne, il core necrotico della placca tende ad avere dimensioni minori (Jebari-Benslaiman et al., 2022). Tutte queste considerazioni convergono sul fatto che il sesso maschile è predisposto allo sviluppo di una lesione aterosclerotica più instabile e vulnerabile, che lo rende maggiormente suscettibile allo sviluppo di eventi cardiovascolari clinicamente manifesti.

### ***Etnia***

L'etnia è un variabile che al giorno d'oggi risulta importante per calcolare il rischio, anche se ancora troppo poco studiata per definire una regola. Questo perché, tra i cittadini Europei, ad esempio, molti sono di origine extra-continentale provenendo da paesi come India, Cina, Pakistan, Africa. Tra le diverse popolazioni risulta impossibile l'utilizzo di un singolo score di rischio efficace. È necessario, quindi, utilizzare un algoritmo multifattoriale. Uno dei più recenti e rilevanti al momento è il QRISK3, formulato nel Regno Unito: esso permette di normalizzare il rischio cardiovascolare con un fattore di correzione tipico di alcune etnie. Un esempio è la popolazione proveniente dall'Asia meridionale che presenta un rischio

cardiovascolare maggiore rispetto alle altre etnie: per la popolazione originaria dell'India e del Bangladesh il rischio va moltiplicato per 1,3; per la popolazione originaria del Pakistan addirittura per 1,7 (Visseren et al., 2021).

Le differenze etniche riscontrate nell'ambito del rischio cardiovascolare possono trovare spiegazione nella predisposizione genetica, in variabili ambientali come dieta ed abitudini, ma anche in una diversa suscettibilità ai fattori di rischio che possono causare aterosclerosi. Prendendo sempre ad esempio la popolazione dell'Asia meridionale, si è visto che essa è più predisposta allo sviluppo di diabete di tipo II, di dislipidemia, di eventi cardiovascolari coronarici e cerebrovascolari (Cainzos-Achirica et al., 2019).

### ***Genetica e familiarità***

Le malattie cardiovascolari hanno origine multifattoriale, come già detto in precedenza. Questo significa che è presente una sinergia tra il contributo genetico e quello ambientale. In alcuni studi condotti sono stati individuati effettivamente polimorfismi che potrebbero essere patogenici (Ripatti et al., 2010). Nonostante ciò, l'analisi genetica non è utilizzata nella pratica clinica per la valutazione del rischio, in quanto manca un consenso per il suo effettivo impiego (Visseren et al., 2021).

La familiarità è un fattore molto importante nel contesto anamnestico del paziente valutato per rischio cardiovascolare. Una storia familiare positiva per eventi o fattori di rischio potrebbe essere la manifestazione di un'alterazione genetica. Esiste una vera e propria definizione di familiarità precoce: presenza di malattie cardiovascolari nel padre prima dei 55 anni e/o nella madre prima dei 65 anni. La differenza tra padre e madre segue l'epidemiologia di tali patologie nei due sessi, traslata in avanti di 10 anni circa nelle donne rispetto agli uomini. Le componenti che definiscono la familiarità sono: suscettibilità maggiore ai fattori di rischio che è su base genetica; prevalenza incrementata degli stessi fattori di rischio che hanno anch'essi, in parte, base genetica; tendenza alla medesima esposizione, all'interno dello stesso nucleo familiare, a fattori di tipo ambientale come fumo attivo e passivo, dieta e abitudini (Rugarli C. 2015).

### **3.1.4. Fattori di rischio modificabili**

I fattori di rischio modificabili sono quelli che possono essere controllati mediante modifiche dello stile di vita, oppure tramite introduzione di una terapia farmacologica. Le evidenze hanno recentemente dimostrato che questi fattori di rischio sono responsabili della maggior parte delle manifestazioni della malattia aterosclerotica. Si è visto, inoltre, che il loro impatto è simile in gruppi di sesso diverso, di diverse regioni geografiche, di diverse etnie, a dimostrare che si tratti di fattori globali (Rugarli C. 2015).

#### ***Tabagismo e fumo passivo***

Il fumo di sigaretta è un fattore di rischio confermato, potente ed indipendente per lo sviluppo di malattia aterosclerotica. I fumatori, rispetto ai non fumatori, sembrano avere rischio cardiovascolare aumentato di circa 5 volte (Visseren et al., 2021). La relazione è lineare e anche un numero esiguo di sigarette al giorno sono responsabili di una duplicazione del rischio (Rugarli C. 2015). Al contrario, la cessazione dell'abitudine al fumo è uno degli interventi più rilevanti di modifica dello stile di vita che possa avere effettivo impatto sul rischio cardiovascolare, riducendo o rallentando la progressione di malattia.

I componenti del fumo possono, singolarmente o in associazione, causare un danno endoteliale che innesca il meccanismo patologico alla base dell'istogenesi della placca aterosclerotica (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

Il fumo causa uno sbilanciamento tra fattori protrombotici e antitrombotici. Viene favorito rilascio di endotelina-1, aumentano l'aggregazione e l'attivazione piastriniche, nei fumatori si ritrovano maggiori livelli di omocisteina e aumenta anche il fibrinogeno. Il monossido di carbonio (CO) aumenta la viscosità ematica causando ipossia. Tutte queste modificazioni concorrono allo sviluppo di una condizione protrombotica.

Le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce e i fibroblasti della parete vascolare, a seguito di esposizione a fumo, sono stimolati a produrre maggiori livelli di citochine pro-infiammatorie come IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1, probabilmente a seguito dell'attivazione della via di trasduzione del segnale mediata da NF-kB.

Nei fumatori è aumentata anche la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) come perossido di idrogeno ed anione superossido. Questi radicali liberi causano un danno cellulare e una disfunzione endoteliale. Si ha incremento delle produzioni di noradrenalina ed endotelina-1, che aumentano il tono vascolare. I ROS sono anche responsabili della perossidazione lipidica, in particolare delle LDL che hanno ruolo fondamentale nel processo aterosclerotico. Lo stress ossidativo, ostacola le funzioni dell'ossido nitrico come vasodilatatore, inibitore dell'aggregazione piastrinica, dell'espressione di molecole di adesione, della proliferazione delle cellule muscolari lisce, tutti fattori che supportano, invece, la formazione della lesione.

Il fumo intacca anche il metabolismo lipidico di base facendo incrementare i livelli di LDL e sopprimendo quelli di HDL. La nicotina stimola la secrezione di catecolamine, le quali favoriscono la lipolisi e la liberazione di acidi grassi liberi, e inoltre stimola la produzione di adipochine dal tessuto adiposo perivascolare. Alcuni studi hanno dimostrato che il numero di sigarette fumate al giorno ha maggiore impatto sul profilo lipidico rispetto alla durata in anni dell'abitudine voluttuaria. Il maggiore beneficio della sua cessazione, invece, sarebbe caratterizzato soprattutto da un incremento dei livelli di HDL (Siasos et al., 2014). Infine, alcuni studi hanno dimostrato che alte esposizione al fumo possono intervenire nella regolazione di alcuni specifici microRNA, per portare, in definitivo, alla maggiore espressione di molecole di adesione e favorire, quindi, la diapedesi dei leucociti e le fasi iniziali di istogenesi della placca (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

Benché non sia sempre considerato, anche il fumo passivo interviene nell'aumento del rischio aterosclerotico. Tutto ciò trova giustificazione in un'aumentata attività piastrinica, disfunzione endoteliale, maggiore stress ossidativo ed infiammatorio. Le evidenze dicono che essere esposti al fumo passivo aumenti comunque il rischio di infarto del miocardio acuto del 30% circa (Lechner et al., 2020).

### ***Iperensione arteriosa***

L'ipertensione arteriosa rappresenta il fattore di rischio principale in ambito cardiovascolare. La sua prevalenza a livello globale è da stimare intorno al 30% con un possibile ed aspettato aumento nei prossimi anni. Tale previsione è

giustificata da alcune osservazioni: la prevalenza della malattia ipertensiva aumenta con l'età e si sta assistendo ad un incremento della popolazione anziana; si ha anche aumento di alcuni fattori di rischio per l'ipertensione come l'obesità nei paesi industrializzati; in ultimo, l'aspettativa di vita dei pazienti ipertesi continua a migliorare (Rugarli C. 2015). Con il termine ipertensione arteriosa si intende un aumento costante dei livelli di pressione arteriosa sistemica al di sopra di 140 mmHg per quanto riguarda la sistolica e 90 mmHg per la diastolica. La **tabella 1** riporta la classificazione della pressione arteriosa secondo le linee guida ESH/ESC 2021.

**Tabella 1.** Classificazione della pressione arteriosa secondo le linee guida ESH/ESC 2021.

<b>Categoria pressione arteriosa</b>	<b>Pressione sistolica (mmHg)</b>	<b>Pressione diastolica (mmHg)</b>
Ottimale	<120	<80
Normale	120-129	80-84
Pre-ipertensione o normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione di grado I	140-159	90-99
Ipertensione di grado II	160-179	100-109
Ipertensione di grado III	≥180	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	<90

Come già detto in precedenza, lo shear stress, ovvero la forza d'attrito che il flusso sanguigno esercita a livello di parete vascolare, gioca un ruolo fondamentale nella funzione endoteliale. L'ipertensione arteriosa provoca una modifica a livello emodinamico, rendendo il flusso sanguigno turbolento e innescando una reazione da parte delle cellule endoteliali, che si traduce nell'innescamento del processo aterosclerotico. La prova dell'impatto dell'ipertensione sul danno vascolare è data dalla possibilità di sviluppo di placche aterosclerotiche a livello di by-pass aorto-coronarici, che sono costituiti da innesti di vena safena. L'aumento della pressione indurrebbe una modifica della parete venosa che tende ad acquisire caratteristiche arteriose fisiologiche e poi patologiche con lo sviluppo di aterosclerosi. Un altro elemento di prova è il fatto che l'aterosclerosi a livello dell'arteria polmonare non si verifichi se non a seguito di un aumento dei valori pressori in tale sede (Damiani E., 2019).

L'ipertensione può essere trattata mediante modifiche dello stile di vita, oppure, se necessario, attraverso una terapia farmacologica. Secondo le linee guida ESH/ESC 2021, il target pressorio necessario alla riduzione del rischio è diverso in base alle caratteristiche del paziente: per quanto riguarda la pressione sistolica, in tutti i pazienti trattati è raccomandato di raggiungere valori minori di 140 mmHg; per pazienti trattati tra i 18 e i 69 anni di età, il target sistolico è tra i 120 e i 130 mmHg; per i pazienti trattati al di sopra dei 70 anni di età, il target sistolico è di valori inferiori a 140 mmHg, spostandosi anche verso 130 mmHg se persiste buona tolleranza; il target diastolico per tutti i pazienti trattati è di valori minori di 80 mmHg.

### ***Diabete mellito ed insulino-resistenza***

Il diabete mellito è una patologia metabolica caratterizzata da elevati livelli plasmatici di glucosio secondari ad un deficit insulinico, oppure ad una mancata risposta all'ormone. È definito da livelli di glicemia a digiuno uguali o superiori a 126 mg/dl, oppure da una glicemia superiore ai 200 mg/dl in qualsiasi momento. Esiste anche una condizione di prediabete, ovvero un'alterazione della glicemia che, tuttavia, non rispetta i criteri di definizione per il diabete conclamato. In questo caso la glicemia a digiuno è compresa tra i 100 mg/dl e i 125 mg/dl, oppure la glicemia post-prandiale è compresa tra i 140 mg/dl e i 199 mg/dl. Sia il diabete che la condizione di prediabete predispongono ad un aumentato rischio cardiovascolare. Attualmente, nei paesi industrializzati, si sta assistendo ad una vera e propria epidemia di diabete mellito di tipo II, in accordo con la modifica dello stile di vita e con l'aumento continuo dell'obesità. La condizione diabetica è associata ad un'alterazione del profilo lipidico che è nota come dislipidemia diabetica. Infatti nei soggetti iperglicemici il colesterolo LDL non è drasticamente alterato dal punto di vista quantitativo, lo è invece qualitativamente: le LDL sono di dimensioni minori, hanno maggiore densità e acquisiscono carica negativa, tutte caratteristiche che conferiscono maggiore aterogenicità, in quanto rendono le lipoproteine più suscettibili all'ossidazione (Poznyak et al., 2020). Nei soggetti diabetici si osservano anche elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL (Rugarli C., 2015; Kasper et al., 2016).

Un processo che si instaura in condizione diabetica è la glicazione, ovvero la glicosilazione delle proteine per via non enzimatica. La glicazione avviene in più fasi ed impiega molto tempo per svilupparsi, i prodotti finali prendono il nome di AGEP (Advanced Glycosilation End Products). L'entità della reazione dipende dalla concentrazione dello zucchero e dalla durata di esposizione alla condizione di iperglicemia. Questi AGEP causano la formazione di legami crociati tra macromolecole, un esempio è il legame tra LDL e collagene che le rende, probabilmente, maggiormente aterogene. Altri tipi di legame causati dagli AGEP inibiscono la proteolisi, che ha come effetto l'ispessimento della membrana basale endoteliale. La glicazione può avere come bersaglio anche i recettori macrofagici ed influenzare la produzione di citochine pro-infiammatorie, le quali concorrono all'alterazione della funzione endoteliale. In ultimo, gli AGEP interferiscono con l'effetto vasodilatatore dell'ossido nitrico, aumentano i livelli di endotelina-1 che causa vasocostrizione, inibiscono il trasporto inverso del colesterolo (Poznyak et al., 2020; Damiani E., 2019).

L'iperglicemia, induce anche la sovra-espressione dei recettori scavenger dei macrofagi, che quindi inducono fortemente la trasformazione degli stessi in cellule schiumose.

Per quanto riguarda le fasi avanzate della lesione aterosclerotica, inoltre, l'iperglicemia sembra avere un ruolo. Infatti, il processo di glicazione avverrebbe anche negli eritrociti, che diventerebbero, quindi, più soggetti all'internalizzazione nelle cellule endoteliali con conseguente disfunzione. Questo favorisce l'instabilità della placca con incremento della probabilità di trombosi (Poznyak et al., 2020).

Un altro processo nel contesto diabetico è legato all'aumento, a causa dell'iperglicemia, della trasformazione di sorbitolo in fruttosio e della performance del ciclo dei pentoso fosfati, le quali aumentano i livelli intracellulari di NADH e NADPH rispettivamente. Tutto ciò causa un disequilibrio nel rapporto intracellulare tra specie ridotte ed ossidate con consumo delle riserve di glutazione ridotto e aumento dello stress ossidativo nella cellula del paziente diabetico.

Anche l'insulina partecipa al danno, nel caso del diabete di tipo I a partire dalle fasi precoci per un patogenico deficit dell'ormone, nel diabete di tipo II a causa dell'instaurarsi dell'insulino-resistenza. L'insulina, infatti, regola la lipogenesi e la



lipolisi a livello di tessuto adiposo: stimola l'espressione in membrana del trasportatore GLUT-4 che permette l'ingresso di glucosio e la sua conseguente conversione in glicerolo-3-fosfato; attiva la lipoproteinlipasi endoteliale che idrolizza i trigliceridi trasportati dalle LDL e quindi permette alle cellule adipose di assumere acidi grassi; inibisce la lipasi adipolitica a livello adiposo. In conclusione gli acidi grassi possono essere esterificati con il glicerolo a formare i trigliceridi e immagazzinati a livello dell'adipocita. La mancanza di insulina induce gli effetti contrari con aumento della liberazione, soprattutto di trigliceridi, in accordo con il loro caratteristico aumento nel paziente diabetico.

La condizione di insulino-resistenza, propria del diabete mellito di tipo II, è definita dalla ridotta abilità dell'insulina di promuovere l'ingresso del glucosio nei tessuti come muscolo scheletrico, tessuto adiposo, cuore e di trattenerne il rilascio da parte del fegato. Essa causa un aumentato stress ossidativo cellulare a seguito della stimolazione dell'ingresso e dell'ossidazione degli acidi grassi e contrasta tutte le azioni protettive che, come detto in precedenza, sono svolte dall'insulina (Shah & Brownlee, 2016; Kaur et al., 2018).

Secondo le linee guida ESH/ESC 2021 i target glicemici in pazienti diabetici per ridurre il rischio cardiovascolare sono i seguenti: per la maggior parte dei pazienti adulti con diabete di tipo I o di tipo II, il target glicemico è inferiore a 53 mmol/mol di emoglobina glicata; in pazienti con recente diagnosi di diabete mellito di tipo II o in stadio precoce, che non siano fragili o affetti da malattia aterosclerotica, il target di emoglobina glicata è inferiore o uguale a 48 mmol/mol; in pazienti con malattia diabetica di lunga durata, anziani o fragili, il target glicemico deve essere meno stringente rispetto ai precedenti gruppi.

### ***Dislipidemia***

Le Dislipidemie sono un gruppo di alterazioni del profilo lipidico che si manifestano con aumento o riduzione della concentrazione plasmatica delle lipoproteine e/o con un loro difetto qualitativo. L'iperlipemia è uno dei fattori di rischio per l'aterosclerosi meglio definiti e documentati. In realtà, parlare di fattore di rischio appare riduttivo in questo caso, in quanto elevati livelli di colesterolo, in particolare della quota LDL, sono un vero e proprio stimolo aterogeno (Rugarli C., 2015; Kasper et al., 2016). Le Dislipidemie possono essere familiari ed ereditarie,

caratterizzate da mutazioni genetiche per esempio per il recettore delle LDL. Queste malattie esordiscono precocemente con comparsa di placche aterosclerotiche. Possono essere anche secondarie come in casi di feocromocitoma per ipersecrezione di catecolammine, sindrome di Cushing per eccesso di glucocorticoidi, ipotiroidismo in quanto gli ormoni tiroidei stimolano l'espressione dei recettori epatici delle LDL. Anche alcuni fattori nutrizionali possono giocare un ruolo importante come, ad esempio, l'assunzione di acidi grassi insaturi a lunga catena, che, oltre ad avere effetti pro-infiammatori, aumentano i livelli di LDL e di Lp(a), mentre riducono quelli di HDL.

Il profilo lipidico laboratoristico comprende i valori plasmatici di colesterolo totale, di trigliceridi e quelli di colesterolo associato alle HDL (lipoproteine ad alta densità o High Density Lipoproteins). I valori di colesterolo associato alle LDL (lipoproteine a bassa densità o Low Density Lipoproteins), invece, sono solitamente calcolati con la formula di Friedewald:

$$LDL = \text{Colesterolo totale} - HDL - (0,2 \times \text{trigliceridi}) \text{ mg/dL}$$

La formula in questione può essere utilizzata solo se il valore dei trigliceridi è inferiore a 400 mg/dL. Risulta, invece, imprecisa in caso di valori di colesterolo LDL inferiori a 50 mg/dL (Visseren et al., 2021).

Come detto in precedenza le LDL sono le lipoproteine maggiormente ricche in colesterolo e, quindi, le più pericolose nel processo aterosclerotico. Le HDL, invece, sono responsabili del trasporto inverso del colesterolo verso il fegato, un meccanismo, al contrario, protettivo per l'aterosclerosi. Intuitivamente, un incremento dei valori sierici di LDL, induce lo sviluppo di un gradiente tra il circolo sanguigno e la parete vasale, che favorisce la transitosi delle lipoproteine. Nel caso in cui le LDL siano ossidate solo nella parte lipidica, esse prendono il nome di minimally modified LDL. Se anche la parte proteica è ossidata, invece, si chiamano oxidized-LDL (ox-LDL), le vere responsabili della patogenesi. Le ox-LDL stimolano l'attivazione endoteliale di un recettore, LOX-1, che induce l'espressione di molecole di adesione, e di alcune isoforme di connessina che favoriscono l'adesività dei monociti all'endotelio (Damiani E., 2019).

I livelli circolanti di LDL correlano con il rischio cardiovascolare, quindi, ridurre il valore di colesterolo è un obiettivo importante per ridurre la probabilità che si instauri il processo aterosclerotico e che sopraggiunga un evento. Secondo le linee guida ESC/EAS 2019, i target di colesterolo LDL sono i seguenti: per pazienti a basso rischio inferiori a 116 mg/dL; per il rischio moderato inferiori a 100 mg/dL; per pazienti ad alto rischio si raccomanda una riduzione dei livelli di LDL del 50% e un target inferiore ai 70 mg/dL; per pazienti in prevenzione primaria a rischio molto elevato, oppure con ipercolesterolemia familiare, oppure in prevenzione secondaria a rischio molto alto è raccomandata una riduzione dei livelli di LDL del 50% e un target inferiore ai 55 mg/dL; per pazienti con malattia aterosclerotica conclamata che abbiano avuto un secondo evento entro i primi due anni è raccomandato un target inferiore ai 40 mg/dL (Mach et al., 2020).

Per quanto riguarda i livelli di trigliceridi non esistono obiettivi terapeutici, anche se c'è evidenza di aumentato rischio in caso di valori superiori a 150 mg/dL.

Anche per il colesterolo HDL non ci sono evidenze di target terapeutici derivanti da trial clinici, anche se bassi livelli sono associati ad aumentato rischio di malattia cardiovascolare. In questo caso le precauzioni più importanti da prendere riguardano il controllo degli altri fattori di rischio che, sinergicamente, potrebbero portare a miglioramento anche del profilo di colesterolo HDL (Visseren et al., 2021).

Una molecola in particolare che merita attenzione è la Lipoproteina(a). Le evidenze hanno dimostrato una correlazione tra i suoi livelli plasmatici eccessivi e il rischio cardiovascolare: in particolare si è visto che il rischio di sviluppo di infarto del miocardio e di arteropatia periferica sono aumentati di 2 o 3 volte. La Lipoproteina(a) è una lipoproteina prodotta dal fegato che presenta molta variazione interpersonale dei suoi livelli plasmatici, i quali sono influenzati dall'età, sesso, stile di vita, alcune condizioni mediche come malattie renali, epatiche, Ipotiroidismo, infiammazione acuta, Artrite Reumatoide. L'aumento del rischio trova giustificazione nella struttura della molecola: è formata da una particella a bassa densità LDL-like, a sua volta composta da una glicoproteina plasminogeno-like (Apolipoproteina a), legata covalentemente ad Apolipoproteina(b). Nonostante sembri che la Lipoproteina(a) trasporti minori quantità di colesterolo aterogenico

rispetto alle LDL, si è visto che il suo accumulo nella parete vascolare è facilitato. Inoltre essa rappresenta il principale trasportatore di fosfolipidi ossidati che hanno ruolo pro-infiammatorio e aterogeno. Diversi studi hanno dimostrato, in aggiunta, che, grazie alla sua porzione simile al plasminogeno, la Lipoproteina(a) inibisce la fibrinolisi per inibizione competitiva, promuovendo, in definitiva, una condizione protrombotica. Ad ogni modo, non è ancora stato definito un metodo di misurazione della lipoproteina in questione che sia standardizzato e non è ancora stato deciso un cut-off per predire un rischio cardiovascolare maggiore. Livelli più elevati (maggiori o uguali a 30 mg/dL e soprattutto maggiori a 50 mg/dL), all'interno dell'ampio range di valori nella popolazione, sono associati, comunque, ad un rischio più elevato (Kamstrup, 2021; Ruscica et al., 2021). La misurazione della Lipoproteina(a), benché non sia ancora di routine nella pratica clinica, andrebbe considerata almeno una volta nella vita, soprattutto in pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolari, al fine di cercare gli individui con livelli superiori a 180 mg/dL ed eventualmente pensare di impostare una terapia (Ruscica et al., 2021).

### ***Obesità***

Sovrappeso ed obesità stanno crescendo nei paesi industrializzati in questi anni e sono responsabili di una vera e propria crisi sanitaria: si è stimato che, in termini di mortalità e disabilità causate dall'obesità, dal 1990 al 2017 i dati siano raddoppiati (Hariharan et al., 2022).

Il meccanismo fisiopatologico con cui la dieta interverrebbe nello sviluppo di obesità, diabete mellito, patologie cardiovascolari, ancora non è totalmente compreso. La dieta ha un ruolo fondamentale nella formazione del microbiota intestinale che, tramite la produzione di vitamine, amminoacidi essenziali, metaboliti e nutrienti per gli enterociti, mantiene la salute e l'omeostasi distrettuale e sistemica. Sembra che una dieta inadeguata vada a spostare l'equilibrio della flora batterica invertendo il rapporto tra Gram-negativi e Gram-positivi. Il lipopolisaccaride dei Gram-negativi, ha attività pro-infiammatoria. Il tessuto adiposo produce, inoltre, citochine ed adipochine pro-infiammatorie che concorrono al mantenimento di una condizione di infiammazione cronica sistemica. L'assunzione esagerata di acidi grassi saturi causa infiltrazione dei macrofagi ed attivazione di linfociti T citotossici che perpetuano il danno.

Oltre a questo, l'aumento della massa corporea, porta ad un'aumentata richiesta metabolica, necessità di maggiori flussi sanguigni e un lavoro più intenso da parte di tutto il sistema cardiovascolare. A questo punto interviene un processo maladattativo che, a causa dello stress eccessivo, porta ad una disfunzione d'organo a livello cardiaco e vascolare. In ultimo, l'obesità si associa a numerosi altri fattori di rischio cardiovascolari, di cui è una promotrice importante (Elagizi et al., 2020; Hariharan et al., 2022).

Nella pratica clinica, per classificare i pazienti in base al loro peso corporeo, viene utilizzato il Body Mass Index (BMI) che è ricavato dal rapporto tra peso (in Kg) e il quadrato dell'altezza (in m<sup>2</sup>). In base ai valori di BMI vengono definite delle classi riportate nella **Tabella 2**.

**Tabella 2.** classificazione in base ai valori di BMI.

<b>Classe</b>	<b>BMI</b>
Sottopeso	< 18.5
Normopeso	18,5 – 24,9
Pre-obesità	25,0 – 29,9
Obesità di grado I	30,0 – 34,9
Obesità di grado II	35,0 - 39,9
Obesità di grado III	≥ 40

Il tessuto adiposo è un organo dinamico, distribuito in tutto il corpo, che ha un potere illimitato di crescere se stimolato. I mammiferi ne presentano due tipologie: tessuto adiposo bianco, che rappresenta la quota maggiore ed è il deposito dell'eccesso calorico in forma di trigliceridi, si localizza a livello viscerale e sottocutaneo; tessuto adiposo bruno che rappresenta la quota minore e la sua localizzazione è per lo più cervicale, sopraclaveare, paraspinale, nel mediastino, la sua funzione è di proteggere l'organismo dall'ipotermia e dissipa energia sotto forma di calore. L'obesità causa la perdita, a livello del tessuto adiposo bianco, di linfociti T regolatori, che non possono più contrastare la risposta infiammatoria mediata da linfociti T citotossici e macrofagi. Nel tessuto adiposo bruno viene sfavorita l'espressione dei geni termogenici, si ha infiltrato infiammatorio e si promuove la trasformazione nel fenotipo bianco. Mentre in condizioni fisiologiche vengono favorite molecole come adiponectina che sono vasodilatatrici e benigne, in condizioni di obesità l'infiammazione del tessuto bianco e lo switch del tessuto

bruno favoriscono invece la secrezione di angiotensina II e leptina che sono vasocostrittrici (Koenen et al., 2021). Da ciò ne consegue che il grasso che si trova in depositi viscerali, sembra essere più pericoloso nel determinare il rischio cardiovascolare rispetto a quello sottocutaneo periferico (Visseren et al., 2021).

A tal proposito, in pratica clinica, è utilizzata la misurazione della circonferenza addominale da associare al dato del BMI. I target per la circonferenza addominale sono: mantenere valori inferiori o uguali a 94 cm nella popolazione di sesso maschile, inferiori o uguali a 80 cm nella popolazione di sesso femminile.

### ***Sindrome Metabolica***

La Sindrome Metabolica è un'aggregazione di fattori di rischio cardiovascolari che tendono ad associarsi nello stesso soggetto e sono obesità addominale, elevata glicemia a digiuno, ipertensione arteriosa, bassi livelli ematici di colesterolo HDL ed aumentati di trigliceridi. L'identificazione clinica della Sindrome Metabolica richiede la coesistenza di almeno tre dei criteri descritti nella **Tabella 3** (Alberti et al., 2009). Va precisato che, per quanto riguarda la circonferenza vita come misura dell'obesità centrale, i cut-off sono diversi in base all'etnia. Quelli riportati nella **Tabella 3** fanno riferimento ai criteri per la popolazione caucasica (S. Zambon et al., 2021).

**Tabella 3.** Criteri diagnostici per l'individuazione della Sindrome Metabolica (Alberti et al., 2009).

<b>Parametro</b>	<b>Cut-off</b>
Circonferenza vita	Uomo $\geq$ 94 cm Donna $\geq$ 80 cm
Trigliceridi elevati o terapia ipolipemizzante	$\geq$ 150 mg/dL
Bassi livelli di colesterolo HDL	Uomo $<$ 40 mg/dL Donna $<$ 50 mg/dL
Ipertensione arteriosa o terapia antipertensiva	Sistolica $\geq$ 130 mmHg e/o Diastolica $\geq$ 85 mmHg
Glicemia a digiuno o terapia ipoglicemizzante	$\geq$ 100 mg/dL

Le evidenze hanno dimostrato che la prevalenza della Sindrome Metabolica aumenta con l'aumentare dell'età in entrambi i sessi indistintamente. La prevalenza nella popolazione di età superiore a 60-65 anni in Italia, infatti, sembra essere

maggiore tra le donne e vicina al 50%. La caratteristica che definisce la Sindrome Metabolica più riscontrata in Italia è l'ipertensione arteriosa (prevalenza tra 90% e 99% nei diversi studi) seguita dall'aumentata circonferenza vita (Manzato E. et al., 2012). Intuitivamente, trattandosi di un'aggregazione di diversi fattori di rischio cardiovascolari, i meccanismi tramite i quali la Sindrome Metabolica agisce sono gli stessi dei fattori precedentemente descritti. Essendo un'associazione e parlando di fattori di rischio indipendenti, come già precisato, la Sindrome Metabolica avrà un peso molto importante nella definizione del rischio cardiovascolare.

### ***Sedentarietà***

L'inattività fisica risulta dannosa dal punto di vista cardiovascolare perché tende ad associarsi ad altri fattori di rischio come per esempio diabete, obesità, dislipidemia, ipertensione arteriosa. Alcuni studi, inoltre, hanno riscontrato che la vita sedentaria è associata ad aumentate mortalità e morbilità (Lechner et al., 2020; Lanier et al., 2016).

Al contrario l'attività fisica ha un ruolo direttamente protettivo nei confronti del sistema cardiovascolare e del metabolismo. In primo luogo un aumento della velocità di scorrimento del flusso sanguigno stimola la produzione di molecole come l'ossido nitrico che è vasodilatatore ed agisce in senso antiaterogeno (Rugarli C., 2015). L'attività fisica agisce anche a livello del tessuto adiposo promuovendo una condizione anti-infiammatoria e quindi anche antiaterogena. Inoltre sembra che possa indurre la trasformazione del tessuto adiposo bianco in tessuto adiposo bruno, con aumento del metabolismo basale e del dispendio energetico totale.

Durante l'attività di tipo aerobico, infatti, vengono consumati come maggior substrato gli acidi grassi, risultando complessivamente in una riduzione dei livelli lipidici circolanti. Inoltre avviene una modifica del rapporto LDL/HDL con riduzione sia del colesterolo totale che della quota LDL. Per quanto riguarda il diabete l'attività aerobica esercita un ruolo sia in prevenzione primaria che secondaria: contrasta l'insorgenza di diabete mellito di tipo II ostacolando l'obesità, la quale ha un'importanza fondamentale nell'insorgenza dell'insulino-resistenza; per la prevenzione secondaria, si ha abbassamento della glicemia, in quanto viene favorito il consumo di glucosio a livello muscolare. Nel caso dell'ipertensione il meccanismo è duplice: l'attività fisica aerobica causa un aumento della gittata

cardiaca che porta ad un rimodellamento vascolare con ingrandimento del diametro arteriolare; sempre grazie all'aumento dell'output cardiaco si ha un adattamento dei barocettori, che si abituano a reagire per range pressori minori, attivando il sistema parasimpatico prima rispetto ad una persona sedentaria e mantenendo, quindi, livelli pressori stabilmente più bassi anche a riposo (Damiani E., 2019). Si è visto che praticare 150 minuti settimanali di attività fisica moderata/vigorosa riduce il rischio di coronaropatia del 15% ed aumenta l'aspettativa di vita di circa 4,5 anni. Anche 15 minuti al giorno di esercizio moderato sarebbero sufficienti per ridurre la mortalità per tutte le cause (Lechner et al., 2020; Lanier et al., 2016).

### ***Fattori psicosociali***

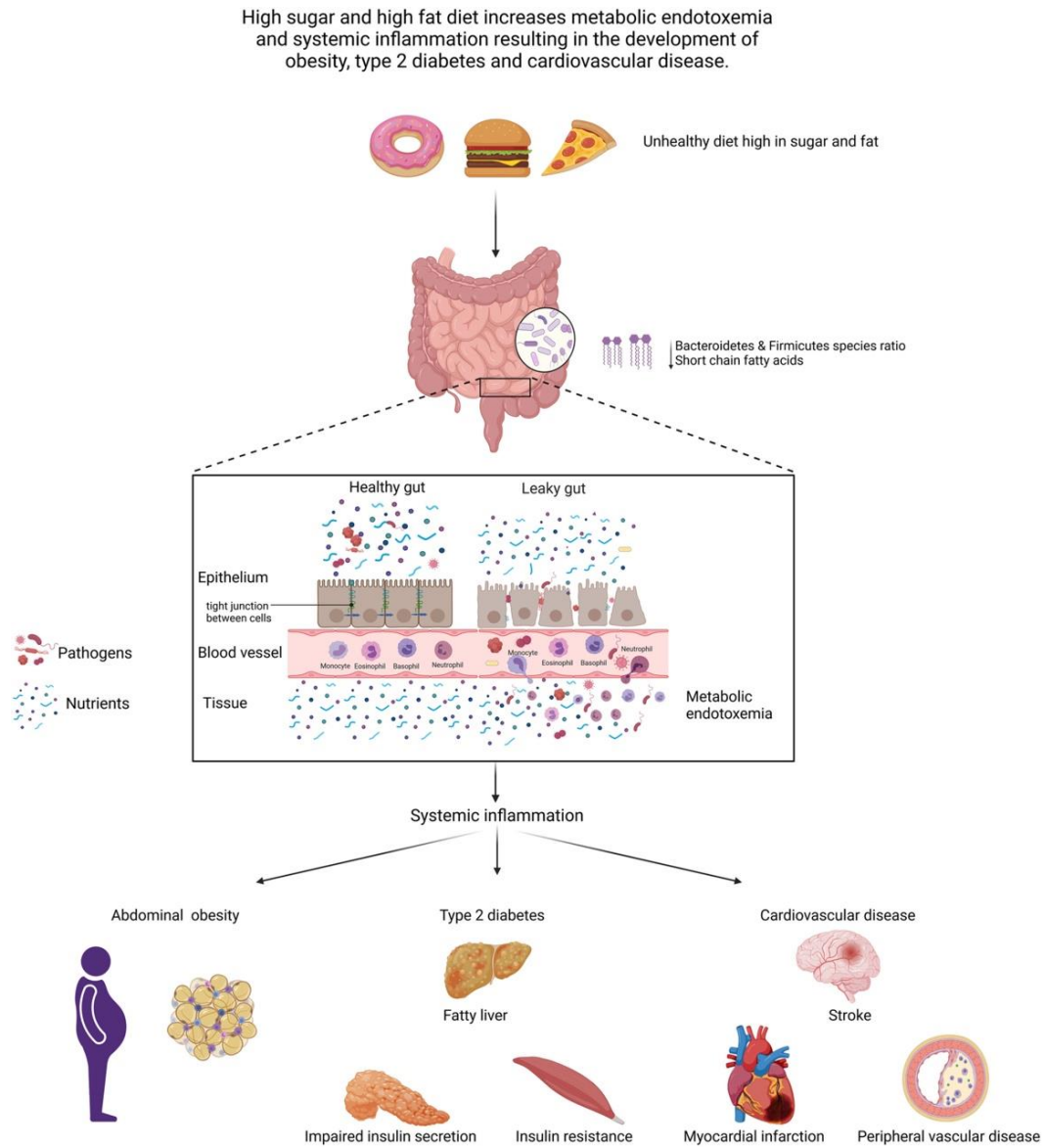
Lo stress psichico è riconosciuto come trigger e come fattore di rischio cardiovascolare. L'elevazione cronica dell'ormone che principalmente si attiva in caso di stress, il cortisolo, porta a meccanismi di adattamento che predispongono ad una condizione pro-infiammatoria e proaterogena. Non solo vengono favoriti l'insulino-resistenza e l'accumulo lipidico, ma sembra che si abbia aumento dell'instabilità della placca aterosclerotica, dove presente, con cappuccio fibroso più sottile e core lipidico più voluminoso, con conseguente maggiore probabilità di evento (Lechner et al., 2020).

### ***Dieta e microbiota***

La dieta è un fattore molto importante che influenza la salute di una persona, soprattutto perché interferisce con numerosi fattori di rischio che sono stati precedentemente presentati. Il corpo umano è un sistema complesso e quindi, nonostante ci sia accordo su quale sia la definizione di dieta salutare, ogni persona può reagire in modo diverso allo stesso regime alimentare, in base al proprio fenotipo metabolico (Elagizi et al., 2020). È stato dimostrato che la dieta con deprivazione di carboidrati, chiamata anche dieta chetogenica, sia efficace, soprattutto nel fenotipo insulino-resistente, nel ridurre l'infiammazione sistemica e alcuni marcatori di patologie cardiovascolari. Questo grazie ad un particolare chetone, il  $\beta$ -idrossi-butirrato, prodotto del metabolismo indotto dalla dieta chetogenica, che agisce come molecola segnale bloccando od inibendo alcuni meccanismi infiammatori (Lechner et al., 2020).



La dieta ha un ruolo essenziale nello sviluppo del microbiota intestinale. Fisiologicamente il microbiota è costituito da batteri Gram-positivi come i Firmicutes e Gram-negativi come i Bacteroidetes. La flora batterica partecipa attivamente alla salute intestinale e sistemica, una sua alterazione può comportare ripercussioni nell'omeostasi. Si è visto che la condizione di obesità, per esempio, è associata ad un rapporto alterato tra Gram-positivi e Gram-negativi rispetto alla normale fisiologia. In una situazione di disbiosi si ha aumentata permeabilità intestinale con riduzione dell'espressione delle giunzioni intercellulari e incremento della traslocazione batterica. In questo modo il lipopolisaccaride dei Gram-negativi può indurre un'inflammatione sistemica. Inoltre, un aumentato metabolismo della colina e della fosfatidilcolina, che si instaura in caso di flora batterica alterata, produrrebbe molecole dalle proprietà aterogene (Jebari-Benslaiman et al., 2022; Hariharan et al., 2022).



**Figura 3.** Come la dieta può influenzare il microbiota, l'infiammazione sistemica e lo sviluppo di obesità, diabete, patologie cardiovascolari (Hariharan et al., 2022).

### **3.1.5. Valutazione del danno vascolare**

#### ***Danno vascolare subclinico***

Nell' valutazione del paziente dal punto di vista del rischio cardiovascolare, oltre ai fattori modificabili e non, precedentemente presi in esame, è importante anche la valutazione del danno d'organo. Quest'ultimo può essere conclamato e manifestarsi nel contesto di una malattia cardiovascolare, oppure può essere subclinico ed asintomatico indicativo di processo aterosclerotico precoce.

#### **Stiffness arteriosa**

La stiffness arteriosa è spesso associata ad aterosclerosi, anche se non identificano la medesima condizione. La stiffness arteriosa è l'irrigidimento del vaso arterioso che si ha per progressiva perdita della componente elastica e, parallelamente, compensatoria deposizione di elementi come il collagene. Questo processo è il medesimo che si verifica con l'invecchiamento e con l'esposizione della parete vascolare all'ipertensione arteriosa.

Innanzitutto, una delle possibili cause dell'irrigidimento parietale, è la disfunzione endoteliale. Quest'ultima comporta una minore biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), il quale ha effetto vasodilatatore. Il minore apporto dell'ossido nitrico causa un mancato rilasciamento del vaso, aumenta le resistenze periferiche e quindi la pressione arteriosa. La disfunzione endoteliale è pertanto legata ad un aumento della pressione arteriosa, fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari e, inoltre, partecipa al processo che favorisce la stiffness (McEniery et al., 2006; Wallace et al., 2007).

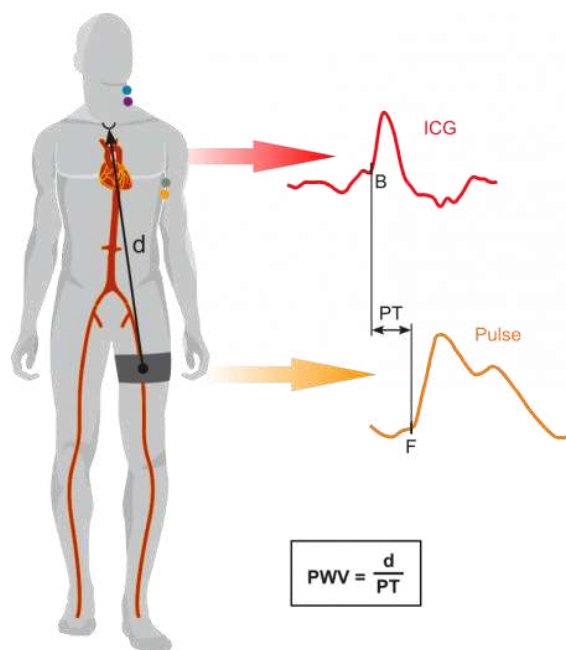
Da un punto di vista strutturale le fibre di elastina sono il principale componente della parete elastica delle grandi arterie. L'elastina è deposta a livello vascolare solo durante la vita fetale e l'infanzia, si stima che abbia un'emivita di 40-50 anni e quindi che, raggiunta l'età di 60 anni circa, vada progressivamente a ridursi (Segers et al., 2020). Il contributo elastico dei grandi vasi è necessario al fine di trasformare la pressione intermittente, che deriva dalla gittata sistolica, in pressione continua anche durante il tempo diastolico. Per fare questo le arterie di grande calibro, all'arrivo dell'onda sistolica generata dalla contrazione del ventricolo sinistro, si retraggono in modo elastico e la trasmettono a loro volta lungo l'apparato vascolare

(Salvi, 2012). L'onda pressoria, perciò, è composta da due onde diverse, quella principale derivante dalla gittata sistolica e quella secondaria che origina dalla retrazione elastica dei grandi vasi. Con il processo di invecchiamento, il vaso perde la sua componente elastica e perde forza nella propagazione dell'onda secondaria. Ne deriva una progressiva riduzione della pressione diastolica con l'età, correlata proprio a questo processo. La stiffness arteriosa, oltre ad essere responsabile dell'abbassamento della pressione diastolica, fa sì che l'onda secondaria sia trasmessa più velocemente, andando anche a sovrapporsi e sommarsi all'onda principale. Da ciò ne deriva, invece, un progressivo aumento della pressione sistolica con l'età, correlato all'evoluzione dell'irrigidimento del vaso. Inoltre, la minor latenza tra le due onde ha due importanti ripercussioni: il cuore si trova a contrastare delle resistenze maggiori in fase sistolica e quindi può andare in sofferenza; si ha una peggiore perfusione coronarica, avvenendo essa in fase diastolica. La maggiore velocità di conduzione dell'onda pressoria che avviene per responsabilità della stiffness arteriosa, può essere intercettata con un parametro, la Pulse-Wave Velocity (PWV). Essa rappresenta un indicatore prognostico indipendente di rischio cardiovascolare (Ben-Shlomo et al., 2014).

La PWV è, quindi, inversamente proporzionale alle proprietà elastiche del vaso e, al contrario, direttamente proporzionale alla sua rigidità. Per misurare la PWV di un segmento arterioso è necessario conoscere la lunghezza di quel segmento e calcolare il tempo che l'onda pressoria impiega per la sua propagazione. Il metodo gold standard per questo calcolo è la misura della PWV carotido-femorale, ovvero la velocità della trasmissione dell'onda tra il distretto carotideo e quello femorale (O'Rourke & Franklin, 2006).

Ottenere questa misurazione è molto semplice mediante un metodo riproducibile e non invasivo, che si avvale dell'ausilio di uno strumento provvisto di tonometro (e.g. SphygmoCor<sup>®</sup> XCEL). Viene applicata alla coscia del paziente una cuffia equivalente ai bracciali degli sfigmomanometri manuali. A livello del polso carotideo, invece, viene posizionato il tonometro e mantenuto in posizione durante lo svolgimento della misurazione. Il tonometro deve intercettare l'onda trasmessa in sede carotidea, la cuffia posizionata sulla coscia studia la trasmissione all'arteria femorale. Prima di iniziare la misurazione è necessario inserire tre specifiche

lunghezze: la distanza tra il polso carotideo e il giugulo, quella tra il giugulo e il polso femorale, quella tra il polso femorale e la cuffia a livello della coscia. Grazie a questi parametri e ai dati di input del tonometro e della cuffia, lo strumento è in grado di calcolare la PWV.



**Figura 4.** Schema di misurazione della PWV. La distanza tra il polso carotideo e quello femorale è rappresentata dal simbolo “d”. “PT” identifica il tempo di latenza tra le pulsazioni nelle due sedi.

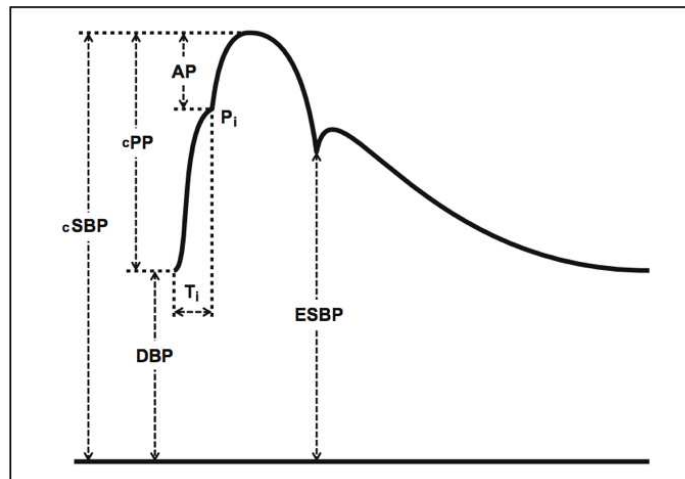
Le due componenti che definiscono la pressione arteriosa sono la gittata sistolica e le resistenze periferiche. Come detto in precedenza, i grandi vasi arteriosi sono responsabili della riflessione elastica dell’onda sistolica grazie alle loro proprietà strutturali. Questo tipo di riflessione, però, è appunto di tipo elastico, e serve per la conduzione del flusso sanguigno in periferia. Le resistenze periferiche, invece, sono di competenza di vasi più distali nella gerarchia dell’albero arterioso, le arteriole muscolari. Questo tipo di riflessione non è mirato alla conduzione del flusso, bensì alla sua resistenza, per prepararlo alla percorrenza del circolo capillare. Le arteriole muscolari, quindi, contrastano l’onda centrifuga derivante dal ventricolo sinistro, trasmettendo un’onda riflessa con andamento, al contrario, centripeto (Vlachopoulos et al., 2006).

Questo meccanismo causa un'amplificazione (di circa 15 mmHg) della pressione arteriosa che si rileva alla periferia rispetto a quella uscente dal cuore a livello dell'arco aortico. Il risultato è che la pressione arteriosa periferica sia un surrogato inadeguato della pressione arteriosa centrale (Laurent et al., 2006).

Oltre alla resistenza fisiologica portata dalle arteriole muscolari, la riflessione dell'onda con lo stesso meccanismo può avvenire anche a livello di biforcazioni, se presente una placca aterosclerotica o qualsiasi restrizione del lume, oppure in caso di stiffness dei vasi arteriosi. Per questo motivo, studiare l'onda di polso e le sue riflessioni può essere un ulteriore dato per la valutazione della stiffness.

Oltre alla misurazione della PWV, con l'ausilio di SphygmoCor XCEL, è possibile condurre la registrazione della pressione arteriosa centrale in modo non invasivo. Questo grazie alla tecnica Pulse Wave Analysis (PWA), che, inoltre, studia l'onda di polso e le sue componenti. In questo caso viene applicata una cuffia a livello brachiale e vengono raccolti i seguenti parametri:

- Pressione Arteriosa Sistolica centrale (central Systolic Blood Pressure, SBP): picco massimo pressorio in sistole;
- Pressione Arteriosa Diastolica centrale (central Diastolic Blood Pressure, DBP): valore minimo pressorio alla fine della diastole;
- Pressione di Pulsazione (Pulse Pressure, PP): differenza tra il massimo (pressione sistolica) e il minimo (pressione diastolica) dei valori pressori misurati;
- Pressione Arteriosa Media (Mean Arterial Pressure, MAP): media dei singoli valori pressori.
- Pressione Arteriosa di Fine-Sistole (End Systolic Blood Pressure, ESBP): valore pressorio di fine sistole;
- Tempo di percorrenza dell'onda riflessa (Ti): tempo di latenza dell'onda riflessa centripeta;
- Pressione sanguigna al punto di flessione (Pi): valore pressorio nel punto in cui l'onda riflessa centripeta si sovrappone all'onda centrifuga;
- Augmented Pressure (AP): aumento della pressione sanguigna causato dal ritorno dell'onda riflessa;
- Augmentation Index (AIx): è l'aumento percentuale del valore precedente;



**Figura 5.** Parametri studiati in PWA: SBP, pressione arteriosa sistolica; DBP, pressione arteriosa diastolica; PP, pressione di pulsazione; ESBP, pressione di fine sistole; AP, augmented pressure; Pi, pressione al punto di flessione; Ti, tempo di percorrenza dell'onda riflessa (Salvi, 2012).

Lo studio della stiffness arteriosa mediante la misurazione della PWV può predire il rischio di evento cardiovascolare e di mortalità, anche associato agli altri fattori di rischio. Il valore predittivo della PWV rimane più incisivo nel soggetto giovane rispetto all'anziano, invece non subisce modificazioni in presenza di ipertensione, tabagismo, sesso, diabete o insufficienza renale. L'integrazione della PWV allo studio del rischio cardiovascolare migliora e rende più precisa la stratificazione, soprattutto per i pazienti a rischio intermedio. La stiffness arteriosa può essere studiata in molti modi diversi, ma il gold standard sembra essere proprio la misura della PWV (Ben-Shlomo et al., 2014).

Anche l'Augmentation Index (Alx), prodotto finale della PWA, può essere utilizzato come misura dell'età vascolare e della stiffness arteriosa, però risulta più affidabile nei soggetti con età inferiore a 60 anni. Questo perché dopo i 60 anni Alx si stabilizza o addirittura si riduce. Si pensa che questo decremento sia dovuto al fatto che, nelle persone anziane, l'onda riflessa abbia più effetto nel ridurre il flusso attraverso la valvola aortica e non tanto nell'aumentare la pressione sistolica (O'Rourke & Adji, 2005; Kullo & Malik, 2007).

### **Spessore medio-intimale carotideo (IMT)**

Un altro parametro utile per studiare il danno precoce da parte dell'aterosclerosi è la misura dello spessore medio-intimale (Intima-Media Thickness, IMT). Per avere questo dato va eseguito uno studio ecografico, metodo non invasivo e riproducibile, a livello della carotide comune, tenendosi convenzionalmente ad 1 cm dal bulbo carotideo.

Anche se il processo aterosclerotico interessa soprattutto la tonaca intima, questo parametro correla con il grado di aterosclerosi, ed è, inoltre un surrogato del carico di malattia aterosclerotica sistemica (Pignoli et al., 1986).

Un aumento dell'IMT può essere correlato ad ipertrofia della tonaca intima o della media o di entrambe. Può essere dovuto ad una risposta adattativa a modificazioni del flusso sanguigno, della tensione di parete o del diametro del lume. IMT aumenta con l'età, anche in assenza di una malattia aterosclerotica sottostante. Le alterazioni dell'IMT si associano a molti altri fattori implicati nel processo aterosclerotico, come la disfunzione endoteliale, condizione procoagulativa, vasocostrizione, infiammazione. L'aumento dell'IMT non è quindi sinonimo di danno aterosclerotico subclinico, ma è ad esso correlato, in quanto i meccanismi patogenetici che lo definiscono sono gli stessi che intervengono nell'istogenesi e nella progressione della placca (Stein et al., 2008).

La definizione del cut-off di anomalità per IMT varia da studio a studio: alcuni definiscono un IMT patologico se superiore al 75esimo percentile, altri se superiore di una deviazione standard rispetto al valore medio, altri con il valore assoluto  $> 1\text{ mm}$  o  $> 0,9\text{ mm}$  (Naqvi & Lee, 2014).

La placca aterosclerotica, invece, è definita come un focale IMT  $> 1,5\text{ mm}$  che protrude nel lume, oppure con ispessimento focale superiore al 50% rispetto alle pareti vasali circostanti (Visseren et al., 2021; Naqvi & Lee, 2014).

Molti studi hanno dimostrato che l'aumento dell'IMT è predittivo di eventi cardiovascolari in individui asintomatici e di episodi ricorrenti in pazienti con malattia già nota. In uno studio in particolare si è visto che un IMT  $> 1\text{ mm}$  è associato ad un aumento del rischio cardiovascolare statisticamente significativo sia in donne che in uomini (Chambless et al., 1997). IMT è utile anche nella precisazione del rischio cardiovascolare nei soggetti a rischio intermedio (Kullo &



Malik, 2007). Inoltre può essere utilizzato per valutare l'efficacia delle terapie che cercano di far regredire l'aterosclerosi (Tardif et al., 2006).

Mentre l'IMT necessita di essere interpretato nel contesto degli altri dati individuali come sesso ed età, la presenza di una placca aterosclerotica è sempre sintomo di anomalia. La placca si sviluppa nelle fasi tardive del processo patologico, mentre un aumento dell'IMT si può avere precocemente, come segno di danno precoce (Grobbee & Bots, 1994). Il valore predittivo della placca aterosclerotica è migliore in pazienti con nota patologia cardiovascolare, mentre l'IMT risulta un biomarcatore più affidabile in individui asintomatici.

Le ultime linee guida ESC, tuttavia, non raccomandano un uso sistematico dell'IMT, in quanto la metodica non è ancora standardizzata. Nonostante le minori evidenze rispetto al CAC (Coronary Artery Calcium, CAC) score, nel caso quest'ultimo risultasse ineseguibile, l'IMT può essere considerato per modificare la stratificazione del rischio in pazienti con rischio intermedio (Visseren et al., 2021).

### ***Malattia aterosclerotica conclamata***

L'aterosclerosi è un processo patologico lento e diffuso che può colpire molti distretti arteriosi. A causa della sua caratteristica lenta progressione può rimanere silente ed asintomatico per anni.

### **Complicanze della placca aterosclerotica**

La crescita della placca inizialmente non riduce il lume del vaso, perché la parete stessa si espande soprattutto grazie al contributo della lamina elastica esterna, processo che viene chiamato dilatazione compensatoria. Questa situazione prende il nome di placca inclusa. Il meccanismo di compenso, però, diventa presto insufficiente con il crescere della placca, che perciò, prima o poi, inizia ad occludere il lume arterioso. La conseguenza diretta è che si verifichi una diminuzione dell'apporto di sangue, un'ischemia. Bisogna però precisare che il meccanismo ischemico sia in realtà relativo, dipende infatti dallo stato funzionale dell'organo che il vaso in questione irrori. Per esempio a livello cardiaco, un apporto di sangue adeguato a riposo, può diventare insufficiente in caso di sforzo e di aumento del fabbisogno di ossigeno da parte del tessuto.

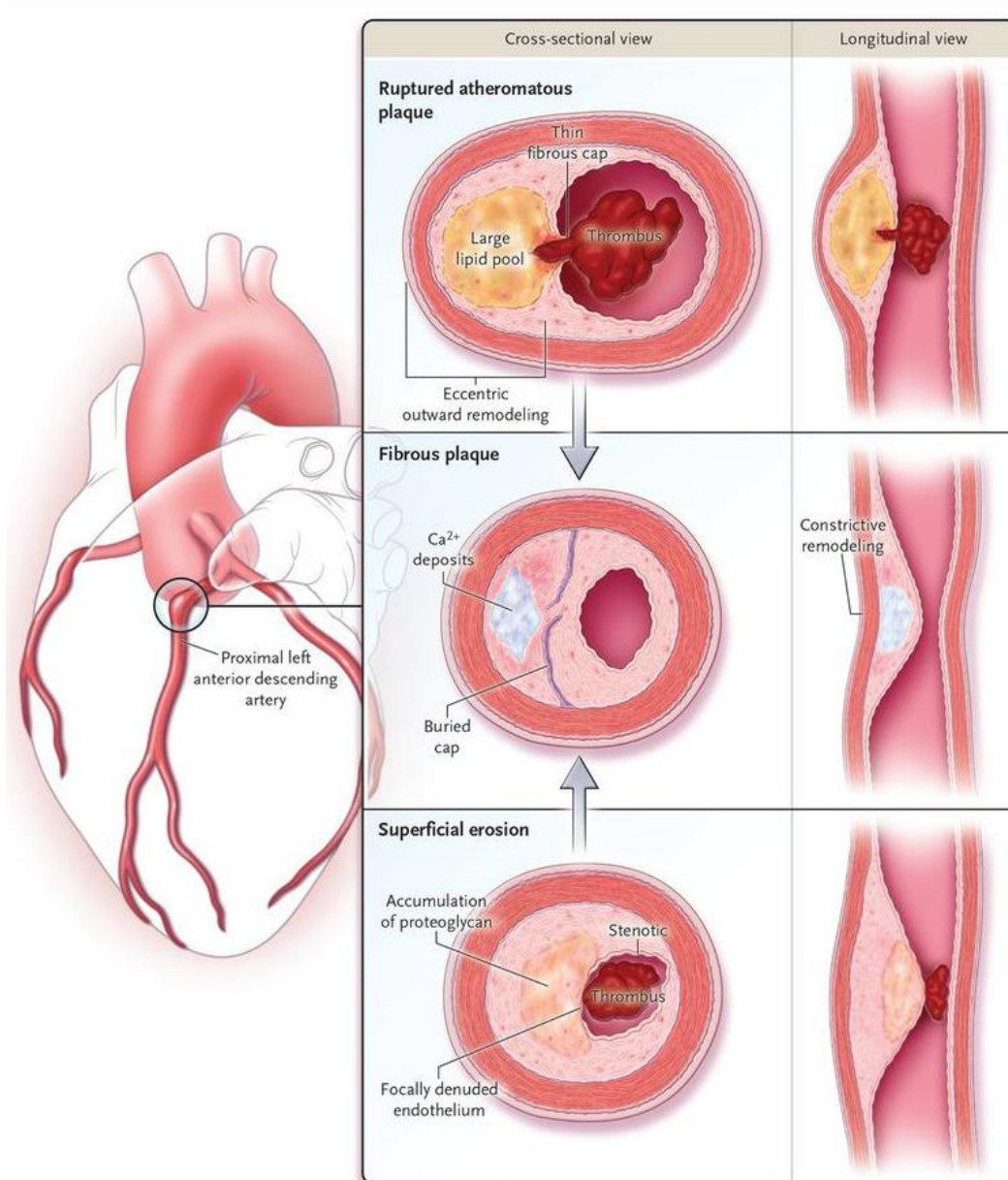
La placca aterosclerotica può andare incontro ad ulcerazione. Sarà maggiormente predisposta a rottura una lesione con cappuccio fibroso sottile, un nucleo lipidico abbondante e maggiore presenza di macrofagi e linfociti T, identificata come placca instabile o vulnerabile. Al contrario, un cappuccio fibroso spesso e un nucleo lipidico minore, identificano una placca stabile, a minor rischio di fissurazione. In conseguenza alla rottura di placca si può sviluppare anche un particolare tipo di embolia grassosa (Cholesterol Crystal Embolism, CCE), derivante dalla fuoriuscita ed immissione in circolo del core lipidico.

Un'altra delle possibili complicanze di una placca aterosclerotica è la trombosi. Essa si verifica preferenzialmente in circoli arteriosi minori per via del flusso più lento, infatti a livello dell'aorta è più difficile che si instauri. La trombosi, inoltre, complica più facilmente le placche fissurate, in quanto si ha il contatto diretto tra i fattori della coagulazione e il fattore tissutale esposto. È anche possibile, però, che si instauri il meccanismo in assenza di franca ulcerazione, per adesione delle piastrine all'endotelio. La trombosi può essere suboccludente comportando ipoperfusione, occludente con conseguente ischemia acuta, oppure completamente silente nel caso sia efficace e rapida la fibrinolisi spontanea. I livelli plasmatici di Lp(a), lipoproteina della famiglia delle LDL, sono predittivi di complicanze trombotiche. Questo a causa del fatto che essa interferisce con la fibrinolisi: grazie alla struttura simile, si sostituisce al plasminogeno a livello del suo recettore sulla membrana delle cellule endoteliali. Inoltre Lp(a) favorisce l'aggregazione piastrinica.

La placca aterosclerotica, soprattutto se complicata da trombosi, può dare origine anche ad un vasospasmo. È una reazione vasale che fa parte dell'emostasi, in presenza di emorragia è la prima risposta fisiologica con obiettivo di controllarla. La vasocostrizione alla base del vasospasmo dipende dalle cellule muscolari lisce della tonaca media ed è attivata da stimoli come trombossano A<sub>2</sub> e serotonina, prodotti dalle piastrine. Al meccanismo partecipa anche l'endotelina-1 prodotta dall'endotelio. Le placche eccentriche sono quelle più predisposte allo sviluppo del vasospasmo, quelle concentriche lo sono di meno.

Può succedere anche che, a causa dell'emorragia focale derivante dalla rottura dei neovasi della placca o dei vasa vasorum, si abbia rigonfiamento della parete con possibile occlusione del lume.

A livello dell'aorta toracica o addominale, invece, la complicanza più frequente è la formazione di un aneurisma. La dilatazione patologica della parete deriva da una sovrapposizione tra l'alterazione strutturale identificata nella placca aterosclerotica e l'alta pressione registrata a questo livello (Damiani E., 2019; Rugarli C., 2015; Kasper et al., 2016).



**Figura 6.** Possibili complicanze della placca aterosclerotica a livello coronarico (Libby, 2013).

**Malattia aterosclerotica clinicamente manifesta**

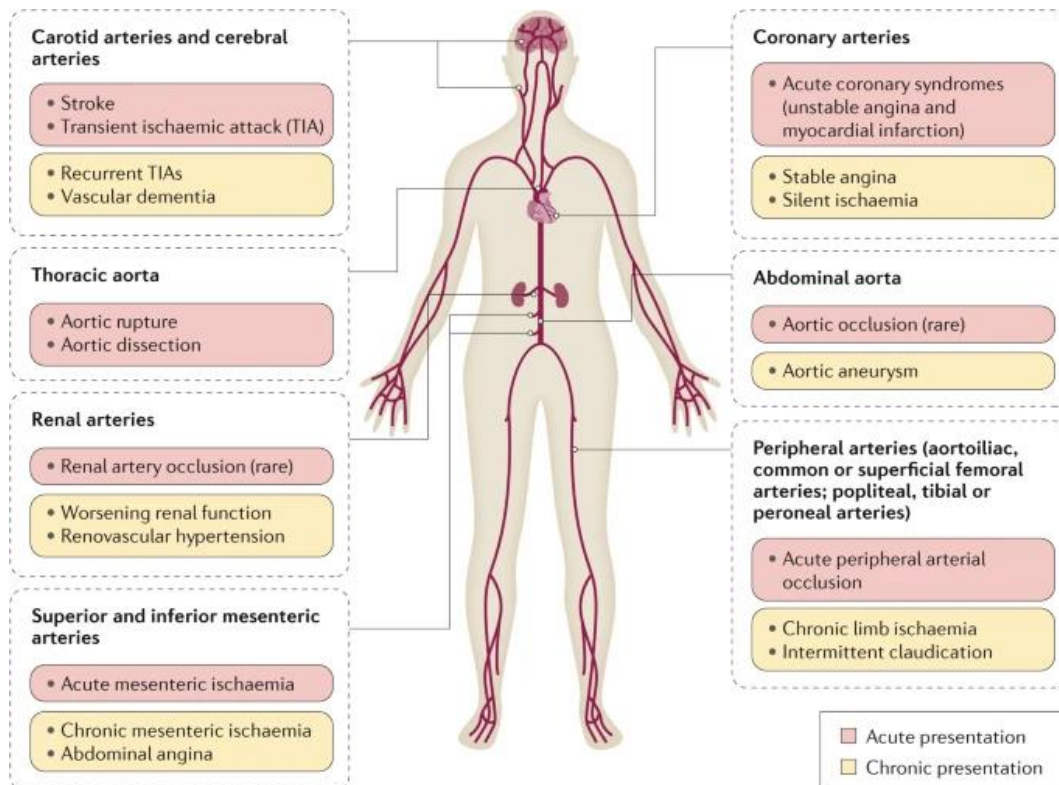
L'esordio dei sintomi è dovuto solitamente ad una stenosi cronica con conseguente riduzione della perfusione d'organo per diminuzione del flusso attraverso il lume, oppure ad una trombosi che complica la placca, che può essere potenzialmente occludente. Nel caso della stenosi, inoltre, la riduzione del flusso può essere lentamente progressiva e stabile, oppure può insorgere acutamente a causa di fattori che la slatentizzano (un esempio è il maggior consumo di riserva coronarica che si ha in caso di sforzo fisico) (Libby, 2013).

Nelle arterie renali si ha solitamente una sindrome lentamente progressiva, che provoca una stenosi, la quale può sfociare in ipertensione nefrovascolare oppure in un peggioramento della funzione renale.

A livello coronarico si può avere la presentazione acuta con infarto acuto del miocardio (IMA) in caso di trombosi su placca (occludente o suboccludente), oppure cronica nel caso dell'angina pectoris stabile.

La stessa evoluzione si può osservare negli arti inferiori, con claudicatio intermittens in cronico, oppure occlusione acuta.

Nel distretto cranico e addominale sono più frequenti i fenomeni tromboembolici. A livello cranico, in particolare, l'embolo ha alta probabilità di essersi generato a livello di una placca carotidea (Libby et al., 2019).



**Figura 7.** Rappresentazione schematica delle possibili manifestazioni acute e croniche della malattia aterosclerotica (Libby et al., 2019).

### 3.1.6. Stratificazione del rischio cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare identifica la probabilità di un individuo di incorrere in un evento cardiovascolare in un dato periodo di tempo. I fattori che descrivono il rischio sono quelli discussi precedentemente, ai quali va aggiunta la compresenza di altre condizioni morbose e l'eventuale presenza di danno d'organo subclinico o malattia aterosclerotica conclamata.

Con il Framingham Heart Study (D'Agostino et al., 2008) sono state individuate le caratteristiche misurabili che permettono di identificare i soggetti a maggior rischio. Sulla base di queste caratteristiche sono state elaborate le carte del rischio, continuamente aggiornate su indicazioni delle linee guida. Le carte del rischio sono veri e propri algoritmi di calcolo per la stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente. Individuare la classe di rischio del paziente è utile al fine di facilitare la decisione clinica durante la routinaria attività medica (Visseren et al., 2021). Tuttavia, la scelta definitiva, va presa anche in accordo alle caratteristiche o alle esigenze del paziente, pertanto va personalizzata.

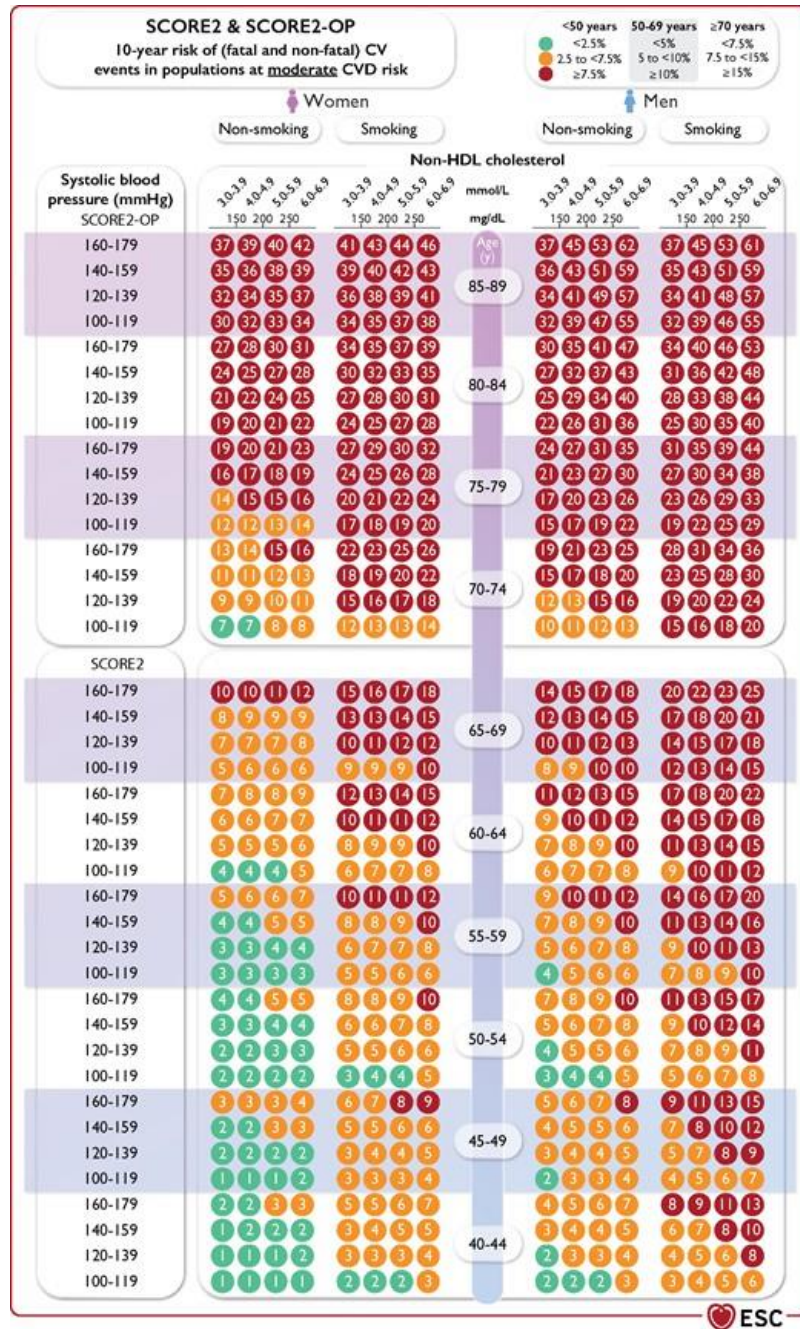
Il rischio viene calcolato con algoritmi precisi nel caso di alcune condizioni morbose, perché in questi casi, i classici fattori di rischio perdono rilevanza al fianco della comorbidità. Queste condizioni sono: Insufficienza Renale Cronica; diabete mellito di tipo II; Ipercolesterolemia Familiare; pazienti che hanno già documentata (clinicamente o tramite imaging) malattia cardiovascolare tra cui Infarto Acuto del Miocardio (IMA), Sindrome Coronarica Acuta (SCA), Attacco Ischemico Transitorio (TIA) o Stroke, Aneurisma Aortico, Arteropatia Obliterante Periferica.

Per i soggetti che non presentano queste condizioni, invece, l'algoritmo raccomandato dalle linee guida ESC 2021 è lo SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), che, in confronto al precedente (SCORE), è standardizzato ed applicabile all'intera comunità europea. Per quanto riguarda la popolazione oltre i 65 anni, invece, andrebbe utilizzato lo SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons), in quanto il contributo dei fattori di rischio classici subisce un'attenuazione con l'aumentare dell'età, per colpa dell'importanza che ha l'età stessa nell'influenzare la mortalità. Inoltre, con l'invecchiamento aumenta il rischio di morte anche per altre cause oltre a quelle cardiovascolari, quindi si rischierebbe di sovrastimare il rischio a 10 anni (Visseren et al., 2021; Tokgozoglul & Torp-Pedersen, 2021).

Gli SCORE2 e SCORE2-OP, rispetto ai precedenti, aggiungono anche il calcolo del rischio di eventi non fatali accanto a quello di eventi fatali, completando l'inquadramento della malattia cardiovascolare.

La carta del rischio per il calcolo degli SCORE2 e SCORE2-OP, identifica quindi il rischio di evento fatale e non fatale a 10 anni. Esistono carte del rischio diverse in base al paese di provenienza del paziente, che può identificare intrinsecamente un rischio basso, moderato, alto e molto alto. Per il calcolo mediante carta del rischio sono necessari i seguenti parametri: sesso, abitudine al tabagismo, fascia d'età, pressione arteriosa sistolica, colesterolo non-HDL (Visseren et al., 2021).





**Figura 8.** SCORE2 & SCORE2-OP per le malattie cardiovascolari fatali e non fatali per Paesi a rischio moderato (Visseren et al., 2021).

## **3.2. Immunodeficienza Comune Variabile**

### **3.2.1. Immunodeficienze primitive**

Con il termine di Immunodeficienze Primitive (Primary Immunodeficiency Disorders, PIDs) si indica un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da difetti genetici e/o epogenetici che portano ad un'alterazione nella maturazione, differenziazione e/o funzione del sistema immunitario. Ad oggi questo gruppo comprende più di 400 disordini immunologici, caratterizzati da diversi gradi di gravità. Tali patologie possono già manifestarsi nel periodo neonatale e nella prima infanzia; in altri casi, invece, possono esordire clinicamente solo nell'età adulta. La disfunzione del sistema immunitario da un lato porta l'organismo ad essere più suscettibile allo sviluppo di infezioni; dall'altro lo rende, in alcuni casi, propenso all'insorgere di manifestazioni autoimmuni/ autoinfiammatorie, allergiche, o neoplastiche. Le immunodeficienze primitive si distinguono, poi, dalle forme secondarie, che risultano più frequenti nell'età adulta e sono identificate come conseguenza di altre condizioni patologiche quali: malnutrizione, terapie immunosoppressive o terapie radianti, infezioni (HIV, sepsi grave), malattie metaboliche come il diabete mellito, l'uremia, le malattie epatiche, perdita di immunoglobuline attraverso il tratto gastroenterico (enteropatie protidodisperdenti), il sistema urinario (sindrome nefrosica), la cute a seguito di ustioni estese, traumi e chirurgia per interruzione delle barriere mucocutanee, patologie concomitanti del sistema immunitario quali il lupus eritematoso sistemico (LES), patologie ematologiche e neoplastiche, condizioni iatrogene come la splenectomia e il trapianto di midollo osseo (Rugarli C. 2015).

Una possibile classificazione delle Immunodeficienze Primitive le divide basandosi sulla parte del sistema immunitario che risulta deficitaria: si distinguono le forme legate ad un deficit dell'immunità innata e quelle con deficit dell'immunità adattativa. Quest'ultime possono manifestarsi con un difetto prevalentemente anticorpale oppure cellulo-mediato (Kasper et al., 2016). Le Immunodeficienze con prevalente difetto (Primary antibody deficiencies, PADs) sono le più comuni nell'età adulta e sono caratterizzate da una disfunzione qualitativa o quantitativa dei linfociti B che si traduce, come prima cosa, in un'aumentata suscettibilità alle



infezioni ricorrenti, soprattutto da germi capsulati (Smith & Cunningham-Rundles, 2019), e in particolare a carico delle vie aeree e del tratto gastrointestinale.

### **3.2.2. Definizione ed epidemiologia**

L'Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV) è la PAD più frequente dopo il Deficit selettivo di IgA, che però spesso risulta asintomatico. In Europa e in Nord America la IDCV ha una prevalenza tra 1:10.000 e 1:50.000. Il nome della patologia deriva dagli anni '70: il termine "comune" la distingueva dagli altri deficit specifici e faceva riferimento alla sua prevalenza; "variabile" deriva dall'osservazione di diversi livelli di immunoglobuline tra un paziente e l'altro e nello stesso paziente in momenti diversi (Saikia & Gupta, 2016).

La IDCV è tra gli immunodeficit più eterogenei per quanto riguarda l'età di esordio, i livelli sierici di immunoglobuline, i linfociti B circolanti e l'eziopatogenesi. Può colpire pazienti adulti e pediatrici, non ci sono differenze per quanto riguarda il sesso. L'esordio si ha tendenzialmente tra i 20 e i 30 anni, ma questo dato è molto variabile. La diagnosi solitamente avviene tra i 35 e i 45 anni. Per la maggior parte dei casi è una malattia sporadica, solo circa il 20-25% può essere considerato familiare. Dal punto di vista geografico, si è osservato come questa patologia sia molto più frequente negli Stati Uniti e in Europa rispetto al Medio Oriente e all'Africa. Questa disparità è probabilmente dovuta ad una sottodiagnosi, causata dalla mancanza di metodiche e registri adeguati nei paesi dove risulta una minor prevalenza (Yazdani et al., 2020).

### **3.2.3. Patogenesi**

La patogenesi della IDCV, nonostante sia una patologia conosciuta da molti anni, rimane per alcuni versi incompresa. Il fatto che i pazienti affetti presentino una così spiccata eterogeneità clinica e laboratoristica fa pensare ad una genesi multifattoriale. Sembra infatti che ci possano essere più difetti che convergono, alla fine, nell'alterata maturazione dei linfociti B. Alla funzione del linfocita B e quindi alla produzione anticorpale, partecipano anche le altre cellule del sistema immunitario facenti parte dell'immunità innata ed adattativa. Il fenotipo che ne deriva, quindi, può essere dovuto ad un difetto primario del linfocita B, oppure ad

un'alterazione di un'altra cellula che interviene nei meccanismi della sua maturazione.

### **Alterazioni genetiche**

Il fatto che la IDCV sia una malattia prevalentemente sporadica, suggerisce che il fenotipo risulti da una causa poligenica. Solo per il 3% dei casi, infatti, è stato dimostrato un difetto monogenico. Alcuni geni implicati sono CD19, CD81, CD21, CD20 che hanno un ruolo importante nello sviluppo, maturazione e sopravvivenza del linfocita B. Nella patogenesi sono coinvolti anche alcuni membri della famiglia del fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ) come BAFF e TACI. Mutazioni a carico di TACI sono presenti anche nella popolazione sana e circa il 10% dei pazienti affetti da IDCV presenta mutazioni in eterozigosi, 1-2% in omozigosi. Mutazioni a carico di TACI o BAFF, che regolano la funzione del BCR (B-cell receptor), sembrano essere responsabili di alterazioni del processo di ricombinazione isotipica, perdita di plasmacellule e quindi dell'ipogammaglobulinemia. Inoltre sono da considerare anche difetti dei geni ICOS e CTLA-4, che correlano con la funzione dei linfociti T.

Nel processo patologico che conduce al fenotipo di IDCV partecipano anche meccanismi epigenetici: sembra che nei pazienti affetti ci sia un'ipermetilazione del DNA dei linfociti B, alterazioni dei ncRNAs (corte sequenze non codificanti che possono avere ruolo regolatorio nei confronti dell'espressione genica), difetti nel sistema degli istoni implicati nei meccanismi di accessibilità alla cromatina (Baldovino et al., 2013; Yazdani et al., 2020).

### **Immunopatogenesi: linfociti B**

Il linfocita B inizia il suo processo di maturazione nel midollo osseo, dove da progenitore B evolve in cellula pre-B, linfocita B immaturo, linfocita B maturo. Durante questi passaggi maturativi avviene un riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline in modalità randomica. Questo processo permette la generazione di un BCR (B-cell receptor) unico per ogni cellula B, che potrebbe riconoscere potenzialmente un numero infinito di antigeni. In seguito, il linfocita B naïve si sposta a livello degli organi linfoidei secondari dove attende di incontrare il suo antigene. Se avverrà l'incontro la cellula B si appropcherà alla reazione del centro

germinativo, con la quale termina il processo di maturazione: in primo luogo si ha l'ipermutazione somatica (somatic hypermutation, SHM), un meccanismo grazie al quale aumenta l'affinità tra linfocita ed antigene; dopo si ha lo switch di classe o switch isotipico (class switch recombination, CSR) che conferisce al linfocita la facoltà di produzione di immunoglobuline G specifiche. Il processo termina con la differenziazione della cellula B in plasmacellula, destinata alla produzione anticorpale, oppure in linfocita B della memoria (switched memory B cells), che partecipa alla risposta adattativa secondaria (Pieper et al., 2013; Wang et al., 2020). Molti studi osservano che la maggior parte dei pazienti affetti da IDCV (90% circa) ha una conta di linfociti B che è in realtà nella norma, nonostante il deficit nella produzione anticorpale. Questa è la dimostrazione che il difetto non interessa le prime fasi maturative, ma quelle terminali di differenziazione in plasmacellula e in linfocita B switched memory. La corretta esecuzione della reazione del centro germinativo è un presupposto necessario per la differenziazione dei linfociti switched memory negli organi linfoidi secondari, per questo si pensa che a questo livello si verifichi un'alterazione (Yazdani et al., 2020; Bonilla & Geha, 2009).

Con le tecniche di citofluorimetria è possibile fenotipizzare le sottopopolazioni linfocitarie e classificare in sottogruppi i pazienti affetti da IDCV. Questa procedura è iniziata con la Freiburg classification nel 2002 (Warnatz et al., 2002), proseguendo con la Paris classification nel 2003 (Piqueras et al., 2003). Nel 2008 si è giunti alla classificazione EUROclass (Wehr et al., 2008), la quale unisce i meccanismi patogenetici e le presentazioni cliniche nei criteri classificativi. La prima distinzione secondo EUROclass va fatta tra presenza ( $B^+$ ) ed assenza ( $B^-$ ) dei linfociti B a livello periferico, considerando come riferimento un cut-off di 1%. I pazienti  $B^-$  rappresentano circa il 10% del totale e sono gravati da una prognosi peggiore rispetto ai pazienti  $B^+$ .

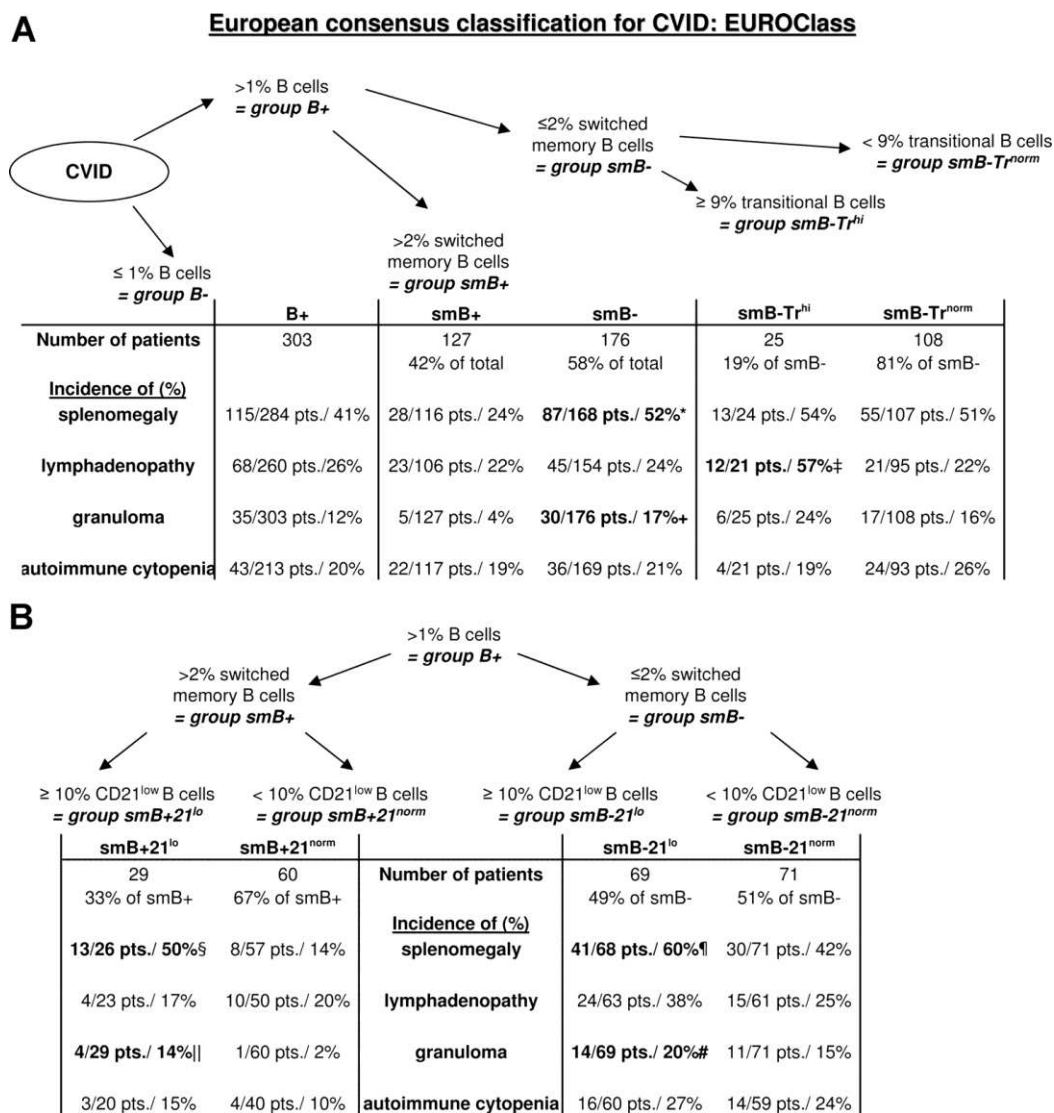
Le popolazioni linfocitarie indagate in caso di presenza di linfociti B ( $B^+$ ) sono le seguenti:

- **Linfociti B naïve:** esprimono IgM ed IgD di superficie, ma non CD27 che è marcatore delle cellule di memoria. Il loro immunofenotipo, pertanto, è  $IgM^+IgD^+CD27^-$ . La conta dei linfociti B naïve non ha rilevanza dal punto

di vista clinico, non associandosi a nessuna manifestazione, per questo motivo non sono presi in considerazione nella classificazione EUROclass.

- **Linfociti B switched memory (smB):** le cellule della memoria esprimono il marcatore CD27, se hanno compiuto lo switch isotipico non esprimeranno più IgM e IgD di superficie e il loro immunofenotipo sarà IgM<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>. Gli smB avranno, quindi, facoltà di produrre IgG, IgA e IgE. Per il corretto sviluppo degli smB è necessario che avvenga senza alterazioni la reazione del centro germinativo. Il deficit di questi particolari linfociti è molto frequente nei pazienti con IDCV (circa 80%). Il difetto è definito da un cut-off di 2%. A causa della riduzione dei linfociti switched memory, i pazienti affetti da IDCV non saranno in grado di produrre correttamente IgG ed IgA. Questi soggetti avranno inoltre maggiore incidenza di malattia granulomatosa e splenomegalia (Moratto et al., 2006).
- **Linfociti B activated:** derivano dai linfociti della memoria e hanno compiuto switch isotipico, ipermutazione somatica, sono attivati, producono anticorpi, ma hanno scarsa capacità di proliferazione a seguito di stimolazione. I livelli di superficie del marcatore CD21 variano in base allo stadio evolutivo della cellula: l'attivazione dei linfociti B dovuta a stimolazione antigenica fa sì che i livelli di CD21 di superficie si riducano. L'immunofenotipo di questi linfociti, pertanto, è CD21<sup>-low</sup>. Una loro espansione viene osservata in condizioni di stimolazione antigenica ripetuta come in patologie autoimmuni, infezioni croniche ed immunodeficienza. In alcuni pazienti con IDCV è presente, infatti, un'espansione di questi linfociti, alla quale correla ad un'aumentata probabilità di manifestazioni autoimmuni (come anemia emolitica e trombocitopenia autoimmune). In un sottogruppo di pazienti affetti da IDCV, questi linfociti contribuiscono alla popolazione B nel sangue periferico fino anche al 20% (Thorarinsdottir et al., 2015; Visentini et al., 2021; Gjertsson et al., 2022).
- **Linfociti B transitional (Tr<sup>hi</sup>):** sono la prima popolazione di linfociti B maturi che lascia il midollo osseo, l'immunofenotipo è CD21<sup>int</sup>CD38<sup>++</sup>IgM<sup>++</sup>. Ne è stata documentata un'espansione in un sottogruppo di pazienti affetti da IDCV, in particolare con difetto degli smB

(smB<sup>-</sup>). In questi soggetti i linfociti Tr<sup>hi</sup> superavano il cut-off del 9% sul totale delle cellule B. Sembra che questo gruppo sia maggiormente associato alla presenza di linfadenopatia (Yazdani et al., 2017; Driessen et al., 2011; Ochtrup et al., 2011; Treanor, 2012; Matson et al., 2021).



**Figura 9.** Schema di classificazione secondo EUROclass (Wehr et al., 2008).

In definitiva, secondo EUROclass, i pazienti del gruppo B<sup>+</sup> sono classificati in base alla presenza di switched memory in:

- smB<sup>+</sup> suddivisi a loro volta in base alla presenza di CD21<sup>low</sup>:
  - a. CD21<sup>low</sup> ≥ 10%;
  - b. CD21<sup>low</sup> < 10%;
- smB<sup>-</sup> suddivisi a loro volta in base alla presenza di CD21<sup>low</sup>:
  - a. CD21<sup>low</sup> ≥ 10%;
  - b. CD21<sup>low</sup> < 10%.

Il gruppo smB<sup>-</sup>, inoltre, è suddiviso in base alla presenza di linfociti B transitional (Tr<sup>hi</sup>):

- Tr<sup>hi</sup> ≥ 9%;
- Tr<sup>hi</sup> < 9%.

### **Immunopatogenesi: linfociti T**

Il fatto che, in alcuni pazienti affetti da IDCV, i linfociti B, se opportunamente stimolati, siano effettivamente in grado di produrre anticorpi, fa supporre l'esistenza di alterazioni ad altri livelli della risposta immunitaria. Infatti nel contesto della IDCV, anche le cellule T sembrano essere implicate nella patogenesi. Le alterazioni dei linfociti T osservate riguardano la conta, le percentuali, i marcatori di superficie e la funzione delle sottopopolazioni.

Si osservano, infatti, riduzioni dei linfociti T CD4<sup>+</sup> naïve e memory, al contrario un incremento dei CD4<sup>+</sup> activated soprattutto in pazienti che presentano aumentati linfociti B CD21<sup>low</sup> e diminuiti B switched memory. La riduzione della conta delle cellule T è giustificata dal ridotto output timico, aumentati turnover e apoptosi (Giovannetti et al., 2007). Questo fenotipo è associato ad incremento di autoimmunità e linfoproliferazione. L'aumento delle cellule T attivate, invece, potrebbe essere dovuto ad una ridotta attività regolatoria da parte dei linfociti B e, parallelamente, ad una minor risposta delle cellule B a seguito della stimolazione da parte dei linfociti T (Vlkova et al., 2015). Anche in questo caso il fenotipo è associato a maggiore incidenza di splenomegalia, autoimmunità e linfoproliferazione (Carbone et al., 2006).

Per quanto riguarda i linfociti T regolatori (Treg), che giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento della tolleranza, non si sono osservate grosse differenze nella conta assoluta tra pazienti con IDCV e popolazione generale. Alcuni studi, invece, osservano livelli ridotti di queste cellule e li correlano con maggiore incidenza di alcune manifestazioni tra cui autoimmunità, malattia granulomatosa, splenomegalia (Arandi et al., 2013). Inoltre la riduzione dei Treg è associata ad un'espansione dei CD21<sup>low</sup> nei pazienti con IDCV e manifestazioni autoimmuni (Arumugakani et al., 2010).

A proposito dei linfociti T CD8<sup>+</sup> si osserva una conta ridotta dei sottotipi naïve e effettori di memoria, mentre risultano aumentate in percentuale le cellule attivate. Questo pattern è associato ad un sottogruppo di pazienti con IDCV con incrementata incidenza di malattie granulomatose, splenomegalia, linfoproliferazione e disturbi autoimmuni (Viallard et al., 2013).

### **Immunopatogenesi: immunità innata**

Alla patogenesi della IDCV partecipano anche le cellule dell'immunità innata.

Le cellule dendritiche sono ridotte e possono mostrare alterazioni di maturazione e funzione. Rimane, invece, invariato il numero dei precursori, che confermerebbe un difetto della maturazione delle cellule dendritiche piuttosto che una mancata produzione. Queste cellule hanno ruolo fondamentale nell'induzione della risposta T e nella differenziazione dei linfociti B in plasmacellule. Essendo cellule presentanti l'antigene (APC), le cellule dendritiche guidano lo sviluppo di linfociti CD4<sup>+</sup> antigene-specifici e la secondaria produzione anticorpale da parte dei linfociti B. Entrambe queste alterazioni sono osservate nei pazienti con IDCV (Bayry, 2004).

I macrofagi sembrano stimolare un alterato profilo citochinico, oltre a produrre maggiori livelli di specie reattive dell'ossigeno. Quest'ultima osservazione può essere associata ad una maggiore incidenza di malattie respiratorie acute e croniche, autoimmunità e insorgenza di neoplasie (Aukkust et al., 2008). L'alterato pattern citochinico che risulta dall'alterazione monocito/macrofagica, in particolare la produzione di IL-12, invece, sembrerebbe favorire la risposta T in senso Th1 a discapito di quella Th2. Questo spostamento verso Th1 è responsabile del deficit nella produzione anticorpale.

Le cellule linfoidi innate sono un gruppo di cellule effettrici con morfologia linfoide, deficitarie dei BCR e TCR. Un sottogruppo di questa popolazione è rappresentato dai linfociti iNKT (IFN- $\gamma$ -producing innate lymphoid cells) che producono IFN- $\gamma$  e citochine in risposta al riconoscimento di antigeni endogeni ed esogeni batterici. Possono indurre risposta Th1 o Th2, potenziano le risposte umorali T-dipendenti e sopprimono cloni autoreattivi T prevenendo fenomeni di autoimmunità. In pazienti con IDCV queste cellule sono ridotte, giustificando, ancora una volta, la possibile incidenza di alterazioni autoimmuni e deficit di produzione anticorpale (Ebbo et al., 2016).

Anche i livelli di cellule Natural Killer (NK) e di neutrofilii polimorfonucleati (PMN) possono essere ridotti in pazienti con IDCV. L'alterazione della funzione di questi tipi cellulari contribuisce alla mancata difesa contro i patogeni e conseguente aumento delle infezioni.

#### **3.2.4. Manifestazioni cliniche**

L'esordio clinico della IDCV solitamente avviene tra i 20 e i 30 anni, ma può incorrere in qualsiasi momento. La manifestazione in assoluto più frequente è quella dell'aumentata suscettibilità alle infezioni. Queste con sede preferenziale nel tratto respiratorio, ma anche a livello gastrointestinale. In generale, però, la clinica di questa patologia è molto eterogenea e riflette il difetto molecolare che sta alla base della sua patogenesi.

#### **Infezioni**

Le infezioni del tratto respiratorio superiore ed inferiore (rinosinusiti, otiti, bronchiti, polmoniti) sono le più frequenti manifestazioni in pazienti con IDCV. I patogeni che più spesso ne sono responsabili sono *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* che rendono conto soprattutto dei primi episodi infettivi. La ricorrenza delle infezioni, tipica della IDCV, tuttavia, può esitare nello sviluppo di complicanze come la formazione di bronchiectasie. Queste, in sinergia con le ripetute ospedalizzazioni, pongono le basi per la formazione di un substrato perfetto per la crescita di altre specie batteriche come *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Klebsiella* multiresistente (Yazdani, 2017).



Le infezioni gastrointestinali solitamente si manifestano con diarrea acuta o cronica. Il patogeno più spesso identificato è la *Giardia lamblia*, insieme a *Campylobacter jejuni* e *Salmonella*. Le forme croniche possono essere causate anche da infezioni da CMV. Le manifestazioni gastrointestinali sono più frequenti in pazienti con riduzione dei livelli di IgA, per mancanza della difesa anticorpale a livello mucosale (Daniels et al., 2007).

Nonostante l'aumentata suscettibilità infettiva, la positività all'*Helicobacter pylori* non sembra essere aumentata in pazienti con IDCV rispetto alla popolazione sana. Una possibile spiegazione potrebbe essere il ricorrente uso di antibiotici in questi pazienti che può, quindi, controbilanciare l'aumentato rischio infettivo (Malamut et al., 2010).

### **Complicanze polmonari**

Le complicanze polmonari affliggono un'alta percentuale dei pazienti con IDCV e sono responsabili di un peggioramento importante della qualità di vita. Si possono distinguere quadri ostruttivi da quadri restrittivi.

Per quanto riguarda il pattern ostruttivo, come già detto, una complicanza delle infezioni ricorrenti è la formazione di bronchiectasie, dilatazioni dei bronchioli distali dovute a rimodellamento della parete, che tendono con il tempo ad obliterarsi, pur continuando a raccogliere le secrezioni. Questo meccanismo crea il substrato perfetto per ulteriori infezioni, soprattutto da parte di germi anaerobi. Si va ad instaurare, quindi, un circolo vizioso nel quale le infezioni ricorrenti favoriscono il rimodellamento bronchiale e la formazione di bronchiectasie, le quali reciprocamente pongono le basi per aumentare la probabilità infettiva a livello polmonare (Mooney et al., 2017). In questi casi la terapia antibiotica è di difficile gestione, in quanto non è semplice raggiungere la sede dell'infezione per trattarla con concentrazioni di farmaco adeguate. Tuttavia, i programmi fisioterapici e l'antibiotico profilassi rimangono le terapie routinarie in corso di bronchiectasie (Ballou et al., 2018).

Un'altra complicanza ostruttiva è rappresentata dalla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Non ci sono differenze nella manifestazione della malattia rispetto alla popolazione non affetta da IDCV, se non l'esordio molto anticipato. Infatti la BPCO normalmente è causata da un danno esogeno tossico, in particolare

dato dal fumo di sigaretta, che impiega molti anni a far progredire il danno. Nel caso della IDCV la patogenesi è portata avanti dalle infezioni ricorrenti e dall'incapacità del sistema immunitario di rispondere. Il tutto risulta in una situazione di infiammazione cronica che conduce all'instaurarsi di iperreattività bronchiale e rimodellamento, con possibile evoluzione in un quadro ostruttivo irreversibile (Berger et al., 2017). Anche il trattamento non è differente rispetto alla popolazione generale affetta da BPCO, con l'unica aggiunta della terapia sostitutiva con immunoglobuline che deve essere somministrata al paziente con IDCV. Più precoce è il trattamento sostitutivo con Ig, più rallentata è l'evoluzione della BPCO nella sua forma irreversibile. La terapia sostitutiva si è dimostrata efficace nel migliorare l'ostruzione delle vie aeree, ridurre la frequenza delle riacutizzazioni, diminuire la dose di steroidi e i costi sanitari (Cinetto et al., 2018).

Le complicanze con pattern restrittivo riguardano alcuni disordini interstiziali quali la GLILD (Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease), che può mimare la sarcoidosi.

### **Autoimmunità**

Le manifestazioni autoimmuni si osservano nel 30% dei pazienti con IDCV e spesso sono presenti all'esordio clinico. Le principali sono le citopenie autoimmuni soprattutto la trombocitopenia autoimmune e l'anemia emolitica autoimmune, più raramente neutropenia autoimmune. Possono essere presenti, però, anche altri disordini dello spettro reumatologico sistemico oppure organo-specifici (Boileau et al., 2011).

L'aumento dei fenomeni autoimmuni sembrerebbe essere in contrasto con il deficit anticorpale specifico. In realtà avviene una sinergia tra: squilibrio dei linfociti Th17, deficit delle cellule iNKT, aumentato carico antigenico dovuto ad un difetto dell'immunità mucosale e inconcludente clearance dei patogeni che possono stimolare la produzione di cloni autoreattivi per mimetismo molecolare (Warnatz & Voll, 2012).

### **Enteropatia**

Le manifestazioni gastrointestinali di natura non-infettiva colpiscono all'incirca il 10% dei pazienti con IDCV, sono di difficile gestione farmacologica e spesso

esitano in malnutrizione e calo ponderale. Queste forme possono assomigliare dal punto di vista anatomopatologico alla malattia celiaca, presentando atrofia dei villi del piccolo intestino ed infiltrati linfoidi infiammatori. La distinzione tra malattia celiaca ed enteropatia in corso di IDCV si attua per mancata risposta alla dieta aglutinata e assenza degli anticorpi caratteristici per la celiachia. Per quanto riguarda l'aplotipo HLA-DQ2 e DQ8, non è possibile utilizzarlo come criterio distintivo in quanto presente anche in soggetti sani privi di malattia celiaca (Saifi & Wysocki, 2015).

### **Asma e malattie allergiche**

Alcuni pazienti con IDCV sono maggiormente suscettibili allo sviluppo di malattie allergiche come l'asma. Questo è probabilmente dovuto all'incompetenza dell'immunità mucosale per deficit di IgA e quindi ad aumentata stimolazione antigenica, oltre che ad un disequilibrio verso il fenotipo Th2 dei linfociti (Yazdani et al., 2016). I disordini di tipo allergico che si possono riscontrare in corso di IDCV sono: asma, rinite allergica, dermatite atopica, allergie a cibi e farmaci.

### **Malattia granulomatosa**

Una manifestazione tipica in corso di IDCV è la formazione di granulomi, che può interessare vari organi come polmone, milza, linfonodi, fegato e midollo osseo. Nell'ambito polmonare, una delle complicanze con pattern restrittivo è la GLILD (Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease). La GLILD è stata definita come una distinta patologia interstiziale polmonare che colpisce i pazienti con IDCV, associata ad un infiltrato linfocitico e/o granuloma (Hurst et al., 2017). La patogenesi non è ancora chiarita definitivamente, però si può ipotizzare che la GLILD sia una manifestazione di disregolazione immunitaria (Ayubi & Safiri, 2017). Questa patologia deve essere posta in diagnosi differenziale con la Sarcoidosi a causa della presenza di granulomi non caseosi in entrambi i casi: nel caso della GLILD i granulomi sono di minori dimensioni e hanno tipicamente distribuzione perilinfatica, colpendo maggiormente le basi polmonari, al contrario della Sarcoidosi che invece interessa primariamente gli apici; inoltre in corso di Sarcoidosi si ha una ipergammaglobulinemia, contrariamente all'ipogammaglobulinemia che si osserva in IDCV e quindi nella GLILD. La

diagnosi è posta con la biopsia e la dimostrazione di granulomi in uno o più organi. La GLILD è una complicanza di IDCV con prognosi infausta ed è spesso correlata a splenomegalia e sviluppo di disordini autoimmuni (Cinetto et al., 2021).

### **Linfoproliferazione benigna e neoplasie**

Le alterazioni degli organi linfoidi, possono essere osservate nella metà dei pazienti con IDCV. Si possono instaurare processi di linfoproliferazione benigna con linfadenopatie cervicali, ascellari, mediastiniche, addominali ed inguinali, oppure splenomegalia, che può causare disturbi da ipersplenismo come ad esempio citopenie da sequestro. Nonostante si tratti di un processo benigno, può comunque esporre il paziente ad un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia. In generale il rischio relativo di avere una patologia maligna nei pazienti con IDCV, comparato alla popolazione sana, è di 10-20 volte superiore (Chua et al., 2008). Il meccanismo preciso alla base di ciò non è ancora compreso. Il linfoma, in particolare non-Hodgkin, è il primo tumore per incidenza nei pazienti affetti da IDCV (Salavoura et al., 2008). Un'altra neoplasia frequente è il carcinoma gastrico, seguito dall'adenocarcinoma del colon. Il cancro è, insieme all'insufficienza respiratoria, una delle due complicanze della IDCV che più spesso conducono il paziente alla morte (Quinti et al., 2012).

### **3.2.5. Chapel: classificazione basata sul fenotipo**

La classificazione secondo Chapel suddivide i pazienti affetti da IDCV in 4 gruppi sulla base delle manifestazioni cliniche. Questo tipo di classificazione è necessaria vista l'estrema eterogeneità dei quadri clinici causati dalla patologia. I parametri considerati riflettono i principali spettri di manifestazione di IDCV: infezioni, autoimmunità, linfoproliferazione, enteropatia. Non sono incluse, invece, la splenomegalia (manifestazione troppo aspecifica), la presenza di bronchiectasie (correlate alla complicanza infettiva) e l'anemia sideropenica (potrebbe essere causata da una sovrapposizione di fattori causali). La classificazione secondo Chapel è descritta nella **Tabella 4**.

**Tabella 4.** Classificazione secondo Chapel dei fenotipi associati a IDCV.

<b>Chapel I</b>	Infection only: clinica limitata alla ricorrenza delle infezioni senza altre complicanze.
<b>Chapel II</b>	Autoimmunità: citopenie autoimmuni e manifestazioni autoimmuni organo-specifiche.
<b>Chapel III</b>	Linfoproliferazione policlonale: linfadenopatia, epatomegalia, presenza di granulomi, polmonite interstiziale linfocitica.
<b>Chapel IV</b>	Enteropatia non altrimenti spiegata.

La suddivisione in questi quattro fenotipi avrebbe anche un significato prognostico, in quanto la classe Chapel I ha un tasso di mortalità inferiore rispetto alle successive complicate (Chapel et al., 2008; Chapel et al., 2012). Più recentemente, la letteratura si è orientata verso una distinzione più semplice e dicotomica fra pazienti con fenotipo “infection only” (no other diseases-related complications) e pazienti con fenotipo “complicato” che, indipendentemente dalla co-esistenza o meno di una diatesi infettiva rilevante, presentano le complicanze non infettive caratterizzanti uno o più dei fenotipi Chapel II, III e IV.

### **3.2.6. Criteri diagnostici**

La diagnosi probabile di IDCV si pone se sono rispettati i criteri descritti dalle linee guida ESID (ESID, 2019) che sono riportati nella **Tabella 5**.

**Tabella 5.** Diagnosi probabile di ICDV secondo linee guida ESID 2019.

Riduzione marcata dei livelli di IgG e IgA di almeno due 2 deviazioni standard rispetto ai livelli di riferimento per età, in presenza o assenza di riduzione dei livelli di IgM;
Diagnosi posta dopo i 4 anni d'età, sebbene i sintomi possano insorgere prima;
Almeno <u>uno</u> dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentata suscettibilità alle infezioni;</li> <li>• Manifestazioni autoimmuni;</li> <li>• Malattia granulomatosa;</li> <li>• Linfoproliferazione policlonale non altrimenti spiegata;</li> <li>• Presenza di un familiare con deficit anticorpale;</li> </ul>
Almeno <u>uno</u> dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scarsa risposta anticorpale ai vaccini e/o assenza di isoemoagglutinine o di livelli anticorpali protettivi nonostante la vaccinazione;</li> <li>• Riduzione dei livelli di linfociti switched memory &lt; 70% (rispetto ai valori di riferimento per età);</li> </ul>
Esclusione di cause secondarie di ipogammabulinemia;
Assenza di deficit di cellule T, definita da almeno 2 dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfociti CD4+/<math>\mu</math>L: dai 2 ai 6 anni &lt; 300, dai 6 ai 12 anni &lt; 250, dai 12 anni &lt; 200;</li> <li>• Percentuale di linfociti naïve CD4+: dai 2 ai 6 anni &lt; 25%, dai 6 ai 16 anni &lt; 20%, dai 16 anni &lt; 10%;</li> <li>• Assente proliferazione dei linfociti T;</li> </ul>

La valutazione della risposta anticorpale andrebbe eseguita prima dell'inizio della terapia sostitutiva, per evitare che il pool di immunoglobuline dei donatori possa falsare il risultato del test. Si valuta la risposta T-dipendente dosando gli anticorpi IgG specifici contro antigeni proteici, ad esempio dopo la vaccinazione antiteatanica, la risposta T-indipendente dosando, invece, gli anticorpi IgG specifici contro antigeni polisaccaridici (ad esempio la vaccinazione antipneumococcica 23-valente). Nel caso il paziente abbia già intrapreso la terapia sostitutiva ci si serve della valutazione delle isoemoagglutinine o della riduzione dei linfociti B switched memory. Le isoemoagglutinine dovrebbero essere presenti in tutti i soggetti ad eccezione dei neonati con meno di 6 mesi di vita e di chi possiede gruppo sanguigno AB, a meno che non sia presente un'immunodeficienza.

### 3.2.7. Terapia

#### Terapia sostitutiva

La terapia sostitutiva con immunoglobuline costituisce la strategia fondamentale per la gestione dei pazienti affetti da IDCV. Il razionale di questo trattamento è somministrare al paziente le immunoglobuline di cui è deficitario, utilizzando dei pool raccolti da diversi donatori, per contrastare le complicanze infettive. I preparati di Ig sono costituiti quasi esclusivamente da IgG polivalenti e possono essere somministrati per via endovenosa (IVIG) oppure per via sottocutanea (SCIG). La terapia sostitutiva ha impatto sulla sopravvivenza, riduce la mortalità e migliora la qualità di vita dei pazienti. La posologia è personalizzata, perché a causa dell'eterogeneità dei livelli basali di Ig, dalla velocità del catabolismo e da alcune manifestazioni che possono interferire, ognuno necessita di un dosaggio diverso. Le linee guida ESID raccomandano di iniziare con 0,4-0,6 g/Kg/mese con dosaggi lievemente aumentati in casi selezionati di complicanze difficilmente gestibili, come ad esempio le bronchiectasie. Dato che la somministrazione per via endovenosa risulta più efficace nella correzione rapida dei livelli sierici di Ig, spesso la si sceglie per le fasi iniziali di trattamento. Solitamente, però, a causa degli svantaggi della terapia endovenosa, si continua con la somministrazione sottocutanea. Infatti, la via endovenosa permette di somministrare volumi maggiori di Ig e quindi le sedute possono avere cadenza mensile. La cinetica, però, ha un caratteristico picco iniziale e poi un progressivo declino dei livelli di Ig, arrivando, a pochi giorni dalla successiva somministrazione, a valori anche inadeguati. Questo espone il paziente ad una possibile ricaduta e, inoltre, durante il picco iniziale si ha più probabilità di subire effetti avversi. Gli effetti avversi possibili in corso di somministrazione endovenosa con immunoglobuline includono malessere, cefalea, nausea e vomito, ipotensione, dolore addominale, reazioni anafilattiche. La via sottocutanea, invece, può richiedere sedute più frequenti, ma permette di mantenere livelli sempre elevati di immunoglobuline senza lasciare scoperto il paziente e riduce gli effetti avversi per assenza del picco di concentrazione. La somministrazione sottocutanea, dopo un breve periodo di addestramento, viene condotta anche a domicilio, non necessita di un accesso venoso e può causare blandi

effetti collaterali locali come eritema o lieve dolore (Quinti et al., 2007; Paquin-Proulx & Sandberg, 2014).

### **Profilassi antibiotica e vaccinazioni**

Nonostante con la terapia sostitutiva si raggiungano spesso i livelli di immunoglobuline considerati protettivi da punto di vista infettivo, ci sono casi in cui rimane l'indicazione all'esecuzione di una profilassi antibiotica. La ragione di ciò risiede nel fatto che alcuni pazienti sviluppano ugualmente episodi infettivi. Le infezioni ricorrenti hanno effetti deleteri sulla struttura anatomica delle vie aeree, causando talvolta complicazioni del quadro clinico tali da renderlo di difficile gestione anche con la terapia sostitutiva. Per questo motivo rimane l'indicazione alla profilassi antibiotica in questi casi selezionati (Salehzadeh et al., 2010; Milito et al., 2019).

Parallelamente, nonostante il pool di IgG somministrato con la terapia sostitutiva conferisca una protezione, sono consigliate le vaccinazioni previste dal piano vaccinale. Nel caso dei pazienti con IDCV sono controindicati i vaccini vivi attenuati, perché potrebbero causare la patologia, mentre quelli inattivati non comportano rischi. Seguendo le raccomandazioni delle linee guida è consigliato eseguire la vaccinazione anti-pneumococcica e quella antinfluenzale (Martire et al., 2018).

### **Terapia delle complicanze non infettive**

La terapia delle citopenie autoimmuni in corso di IDCV non è differente dalla quella della popolazione non affetta dall'immunodeficienza (Abolhassani et al., 2013). In prima linea possono essere utilizzati gli steroidi ad un dosaggio immunosoppressivo di almeno 1 mg/kg/die (Podjasek & Abraham, 2012). In seconda linea è somministrato il Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20. Un'altra possibilità è la somministrazione di Ig ad alte dosi (immunosoppressive) per un periodo di tempo limitato, che ha, però, effetto temporaneo. L'utilizzo di un dosaggio sostitutivo di Ig per via endovenosa, invece, è controverso, il rationale consisterebbe nell'effetto modulatore che le immunoglobuline dovrebbero avere nei confronti delle cellule dendritiche (Pituch-Noworolska et al., 2015). In caso di



fallimento delle precedenti terapie si può andare incontro anche a splenectomia come ultima possibilità (K. J. Smith & Skelton, 2001; Podjasek & Abraham, 2012). Per quanto riguarda le patologie interstiziali polmonari e la malattia granulomatosa non c'è risposta alla terapia sostitutiva, quindi si rendono necessarie strategie con alte dosi di steroidi sistemici in prima linea, con il limite di non poterli proseguire a lungo per il rischio infettivo che comportano. Per risparmiare la somministrazione di steroidi sono utilizzati altri immunosoppressori come metotrexate, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, in alcuni casi abbinati anche al Rituximab (Boursiquot et al., 2013). Alcuni studi riportano casi di IDCV complicati da GLILD in cui il Rituximab è stato utilizzato in monoterapia con risultati soddisfacenti: in particolare, sembra che la dose adeguata sia di 375 mg/m<sup>2</sup>/settimana per 4 settimane (Lamers et al., 2021).

Il trattamento dell'enteropatia grave è basato sull'uso di immunomodulanti come azatioprina o 6-mercaptopurina e inibitori di TNF- $\alpha$ . Le forme più lievi invece sono gestite come quelle della popolazione non affetta da IDCV con corticosteroidi a basse dosi, budesonide, 5-ASA, associati a terapia di supporto e supplemento nutrizionale per contrastare il malassorbimento. L'uso prolungato di steroidi è controindicato in quanto potrebbe favorire l'infezione intestinale da CMV (Daniels et al., 2007b; Chua et al., 2007; Uzzan et al., 2016).

### **3.2.8. Follow-up e prognosi**

I pazienti affetti da IDCV devono essere seguiti periodicamente con visite ed esami mirati al monitoraggio del quadro clinico. Le visite hanno cadenza solitamente semestrale e devono essere eseguiti:

- Esami ematochimici comprendenti emocromo con formula, funzione renale ed epatica, indici di flogosi;
- Dosaggio delle immunoglobuline sieriche per il monitoraggio della terapia sostitutiva;
- Spirometria per il controllo della funzionalità respiratoria data l'elevata incidenza di complicanze polmonari: si può individuare un pattern ostruttivo oppure restrittivo e, tramite la diffusione polmonare del

monossido di carbonio (DLCO) indagare alterazioni di tipo interstiziale che alterano il passaggio dei gas;

- TC torace ad alta risoluzione (HRCT) che deve essere eseguita alla diagnosi e poi con cadenza regolare (indicativamente ogni 5 anni, salvo novità cliniche o funzionali);
- Ecografia addominale per intercettare epatomegalia o splenomegalia ad uno stadio precoce;
- Con cadenza biennale esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) e pancoloscopia per la prevenzione primaria delle neoplasie del tratto gastrointestinale.

La prognosi dei pazienti con IDCV è eterogenea esattamente come tutti gli altri aspetti della patologia. Essa dipende dal fenotipo: nel caso non complicato infections only o Chapel I, la sopravvivenza è sovrapponibile a quella della popolazione generale; per quanto riguarda le altre classi, invece, la mortalità è più elevata. Gli indicatori prognostici sfavorevoli principali sono il danno polmonare, la presenza di GLILD, autoimmunità grave ed infine le complicanze neoplastiche. Le due cause di morte principali sono il cancro e l'insufficienza respiratoria nel contesto di malattie polmonari croniche. Negli ultimi anni, grazie al miglioramento delle strategie di prevenzione e dei protocolli di trattamento, la mortalità a 10 anni è passata da 20-40% a 5-10%. È tuttora controverso se parametri come bassi livelli di IgG, alterata risposta T agli antigeni e diminuita percentuale dei linfociti B periferici possano essere effettivamente utilizzati come indicatori prognostici (Abolhassani et al., 2013).

### **3.3. Ruolo dell'immunità adattativa nel processo di aterosclerosi**

L'aterosclerosi è considerata una malattia cronica infiammatoria con importante componente immunologica a determinare la sua patogenesi (Libby et al., 2016).

Sia l'immunità adattativa che quella innata modulano la progressione della placca e la sua composizione (Binder et al., 2002).

Un esperimento a supporto dell'implicazione dell'immunità adattativa è stato condotto ibridizzando un modello murino KO per Apolipoproteina E (che sviluppa la malattia aterosclerotica in pochi mesi) con topi SCID (Severe Combined Immunodeficiency) immunodeficienti sia per la risposta umorale che per quella cellulare. In questi topi ibridi ApoE (-/-)-SCID si è vista una drammatica riduzione della progressione della placca. Questo suggerisce che l'immunità adattativa abbia un ruolo importante nella patogenesi aterosclerotica (Damiani, 2019).

#### **3.3.1. Linfociti T**

##### **Linfociti T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2)**

I linfociti T helper sono suddivisi in Th1, che secernono IFN- $\gamma$  e IL-2 e promuovono la risposta cellulo-mediata, e Th2 che, invece, secernono IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e favoriscono la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B.

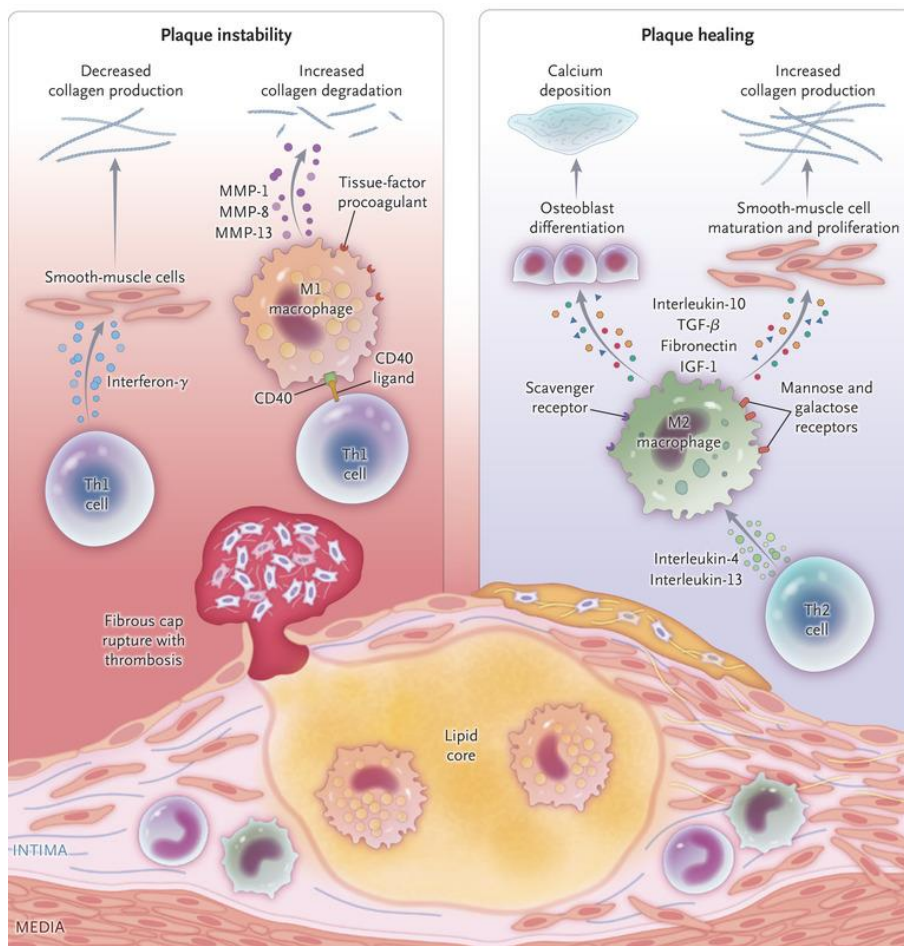
Sembra che il tipo dominante nelle lesioni aterosclerotiche, in particolare quelle precoci, sia il Th1. Oltre alle citochine già citate, i Th1 promuovono la produzione TNF- $\alpha$  e di anticorpi IgG2 contro epitopi delle LDL ossidate. TNF- $\alpha$  promuove la migrazione dei leucociti nello spazio subendoteliale. IL-4, invece, è più frequentemente presente negli stadi aterogenici avanzati, insieme ad anticorpi IgG1 favoriti dai Th2.

IFN- $\gamma$  è una citochina pro-aterogena, in quanto inibisce la sintesi di collagene e quindi favorisce l'instabilità della placca, promuove la proliferazione delle cellule muscolari lisce che diventeranno miofibroblasti, e polarizza i macrofagi in senso pro-infiammatorio. Infatti, attiva i macrofagi che producono IL-12 e IL-18, quest'ultime amplificano la secrezione di IFN- $\gamma$  da parte dei Th1.

Invece, la risposta Th2, sembra avere un ruolo più complesso, in alcune fasi anche protettivo: IL-5 favorisce la secrezione di IgM che hanno come target le LDL ossidate e quindi ne favoriscono la clearance e contrastano la crescita del core

necrotico; IL-13 è correlata allo sviluppo di placche più stabili in quanto favorisce la sintesi del collagene.

In aggiunta, le cellule Th1 attivate stimolano i macrofagi M1 a produrre MMP (metalloproteinasi) che degradano il collagene (azione sinergica con la mancata sintesi mediata da IFN- $\gamma$ ). I linfociti Th2, al contrario, attivano i macrofagi M2, i quali secernono citochine anti-infiammatorie (IL-10 e TGF- $\beta$ ) e favoriscono la deposizione del collagene. Inoltre, i macrofagi M2, inducono le cellule muscolari lisce vascolari a differenziare in un fenotipo simil-osteoblastico, esitando, quindi, nella calcificazione della placca (Vergallo & Crea, 2020).



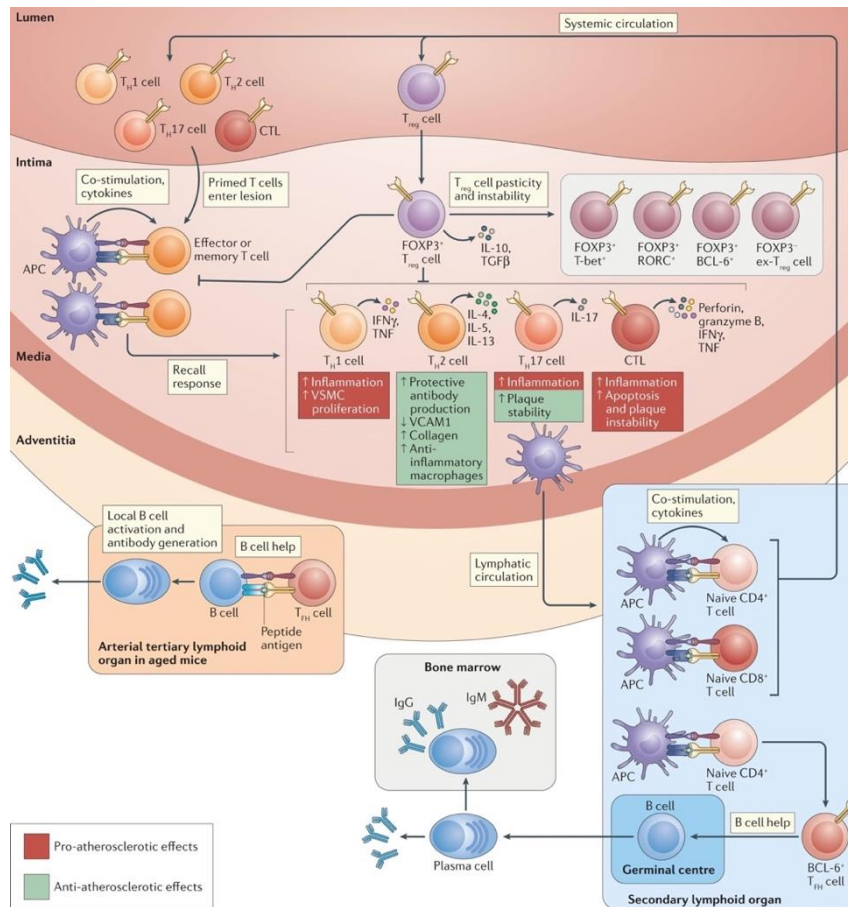
**Figura 10.** Vie di segnale che partecipano all'instabilità della placca (a sinistra) e alla sua stabilità (a destra) (Vergallo & Crea, 2020).

### **Linfociti T regolatori (Treg)**

La citochina antinfiammatoria TGF- $\beta$ , è secreta da macrofagi, cellule muscolari lisce, linfociti Treg e altri linfociti T, i Th3. In contrasto con IFN- $\gamma$ , favorisce la sintesi di collagene e, quindi, la stabilità della placca aterosclerotica. I linfociti Treg, inoltre, secernono anche IL-10 che ha ruolo anti-infiammatorio insieme a TGF- $\beta$ . I linfociti T regolatori sono suddivisi in naturali ed inducibili. Quelli naturali si sviluppano nel timo e riconoscono specifici antigeni self. Una volta migrati nei tessuti sono responsabili del mantenimento della tolleranza al self e, quindi, della prevenzione verso fenomeni autoimmuni. Quelli inducibili derivano da CD4<sup>+</sup> naïve e possono essere convertiti in Tr1 se stimolati da IL-10, oppure in Th3 se stimolati da TGF- $\beta$ . Entrambi i sottotipi hanno ruolo protettivo in contesto aterosclerotico. Anche i Treg inducibili sono protettivi, perché producono IL-10 e TGF- $\beta$ , entrambe citochine antiaterogene (Mallat et al., 2001; Binder et al., 2002; Hansson & Hermansson, 2011).

### **Linfociti T helper 17 (Th17)**

Il ruolo dei linfociti Th17, invece, rimane controverso a causa della loro plasticità funzionale. IL-17, che rappresenta il principale prodotto di queste cellule, è documentata essere positivamente correlata allo sviluppo di placche, aumentando in generale l'infiammazione. Sembra, però, anche favorirne la stabilità mediante l'induzione della proliferazione delle cellule muscolari lisce e, quindi, la deposizione del cappuccio fibroso (Taleb et al., 2009).



**Figura 11.** Risposta T in contesto di aterosclerosi (Roy et al., 2022).

### 3.3.2. Linfociti B

I primi studi che hanno indagato il ruolo dei linfociti B nell'aterosclerosi avevano osservato un certo livello protettivo di queste cellule. Non erano stati, però, considerati i diversi tipi di linfociti B, che hanno funzioni diverse sia nel contesto fisiologico che patologico (Taleb et al., 2009).

I linfociti B possono essere classificati in più sottotipi:

- I B1 producono gli anticorpi naturali, che non derivano da processi di infezione o immunizzazione, in pratica in assenza di stimolazione antigenica. Sono responsabili della produzione T-indipendente ed immediata di Ig, soprattutto IgM. Producono anche IL-10.
- I B2 comprendono i linfociti B marginal zone (MZ) e i B follicolari (FO). I MZ risiedono nella polpa rossa della milza, i FO devono andare incontro alla reazione del centro germinativo negli organi linfoidi secondari,

interagendo con un linfocita T helper (risposta T-dipendente). In seguito potranno differenziarsi in plasmacellule e secernere Ig specifiche, oppure diventare cellule della memoria.

- I linfociti B regolatori che producono IL-10, citochina anti-infiammatoria (Sage et al., 2019).

Le cellule B naïve, a seguito dell'esposizione a diversi stimoli, possono differenziare in plasmacellule. Quest'ultime hanno la principale funzione di produrre immunoglobuline, le quali possono attraversare l'endotelio attivato e raggiungere la placca aterosclerotica. Inoltre, nelle fasi avanzate di istogenesi della placca, possono formarsi dei veri e propri organi linfoidei (terziari) nel contesto dell'avventizia del vaso, che permettono, quindi, la produzione in situ delle immunoglobuline. I linfociti B1 sono principalmente produttori di IgM, che sembrano essere correlate negativamente con il meccanismo aterosclerotico. I linfociti B2, invece, eseguono lo switch di classe e producono Ig specifiche. I B2 regolano, inoltre, la funzione di molte altre cellule del sistema immunitario come i linfociti Th1 e Th17 (Moriya, 2019).

Il contributo da parte dei linfociti B nell'indurre l'aterosclerosi o proteggere da essa è in gran parte dovuto alle immunoglobuline che secernono.

### ***Ruolo delle immunoglobuline***

#### **IgM**

Le IgM sembrano essere atero-protettive in quanto neutralizzano gli epitopi pro-infiammatori a livello delle LDL ossidate (OSE) (Chou et al., 2009). Inoltre limitano l'attivazione endoteliale da parte delle oxLDL e la formazione delle cellule schiumose attraverso il recettore scavenger. La natura protettiva delle IgM è stata dimostrata in uno studio in cui sono state infuse in un modello murino ApoE(-/-): hanno causato la riduzione dell'aterosclerosi (Cesena et al., 2012). Sembra che IL-5 abbia un ruolo fondamentale nel favorire la produzione di IgM anti-OSE e che sia, perciò, atero-protettiva. IL-5 è prodotta soprattutto dai linfociti Th2, che, come detto in precedenza, possono dimostrarsi protettivi in alcune fasi del processo aterosclerotico. Le IgM prodotte dai linfociti B1, inoltre, favoriscono il trasporto

inverso del colesterolo attuato dalle HDL, notoriamente protettivo nei confronti dell'istogenesi della placca (Zou et al., 2020).

### **IgG**

I livelli di anticorpi IgG anti-oxLDL, invece, sembrano essere positivamente correlati al processo aterosclerotico, anche se le evidenze derivanti da diversi studi risultano contrastanti (Iseme et al., 2017). Le IgG possono formare con le ox-LDL degli immunocomplessi che favoriscono la risposta infiammatoria da parte dei macrofagi (Saad et al., 2006). In ogni caso, il definitivo ruolo delle immunoglobuline G nella patogenesi dell'aterosclerosi non è stato ancora definitivamente chiarito.

### **IgE**

Le IgE hanno un ruolo fortemente aterogenico, in quanto stimolano i macrofagi e i mastociti sia a livello di placca che a livello perivascolare. Le IgE legato i recettori FcεRI e FcεRII presenti in mastociti, basofili ed eosinofili. I mastociti, tramite la produzione di IL-6 e IFN-γ, si sono dimostrati aterogeni. La loro degranulazione comporta il rilascio di istamina che ha, anch'essa, effetto pro-aterogeno (K.-Y. Wang et al., 2011). Modelli murini ApoE(-/-) deficitari del recettore FcεRI, avevano caratteristicamente dimensioni minori delle placche aterosclerotiche con ridotto core necrotico (J. Wang et al., 2011). Il repertorio di epitopi pro-aterogeni per le IgE non è stato ancora indagato, ma si è osservato che il recettore FcεRI può essere stimolato anche da una IgE monomerica, senza necessità di legare l'antigene. Anche in questo caso si ha induzione del rilascio di citochine infiammatorie da parte del mastocita (Kalesnikoff et al., 2001).



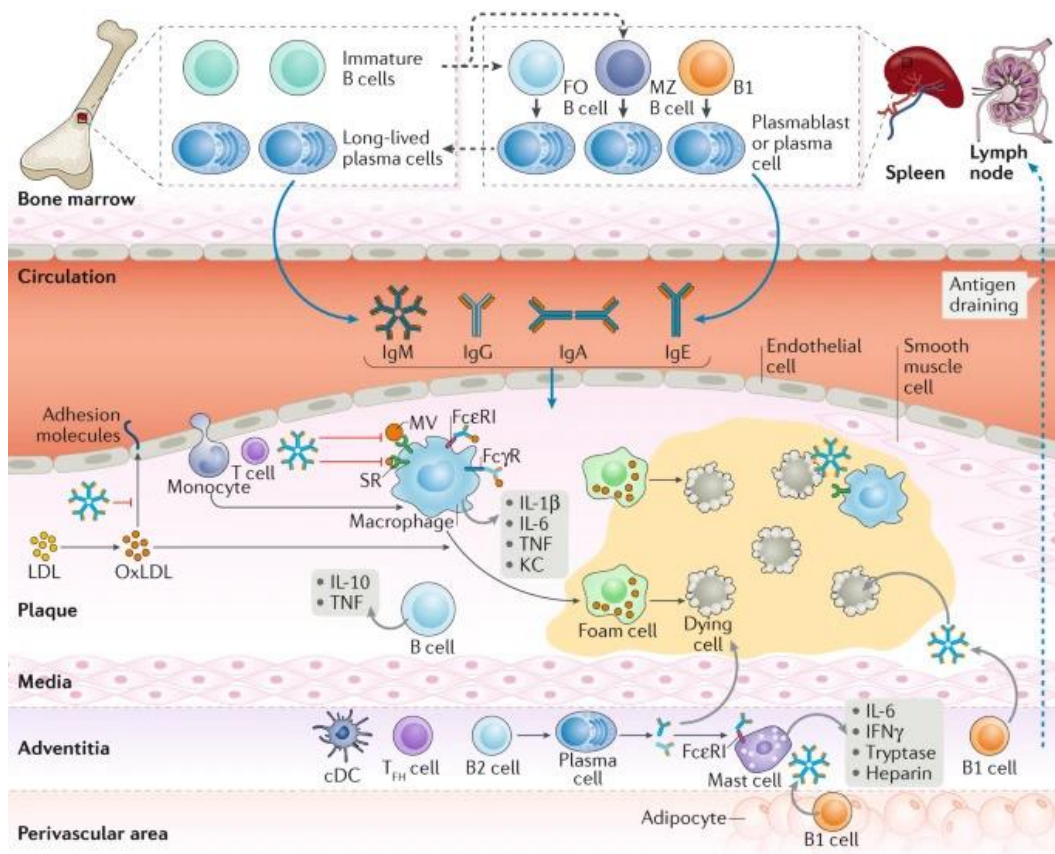


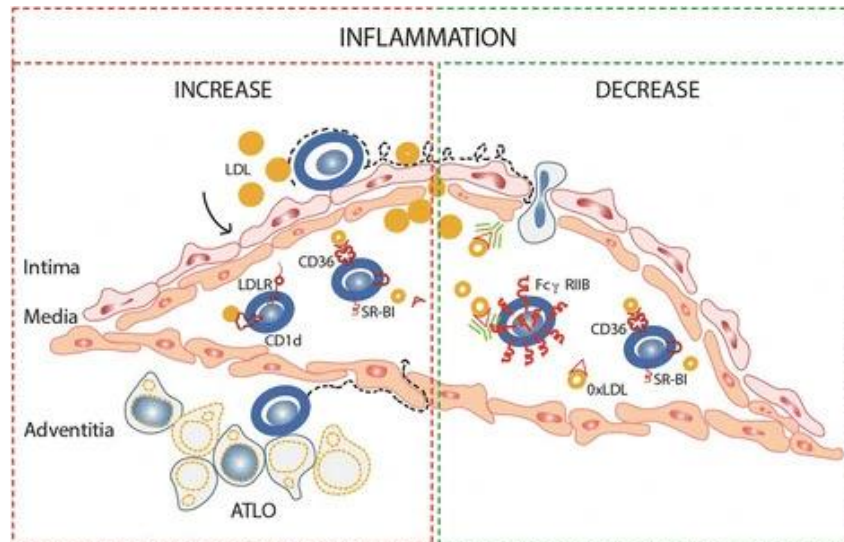
Figura 12. Meccanismi effettori dei linfociti B nella placca aterosclerotica (Sage et al., 2019).

### *Linfociti B e LDL*

Le cellule maggiormente studiate per quanto riguarda l'omeostasi lipidica sono i macrofagi, ma il fatto che anche i linfociti B abbiano dei recettori che possono riconoscere molecole come le oxLDL, fa pensare che possano partecipare al processo lipotossico.

I linfociti B hanno un recettore per le LDL, se presenti a livello di placca. Possono quindi riconoscerle e presentarle come antigene, amplificando la risposta infiammatoria. L'infiammazione che ne deriva e la permanenza delle LDL nello spazio subendoteliale, ne favorisce l'ossidazione. Le oxLDL sono, a questo punto, riconosciute dai recettori scavenger che possono condurre al loro deposito con conseguente formazione delle cellule schiumose, oppure favorirne l'eliminazione. Questo aspetto dipende dal tipo di recettore scavenger in particolare. Il recettore FcγRIII, invece, sarebbe caratterizzato da una funzione antinfiammatoria, dopo il

riconoscimento degli immunocomplessi formati dalle immunoglobuline IgG e le oxLDL (Echeverri Tirado & Yassin, 2017).



**Figura 13.** Le cellule B partecipano alla formazione della placca mediante meccanismi pro-infiammatori/pro-aterogeni ed anti-infiammatori/anti-aterogeni (Echeverri Tirado & Yassin, 2017).

### 3.3.3. CD40-CD40L

L'interazione CD40-CD40L è alla base di alcuni processi comprendenti la regolazione dell'attivazione delle cellule T, della produzione di citochine, dello switch isotipico. CD40 è un membro della superfamiglia del TNF ed è espresso sulla superficie dei linfociti B, cellule dendritiche e macrofagi, oltre che in cellule non immunitarie come quelle endoteliali, muscolari lisce della parete vascolare e fibroblasti (Michel et al., 2017). CD40L, invece è espresso dai linfociti T e dalle piastrine, una volta attivati.

Si è osservato che, nelle fasi precoci dell'aterosclerosi, CD40L ha un ruolo procoagulativo e facilita l'attivazione e aggregazione piastrinica, il reclutamento dei monociti e la migrazione degli stessi nello spazio subendoteliale (Popa et al., 2018).

Un altro aspetto è la capacità di CD40L di stimolare CD40 espresso sulla superficie delle cellule endoteliali, attivando, di fatto, l'endotelio e rendendolo più pronò alla formazione della placca. L'attivazione endoteliale favorisce l'espressione di

molecole di adesione che sono fondamentali per il reclutamento dei leucociti (Kotowicz et al., 2000).

Inoltre CD40L favorisce il differenziamento dei monociti in macrofagi e cellule schiumose, la secrezione di citochine proinfiammatorie e la produzione di metalloproteinasi, che influenzano la stabilità di placca facilitandone la rottura (Daub et al., 2020).

Le cellule T, in particolare le Th1, tramite CD40L, possono attivare i macrofagi M1 (che esprimono CD40) e stimolarli a produrre metalloproteinasi (MMP). Questi enzimi aumentano la degradazione del collagene. Inoltre, l'interazione CD40-CD40L, induce l'iper-espressione del fattore tissutale da parte dei macrofagi M1, stimolando una situazione pro-trombotica (Vergallo & Crea, 2020).

### 3.4. IDCV e aterosclerosi

La prevalenza della patologia aterosclerotica e dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con Immunodeficienza Comune Variabile non è attualmente nota con precisione. Uno studio di Resnick et al. ha rilevato che le due maggiori cause di morte di questi pazienti sono l'insufficienza respiratoria, data dalle patologie polmonari, e le complicanze neoplastiche, mentre le malattie cardiovascolari rappresentano, invece, una causa trascurabile (Resnick et al., 2012).

In passato la popolazione IDCV era gravata da importanti complicanze che impattavano in modo negativo sulla prognosi, tuttavia, in tempi recenti, la terapia sostitutiva ha avuto un grande impatto sulla sopravvivenza, riducendo la mortalità e migliorando la qualità di vita, rendendola quasi sovrapponibile a quella degli immunocompetenti. Questo rende ragionevole ritenere che, anche la popolazione IDCV, possa essere soggetta al processo aterosclerotico e alle sue complicanze come la popolazione generale.

L'aterosclerosi è definita come una malattia cronica infiammatoria ad eziologia multifattoriale, alla quale partecipano sia fattori metabolici che immunitari (Libby et al., 2016). Alla modulazione dell'istogenesi della placca e della sua evoluzione, contribuiscono sia l'immunità adattativa che quella innata, inducendo una condizione infiammatoria sistemica (Binder et al., 2002). Nei pazienti con malattia aterosclerotica, infatti, sono ritrovati livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie come TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 a testimoniare una condizione di infiammazione sistemica (Puz et al., 2013). Una conferma del legame tra infiammazione ed aterosclerosi è data da alcune patologie autoimmuni come Lupus Eritematoso Sistemico (LES) o Artrite Reumatoide (AR), che predispongono ad un'accelerazione del meccanismo patologico anche in quei pazienti che non presenterebbero i classici fattori di rischio come età, dislipidemia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, tabagismo. Anche in altre patologie reumatologiche, come l'artrite psoriasica, si nota un'associazione importante con le patologie cardiovascolari. Questa correlazione vede come meccanismo sottostante, secondo alcuni studi, una combinazione tra infiammazione, aumento dei livelli di lipidi ossidati (come le ox-LDL), maggiore espressione di molecole di adesione e

citochine pro-infiammatorie e pro-aterogene (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, INF- $\gamma$ ), tutti fattori sostenuti dalla patologia reumatica (Puato et al., 2014).

Nel caso della IDCV, si potrebbe vedere un'analogia con le sopracitate condizioni reumatologiche, in quanto, anche in questo caso, è presente una condizione infiammatoria sistemica.

Dal punto di vista fisiopatologico, nel contesto della IDCV, si potrebbero formulare due differenti ipotesi circa l'andamento della malattia aterosclerotica: in primo luogo che esista un'accelerazione ed un'aumentata suscettibilità cardiovascolare dovuta alle complicanze infettive e autoimmuni, ma che questa sia occultata dalle comorbidità immunologiche e neoplastiche.

Una seconda ipotesi, invece, suggerirebbe che la condizione infiammatoria e autoimmune non siano così rilevanti nell'induzione dell'aterosclerosi di questi pazienti e che sia anche, in parte, controbilanciata dal deficit umorale (linfociti B e immunoglobuline) e dai possibili effetti della terapia sostitutiva, risultando in un rischio cardiovascolare equivalente o addirittura inferiore a quello della popolazione generale (Ucar et al., 2015).

Per quanto riguarda i dati a supporto della prima ipotesi è noto che le situazioni favorevoli a una condizione di infiammazione sistemica, come infezioni ricorrenti, allergie o autoimmunità possono incrementare i livelli citochinici e favorire il processo aterosclerotico. In particolare nei pazienti affetti da IDCV si sono rilevati livelli aumentati di TNF- $\alpha$  che potrebbero favorire la progressione dell'aterosclerosi (Puz et al., 2013). Altre citochine infiammatorie favorite dai processi immunologici dei pazienti IDCV potrebbero giocare un ruolo rilevante nel processo aterosclerotico. Ad esempio IL-1 ed IL-6 che sono incrementate in altre malattie infiammatorie croniche, come ad esempio l'insufficienza renale cronica, dove è nota un'accelerazione del danno cardiovascolare, in quanto causa un'esposizione dell'organismo ad un ambiente infiammatorio dai primissimi stadi di malattia (Yilmaz et al., 2014).

In merito, invece, alla seconda ipotesi, è da considerare che, nonostante la situazione di infiammazione sistemica, l'IDCV è caratterizzata da un'alterazione nella maturazione dei linfociti B, che si traduce in una ridotta produzione anticorpale e, quindi, in una ipogammaglobulinemia. È già stato esposto il

meccanismo tramite il quale le immunoglobuline interferiscano con il processo aterosclerotico e il loro deficit potrebbe giocare un ruolo nella protezione dall'insorgenza di danno d'organo cardiovascolare. In particolare, il paziente affetto da IDCV è deficitario soprattutto delle sottoclassi specifiche di immunoglobuline, come IgG, IgE ed IgA. Questo perché l'alterazione a carico del linfocita B non si verifica nelle prime fasi di maturazione (supportato da una conta di linfociti B totali spesso nella norma), ma in quelle più tardive finalizzate alla produzione anticorpale (Yazdani et al., 2017). In particolare, il sottotipo di linfocita B più spesso trovato in difetto è lo switched memory, implicato nella sintesi degli anticorpi specifici che intervengono nella risposta adattativa secondaria (Bonilla & Geha, 2009). Mentre per quanto riguarda le IgA non sono ancora presenti sufficienti evidenze in letteratura, nel caso delle IgE il ruolo aterogeno è confermato, tramite meccanismi correlati all'induzione di mastociti e macrofagi e alla secondaria produzione di citochine ed istamina (K.-Y. Wang et al., 2011). Nel caso delle IgG i dati derivanti dagli studi sono controversi, ma l'ipotesi più accreditata è che siano positivamente correlate al processo aterosclerotico, inducendo meccanismi infiammatori locali (Iseme et al., 2017). Le immunoglobuline IgM, contrariamente, sembrano essere protettive nei confronti dell'aterosclerosi e, essendo anticorpi naturali che non necessitano del processo di switch isotipico da parte dei linfociti B, spesso non si trovano alterate nei pazienti affetti da IDCV (Zou et al., 2020; Cesena et al., 2012). In sintesi, nel contesto dell'IDCV, sono deficitari anticorpi specifici come IgG, IgE, IgA che, complessivamente si dimostrano pro-aterogeni, mentre possono essere trovati normali gli anticorpi naturali IgM che risultano essere ateroprotettivi.

Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che la terapia sostitutiva con Ig endovena possa modulare la risposta umorale. Infatti è stato osservato in alcuni modelli murini, che le Ig per via endovenosa possano magnificare l'espressione del recettore Fc $\gamma$ RIIB in monociti e linfociti B, che, invece, nel caso di IDCV, è ridotta. Si è visto che questo recettore è implicato nel controllo dell'apoptosi cellulare e, quindi, una sua ridotta espressione, potrebbe significare una minore sopravvivenza di alcuni tipi cellulari. Oltre a queste evidenze, altri studi hanno riportato che le

IVIg alterano la trasduzione del segnale del BCR (B cell receptor), promuovendo la via apoptotica (Séité et al., 2010; Xiang et al., 2007; Tackenberg et al., 2009).

In uno studio è stato osservato che, immediatamente dopo l'infusione di IVIg, il numero di linfociti B circolanti diminuisce. In un secondo momento si nota una riduzione dell'espressione di CD21 e i linfociti acquisiscono il fenotipo delle cellule CD21<sup>low</sup>, le quali spontaneamente si accumulano in pazienti con IDCV o infezione da HIV. Queste cellule sono più prone ad andare incontro ad apoptosi (Mitrevski et al., 2014).

In conclusione, la condizione infiammatoria a cui sono sottoposti i pazienti con IDCV potrebbe far presagire un'aumentata suscettibilità al processo aterosclerotico; al contrario, però, l'immunodeficit e l'ipogammaglobulinemia, oltre al contributo della terapia sostitutiva, farebbero propendere per una situazione protettiva.

Il ruolo dell'immunità umorale nel processo aterosclerotico è ancora in corso di approfondimento. I pazienti con IDCV potrebbero rappresentare un modello "in vivo" per studiare l'evoluzione della malattia cardiovascolare in condizioni di grave deficit immunitario B nonostante la presenza di noti fattori favorenti il danno d'organo come l'infiammazione sistemica e i processi autoimmuni.

#### **4. OBIETTIVO DELLO STUDIO**

L'obiettivo di questo studio è di indagare il profilo di rischio cardiovascolare in pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV), patologia in cui è presente una disregolazione immunitaria.

L'endpoint primario è quello di caratterizzare il rischio cardiovascolare della popolazione affetta da IDCV, attraverso la raccolta di dati anamnestici, laboratoristi e l'esecuzione di indagini strumentali.

L'endpoint secondario è valutare l'impatto dei classici fattori di rischio cardiovascolare e di quelli immunologici sull'insorgenza di danno d'organo clinico e subclinico in questa popolazione.



## 5. MATERIALI E METODI

### 5.1. Disegno dello studio e selezione dei pazienti

Lo studio che è stato condotto è di tipo osservazionale, di coorte, retrospettivo-prospettico. È stato eseguito presso il Centro Regionale per le Malattie Rare Immunologiche e dell'Apparato Respiratorio dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso (Dipartimento di Medicina – DIMED, Università degli Studi di Padova). Per lo svolgimento di tale studio sono stati caratterizzati i pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile dal punto di vista cardiovascolare nel periodo compreso tra gennaio 2021 e giugno 2023. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Treviso e Belluno (CESC) con numero di protocollo 197289 del 09/12/2020.

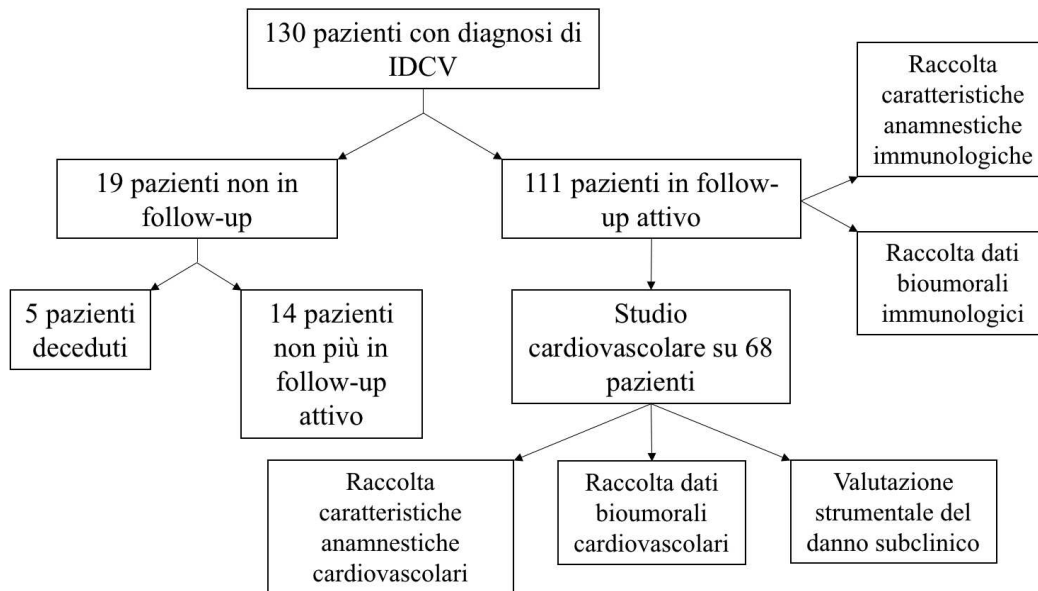
I criteri di inclusione utilizzati per la selezione dei pazienti sono i seguenti:

- Diagnosi di Immunodeficienza Comune Variabile in accordo con i criteri ESID 2019;
- Disponibilità alla firma del consenso informato per l'arruolamento allo studio dal titolo "Protocollo di studio osservazionale ambispettico (retrospettivo + prospettico) sui pazienti affetti da Immunodeficienza Primitiva e Secondaria arruolati nel Centro Malattie Rare e Immunologiche dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Banca dati ospedaliera", approvato dal Comitato Etico;
- Disponibilità della documentazione circa valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali per diagnosi e follow-up;
- Disponibilità di raccolta di parametri bio-umorali inerenti al profilo lipidico e glicemico risalenti a non meno di un anno dal momento della consultazione della cartella clinica.

I criteri di esclusione utilizzati sono i seguenti:

- Tutto ciò che non rientra nei criteri di inclusione;
- Deficit selettivi di Immunoglobuline e di sottoclassi di Immunoglobuline tipo G.

Nel nostro centro sono registrati 130 pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile. Hanno acconsentito ad accedere allo studio del profilo di rischio cardiovascolare in 68, come mostrato nel diagramma in **Figura 14**.



**Figura 14.** Diagramma descrittivo del disegno dello studio.

## 5.2. Raccolta dei dati e strumenti utilizzati

La raccolta dei dati è stata eseguita tramite revisione delle cartelle cliniche dei pazienti presenti nel Registro del Centro di riferimento. Durante le visite immunologiche di controllo, inoltre, sono stati raccolti i dati anamnestici, l'obiettività e gli esiti degli esami laboratoristici e strumentali portati in visione dal paziente.

Per ciascun paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Dati anagrafici di età e sesso;
- Dati antropometrici quali altezza, peso, body mass index (BMI, Kg/m<sup>2</sup>), classe di obesità, circonferenza addominale;
- Anamnesi patologica remota con riferimento specifico ad età d'esordio dei sintomi di IDCV ed età della diagnosi;

- Anamnesi delle complicanze di IDCV: bronchiectasie, BPCO, autoimmunità, allergie e asma, disturbi linfoproliferativi, neoplasie;
- Inquadramento del fenotipo clinico secondo la classificazione di Chapel distinguendo la popolazione Chapel I “infection only” e Chapel II, III, IV “complicated” (Chapel et al., 2012);
- Dosaggio delle immunoglobuline sieriche IgG, IgA, IgM alla diagnosi o prima dell’inizio della terapia sostitutiva (se non disponibili alla diagnosi);
- Terapia sostitutiva con Immunoglobuline e posologia, alla diagnosi ed al momento del controllo, distinzione tra formulazione sottocutanea o endovenosa (specificando anche se attuale o pregressa);
- Dati anamnestici per la stratificazione del rischio cardiovascolare: tabagismo (attivo, pregresso o assente), sedentarietà, fattori di rischio cardiovascolare noti (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, sindrome metabolica), storia di eventi cardiovascolari (cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco, ictus o TIA), presenza di danno d’organo (malattia aterosclerotica, arteriopatia dei tronchi sovraortici, arteriopatia periferica, aneurisma dell’aorta ascendente, ipertrofia cardiaca), storia di fibrillazione atriale o di eventi tromboembolici (trombosi venosa profonda o embolia polmonare);
- Terapia farmacologica antipertensiva, ipolipemizzante, ipoglicemizzante, antiaggregante o anticoagulante;

Nel contesto degli esami di controllo routinari sono state eseguite le indagini laboratoristiche seguenti:

- Funzionalità renale: creatininemia [mg/dl] con stima della velocità di filtrazione glomerulare (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) [ml/min/1.73m<sup>2</sup>] secondo formula CDK-EPI;
- Profilo metabolico: colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi [mg/l], glicemia [mg/dl] ed emoglobina glicata (HbA1c) [mmol/mol], Proteina C Reattiva [mg/l];
- Dosaggio dei livelli sierici di IgA, IgG, IgM all’ultimo controllo;

- Analisi immunofenotipica dei linfociti B e T e delle sottopopolazioni linfocitarie eseguita presso il laboratorio di Immunologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova: percentuale di linfociti totali, linfociti T CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>, linfociti B CD19<sup>+</sup> e sottopopolazioni naïve (CD27<sup>-</sup>IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>), marginal zone (CD27<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>), switched memory (CD27<sup>+</sup>IgM<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>), transitional (CD38<sup>++</sup>IgM<sup>++</sup>), plasmoplasti (CD38<sup>+++</sup>IgM<sup>-</sup>), activated (CD21<sup>low</sup>CD38<sup>low</sup>).

La discriminazione della presenza di diabete mellito è stata fatta sulla base dell'anamnesi positiva, anamnesi farmacologica comprendente terapia ipoglicemizzante, oppure in caso di positività agli esami ematochimici. Il cut-off utilizzato per la definizione di diabete mellito come rilievo agli esami ematochimici è HbA1c  $\geq$  45 mmol/mol.

La presenza di dislipidemia, invece, è stata valutata in caso di anamnesi positiva o con anamnesi farmacologica comprendente terapia ipocolesterolemizzante, oppure seguendo i criteri ESC, con cut-off di colesterolo LDL  $\geq$  115 mg/dl (Visseren et al., 2021).

Nel contesto delle sedute dedicate allo studio cardiovascolare, sono stati raccolti i seguenti dati:

- Dati antropometrici quali altezza, peso, body mass index (BMI, Kg/m<sup>2</sup>), classe di obesità, circonferenza addominale (rilevata con metro a nastro uguale per tutti i pazienti, mantenuto in senso orizzontale, con paziente in posizione eretta, intercettando il punto medio tra l'arcata costale in alto e le creste iliache in basso);
- Misurazione della pressione arteriosa utilizzando le modalità raccomandate dalle linee guida ESC (Visseren et al., 2021): con sfigmomanometro manuale con tre distinte misurazioni a distanza di un minuto l'una dall'altra, in condizioni ambientali adeguate. La definizione di ipertensione arteriosa è stata confermata per quei pazienti con anamnesi positiva, con anamnesi farmacologica comprendente terapia antipertensiva, oppure a seguito del

riscontro di valori pressori sistolici  $\geq 140$  mmHg e/o diastolici  $\geq 90$  mmHg, sulla media delle tre misurazioni.

La definizione di Sindrome Metabolica è stata confermata in caso di soddisfazione di almeno tre criteri tra i seguenti:

- Circonferenza addominale  $\geq 94$  cm negli uomini e  $\geq 80$  cm nelle donne;
- Colesterolo HDL  $\leq 40$  mg/dl per gli uomini e  $\leq 50$  mg/dl per le donne o terapia ipolipemizzante;
- Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl;
- Pressione Arteriosa Sistolica  $\geq 130$  mmHg e/o Diastolica  $\geq 85$  mmHg o terapia antipertensiva;
- Glicemia a digiuno  $\geq 100$  mg/dl o terapia ipoglicemizzante.

Per quanto riguarda la presenza di danno d'organo è stata condotta un'analisi con lo strumento SphygmoCor® XCEL, per la valutazione della PWV e PWA. È stato anche misurato l'IMT mediante tecnica ecografica.

Per la valutazione della PWA (Pulse Wave Analysis) è stata posizionata una cuffia a livello brachiale con paziente steso sul lettino. Sono state ripetute 3 misurazioni in serie, distanziate da un minuto l'una dall'altra. Lo strumento mandava in output i seguenti parametri:

- Pressione Arteriosa Sistolica centrale (SBP);
- Pressione Arteriosa Diastolica centrale (DBP);
- Pressione di Pulsazione (PP);
- Pressione Arteriosa Media (MAP);
- Frequenza cardiaca (Heart Frequency, HR);
- Augmented pressure (AP);
- Augmentation index (AIx);

Successivamente, per l'analisi della PWV (Pulse Wave Velocity) si è posizionata un'altra cuffia, questa volta a livello della coscia del paziente. Sono state registrate le seguenti lunghezze: distanza tra il polso carotideo e il giugulo, distanza tra il giugulo e il polso femorale, distanza tra il polso femorale e la cuffia a livello della

coscia. Il tonometro è stato posto a livello del polso carotideo per registrare la pulsazione a quel livello. Tramite la latenza della trasmissione dell'onda pressoria rilevata dal tonometro in sede carotidea e la cuffia in sede femorale, veniva calcolata la PWV da parte dello software di SphygmoCor® XCEL. Anche in questo caso le misurazioni sono state ripetute a distanza di un minuto una dall'altra e ne è stato ricavato un valore medio.

L'IMT, invece, è stato valutato tramite metodica ecografica a livello dei tronchi sovraortici. È stata innanzitutto esclusa la presenza di placche aterosclerotiche e poi è stato valutato l'IMT. Sono state eseguite 3 misurazioni bilateralmente, mantenendosi convenzionalmente ad 1 cm dal bulbo a livello della carotide comune. Da questi dati sono stati ricavati i valori di IMT medio e IMT massimo per ciascun lato. Come cut-off per definire la presenza di danno d'organo è stato usato un valore di  $IMT \geq 0.9$  mm.

### **5.3. Analisi statistica**

I dati sono stati raccolti in un foglio di calcolo con supporto di Microsoft Excel. Le variabili continue sono state espresse come media e SD e il confronto tra variabili quantitative per campioni indipendenti è stato eseguito con il T test per dati appaiati. Le variabili categoriche sono state espresse in numero assoluto e in percentuale, per confrontarle si è utilizzato il test del Chi Quadrato.

Sono stati condotti degli studi di confronto tra le seguenti categorie di pazienti:

- Pazienti normopeso con  $BMI < 25$  kg/m<sup>2</sup> (35 pazienti) e sovrappeso con  $BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (33 pazienti);
- Pazienti normotesi (46 pazienti) ed ipertesi (22 pazienti);
- Pazienti non dislipidemicici (34 pazienti) e dislipidemicici (34 pazienti);
- Pazienti con (23 pazienti) e senza (42 pazienti) i criteri di definizione per la Sindrome Metabolica; è da precisare che nel contesto di questo confronto sono stati esclusi 3 pazienti per la mancanza dei dati necessari alla formulazione dei criteri definitivi;
- Pazienti non diabetici (59 pazienti) e diabetici (9 pazienti);

- Pazienti inquadrati nelle classi fenotipiche secondo Chapel “infection only” (32 pazienti) e “complicated” (34 pazienti); per questo confronto sono stati esclusi 2 pazienti che non erano ancora stati assegnati ad una specifica classe fenotipica, per mancanza o in attesa di referto di alcune indagini necessarie;
- Pazienti con immunofenotipo B<sup>+</sup>Sm<sup>+</sup> (36 pazienti) e B<sup>+/-</sup>SM<sup>-</sup> (23 pazienti); la prima popolazione è rappresentata da soggetti con presenza sia di linfociti B CD19 che B Sm, la seconda da soggetti con assenti linfociti B Sm (cut-off = 2%), formata da due sottogruppi: il primo in assenza anche di linfociti B CD19 oltre ai B Sm (4 pazienti B<sup>-</sup>Sm<sup>-</sup>) e il secondo in presenza di linfociti B CD19 ma assenza dei B Sm (19 pazienti B<sup>+</sup>SM<sup>-</sup>); questo confronto non è potuto essere inclusivo di tutti i pazienti reclutati nel nostro studio (solo 59 su 68 totali), perché i dati relativi all’immunofenotipo non erano sempre disponibili, per motivi di mancata esecuzione oppure attesa di referto.

Nell’analisi di confronto tra i diversi fattori di rischio cardiovascolare e il fenotipo Chapel sono stati esclusi i pazienti con danno d’organo conclamato al momento del reclutamento. L’analisi di regressione logistica univariata è stata condotta per valutare l’indipendenza dell’associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e l’insorgenza di danno d’organo clinico e subclinico. Tali variabili sono state espresse sia in modo continuo (età) che categorico (sesso, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito, fenotipo secondo Chapel).

Successivamente è stata condotta una regressione logistica multivariata dove sono stati considerati come co-variate i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali quali l’età, il sesso, il BMI, la presenza di dislipidemia, di ipertensione arteriosa, di diabete mellito e fattori immunologici ovvero il fenotipo secondo Chapel.

La significatività statistica per tutti i test è stata assunta per  $p < 0.05$ .

Per condurre l’analisi statistica delle caratteristiche generali e dei confronti (T-test per dati appaiati e  $\chi^2$ ) è stato usato il software JAMOVI versione 2.2 mentre per l’analisi di regressione logistica univariata e multivariata, nonché per la creazione dei box plot è stato utilizzato IBM SPSS Statistics 28.0.0.0.

## 6. RISULTATI

### 6.1. Caratteristiche generali della popolazione con IDCV

In questo studio sono stati valutati 68 pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile. Di questi, 43 (63%) sono di sesso femminile e con una media d'età di  $52 \pm 12.84$  anni. Nella **Tabella 6** sono riassunti i dati antropometrici e alcune caratteristiche generali dei pazienti. Il 49% della popolazione presa in esame è sovrappeso, mentre il 15% presenta un grado di obesità 1, 2 o 3 con BMI medio di  $25.07 \pm 5.30$  kg/m<sup>2</sup> e circonferenza addominale media di  $90 \pm 13.88$  cm. Al momento della visita per la valutazione cardiovascolare, i valori pressori medi rilevati sono risultati nei limiti di normalità con pressione sistolica media di  $130 \pm 15.24$  mmHg e pressione diastolica media di  $78 \pm 8.75$  mmHg. L'abitudine al fumo di sigaretta attiva è presente nel 13% dei pazienti reclutati, il 25%, invece, è ex fumatore. Infine, il 21% dei pazienti della popolazione presa in esame riferisce di avere uno stile di vita attivo e non sedentario.

**Tabella 6.** Caratteristiche generali della popolazione (n=68).

Variabili	Valori
Età, media [anni] (SD)	51.88 (12.84)
Genere femminile [n] (%)	43 (63)
BMI, media [Kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	25.07 (5.30)
Classe BMI [n] (%)	
Normopeso	35 (51.5)
Sovrappeso	23 (33.8)
Obesità grado 1	6 (8.8)
Obesità grado 2	2 (2.9)
Obesità grado 3	2 (2.9)
Circonferenza addominale, media [cm] (SD)	90.35 (13.88)
Pressione arteriosa sistolica, media [mmHg] (SD)	130.10 (15.24)
Pressione arteriosa diastolica, media [mmHg] (SD)	78.24 (8.75)
Tabagismo [n] (%)	
No	42 (62)
Si	9 (13)
Ex	17 (25)
Stile di vita attivo [n] (%)	14 (21)

La **Tabella 7** riassume le caratteristiche immunologiche dei pazienti con diagnosi di IDCV che sono stati arruolati nello studio. L'età media d'esordio dei sintomi è



35 ±14.59 anni, mentre l'età media alla diagnosi è di 43 ±12.86 anni. I pazienti che clinicamente presentano fenotipo I di Chapel non complicato infection only sono il 48%, ovvero 32 soggetti; quelli che, invece, sono gravati da altre manifestazioni e pertanto presentano fenotipo "complicated" sono i rimanenti, ovvero il 50%. In particolare il 21% è classificato nella classe fenotipica Chapel II (citopenia autoimmune), il 26% nella classe Chapel III (linfoproliferazione), il 21% nella classe Chapel IV (enteropatia). Alcuni pazienti possono presentare una sovrapposizione di manifestazioni che definiscono il fenotipo "complicated" (Chapel II, III, IV). Si segnala che 2 pazienti non sono ancora stati inquadrati nella classe fenotipica poiché la diagnostica è tuttora in corso. Più di metà dei pazienti, precisamente il 57%, presenta fenomeni di autoimmunità. Alcuni di questi fenomeni rientrano nel quadro di citopenia autoimmune, che grava il 24% di tutti i pazienti presi in esame. Altri soggetti presentano diverse tipologie di manifestazioni autoimmuni: nel 12% si osserva una forma organo-specifica distinta in patologia tiroidea (nel 62% delle forme organo-specifiche) e patologia gastrica (nel restante 38%); nel 5.9% si osservano forme sistemiche; nel 18% forme cutanee comprendenti psoriasi (67% delle forme cutanee) e vitiligine (33% delle forme cutanee). Anche in questo caso, la somma delle citopenie autoimmuni e delle altre manifestazioni non equivale al totale di autoimmunità, perché alcuni pazienti presentano una sovrapposizione clinica. Il 18% dei pazienti presi in esame per lo studio, presenta enteropatia, mentre il 21% ha diagnosi di malattia granulomatosa o GLILD. Le bronchiectasie complicano il 32% dei quadri, mentre la BPCO è presente nel 4.4%. Il 54% di tutti i pazienti presentano un quadro allergico, il 10% è affetto da asma. Per quanto riguarda le complicanze neoplastiche, il 19% dei pazienti ha una diagnosi di neoplasia solida, il 10% di neoplasia ematologica. Nella popolazione studiata la presenza di splenomegalia è del 29%. La quasi totalità dei pazienti con diagnosi di IDCV che hanno aderito allo studio, sono in terapia sostitutiva con immunoglobuline: la formulazione endovenosa è più spesso presente tra i trattamenti pregressi (22% dei pazienti), mentre è ancora in atto nel 5.9%; la formulazione sottocutanea, al contrario, l'85% dei soggetti attualmente in trattamento attivo.

**Tabella 7.** Dati anamnestici immunologici (n=68).

<b>Variabili</b>	<b>Valori</b>
Età all'esordio dei sintomi, media [anni] (SD)	35.11 (14.59)
Età alla diagnosi, media [anni] (SD)	42.82 (12.86)
Fenotipo "infection only" Chapel I [n] (%)	32 (48.5)
Fenotipo "complicated" Chapel II, III, IV [n] (%)	34 (50)
Chapel II	14 (21.2)
Chapel III	17 (25.8)
Chapel IV	14 (21.2)
Autoimmunità [n] (%)	38 (56.7)
Citopenia autoimmune [n] (%)	16 (23.9)
Altre manifestazioni autoimmuni [n] (%)	24 (35.6)
Sistemiche	4 (5.9)
Organo-specifiche	8 (11.8)
Tiroide	5 (62.5)
Stomaco	3 (37.5)
Cutanee	12 (17.9)
Psoriasi	8 (66.7)
Vitiligine	4 (33.3)
Enteropatia [n] (%)	12 (18.2)
GLILD [n] (%)	14 (20.9)
Bronchiectasie [n] (%)	22 (32.4)
Asma [n] (%)	7 (10.3)
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) [n] (%)	3 (4.4)
Allergie [n] (%)	37 (54)
Neoplasie [n] (%)	20 (29.4)
Neoplasie solide	13 (19.1)
Neoplasie ematologiche	7 (10.3)
Splenomegalia [n] (%)	20 (29.4)
Antibiotico-profilassi [n] (%)	9 (13.2)
IgRT [n] (%)	63 (92.6)
IgEV [n] (%)	
No	49 (72.1)
Si	4 (5.9)
Progresso	15 (22.1)
IgSC [n] (%)	
No	9 (13.2)
Si	58 (85.3)
Progresso	1 (1.5)

La **Tabella 8** riassume gli esami di inquadramento immunologico. La PCR rientra nei range di normalità con una media di  $0.32 \pm 0.30$  mg/dl. Come atteso in corso di IDCV, le immunoglobuline alla diagnosi sono ridotte in tutte le sottoclassi: i valori

medi per le IgG sono di  $348.63 \pm 165.91$  mg/dl, quelli per le IgA sono di  $26.81 \pm 29.03$  mg/dl, quelli per le IgM sono di  $66.87 \pm 157.97$  mg/dl. Per la maggior parte dei pazienti è disponibile lo studio immunofenotipico con classificazione EUROclass, che permette la conta delle sottopopolazioni linfocitarie che sono compatibili con il quadro clinico caratteristico della patologia. I pazienti con immunofenotipo B<sup>+</sup>Sm<sup>+</sup> sono 36 (61.01%), si segnala che per 9 pazienti non è stato possibile effettuare tale sottoclassificazione.

**Tabella 8.** Esami di inquadramento immunologico al reclutamento (n=68).

Variabili	Valori
PCR, media [mg/dl] (SD)	0.32 (0.30)
IgG alla diagnosi, media [mg/dl] (SD)	348.63 (165.91)
IgA alla diagnosi, media [mg/dl] (SD)	26.81 (29.03)
IgM alla diagnosi, media [mg/dl] (SD)	66.87 (157.97)
Leucociti, media [n/mm <sup>3</sup> ] (SD)	5968.09 (2757.85)
Linfociti, media [%] (SD)	31.26 (10.00)
Linfociti T CD3 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	76.23 (10.54)
Linfociti helper CD4 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	42.75 (11.26)
Linfociti citotossici CD8 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	33.55 (10.45)
Linfociti granulati CD3 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	15.92 (11.38)
Linfociti B CD19, media [%] (SD)	11.79 (7.99)
Linfociti B <sup>+</sup> Sm <sup>+</sup> [n] (%)	36 (61.01)
Linfociti B naïve CD27-IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	72.54 (19.24)
Linfociti B marginal zone CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	17.45 (17.06)
Linfociti B switched memory CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> IgD <sup>-</sup> , media [%] (SD)	5.23 (5.14)
Linfociti B activated CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> , media [%] (SD)	7.20 (6.76)
Linfociti transitional CD38 <sup>++</sup> IgM <sup>++</sup> , media [%] (SD)	1.42 (2.24)
Plasmoblasti CD38 <sup>+++</sup> IgM <sup>-</sup> , media [%] (SD)	0.31 (0.56)

La **Tabella 9** mostra i dati anamnestici cardiovascolari. Il 32% dei pazienti sui cui è stato eseguito lo studio presenta livelli pressori arteriosi superiori alla normalità, tuttavia solo il 26% assume una terapia antipertensiva. Analogamente si è osservato che il 50% dei pazienti sono affetti da dislipidemia ma solo il 15% in terapia ipolipemizzante. Il 13% dei pazienti del nostro studio sono affetti da diabete mellito di cui il 12% del totale in trattamento ipoglicemizzante. La definizione di Sindrome Metabolica si applica al 35% dei pazienti studiati, considerando i criteri esposti nel corso della trattazione.

Il 4.4% dei soggetti studiati è affetto da malattia aterosclerotica al momento del reclutamento, di questi il 2.9% avevano documentazione della presenza di una placca a livello dei tronchi sovraortici.

Gli eventi cardiovascolari su base aterosclerotica sono stati registrati in due pazienti: un episodio di cardiopatia ischemica, un altro di ictus/TIA. Sono stati osservati, inoltre, 2 eventi di tromboembolismo venoso.

**Tabella 9.** Dati anamnestici cardiovascolari (n=68).

Variabili	Valori
Ipertensione arteriosa [n] (%)	22 (32)
Terapia antipertensiva [n] (%)	18 (26)
Diabete mellito [n] (%)	9 (13)
Terapia ipoglicemizzante [n] (%)	8 (12)
Dislipidemia [n] (%)	34 (50)
Terapia ipolipemizzante [n] (%)	10 (15)
Sindrome Metabolica [n] (%)	23 (35)
Malattia aterosclerotica [n] (%)	3 (4.4)
Arteriopatia non critica dei TSA	2 (2.9)
Eventi cardiovascolari [n] (%)	2 (2.9)
Cardiopatia ischemica	1 (1.5)
Ictus/TIA	1 (1.5)
Tromboembolismo (TVP/EP) [n] (%)	2 (2.9)
Terapia antiaggregante [n] (%)	4 (5.9)
Terapia anticoagulante [n] (%)	1 (1.5)

Gli esami di inquadramento cardiovascolare sono riassunti nella **Tabella 10**. I valori di glicemia a digiuno e di emoglobina glicata sono ai limiti superiori di normalità con glicemia media di  $99 \pm 28.22$  mg/dl ed emoglobina glicata media di  $38.29 \pm 8.18$  mmol/mol. In merito al profilo lipidico i valori medi di colesterolo totale sono  $192 \pm 46.28$  mg/dl, quelli di colesterolo HDL sono  $53 \pm 13.86$  mg/dl, quelli dei trigliceridi  $116 \pm 70.19$  mg/dl, infine quelli del colesterolo LDL sono ai limiti superiori di norma con una media di  $118 \pm 39.74$  mg/dl.

Per quanto riguarda la funzione renale la creatinina plasmatica media è 0.79 mg/dl (SD 0.18), mentre la media dei valori di eGFR sono nella norma ( $93 \pm 18.21$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

**Tabella 10.** Esami di inquadramento cardiovascolare (n=68).

Variabili	Valori
Glicemia a digiuno, media [mg/dl] (SD)	99.26 (28.22)
HbA1c, media [mmol/mol] (SD)	38.29 (8.18)
Colesterolo totale, media [mg/dl] (SD)	192.88 (46.28)
Colesterolo HDL [mg/dl] (SD)	53.43 (13.86)
Trigliceridi, media [mg/dl] (SD)	116.08 (70.19)
Colesterolo LDL, media [mg/dl] (SD)	118.27 (39.74)
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	0.79 (0.18)
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	93.75 (18.21)
Classificazione KDIGO [n] (%)	
Stadio 1	45 (66)
Stadio 2	19 (28)
Stadio 3a	4 (5.9)

La **Tabella 11** riporta i dati delle misurazioni effettuate con lo strumento SfygmoCor, a cui sono stati sottoposti tutti e 68 i pazienti dello studio. I valori medi risultanti dalla Pulse Wave Analysis (PWA) sono i seguenti: PAS di  $121 \pm 14.36$  mmHg, PAD di  $79 \pm 9.23$  mmHg, PP di  $41.25 \pm 10.68$  mmHg, MAP di  $97 \pm 11.12$  mmHg, HR di  $72.66 \pm 13.14$  mmHg, AI di  $35\% \pm 12.54$ . I valori medi risultanti dalla rilevazione della Pulse Wave Velocity (PWV) sono risultati entro i range di riferimento ovvero di  $6.08 \pm 1.20$  m/s. L'analisi dell'IMT ha dato come risultati una media dei valori di IMT medi di  $0.6 \pm 0.15$  mm e valori di IMT massimi di  $0.7 \pm 0.19$  mm che rientrano nel range di normalità.

**Tabella 11.** Parametri di pressione arteriosa centrale e rimodellamento vascolare con ausilio di SfygmoCor (n=68).

Variabili	Valori
PWA PAS, media [mmHg] (SD)	121.00 (14.36)
PWA PAD, media [mmHg] (SD)	79.37 (9.23)
PWA PP, media [mmHg] (SD)	41.25 (10.68)
PWA MAP, media [mmHg] (SD)	97.37 (11.12)
PWA HR, media [mmHg] (SD)	72.66 (13.14)
PWA AIx, media [%] (SD)	34.99 (12.54)
PWV, media [m/s] (SD)	6.08 (1.20)
IMT carotideo medio, media [mm] (SD)	0.61 (0.15)
IMT carotideo massimo, media [mm] (SD)	0.68 (0.19)

## 6.2. Confronto tra pazienti sovrappeso e normopeso

La **Tabella 12** mostra le principali caratteristiche immunologiche tra due popolazioni di pazienti confrontate sulla base del BMI. Tutti i pazienti arruolati nello studio (n=68) sono stati presi in considerazione per questo confronto. I soggetti normopeso (con BMI<25 kg/m<sup>2</sup>) sono in totale 33, quelli sovrappeso (con BMI≥25 kg/m<sup>2</sup>) sono, invece, 35. Fra le due popolazioni emerge una differenza d'età significativa tra soggetti normopeso, che risultano più giovani rispetto a quelli sovrappeso (BMI<25 kg/m<sup>2</sup>: età 48.7 ± 13.2 anni; BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>: età 55.2 ± 11.7 anni; p=0.035). I pazienti in sovrappeso mostrano un'incidenza significativamente aumentata di fenotipo "infection only" rispetto al gruppo di controllo (BMI<25 kg/m<sup>2</sup>: fenotipo "infection only" per il 33% dei pazienti; BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>: fenotipo "infection only" per il 63.6% dei pazienti; p = 0.027). Dal punto di vista dell'età d'esordio, alla diagnosi, delle singole complicanze della IDCV e della terapia sostitutiva, invece, non emergono differenze rilevanti tra i due gruppi. L'unico dato bioumorale di rilievo è il valore di PCR, che risulta aumentato ai limiti della significatività nel gruppo di pazienti sovrappeso (valori medi PCR BMI<25 kg/m<sup>2</sup>: 0.2 ± 0.3 mg/dl; valori medi PCR BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>: 0.4 ± 0.3 mg/dl; p=0.057).

**Tabella 12.** Confronto delle caratteristiche immunologiche tra i pazienti normopeso e sovrappeso.

Variabili	BMI<25 kg/m <sup>2</sup> (n=35)	BMI≥25 kg/m <sup>2</sup> (n=33)	p
Età, media [anni] (SD)	48.7 (13.2)	55.2 (11.7)	<b>0.035</b>
Sesso femminile [n] (%)	24 (68.6)	19 (57.6)	0.491
Età all'esordio dei sintomi, media [anni] (SD)	35.2 (16.0)	35.0 (13.3)	0.953
Età alla diagnosi, media [anni] (SD)	41.4 (13.1)	44.3 (12.7)	0.361
Fenotipo Chapel "infection only", [n] (%)	11 (33.3)	21 (63.6)	<b>0.027</b>
Autoimmunità [n] (%)	23 (67.6)	15 (45.5)	0.113
Citopenia autoimmune [n] (%)	11 (32.4)	5 (15.2)	0.172
Enteropatia [n] (%)	9 (27.3)	3 (9.1)	0.111
GLILD [n] (%)	7 (20.6)	7 (21.2)	1.000
Bronchiectasie [n] (%)	9 (25.7)	13 (39.4)	0.344
Asma [n] (%)	1 (2.9)	6 (18.2)	0.093
BPCO [n] (%)	1 (2.9)	2 (6.1)	0.958

Variabili	BMI<25 kg/m <sup>2</sup> (n=35)	BMI≥25 kg/m <sup>2</sup> (n=33)	p
Allergie [n] (%)	19 (54.3)	18 (54.5)	1.000
Neoplasie solide [n] (%)	7 (20.0)	6 (18.2)	1.000
Neoplasie ematologiche [n] (%)	3 (8.6)	4 (12.1)	0.934
Splenomegalia [n] (%)	7 (20.0)	13 (39.4)	0.137
Profilassi antibiotica [n] (%)	3 (8.6)	6 (18.2)	0.417
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	30 (85.7)	33 (100.0)	0.073
Terapia sostitutiva con IgEV [n] (%)			
Attuale	1 (2.9)	3 (9.1)	0.468
Pregressa	7 (20.0)	8 (24.2)	
Terapia sostitutiva con IgSC [n] (%)			
Attuale	28 (80.0)	30 (90.9)	0.366
Pregressa	1 (2.9)	0 (0.0)	
PCR, media [mg/dl] (SD)	0.2 (0.3)	0.4 (0.3)	0.057
IgG, media[mg/dl] (SD)	366.4 (170.4)	329.1 (161.4)	0.378
IgA, media [mg/dl] (SD)	23.2 (21.6)	30.9 (35.6)	0.306
IgM, media [mg/dl] (SD)	94.5 (211.5)	36.4 (46.3)	0.146
Leucociti, media [n/mm <sup>3</sup> ] (SD)	6236.6 (3301.5)	5683.3 (2044.8)	0.412
Linfociti, media [%] (SD)	30.4 (9.3)	32.2 (10.7)	0.442
Linfociti T CD3 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	75.6 (11.2)	76.9 (10.0)	0.626
Linfociti helper CD4 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	44.5 (11.8)	40.9 (10.6)	0.191
Linfociti citotossici CD8 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	32.0 (9.4)	35.1 (11.3)	0.229
Linfociti granulati CD3 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	13.3 (10.1)	18.4 (12.1)	0.074
Linfociti B CD19, media [%] (SD)	12.2 (9.6)	11.4 (6.0)	0.669
Linfociti B naïve CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	70.6 (22.4)	74.5 (15.6)	0.446
Linfociti B marginal zone CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	19.3 (20.8)	15.7 (12.6)	0.440
Linfociti B switched memory CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup> , media [%] (SD)	5.6 (5.4)	4.9 (5.0)	0.643
Linfociti B activated CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> , media [%] (SD)	8.6 (8.1)	5.8 (4.9)	0.127
Linfociti transitional CD38 <sup>++</sup> IgM <sup>++</sup> , media [%] (SD)	1.4 (2.5)	1.4 (2.0)	0.939
Plasmoblasti CD38 <sup>+++</sup> IgM <sup>-</sup> , media [%] (SD)	0.3 (0.3)	0.4 (0.7)	0.446

I due gruppi di pazienti normopeso e sovrappeso sono stati messi a confronto anche per quanto riguarda le caratteristiche cardiovascolari, sia per i dati anamnestici che bioumorali, che per lo studio con ausilio di SphygmoCor<sup>®</sup> XCEL. I risultati di tale confronto sono riportati nella **Tabella 13**.

In accordo all'aumento del BMI, i pazienti sovrappeso sono più spesso affetti da Sindrome Metabolica rispetto al gruppo di controllo (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>: presenza di Sdr Metabolica nel 5.7% dei pazienti; BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>: presenza di Sdr Metabolica nel 67.7% dei pazienti;  $p < 0.001$ ). Come aspettato anche l'ipertensione arteriosa (IPA) è significativamente più frequente nei pazienti sovrappeso ( $p < 0.001$ ), che, consensualmente, presentano aumentati valori della pressione sistolica media ( $p=0.008$ ). A proposito degli esami bioumorali si osservano differenze significative per la glicemia a digiuno ( $p=0.004$ ), emoglobina glicata ( $p=0.006$ ), trigliceridi ( $p=0.003$ ), e valori di colesterolo HDL che risultano maggiori in pazienti normopeso ( $p=0.002$ ). La funzione renale è peggiore in pazienti sovrappeso con incremento della creatinina e riduzione dell'eGFR (Creatinina  $p=0.004$ ; eGFR  $p=0.001$ ) rispetto al gruppo di controllo.

Per quanto riguarda lo studio cardiovascolare con SphygmoCor<sup>®</sup> XCEL, si ha una differenza rilevante tra la media della pressione sistolica centrale o PWA PAS nei pazienti in sovrappeso e normopeso, con aumento dei valori medi nei pazienti con BMI elevato (valori medi PWA PAS BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>:  $116 \pm 11.4$  mmHg; valori medi PWA PAS BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>:  $127 \pm 15.3$  mmHg;  $p=0.002$ ).

Al contrario, non si osservano differenze significative nella media della pressione diastolica centrale o PWA PAD (valori medi PWA PAD BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>:  $78 \pm 8.8$  mmHg; valori medi PWA PAD BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>:  $80.8 \pm 9.6$  mmHg;  $p=0.220$ ). Sempre nel contesto della Pulse Wave Analysis (PWA) è di rilievo una differenza nel valore di PWA PP media che risulta aumentata nei pazienti in sovrappeso (valori medi PWA PP BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>:  $38 \pm 8.0$  mmHg; valori medi PWA PP BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>:  $45 \pm 12.0$  mmHg;  $p=0.005$ ). Lo stesso incremento nei pazienti sovrappeso si osserva per quanto riguarda il valore di PWA MAP (valori medi PWA MAP BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>:  $94.6 \pm 10.1$  mmHg; valori medi PWA MAP BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>:  $100.3 \pm 11.6$  mmHg;  $p=0.036$ ).

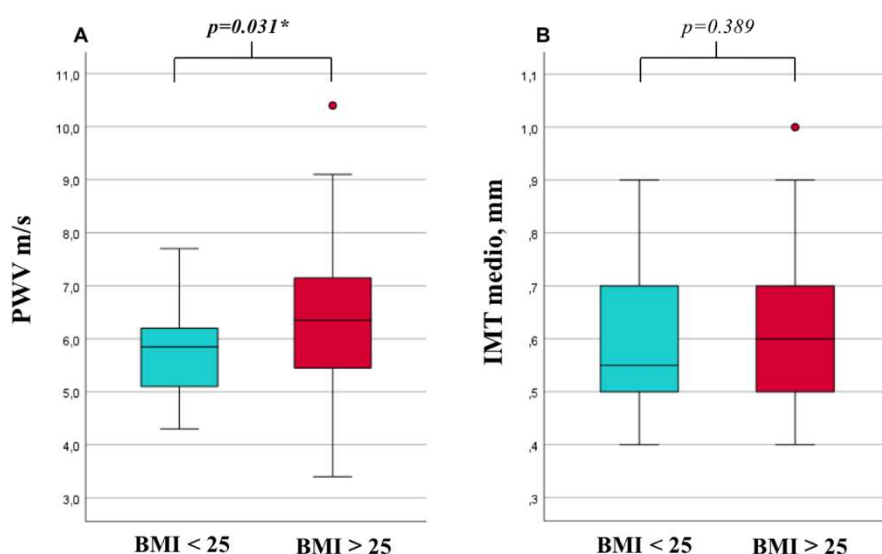


Al contrario di quanto atteso non risulta significativa la presenza di placca aterosclerotica ( $p = 0.958$ ) e danno d'organo subclinico ( $p = 0.475$ ) in questo confronto.

**Tabella 13.** Confronto delle caratteristiche cardiovascolari tra i pazienti normopeso e sovrappeso.

Variabili	BMI<25 kg/m <sup>2</sup> (n=35)	BMI≥25 kg/m <sup>2</sup> (n=33)	p
Tabagismo [n] (%)			
Si	6 (17.1)	3 (9.1)	0.457
Ex	7 (20.0)	10 (30.3)	
Stile di vita [n] (%)			
Attivo	10 (28.6)	4 (12.1)	0.169
Sedentario	25 (71.4)	29 (87.9)	
Dislipidemia [n] (%)	14 (40.0)	20 (60.6)	0.145
Sindrome Metabolica [n] (%)	2 (5.7)	21(67.7)	<0.001
Diabete mellito [n] (%)	2 (5.7)	7 (21.2)	0.127
Ipertensione arteriosa [n] (%)	4 (11.4)	18 (54.5)	<0.001
Glicemia a digiuno, media [mg/dl] (SD)	89.9 (11.1)	109.5 (36.9)	0.004
HbA1c, media [mmol/mol] (SD)	35.3 (3.9)	41.1 (10.0)	0.006
Colesterolo totale, media [mg/dl] (SD)	192.1 (49.6)	193.8 (43.1)	0.886
Colesterolo HDL [mg/dl] (SD)	58.2 (14.0)	47.8 (11.6)	0.002
Trigliceridi, media [mg/dl] (SD)	91.4 (37.0)	143.3 (87.0)	0.003
Colesterolo LDL, media [mg/dl] (SD)	117.0 (42.6)	119.7 (36.9)	0.789
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	0.7 (0.1)	0.9 (0.2)	0.004
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	100.5 (15.9)	86.6 (17.9)	0.001
Pressione arteriosa sistolica, media [mmHg] (SD)	125.4 (13.4)	135.1 (15.7)	0.008
Pressione arteriosa diastolica, media [mmHg] (SD)	76.4 (8.1)	80.2 (9.1)	0.070
PWA PAS, media [mmHg] (SD)	115.9 (11.4)	126.5 (15.3)	0.002
PWA PAD, media [mmHg] (SD)	78.0 (8.8)	80.8 (9.6)	0.220
PWA PP, media [mmHg] (SD)	37.8 (8.0)	44.9 (12.0)	0.005
PWA MAP, media [mmHg] (SD)	94.6 (10.1)	100.3 (11.6)	0.036
PWA HR, media [mmHg] (SD)	74.9 (14.4)	70.2 (11.4)	0.142
PWA AIx, media [%] (SD)	32.7 (12.0)	37.4 (12.8)	0.125
Presenza di placca aterosclerotica [n] (%)	1 (2.9)	2 (6.1)	0.958
Presenza di danno d'organo subclinico [n] (%)	6 (17.1)	9 (27.3)	0.475

Come riportato dalla **Figura 15**, nel caso della Pulse Wave Velocity (PWV) si evidenzia una differenza significativa, con aumento della velocità in pazienti sovrappeso, in accordo con il possibile aumento di stiffness arteriosa e quindi di danno d'organo subclinico (valori medi PWV BMI<25 kg/m<sup>2</sup>: 5.8 ± 0.8 m/s; valori medi PWV BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>: 6.4 ± 1.5 m/s; p=0.031). Non ci sono differenze rilevanti, invece, per quanto riguarda l'IMT medio e massimo a livello carotideo (valori medi IMT carotideo BMI<25 kg/m<sup>2</sup>: 0.6 ± 0.2 mm; valori medi IMT carotideo BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>: 0.6 ± 0.1 mm; p=0.389).



**Figura 15.** A) Confronto della PWV tra i pazienti con BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> e BMI<25 kg/m<sup>2</sup>; B) confronto dell'IMT carotideo medio tra i pazienti con BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> e BMI<25 kg/m<sup>2</sup>.

### 6.3. Confronto tra pazienti normotesi ed ipertesi

I pazienti reclutati nel nostro studio sono poi stati confrontati sulla base della presenza in anamnesi di ipertensione arteriosa. Anche in questo caso tutti i pazienti (68) arruolati nello studio sono stati considerati nel confronto. La **Tabella 14** riassume le caratteristiche immunologiche osservate nelle due popolazioni di pazienti normotesi (46 pazienti) ed ipertesi (22 pazienti).

Il primo dato significativo è la differenza nell'età media dei due gruppi: i pazienti normotesi sono più giovani rispetto a quelli ipertesi mediamente di 12.4 anni (normotesi: età 47.9 ± 12.5 anni; ipertesi: età 60.3 ± 9.0 anni; p<0.001). Anche per

quanto riguarda l'età all'esordio si osserva una differenza significativa, con aumento importante della stessa nei pazienti ipertesi (normotesi: età  $32 \pm 14.9$  anni; ipertesi: età  $41 \pm 12.2$  anni;  $p = 0.018$ ). Non si osservano, invece, dati rilevanti nelle caratteristiche immunologiche, quali complicanze, classe di fenotipo Chapel ( $p = 1.000$ ), terapia sostitutiva o esami bioumorali. Gli unici dati significativi riguardano l'immunofenotipo per lo studio delle popolazioni linfocitarie: nei pazienti ipertesi risulta aumentata la percentuale di linfociti granulati  $CD3^+CD57^+$  ( $p = 0.022$ ), mentre risulta diminuita quella dei linfociti B transitional  $CD38^{++}IgM^{++}$  ( $p = 0.032$ ).

**Tabella 14.** Confronto delle caratteristiche immunologiche tra i pazienti normotesi ed ipertesi.

Variabili	Normotesi (n=46)	Ipertesi (n=22)	P
Età, media [anni] (SD)	47.9 (12.5)	60.3 (9.0)	<0.001
Sesso femminile [n] (%)	32 (69.6)	11 (50.0)	0.195
Età all'esordio dei sintomi, media [anni] (SD)	32.1 (14.9)	41.0 (12.2)	0.018
Età alla diagnosi, media [anni] (SD)	39.2 (11.3)	50.4 (12.8)	<0.001
Fenotipo Chapel "infection only" [n] (%)	22 (48.9)	10 (47.6)	1.000
Autoimmunità [n] (%)	27 (58.7)	11 (52.4)	0.827
Citopenia autoimmune [n] (%)	12 (26.1)	4 (19.0)	0.750
Enteropatia [n] (%)	7 (15.6)	5 (23.8)	0.640
GLILD [n] (%)	9 (19.6)	5 (23.8)	0.942
Bronchiectasie [n] (%)	16 (34.8)	6 (27.3)	0.732
Asma [n] (%)	5 (10.9)	2 (9.1)	1.000
BPCO [n] (%)	2 (4.3)	1 (4.5)	1.000
Allergie [n] (%)	24 (52.2)	13 (59.1)	0.783
Neoplasie solide [n] (%)	8 (17.4)	5 (22.7)	0.846
Neoplasie ematologiche [n] (%)	2 (4.3)	5 (22.7)	0.057
Splenomegalia [n] (%)	11 (23.9)	9 (40.9)	0.248
Profilassi antibiotica [n] (%)	7 (15.2)	2 (9.1)	0.753
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	42 (91.3)	21 (95.5)	0.907
Terapia sostitutiva con IgEV [n] (%)			
Attuale	2 (4.3)	2 (9.1)	0.525
Pregressa	9 (19.6)	6 (27.3)	
Terapia sostitutiva con IgSC [n] (%)			
Attuale	39 (84.8)	19 (86.4)	0.784
Pregressa	1 (2.2)	0 (0.0)	

Variabili	Normotesi (n=46)	Ipertesi (n=22)	p
PCR, media [mg/dl] (SD)	0.3 (0.3)	0.3 (0.2)	0.237
IgG, media[mg/dl] (SD)	353.9 (181.0)	338.0 (134.2)	0.723
IgA, media [mg/dl] (SD)	22.4 (21.5)	35.4 (39.1)	0.094
IgM, media [mg/dl] (SD)	81.7 (188.9)	37.3 (53.5)	0.297
Leucociti, media [n/mm <sup>3</sup> ] (SD)	5769.8 (2871.1)	6382.7 (2517.0)	0.395
Linfociti, media [%] (SD)	30.9 (10.4)	32.1 (9.3)	0.625
Linfociti T CD3 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	76.3 (10.2)	76.1 (11.4)	0.958
Linfociti helper CD4 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	44.5 (11.2)	39.2 (10.8)	0.070
Linfociti citotossici CD8 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	32.0 (8.7)	36.8 (12.9)	0.078
Linfociti granulati CD3 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	13.7 (10.3)	20.7 (12.3)	<b>0.022</b>
Linfociti B CD19, media [%] (SD)	12.1 (8.1)	11.2 (8.0)	0.689
Linfociti B naïve CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	72.9 (21.0)	71.6 (13.8)	0.826
Linfociti B marginal zone CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	17.0 (18.4)	18.6 (13.2)	0.768
Linfociti B switched memory CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> IgD <sup>-</sup> , media [%] (SD)	5.6 (5.6)	4.2 (3.5)	0.348
Linfociti B activated CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> , media [%] (SD)	7.0 (7.1)	7.8 (6.0)	0.712
Linfociti transitional CD38 <sup>++</sup> IgM <sup>++</sup> , media [%] (SD)	1.8 (2.5)	0.4 (0.6)	<b>0.032</b>
Plasmoblasti CD38 <sup>+++</sup> IgM <sup>-</sup> , media [%] (SD)	0.3 (0.4)	0.4 (0.8)	0.491

La **Tabella 15** riporta le caratteristiche cardiovascolari nel contesto del confronto tra popolazione ipertesa e normotesa. Come primo rilievo appare una differenza significativa per quanto riguarda BMI (normotesi:  $23.2 \pm 4.4$  Kg/m<sup>2</sup>; ipertesi:  $28.9 \pm 5.0$  Kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ) e circonferenza addominale (normotesi:  $86 \pm 12.0$  cm; ipertesi:  $99 \pm 14.0$  cm;  $p < 0.001$ ), entrambi caratterizzati da valori maggiori nei pazienti ipertesi. Molto interessante è anche il dato relativo allo stile di vita riferito dal paziente: il 28% dei pazienti normotesi riferisce di avere uno stile di vita attivo, mentre solo il 4.5% lo riporta tra i pazienti ipertesi ( $p = 0.052$ ). Per quanto riguarda gli altri fattori di rischio cardiovascolari, sono maggiormente prevalenti nei soggetti ipertesi sia la Sindrome Metabolica ( $p < 0.001$ ) che il diabete mellito ( $p = 0.006$ ).

A proposito degli esami bioumorali la glicemia a digiuno ( $p < 0.001$ ), l'emoglobina glicata ( $p < 0.001$ ), i trigliceridi ( $p < 0.001$ ) e il colesterolo LDL ( $p = 0.049$ ) sono tutti aumentati significativamente nel gruppo di pazienti ipertesi rispetto al controllo.

La funzione renale è maggiormente alterata in pazienti ipertesi con incremento della creatinina (valori medi Creatinina normotesi:  $0.7 \pm 0.1$  mg/dl; valori medi Creatinina ipertesi:  $0.9 \pm 0.2$  mg/dl;  $p=0.002$ ) e diminuzione della eGFR stimata (valori medi eGFR normotesi:  $100 \pm 14.6$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; valori medi eGFR ipertesi:  $80 \pm 18.1$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ) rispetto al gruppo di controllo.

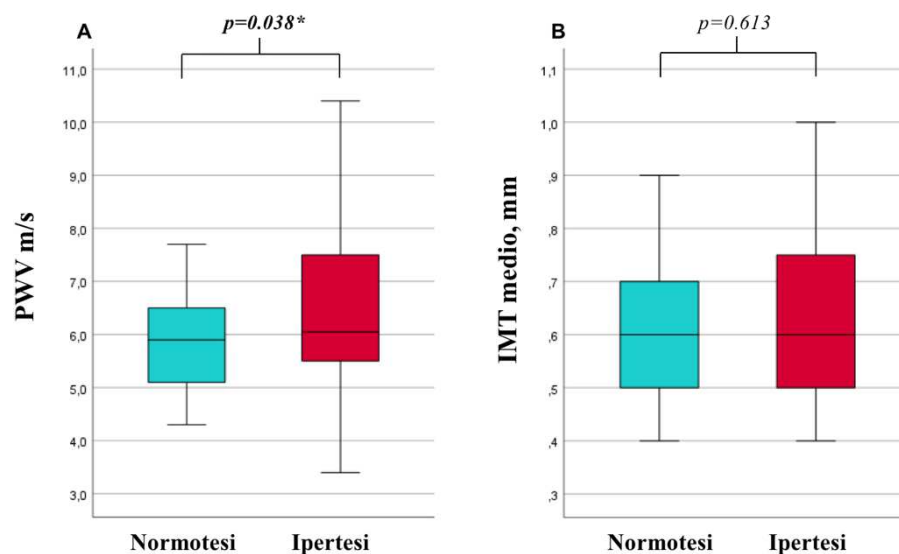
I valori pressori, nonostante la terapia e come aspettato, sono più elevati nei pazienti ipertesi, sia quelli di pressione periferica che quelli rilevati con la PWA a livello centrale ( $p < 0.001$ ). In contesto di PWA sono state riportate differenze significative anche per quando riguarda la PWA PP ( $p = 0.001$ ) e la PWA MAP ( $p < 0.001$ ), anch'esse con valori incrementati nei pazienti ipertesi. Anche in questo confronto non si sono dimostrate significative la presenza di placca aterosclerotica ( $p = 0.504$ ) e il danno d'organo subclinico ( $p = 0.303$ ).

**Tabella 15.** Confronto delle caratteristiche cardiovascolari tra i pazienti normotesi ed ipertesi.

Variabili	Normotesi (n=46)	Ipertesi (n=22)	P
BMI, media [Kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	23.2 (4.4)	28.9 (5.0)	<b>&lt;0.001</b>
Circonferenza addominale, media [cm] (SD)	86.3 (12.0)	98.8 (14.0)	<b>&lt;0.001</b>
Tabagismo [n] (%)			
Si	7 (15.2)	2 (9.1)	0.776
Ex	11 (23.9)	6 (27.3)	
Stile di vita [n] (%)			
Attivo	13 (28.3)	1 (4.5)	0.052
Sedentario	33 (71.7)	21 (95.5)	
Dislipidemia [n] (%)	19 (41.3)	15 (68.2)	0.070
Sindrome Metabolica [n] (%)	7 (15.6)	16 (80)	<b>&lt;0.001</b>
Diabete mellito [n] (%)	2 (4.3)	7 (31.8)	<b>0.006</b>
Glicemia a digiuno, media [mg/dl] (SD)	91.2 (10.9)	117.3 (43.7)	<b>&lt;0.001</b>
HbA1c, media [mmol/mol] (SD)	35.5 (4.1)	43.6 (11.1)	<b>&lt;0.001</b>
Colesterolo totale, media [mg/dl] (SD)	185.7 (47.2)	209.9 (40.2)	0.054
Colesterolo HDL [mg/dl] (SD)	55.6 (14.2)	48.1 (11.8)	0.051

Variabili	Normotesi (n=46)	Ipertesi (n=22)	p
Trigliceridi, media [mg/dl] (SD)	96.3 (44.0)	161.9 (95.8)	<0.001
Colesterolo LDL, media [mg/dl] (SD)	111.9 (39.3)	133.3 (37.7)	0.049
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	0.7 (0.1)	0.9 (0.2)	0.002
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	100.1 (14.6)	80.4 (18.1)	<0.001
Pressione arteriosa sistolica, media [mmHg] (SD)	124.5 (10.7)	141.8 (16.8)	<0.001
Pressione arteriosa diastolica, media [mmHg] (SD)	75.1 (7.5)	84.8 (7.5)	<0.001
PWA PAS, media [mmHg] (SD)	115.2 (9.7)	133.0 (15.3)	<0.001
PWA PAD, media [mmHg] (SD)	76.3 (7.9)	85.9 (8.5)	<0.001
PWA PP, media [mmHg] (SD)	38.4 (8.2)	47.1 (12.9)	0.001
PWA MAP, media [mmHg] (SD)	93.3 (8.6)	105.9 (11.1)	<0.001
PWA HR, media [mmHg] (SD)	71.8 (12.2)	74.5 (15.1)	0.441
PWA AIX, media [%] (SD)	34.7 (12.7)	35.5 (12.5)	0.817
Presenza di placca aterosclerotica [n] (%)	1 (2.2)	2 (9.1)	0.504
Presenza di danno d'organo subclinico [n] (%)	8 (17.4)	7 (31.8)	0.303

Come riporta la **Figura 16**, la PWV è stata osservata maggiore nei pazienti ipertesi rispetto a quelli normotesi (valori medi PWV normotesi:  $5.9 \pm 0.9$  m/s; valori medi PWV ipertesi:  $6.5 \pm 1.6$  m/s;  $p=0.038$ ), anche in questo caso in accordo con il possibile danno d'organo subclinico che potrebbe affliggere di più i pazienti con un fattore di rischio cardiovascolare come l'ipertensione arteriosa. Non sono state riportate differenze significative, ancora una volta, per quanto riguarda l'IMT carotideo (valori medi IMT carotideo normotesi:  $0.6 \pm 0.2$  mm; valori medi IMT carotideo ipertesi:  $0.6 \pm 0.1$  mm;  $p=0.613$ ).



**Figura 16.** A) Confronto della PWV tra pazienti normotesi ed ipertesi; B) confronto dell'IMT carotideo medio tra pazienti normotesi ed ipertesi.

#### 6.4. Confronto tra pazienti dislipidemicici e non dislipidemicici

Tutti i 68 pazienti arruolati nello studio sono stati suddivisi sulla base della presenza o meno di dislipidemia. La **Tabella 16** mostra come le caratteristiche immunologiche si distribuiscano tra questi due gruppi di soggetti, dislipidemicici (34 pazienti) e non dislipidemicici (34 pazienti).

Non appaiono differenze significative per quanto riguarda l'età media dei pazienti, l'età d'esordio e quella alla diagnosi. Non si evidenziano dati rilevanti neanche per quanto riguarda la classe fenotipica di Chapel, le complicanze della IDCV, la terapia sostitutiva o l'immunofenotipo. L'unico parametro di rilievo è la misurazione bioumorale delle IgA sieriche che risultano maggiori in pazienti dislipidemicici rispetto al gruppo di controllo ( $p=0.030$ ).

**Tabella 16.** Confronto delle caratteristiche immunologiche tra i pazienti dislipidemici e non dislipidemici.

Variabili	Non dislipidemici (n=34)	Dislipidemici (n=34)	P
Età, media [anni] (SD)	49.1 (14.1)	54.7 (10.9)	0.069
Sesso femminile [n] (%)	22 (64.7)	21 (61.8)	1.000
Età all'esordio dei sintomi, media [anni] (SD)	34.1 (15.0)	36.1 (14.4)	0.576
Età alla diagnosi, media [anni] (SD)	41.5 (13.2)	44.1 (12.6)	0.411
Fenotipo Chapel "infection only", [n] (%)	14 (42.4)	18 (54.5)	0.460
Autoimmunità [n] (%)	17 (51.5)	21 (61.8)	0.549
Citopenia autoimmune [n] (%)	8 (24.2)	8 (23.5)	1.000
Enteropatia [n] (%)	4 (12.1)	8 (24.2)	0.338
GLILD [n] (%)	9 (27.3)	5 (14.7)	0.335
Bronchiectasie [n] (%)	12 (35.3)	10 (29.4)	0.795
Asma [n] (%)	3 (8.8)	4 (11.8)	1.000
BPCO [n] (%)	0 (0.0)	3 (8.8)	0.238
Allergie [n] (%)	18 (52.9)	19 (55.9)	1.000
Neoplasie solide [n] (%)	5 (14.7)	8 (23.5)	0.537
Neoplasie ematologiche [n] (%)	2 (5.9)	5 (14.7)	0.425
Splenomegalia [n] (%)	13 (38.2)	7 (20.6)	0.183
Profilassi antibiotica [n] (%)	3 (8.8)	6 (17.6)	0.474
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	30 (88.2)	33 (97.1)	0.353
Terapia sostitutiva con IgEV [n] (%)			
Attuale	1 (2.9)	3 (8.8)	0.160
Pregressa	5 (14.7)	10 (29.4)	
Terapia sostitutiva con IgSC [n] (%)			
Attuale	28 (82.4)	30 (88.2)	0.554
Pregressa	1 (2.9)	0 (0.0)	
PCR, media [mg/dl] (SD)	0.4 (0.3)	0.3 (0.2)	0.262
IgG, media [mg/dl] (SD)	317.3 (186.5)	375.4 (143.5)	0.168
IgA, media [mg/dl] (SD)	18.3 (18.1)	34.2 (34.6)	<b>0.030</b>
IgM, media [mg/dl] (SD)	78.2 (191.6)	57.2 (124.6)	0.602
Leucociti, media [n/mm <sup>3</sup> ] (SD)	5838.5 (2652.1)	6097.6 (2893.8)	0.702
Linfociti, media [%] (SD)	31.4 (10.0)	31.1 (10.2)	0.920
Linfociti T CD3 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	77.4 (10.1)	75.1 (11.1)	0.373
Linfociti helper CD4 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	43.4 (12.3)	42.1 (10.2)	0.627



Variabili	Non dislipidemici (n=34)	Dislipidemici (n=34)	p
Linfociti citotossici CD8 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	34.4 (11.3)	32.7 (9.6)	0.513
Linfociti granulati CD3 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	16.3 (12.1)	15.6 (10.9)	0.802
Linfociti B CD19, media [%] (SD)	11.0 (6.7)	12.6 (9.2)	0.415
Linfociti B naïve CD27-IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	73.8 (20.7)	71.3 (18.0)	0.630
Linfociti B marginal zone CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	17.6 (17.4)	17.3 (17.1)	0.954
Linfociti B switched memory CD27 <sup>+</sup> IgM-IgD <sup>-</sup> , media [%] (SD)	4.8 (5.2)	5.6 (5.1)	0.534
Linfociti B activated CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> , media [%] (SD)	6.1 (4.9)	8.2 (8.0)	0.242
Linfociti transitional CD38 <sup>++</sup> IgM <sup>++</sup> , media [%] (SD)	1.8 (3.0)	1.1 (1.2)	0.253
Plasmoblasti CD38 <sup>+++</sup> IgM <sup>-</sup> , media [%] (SD)	0.2 (0.4)	0.4 (0.7)	0.394

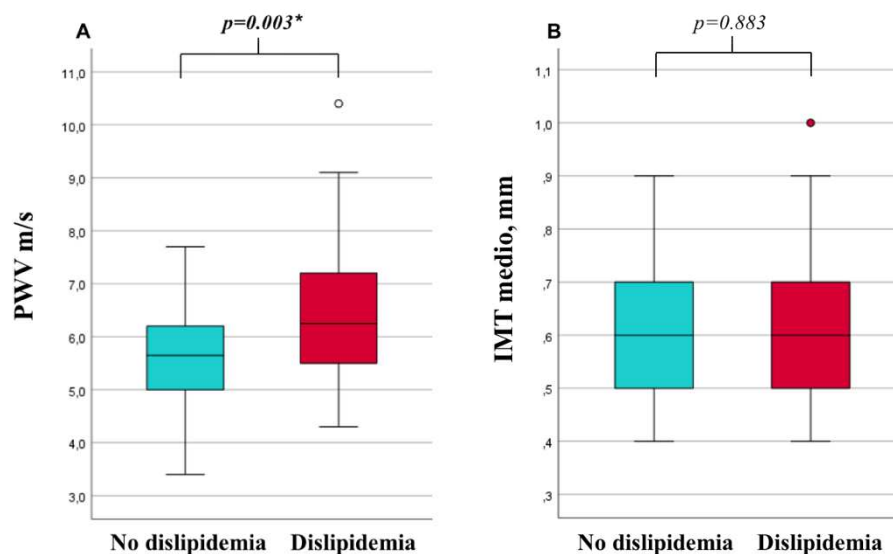
La **Tabella 17**, invece, evidenzia le caratteristiche cardiovascolari confrontate tra i due gruppi. In questo caso solamente i livelli di pressione arteriosa diastolica periferica risultano ai limiti della significatività statistica con valori superiori nei pazienti dislipidemicici ( $p = 0.055$ ). Anche in questo confronto non si sono dimostrate significative la presenza di placca aterosclerotica ( $p = 1.000$ ) e il danno d'organo subclinico ( $p = 1.000$ ).

**Tabella 17.** Confronto delle caratteristiche cardiovascolari tra i pazienti dislipidemicici e non dislipidemicici.

Variabili	Non dislipidemici (n=34)	Dislipidemici (n=34)	p
BMI, media [Kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	24.3 (5.4)	25.8 (5.2)	0.264
Circonferenza addominale, media [cm] (SD)	88.1 (14.3)	92.6 (13.3)	0.191
Tabagismo [n] (%)			
Si	4 (11.8)	5 (14.7)	0.295
Ex	6 (17.6)	11 (32.4)	
Stile di vita [n] (%)			
Attivo	9 (26.5)	5 (14.7)	0.368
Sedentario	25 (73.5)	29 (85.3)	

Variabili	Non dislipidemici (n=34)	Dislipidemici (n=34)	p
Diabete mellito [n] (%)	5 (14.7)	4 (11.8)	1.000
Ipertensione arteriosa [n] (%)	7 (20.6)	15 (44.1)	0.070
Glicemia a digiuno, media [mg/dl] (SD)	96.5 (33.7)	101.9 (21.8)	0.442
HbA1c, media [mmol/mol] (SD)	38.0 (10.3)	38.6 (6.0)	0.777
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.658
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	97.7 (18.5)	89.8 (17.3)	0.075
Pressione arteriosa sistolica, media [mmHg] (SD)	128.0 (15.9)	132.2 (14.5)	0.265
Pressione arteriosa diastolica, media [mmHg] (SD)	76.2 (8.3)	80.3 (8.9)	0.055
PWA PAS, media [mmHg] (SD)	118.0 (14.2)	124.0 (14.1)	0.085
PWA PAD, media [mmHg] (SD)	77.5 (8.9)	81.2 (9.3)	0.095
PWA PP, media [mmHg] (SD)	40.4 (11.4)	42.1 (10.0)	0.522
PWA MAP, media [mmHg] (SD)	94.8 (10.8)	99.9 (11.0)	0.056
PWA HR, media [mmHg] (SD)	71.5 (13.0)	73.8 (13.4)	0.481
PWA AIx, media [%] (SD)	34.1 (12.3)	35.9 (12.9)	0.546
Presenza di placca aterosclerotica [n] (%)	2 (5.9)	1 (2.9)	1.000
Presenza di danno d'organo subclinico [n] (%)	7 (20.6)	8 (23.5)	1.000

Un altro dato con differenza significativa tra le due popolazione è la PWV (riportata in **Figura 17**): risulta maggiore nei pazienti dislipidemici rispetto al gruppo di controllo (valori medi PWV non dislipidemici:  $5.6 \pm 0.9$  m/s; valori medi PWV dislipidemici:  $6.5 \pm 1.3$  m/s;  $p = 0.003$ ). Anche in questo caso non sono state riportate differenze significative per quanto riguarda l'IMT carotideo (valori medi IMT carotideo non dislipidemici:  $0.6 \pm 0.2$  mm; valori medi IMT carotideo dislipidemici:  $0.6 \pm 0.1$  mm;  $p = 0.883$ ).



**Figura 17.** A) Confronto della PWV tra pazienti dislipidemici e non dislipidemici; B) confronto dell'IMT carotideo medio tra pazienti dislipidemici e non dislipidemici.

### 6.5. Confronto tra pazienti con e senza Sindrome Metabolica

Tra i 68 pazienti che hanno aderito al nostro studio 65 sono stati suddivisi in base alla presenza (23 pazienti) o assenza di Sindrome Metabolica (42 pazienti). La **Tabella 18** riporta i dati di questo confronto.

Un dato significativo osservato è una differenza d'età media: il gruppo di pazienti con Sindrome Metabolica, infatti, si dimostra significativamente più anziano rispetto al controllo ( $p = 0.004$ ). Anche per quanto riguarda l'età alla diagnosi è emerso un dato di rilievo: i pazienti con criteri soddisfatti per la Sindrome Metabolica hanno ricevuto la diagnosi di IDCV in età più avanzata ( $p = 0.012$ ).

Infine, si osserva una differenza significativa tra i due gruppi al riguardo di una delle possibili complicanze di IDCV, la splenomegalia. Infatti i pazienti con Sindrome metabolica sembrano essere notevolmente più soggetti ad avere splenomegalia rispetto ai controlli ( $p = 0.031$ ).

Non appaiono, invece, differenze significative riguardo l'età d'esordio dei sintomi, la classe fenotipica secondo Chapel ( $p = 0.479$ ), la terapia sostitutiva e l'immunofenotipo.

**Tabella 18.** Confronto delle caratteristiche immunologiche tra i pazienti in presenza ed assenza di Sindrome Metabolica.

Variabili	Sindrome Metabolica NO (n=42)	Sindrome metabolica SI (n=23)	p
Età, media [anni] (SD)	48.3 (13.1)	57.5 (9.3)	<b>0.004</b>
Sesso femminile [n] (%)	27 (64.3)	14 (60.9)	0.997
Età all'esordio dei sintomi, media [anni] (SD)	33.0 (15.1)	37.8 (12.6)	0.200
Età alla diagnosi, media [anni] (SD)	39.3 (11.9)	47.3 (11.8)	<b>0.012</b>
Fenotipo secondo Chapel "infection only", [n] (%)	18 (43.9)	13 (56.5)	0.479
Autoimmunità [n] (%)	26 (61.9)	12 (52.2)	0.618
Citopenia autoimmune [n] (%)	11 (26.2)	5 (21.7)	0.923
Enteropatia [n] (%)	9 (22.0)	3 (13.0)	0.588
GLILD [n] (%)	8 (19.0)	5 (21.7)	1.000
Bronchiectasie [n] (%)	13 (31.0)	8 (34.8)	0.969
Asma [n] (%)	4 (9.5)	3 (13.0)	0.985
BPCO [n] (%)	0 (0.0)	3 (13.0)	0.075
Allergie [n] (%)	20 (47.6)	15 (65.2)	0.271
Neoplasie solide [n] (%)	7 (16.7)	5 (21.7)	0.865
Neoplasie ematologiche [n] (%)	4 (9.5)	3 (13.0)	0.985
Splenomegalia [n] (%)	8 (19.0)	11 (47.8)	<b>0.031</b>
Profilassi antibiotica [n] (%)	5 (11.9)	4 (17.4)	0.813
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	38 (90.5)	23 (100.0)	0.323
Terapia sostitutiva con IgEV [n] (%)			
Attuale	2 (4.8)	2 (8.7)	0.618
Pregressa	8 (19.0)	6 (26.1)	
Terapia sostitutiva con IgSC [n] (%)			
Attuale	35 (83.3)	21 (91.3)	0.596
Pregressa	1 (2.4)	0 (0.0)	
PCR, media [mg/dl] (SD)	0.3 (0.3)	0.3 (0.3)	0.907
IgG, media[mg/dl] (SD)	367.4 (174.8)	314.1 (154.4)	0.233
IgA, media [mg/dl] (SD)	21.2 (20.0)	35.9 (39.0)	0.059
IgM, media [mg/dl] (SD)	68.4 (167.2)	68.5 (152.0)	0.999
Leucociti, media [n/mm <sup>3</sup> ] (SD)	5868.8 (2805.8)	6280.0 (2821.3)	0.575
Linfociti, media [%] (SD)	30.8 (10.2)	33.0 (9.6)	0.419
Linfociti T CD3 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	76.6 (8.6)	74.8 (13.8)	0.513
Linfociti helper CD4 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	44.0 (11.1)	39.5 (11.6)	0.133

Variabili	Sindrome Metabolica NO (n=42)	Sindrome metabolica SI (n=23)	p
Linfociti citotossici CD8 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	32.6 (8.5)	35.0 (13.6)	0.382
Linfociti granulati CD3 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	13.9 (9.8)	18.9 (13.6)	0.100
Linfociti B CD19, media [%] (SD)	11.0 (7.0)	13.5 (9.8)	0.233
Linfociti B naïve CD27-IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	72.4 (20.9)	73.1 (16.0)	0.891
Linfociti B marginal zone CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	17.2 (17.9)	17.2 (15.5)	0.996
Linfociti B switched memory CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> IgD <sup>-</sup> , media [%] (SD)	6.0 (6.0)	4.3 (3.3)	0.258
Linfociti B activated CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> , media [%] (SD)	7.0 (6.8)	7.8 (7.1)	0.712
Linfociti transitional CD38 <sup>++</sup> IgM <sup>++</sup> , media [%] (SD)	1.5 (2.3)	0.8 (1.1)	0.177
Plasmoblasti CD38 <sup>+++</sup> IgM <sup>-</sup> , media [%] (SD)	0.3 (0.5)	0.4 (0.7)	0.790

La **Tabella 19** mostra la distribuzione delle caratteristiche cardiovascolari tra i due gruppi di pazienti confrontati.

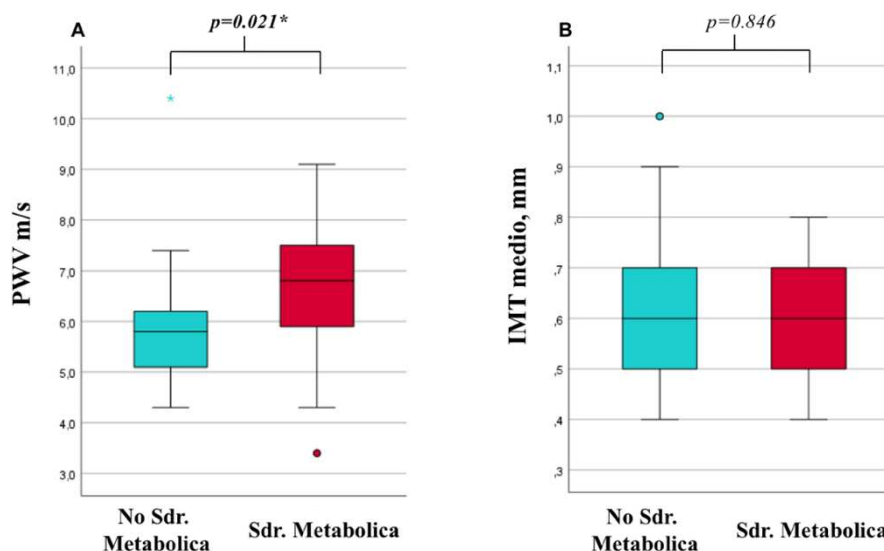
Non sembrano esserci differenze rilevanti per quanto riguarda la presenza e l'entità dei fattori di rischio cardiovascolari, l'abitudine al fumo di sigaretta. Lo stile di vita, al contrario, dimostra una differenza significativa con una proporzione molto maggiore di pazienti che dichiarano uno stile di vita attivo in assenza dei criteri di definizione; mentre i pazienti con Sindrome metabolica per la quasi totalità riportano uno stile di vita sedentario ( $p = 0.029$ ).

La funzione renale è significativamente peggiore nei pazienti con Sindrome Metabolica (creatinina  $p = 0.053$ ; eGFR  $p = 0.001$ ) rispetto al gruppo di controllo. Nel contesto della PWA, sono emerse differenze significative per quanto riguarda i valori medi di pressione sistolica centrale o PWA PAS ( $p < 0.001$ ), di pressione diastolica centrale o PWA PAD ( $p = 0.001$ ), di PWA MAP ( $p < 0.001$ ) e di PWA PP ( $p = 0.006$ ), tutti aumentati nei pazienti con Sindrome Metabolica. Anche in questo confronto non si sono dimostrate significative la presenza di placca aterosclerotica ( $p = 1.000$ ) e il danno d'organo subclinico ( $p = 1.000$ ).

**Tabella 19.** Confronto delle caratteristiche cardiovascolari tra i pazienti in presenza ed assenza di Sindrome Metabolica.

Variabili	Sindrome Metabolica NO (n=42)	Sindrome Metabolica SI (n=23)	p
Tabagismo [n] (%)			
Si	5 (11.9)	4 (17.4)	0.743
Ex	12 (28.6)	5 (21.7)	
Stile di vita [n] (%)			
Attivo	13 (31.0)	1 (4.3)	<b>0.029</b>
Sedentario	29 (69.0)	22 (95.7)	
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	0.8 (0.1)	0.8 (0.2)	<b>0.053</b>
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	99.3 (15.6)	84.2 (19.3)	<b>0.001</b>
PWA PAS, media [mmHg] (SD)	114.9 (10.4)	130.7 (14.6)	<b>&lt;0.001</b>
PWA PAD, media [mmHg] (SD)	76.2 (8.5)	83.8 (8.3)	<b>0.001</b>
PWA PP, media [mmHg] (SD)	38.6 (8.8)	46.0 (11.9)	<b>0.006</b>
PWA MAP, media [mmHg] (SD)	92.6 (9.1)	104.5 (9.9)	<b>&lt;0.001</b>
PWA HR, media [mmHg] (SD)	70.7 (12.5)	75.5 (14.2)	0.165
PWA AIx, media [%] (SD)	33.8 (12.3)	37.6 (13.1)	0.258
Presenza di placca aterosclerotica [n] (%)	2 (4.8)	1 (4.3)	1.000
Presenza di danno d'organo subclinico [n] (%)	9 (21.4)	5 (21.7)	1.000

Come evidenziato dalla **Figura 18**, si è dimostrata significativa la differenza di PWV tra i due gruppi confrontati (valori medi PWV senza Sdr Metabolica:  $5.8 \pm 1.0$  m/s; valori medi PWV con Sdr Metabolica:  $6.5 \pm 1.4$  m/s;  $p = 0.021$ ), caratterizzata da valori superiori nei pazienti con Sindrome Metabolica. Infine, i valori di IMT medio non presentano differenze tra i due gruppi (valori medi IMT carotideo senza Sdr Metabolica:  $0.6 \pm 0.2$  mm; valori medi IMT carotideo con Sdr Metabolica:  $0.6 \pm 0.1$  mm;  $p=0.846$ ).



**Figura 18.** A) Confronto della PWV tra i pazienti con e senza Sindrome Metabolica; B) confronto dell'IMT carotideo medio tra i pazienti con e senza Sindrome Metabolica.

## 6.6. Confronto tra pazienti diabetici e non diabetici

È stata, poi, eseguita una valutazione suddividendo la popolazione (n=68) in due gruppi sulla base della presenza o meno di diabete mellito. La **Tabella 20** riassume le caratteristiche immunologiche distribuite tra i due gruppi confrontati di pazienti diabetici (9 pazienti) e non diabetici (59 pazienti).

Non emergono differenze significative per quanto riguarda l'età media dei pazienti ( $p = 0.148$ ), l'età d'esordio dei sintomi ( $p = 0.537$ ), l'età alla diagnosi ( $p = 0.169$ ). Non sono risultati dati di rilievo nemmeno a proposito del fenotipo secondo Chapel ( $p = 0.298$ ), delle complicanze della IDCV e della terapia sostitutiva.

L'unico dato significativo è un aumento della percentuale media dei linfociti citotossici CD8<sup>+</sup> nel gruppo dei pazienti diabetici (Linfociti CD8<sup>+</sup> pazienti non diabetici:  $32.4 \pm 8.5\%$ ; linfociti CD8<sup>+</sup> pazienti diabetici:  $41 \pm 17.6\%$ ;  $p = 0.020$ ).

Un dato bioumorale che si avvicina alla significatività, nonostante non la raggiunga, è il livello medio di PCR che si dimostra più elevato nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici ( $p = 0.073$ ).

**Tabella 20.** Confronto delle caratteristiche immunologiche tra i pazienti diabetici e non diabetici.

Variabili	Non diabetici (n=59)	Diabetici (n=9)	p
Età, media [anni] (SD)	51.0 (13.1)	57.7 (9.8)	0.148
Sesso femminile [n] (%)	38 (64.4)	5 (55.6)	0.887
Età all'esordio dei sintomi, media [anni] (SD)	34.7 (14.7)	38.1 (14.6)	0.537
Età alla diagnosi, media [anni] (SD)	42.0 (13.0)	48.3 (11.2)	0.169
Fenotipo Chapel "infection only", [n] (%)	30 (51.7)	2 (25.0)	0.298
Autoimmunità [n] (%)	32 (54.2)	6 (75.0)	0.464
Citopenia autoimmune [n] (%)	12 (20.3)	4 (50.0)	0.160
Enteropatia [n] (%)	11 (19.0)	1 (12.5)	1.000
GLILD [n] (%)	13 (22.0)	1 (12.5)	0.874
Bronchiectasie [n] (%)	19 (32.2)	3 (33.3)	1.000
Asma [n] (%)	6 (10.2)	1 (11.1)	1.000
BPCO [n] (%)	3 (5.1)	0 (0.0)	1.000
Allergie [n] (%)	33 (55.9)	4 (44.4)	0.775
Neoplasie solide [n] (%)	11 (18.6)	2 (22.2)	1.000
Neoplasie ematologiche [n] (%)	5 (8.5)	2 (22.2)	0.499
Splenomegalia [n] (%)	15 (25.4)	5 (55.6)	0.146
Profilassi antibiotica [n] (%)	7 (11.9)	2 (22.2)	0.744
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	55 (93.2)	8 (88.9)	1.000
Terapia sostitutiva con IgEV [n] (%)			
Attuale	4 (6.8)	0 (0.0)	0.720
Pregressa	13 (22.0)	2 (22.2)	
Terapia sostitutiva con IgSC [n] (%)			
Attuale	50 (84.7)	8 (88.9)	0.903
Pregressa	1 (1.7)	0 (0.0)	
PCR, media [mg/dl] (SD)	0.3 (0.3)	0.5 (0.5)	0.073
IgG, media[mg/dl] (SD)	355.3 (172.7)	308.9 (117.2)	0.442
IgA, media [mg/dl] (SD)	24.4 (28.0)	41.1 (32.4)	0.111
IgM, media [mg/dl] (SD)	71.4 (169.7)	39.7 (41.2)	0.581
Leucociti, media [n/mm <sup>3</sup> ] (SD)	5905.9 (2752.4)	6375.6 (2925.3)	0.638
Linfociti, media [%] (SD)	31.4 (10.1)	30.6 (9.6)	0.821
Linfociti T CD3 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	75.9 (10.0)	78.7 (14.3)	0.461
Linfociti helper CD4 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	43.3 (11.0)	39.1 (13.2)	0.302
Linfociti citotossici CD8 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	32.4 (8.5)	41.0 (17.6)	<b>0.020</b>



Variabili	Non diabetici (n=59)	Diabetici (n=9)	p
Linfociti granulati CD3 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	15.0 (10.2)	22.2 (17.3)	0.093
Linfociti B CD19, media [%] (SD)	11.9 (8.1)	10.9 (7.6)	0.719
Linfociti B naïve CD27-IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	72.2 (19.5)	76.2 (17.2)	0.660
Linfociti B marginal zone CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	17.7 (17.5)	14.5 (13.2)	0.694
Linfociti B switched memory CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> IgD <sup>-</sup> , media [%] (SD)	5.4 (5.2)	3.3 (4.0)	0.383
Linfociti B activated CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> , media [%] (SD)	7.3 (7.0)	5.7 (3.6)	0.613
Linfociti transitional CD38 <sup>++</sup> IgM <sup>++</sup> , media [%] (SD)	1.5 (2.3)	0.3 (0.4)	0.265
Plasmoblasti CD38 <sup>+++</sup> IgM <sup>-</sup> , media [%] (SD)	0.3 (0.6)	0.1 (0.3)	0.468

La **Tabella 21**, mostra invece la distribuzione delle caratteristiche cardiovascolari tra i due gruppi confrontati di pazienti diabetici e non diabetici.

Emerge, innanzitutto, una differenza significativa del BMI e della circonferenza addominale, più elevati nei diabetici (BMI  $p < 0.001$ ; circonferenza addominale  $p < 0.001$ ).

Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolari, come atteso, emerge una maggiore prevalenza sia di ipertensione arteriosa ( $p = 0.006$ ) che di Sindrome Metabolica ( $p = 0.004$ ) nel gruppo di pazienti diabetici rispetto al controllo.

Dal punto di vista bioumorale, nei pazienti diabetici si evidenzia un livello medio maggiore di trigliceridi ( $p = 0.001$ ) mentre la funzione renale non presenta differenze significative in termini di creatinina ( $p = 0.72$ ) mentre risulta significativa la differenza di eGFR tra i due gruppi confrontati, con valori peggiori nei pazienti con diabete mellito ( $p = 0.026$ ).

In accordo con la prevalenza maggiore di ipertensione arteriosa tra i pazienti diabetici hanno valori medi aumentati di pressione sistolica media periferica o PAS ( $p = 0.006$ ) e pressione sistolica media centrale o PWA PAS ( $p = 0.005$ ). Contrariamente, i livelli di pressione diastolica media a livello periferico ( $p = 0.079$ ) e a livello centrale ( $p = 0.134$ ) non subiscono differenze significative.

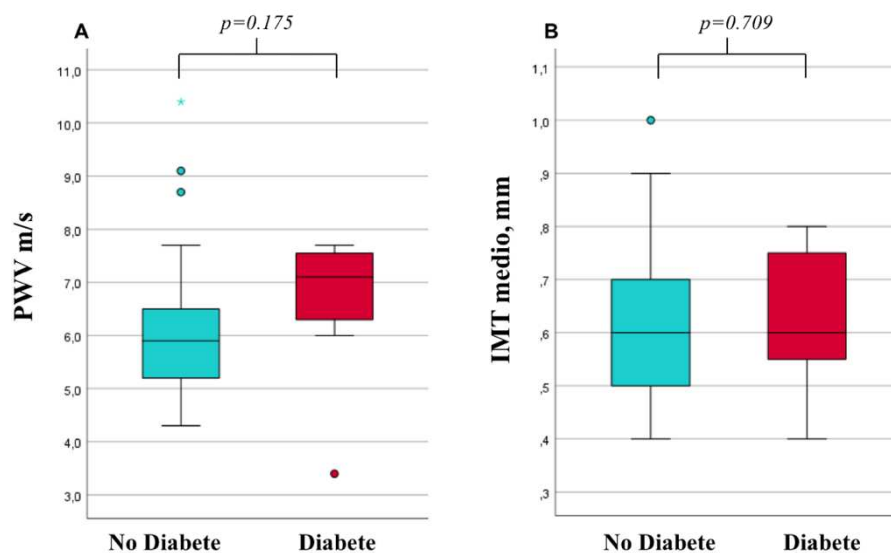
In contesto di PWA sono emerse anche differenze significative per quanto riguarda la PWA PP ( $p = 0.009$ ) e la PWA MAP ( $p = 0.020$ ) che sono notevolmente incrementate nei pazienti con diabete mellito rispetto ai controlli. Anche in questo confronto non si sono dimostrate significative la presenza di placca aterosclerotica ( $p = 0.858$ ) e il danno d'organo subclinico ( $p = 1.000$ ).

**Tabella 21.** Confronto delle caratteristiche cardiovascolari tra i pazienti diabetici e non diabetici.

Variabili	Non diabetici (n=59)	Diabetici (n=9)	p
BMI, media [Kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	24.1 (4.1)	31.8 (7.3)	<b>&lt;0.001</b>
Circonferenza addominale, media [cm] (SD)	88.0 (12.3)	105.6 (15.0)	<b>&lt;0.001</b>
Tabagismo [n] (%)			
Si	8 (13.6)	1 (11.1)	0.349
Ex	13 (22.0)	4 (44.4)	
Stile di vita [n] (%)			
Attivo	13 (22.0)	1 (11.1)	0.755
Sedentario	46 (78.0)	8 (88.9)	
Iperensione arteriosa [n] (%)	15 (25.4)	7 (77.8)	<b>0.006</b>
Sindrome Metabolica [n] (%)	16 (28.1)	7 (87.5)	<b>0.004</b>
Dislipidemia [n] (%)	30 (50.8)	4 (44.4)	1.000
Colesterolo totale, media [mg/dl] (SD)	191.4 (45.9)	203.5 (50.8)	0.492
Colesterolo HDL [mg/dl] (SD)	54.6 (14.1)	45.5 (9.8)	0.083
Trigliceridi, media [mg/dl] (SD)	105.5 (52.1)	188.5 (125.9)	<b>0.001</b>
Colesterolo LDL, media [mg/dl] (SD)	116.9 (39.3)	127.9 (44.5)	0.469
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	0.8 (0.2)	0.9 (0.3)	0.072
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	95.7 (16.3)	81.2 (25.3)	<b>0.026</b>
Pressione arteriosa sistolica, media [mmHg] (SD)	128.2 (13.3)	142.9 (21.2)	<b>0.006</b>
Pressione arteriosa diastolica, media [mmHg] (SD)	77.5 (8.8)	83.0 (6.9)	0.079
PWA PAS, media [mmHg] (SD)	119.1 (13.0)	133.3 (17.4)	<b>0.005</b>
PWA PAD, media [mmHg] (SD)	78.7 (9.4)	83.7 (7.3)	0.134
PWA PP, media [mmHg] (SD)	39.9 (9.8)	49.8 (12.9)	<b>0.009</b>
PWA MAP, media [mmHg] (SD)	96.2 (10.7)	105.3 (11.2)	<b>0.020</b>
PWA HR, media [mmHg] (SD)	72.5 (13.8)	73.9 (8.5)	0.766
PWA AIX, media [%] (SD)	34.2 (12.5)	40.0 (12.4)	0.200
Presenza di placca aterosclerotica [n] (%)	2 (3.4)	1 (11.1)	0.858

Variabili	Non diabetici (n=59)	Diabetici (n=9)	p
Presenza di danno d'organo subclinico [n] (%)	13 (22.0)	2 (22.2)	1.000

Per quanto riguarda la PWV, come mostrato in **Figura 19**, non emergono dati di rilievo (valori medi PWV non diabetici:  $6.0 \pm 1.2$  m/s; valori medi PWV diabetici:  $6.6 \pm 1.4$  m/s;  $p = 0.175$ ), seppur risulti lievemente maggiore la media dei valori nei pazienti diabetici, come per il caso dell'IMT carotideo medio, che risulta equivalente tra i due gruppi confrontati (valori medi IMT carotideo non diabetici:  $0.6 \pm 0.2$  mm; valori medi IMT carotideo diabetici:  $0.6 \pm 0.1$  mm;  $p=0.709$ ).



**Figura 19.** A) Confronto della PWV tra i pazienti con e senza diabete mellito; B) confronto dell'IMT carotideo medio tra i pazienti con e senza diabete mellito.

### 6.7. Confronto tra fenotipo “infection only” e “complicated”

I pazienti arruolati nel nostro studio, sono stati, poi, confrontati sulla base della classe fenotipica secondo Chapel. I due gruppi di suddivisione sono: Chapel I infection only (32 pazienti) e Chapel II, III, IV complicated (34 pazienti). Sono stati esclusi dal confronto due pazienti per i quali non era ancora stato definito l'inquadramento nella classe fenotipica, in mancanza di alcuni dati. Il totale dei soggetti confrontati è stato, quindi, di 66 pazienti.

La **Tabella 22** mostra la distribuzione delle caratteristiche immunologiche rispetto i due gruppi di confronto.

Non sono emerse differenze significative a riguardo di età media ( $p = 0.198$ ), età d'esordio ( $p = 0.701$ ), età alla diagnosi ( $p = 0.486$ ).

Non si sono dimostrati di rilievo i dati riguardanti le possibili complicanze aggiuntive della IDCV, la terapia sostitutiva e l'immunofenotipo delle popolazioni linfocitarie. Sono state escluse dall'analisi tutte le caratteristiche cliniche tipiche del fenotipo “complicated”.

**Tabella 22.** Confronto delle caratteristiche immunologiche tra i pazienti con fenotipo “infection only” e “complicated” secondo Chapel.

Variabili	Fenotipo Chapel “infection only” (n=32)	Fenotipo Chapel “complicated” (n=34)	p
Età, media [anni] (SD)	53.5 (12.5)	49.5 (12.7)	0.198
Sesso femminile [n] (%)	21 (65.6)	20 (58.8)	0.752
Età all'esordio dei sintomi, media [anni] (SD)	35.0 (14.1)	33.7 (14.3)	0.701
Età alla diagnosi, media [anni] (SD)	43.2 (13.3)	41.1 (11.4)	0.486
Bronchiectasie [n] (%)	10 (31.2)	12 (35.3)	0.931
Asma [n] (%)	4 (12.5)	3 (8.8)	0.932
BPCO [n] (%)	2 (6.2)	1 (2.9)	0.957
Allergie [n] (%)	17 (53.1)	19 (55.9)	1.000
Neoplasie solide [n] (%)	8 (25.0)	4 (11.8)	0.283
Neoplasie ematologiche [n] (%)	2 (6.2)	5 (14.7)	0.475
Splenomegalia [n] (%)	7 (21.9)	13 (38.2)	0.239
Profilassi antibiotica [n] (%)	5 (15.6)	4 (11.8)	0.922
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	31 (96.9)	32 (94.1)	1.000

Variabili	Fenotipo Chapel “infection only” (n=32)	Fenotipo Chapel “complicated” (n=34)	p
Terapia sostitutiva con IgEV [n] (%)			
Attuale	3 (9.4)	1 (2.9)	0.463
Pregressa	8 (25.0)	7 (20.6)	
Terapia sostitutiva con IgSC [n] (%)			
Attuale	27 (84.4)	31 (91.2)	0.507
Pregressa	1 (3.1)	0 (0.0)	
PCR, media [mg/dl] (SD)	0.4 (0.3)	0.3 (0.3)	0.447
IgG, media[mg/dl] (SD)	345.1 (162.7)	344.7 (174.4)	0.994
IgA, media [mg/dl] (SD)	29.7 (35.1)	22.9 (22.7)	0.377
IgM, media [mg/dl] (SD)	60.1 (134.0)	74.3 (184.5)	0.733
Leucociti, media [n/mm <sup>3</sup> ] (SD)	5786.2 (1991.4)	6149.1 (3410.8)	0.602
Linfociti, media [%] (SD)	31.3 (9.1)	31.8 (11.0)	0.850
Linfociti T CD3 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	75.5 (9.2)	76.6 (12.0)	0.699
Linfociti helper CD4 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	43.9 (11.5)	41.5 (11.4)	0.397
Linfociti citotossici CD8 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	32.5 (9.0)	34.2 (11.9)	0.524
Linfociti granulati CD3 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	14.7 (11.3)	17.4 (11.6)	0.361
Linfociti B CD19, media [%] (SD)	12.0 (7.8)	11.8 (8.5)	0.893
Linfociti B naïve CD27 <sup>-</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	68.6 (20.4)	76.9 (17.5)	0.118
Linfociti B marginal zone CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	20.6 (17.6)	13.9 (16.1)	0.154
Linfociti B switched memory CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> IgD <sup>-</sup> , media [%] (SD)	5.9 (5.4)	4.4 (4.9)	0.316
Linfociti B activated CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> , media [%] (SD)	6.6 (5.3)	8.1 (8.4)	0.405
Linfociti transitional CD38 <sup>++</sup> IgM <sup>++</sup> , media [%] (SD)	1.2 (1.2)	1.7 (3.1)	0.342
Plasmoblasti CD38 <sup>+++</sup> IgM <sup>-</sup> , media [%] (SD)	0.4 (0.7)	0.3 (0.3)	0.443

La **Tabella 23**, invece, riporta le caratteristiche cardiovascolari distribuite tra i due gruppi di classi fenotipiche diverse.

In questo confronto non emerge nessuna differenza significativa al riguardo di caratteristiche antropometriche, fattori di rischio cardiovascolari, esami bioumorali e dello studio PWA. Si avvicina alla significatività statistica solo il dato relativo

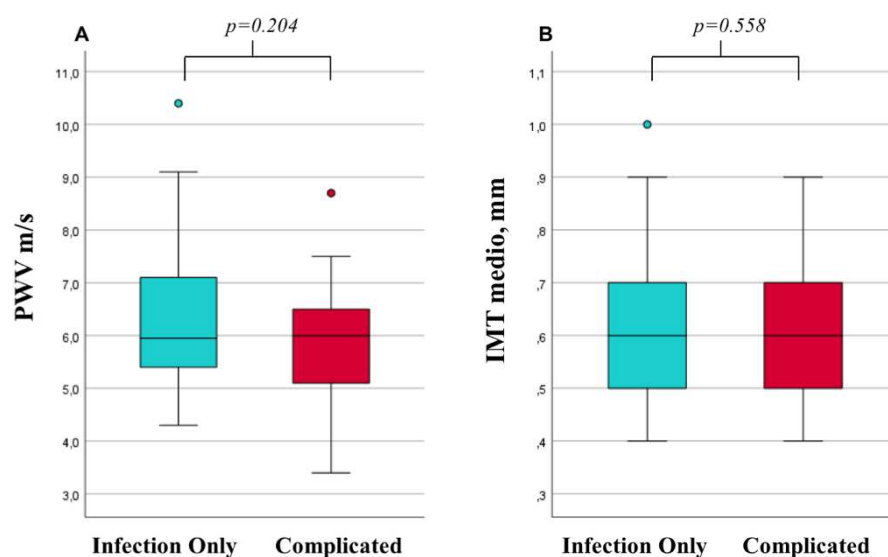
alla presenza di danno d'organo subclinico, in media più presente nei pazienti con fenotipo “infection only” (34%) rispetto al fenotipo “complicated” (12%) ( $p = 0.058$ ). La presenza di placca aterosclerotica, invece, si mantiene non significativa ( $p = 0.957$ ).

**Tabella 23.** Confronto delle caratteristiche cardiovascolari tra i pazienti con fenotipo “infection only” e “complicated” secondo Chapel.

Variabili	Fenotipo Chapel “infection only” (n=32)	Fenotipo Chapel “complicated” (n=34)	p
BMI, media [Kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	26.2 (5.1)	24.3 (5.4)	0.164
Circonferenza addominale, media [cm] (SD)	93.6 (12.2)	88.2 (14.8)	0.112
Fattori di rischio CV [n] (%)	27 (84.4)	31 (91.2)	0.639
Tabagismo [n] (%)			
Si	4 (12.5)	4 (11.8)	0.897
Ex	9 (28.1)	8 (23.5)	
Stile di vita [n] (%)			
Attivo	7 (21.9)	7 (20.6)	1.000
Sedentario	25 (78.1)	27 (79.4)	
Iperensione arteriosa [n] (%)	10 (31.2)	11 (32.4)	1.000
Sindrome Metabolica [n] (%)	13 (41.9)	10 (30.3)	0.479
Dislipidemia [n] (%)	18 (56.2)	15 (44.1)	0.460
Diabete mellito [n] (%)	2 (6.2)	6 (17.6)	0.298
Glicemia a digiuno, media [mg/dl] (SD)	97.9 (13.4)	101.5 (37.5)	0.622
HbA1c, media [mmol/mol] (SD)	37.0 (4.8)	39.4 (10.5)	0.279
Colesterolo totale, media [mg/dl] (SD)	200.5 (50.6)	184.4 (41.1)	0.169
Colesterolo HDL [mg/dl] (SD)	55.2 (13.4)	51.2 (14.0)	0.255
Trigliceridi, media [mg/dl] (SD)	117.0 (59.9)	115.5 (80.6)	0.933
Colesterolo LDL, media [mg/dl] (SD)	123.0 (44.1)	112.7 (35.1)	0.307
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.923
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	91.6 (15.2)	96.3 (20.7)	0.299
Pressione arteriosa sistolica, media [mmHg] (SD)	132.3 (12.9)	127.1 (15.9)	0.153
Pressione arteriosa diastolica, media [mmHg] (SD)	79.8 (7.5)	76.5 (9.7)	0.128

Variabili	Fenotipo Chapel “infection only” (n=32)	Fenotipo Chapel “complicated” (n=34)	p
PWA PAS, media [mmHg] (SD)	123.1 (13.2)	118.3 (14.8)	0.167
PWA PAD, media [mmHg] (SD)	80.6 (8.2)	78.1 (10.2)	0.277
PWA PP, media [mmHg] (SD)	41.7 (9.1)	40.3 (11.8)	0.588
PWA MAP, media [mmHg] (SD)	98.8 (10.2)	95.5 (11.5)	0.218
PWA HR, media [mmHg] (SD)	70.3 (10.5)	74.4 (15.2)	0.205
PWA AIX, media [%] (SD)	36.3 (11.9)	33.4 (13.3)	0.355
Presenza di placca aterosclerotica [n] (%)	2 (6.2)	1 (2.9)	0.957
Presenza di danno d'organo subclinico [n] (%)	11 (34.4)	4 (11.8)	0.058

La **Figura 20** riporta i dati relativi alla PWV (valori medi PWV “infection only”:  $5.9 \pm 1.0$  m/s; valori medi PWV “complicated”:  $6.3 \pm 1.4$  m/s;  $p = 0.204$ ) e alla misurazione dell'IMT carotideo medio (valori medi IMT carotideo “infection only”:  $0.6 \pm 0.2$  mm; valori medi IMT carotideo “complicated”:  $0.6 \pm 0.2$  mm;  $p=0.558$ ) che non risultano rilevanti.



**Figura 20.** A) Confronto della PWV tra i pazienti con fenotipo “complicated” ed “infection only” secondo Chapel; B) confronto dell'IMT carotideo medio tra i pazienti con fenotipo “complicated” ed “infection only” secondo Chapel.

### 6.8. Confronto tra immunofenotipo $B^+Sm^+$ e $B^+Sm^-$

Infine, i pazienti arruolati nel nostro studio, sono stati suddivisi sulla base dell'immunofenotipo delle sottopopolazioni linfocitarie, in particolare concentrandosi sulla percentuale di linfociti B switched memory  $CD27^+IgM^-IgD^-$  (linfociti B Sm).

Nello specifico 23 pazienti sono stati considerati nella popolazione caratterizzata da assenti linfociti B Sm ( $B^+Sm^-$ ) e sono stati confrontati con il gruppo di controllo, 36 pazienti con linfociti B Sm presenti ( $B^+Sm^+$ ).

La **Tabella 24** mostra la distribuzione delle caratteristiche immunologiche tra le due popolazioni confrontate. Non emergono dati significativi per quanto riguarda età media, età d'esordio dei sintomi, età alla diagnosi.

Un dato significativo, invece, è relativo alla differenza, tra le due popolazioni studiate, della presentazione con fenotipo "complicated" ed "infection only" secondo la classificazione di Chapel: il fenotipo complicated è osservato più spesso nel gruppo di pazienti  $B^+Sm^-$  rispetto a quello di controllo ( $p = 0.041$ ).

Emergono, differenze significative per quanto riguarda l'immunofenotipo: i linfociti citotossici  $CD8^+$  sono mediamente più presenti nei pazienti  $B^+Sm^-$  rispetto ai controlli ( $p = 0.038$ ); i linfociti B naïve  $CD27^-IgM^+IgD^+$  sono anch'essi più rappresentativi nei pazienti  $B^+Sm^-$  rispetto ai controlli ( $p < 0.001$ ); al contrario i linfociti B marginal zone  $CD27^+IgM^+IgD^+$  sono più presenti mediamente nel gruppo  $B^+Sm^+$  ( $p = 0.001$ ); infine, come aspettato data la suddivisione delle due popolazioni, i linfociti B Sm risultano meno presenti nei pazienti  $B^+Sm^-$  ( $p < 0.001$ ).

**Tabella 24.** Confronto delle caratteristiche immunologiche tra i pazienti con immunofenotipo  $B^+Sm^+$  e  $B^+Sm^-$ .

Variabili	Immunofenotipo $B^+Sm^+$ (n=36)	Immunofenotipo $B^+Sm^-$ (n=23)	P
Età, media [anni] (SD)	53.8 (12.0)	48.1 (12.4)	0.085
Sesso femminile [n] (%)	23 (63.9)	15 (65.2)	1.000
Età all'esordio dei sintomi, media [anni] (SD)	35.5 (12.8)	33.2 (15.7)	0.555
Età alla diagnosi, media [anni] (SD)	43.6 (13.9)	41.3 (9.6)	0.492



Variabili	Immunofenotipo B <sup>+</sup> Sm <sup>+</sup> (n=36)	Immunofenotipo B <sup>+</sup> -Sm <sup>-</sup> (n=23)	P
Fenotipo Chapel “infection only”, [n] (%)	23 (65.7)	8 (34.8)	<b>0.041</b>
Autoimmunità [n] (%)	18 (50.0)	15 (65.2)	0.379
Citopenia autoimmune [n] (%)	7 (19.4)	7 (30.4)	0.513
Enteropatia [n] (%)	6 (17.1)	2 (8.7)	0.601
GLILD [n] (%)	6 (16.7)	6 (26.1)	0.586
Bronchiectasie [n] (%)	12 (33.3)	7 (30.4)	1.000
Asma [n] (%)	3 (8.3)	4 (17.4)	0.524
BPCO [n] (%)	3 (8.3)	0 (0.0)	0.416
Allergie [n] (%)	23 (63.9)	8 (34.8)	0.055
Neoplasie solide [n] (%)	9 (25.0)	1 (4.3)	0.088
Neoplasie ematologiche [n] (%)	2 (5.6)	3 (13.0)	0.598
Splenomegalia [n] (%)	7 (19.4)	8 (34.8)	0.311
Profilassi antibiotica [n] (%)	5 (13.9)	2 (8.7)	0.850
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	34 (94.4)	21 (91.3)	1.000
Terapia sostitutiva con IgEV [n] (%)			
Attuale	2 (5.6)	2 (8.7)	0.736
Pregressa	9 (25.0)	4 (17.4)	
Terapia sostitutiva con IgSC [n] (%)			
Attuale	31 (86.1)	19 (82.6)	0.586
Pregressa	1 (2.8)	0 (0.0)	
PCR, media [mg/dl] (SD)	0.3 (0.2)	0.4 (0.3)	0.083
IgG, media[mg/dl] (SD)	374.4 (144.0)	353.8 (184.3)	0.646
IgA, media [mg/dl] (SD)	32.0 (33.2)	22.7 (25.0)	0.276
IgM, media [mg/dl] (SD)	76.9 (128.9)	69.1 (220.6)	0.870
Leucociti, media [n/mm <sup>3</sup> ] (SD)	5770.6 (2345.5)	6025.7 (3066.4)	0.719
Linfociti, media [%] (SD)	32.4 (10.0)	30.7 (10.3)	0.547
Linfociti T CD3 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	75.4 (10.2)	74.8 (10.4)	0.847
Linfociti helper CD4 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	45.2 (10.9)	39.5 (11.5)	0.062
Linfociti citotossici CD8 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	30.5 (7.6)	35.7 (10.8)	<b>0.038</b>
Linfociti granulati CD3 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> , media [%] (SD)	13.9 (10.8)	15.8 (9.1)	0.494
Linfociti B CD19, media [%] (SD)	13.3 (8.3)	10.7 (7.4)	0.238
Linfociti B naïve CD27-IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	64.1 (17.9)	87.4 (10.4)	<b>&lt;0.001</b>
Linfociti B marginal zone CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> , media [%] (SD)	22.7 (17.7)	7.4 (10.0)	<b>0.001</b>

Variabili	Immunofenotipo B <sup>+</sup> Sm <sup>+</sup> (n=36)	Immunofenotipo B <sup>+/-</sup> Sm <sup>-</sup> (n=23)	P
Linfociti B switched memory CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> IgD <sup>-</sup> , media [%] (SD)	7.5 (5.1)	1.0 (0.4)	<0.001
Linfociti B activated CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> , media [%] (SD)	8.1 (7.4)	5.5 (5.2)	0.175
Linfociti transitional CD38 <sup>++</sup> IgM <sup>++</sup> , media [%] (SD)	1.0 (1.1)	2.2 (3.5)	0.077
Plasmoblasti CD38 <sup>+++</sup> IgM <sup>-</sup> , media [%] (SD)	0.4 (0.6)	0.2 (0.3)	0.145

La **Tabella 25**, infine, riassume il confronto delle caratteristiche cardiovascolari distribuite tra le due popolazioni studiate.

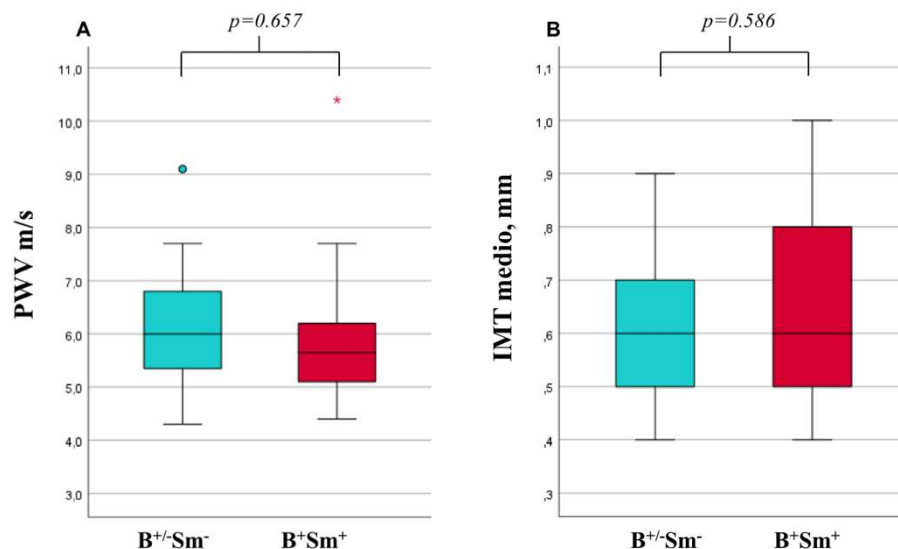
In questo caso non emergono differenze significative per quanto riguarda le caratteristiche antropometriche, i fattori di rischio cardiovascolari, gli esami biochimici, lo studio PWA, il danno d'organo subclinico ( $p = 0.513$ ) e la presenza di placca aterosclerotica ( $p = 0.288$ ).

**Tabella 25.** Confronto delle caratteristiche cardiovascolari tra i pazienti con immunofenotipo B<sup>+</sup>Sm<sup>+</sup> e B<sup>+/-</sup>Sm<sup>-</sup>.

Variabili	Immunofenotipo B <sup>+</sup> SM <sup>+</sup> (n=36)	Immunofenotipo B <sup>+/-</sup> SM <sup>-</sup> (n=23)	P
BMI, media [Kg/m <sup>2</sup> ] (SD)	25.1 (5.5)	25.3 (5.4)	0.847
Circonferenza addominale, media [cm] (SD)	90.2 (14.5)	91.3 (12.6)	0.771
Fattori di rischio CV [n] (%)	31 (86.1)	20 (87.0)	1.000
Tabagismo [n] (%)			
Si	5 (13.9)	4 (17.4)	0.934
Ex	10 (27.8)	6 (26.1)	
Stile di vita [n] (%)			
Attivo	6 (16.7)	7 (30.4)	0.356
Sedentario	30 (83.3)	16 (69.6)	
Iperensione arteriosa [n] (%)	10 (27.8)	7 (30.4)	1.000
Sindrome Metabolica [n] (%)	13 (37.1)	7 (31.8)	0.901
Dislipidemia [n] (%)	22 (61.1)	10 (43.5)	0.290
Diabete mellito [n] (%)	2 (5.6)	4 (17.4)	0.305
Glicemia a digiuno, media [mg/dl] (SD)	98.7 (14.4)	94.4 (25.2)	0.418
HbA1c, media [mmol/mol] (SD)	38.2 (7.7)	37.2 (7.7)	0.683

Variabili	Immunofenotipo B <sup>+</sup> SM <sup>+</sup> (n=36)	Immunofenotipo B <sup>+</sup> /-SM <sup>-</sup> (n=23)	p
Colesterolo totale, media [mg/dl] (SD)	198.8 (48.1)	191.1 (43.8)	0.547
Colesterolo HDL [mg/dl] (SD)	55.6 (14.3)	53.5 (13.6)	0.579
Trigliceridi, media [mg/dl] (SD)	115.4 (61.7)	113.1 (85.7)	0.909
Colesterolo LDL, media [mg/dl] (SD)	124.7 (42.3)	113.5 (36.4)	0.310
Creatinina, media [mg/dl] (SD)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.844
eGFR, media [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] (SD)	91.2 (13.3)	95.6 (19.4)	0.305
Pressione arteriosa sistolica, media [mmHg] (SD)	129.4 (13.4)	130.1 (18.0)	0.857
Pressione arteriosa diastolica, media [mmHg] (SD)	77.4 (9.5)	78.8 (8.3)	0.575
PWA PAS, media [mmHg] (SD)	121.2 (13.7)	120.3 (16.4)	0.822
PWA PAD, media [mmHg] (SD)	78.6 (9.8)	79.6 (9.1)	0.709
PWA PP, media [mmHg] (SD)	41.8 (10.2)	40.7 (11.5)	0.704
PWA MAP, media [mmHg] (SD)	96.8 (11.3)	97.1 (11.7)	0.916
PWA HR, media [mmHg] (SD)	71.7 (12.8)	71.6 (13.7)	0.974
PWA AIx, media [%] (SD)	36.3 (13.7)	34.0 (10.3)	0.501
Presenza di placca aterosclerotica [n] (%)	0 (0.0)	2 (8.7)	0.288
Presenza di danno d'organo subclinico [n] (%)	7 (19.4)	7 (30.4)	0.513

La **Figura 21** riporta i dati relativi alla PWV (valori medi PWV immunofenotipo B<sup>+</sup>Sm<sup>+</sup>:  $6.1 \pm 1.0$  m/s; valori medi PWV immunofenotipo B<sup>+</sup>/-Sm<sup>-</sup>:  $6.0 \pm 1.4$  m/s; p = 0.657) e alla misurazione dell'IMT carotideo medio (valori medi IMT carotideo immunofenotipo B<sup>+</sup>Sm<sup>+</sup>:  $0.6 \pm 0.1$  mm; valori medi IMT carotideo immunofenotipo B<sup>+</sup>/-Sm<sup>-</sup>:  $0.6 \pm 0.2$  mm; p=0.586) che non risultano rilevanti.



**Figura 21.** A) Confronto della PWV tra i pazienti con immunofenotipo B<sup>+/-</sup>Sm<sup>-</sup> e B<sup>+</sup>Sm<sup>+</sup>; B) confronto dell'IMT carotideo medio tra i pazienti con immunofenotipo B<sup>+/-</sup>Sm<sup>-</sup> e B<sup>+</sup>Sm<sup>+</sup>.

### 6.9. Associazione tra fattori di rischio cardiovascolari, fenotipo secondo Chapel e danno d'organo clinico e subclinico

In ultimo, è stata condotta un'analisi di regressione logistica univariata e multivariata, per valutare un'eventuale associazione tra i principali fattori di rischio cardiovascolare, il fenotipo Chapel e la presenza di danno d'organo aterosclerotico. Il danno d'organo dovuto al processo aterosclerotico può essere clinico, manifestandosi con malattia aterosclerotica polidistrettuale, oppure subclinico, identificato con un IMT carotideo  $\geq 0.9$  mm. Nel caso della popolazione da noi studiata, 3 pazienti presentavano Arteriopatia documentata, 10 pazienti un IMT carotideo  $\geq 0.9$  mm e 2 pazienti hanno subito eventi cardiovascolari su base aterosclerotica, per un totale di 15 pazienti con danno d'organo clinico o subclinico. La **Tabella 26** riporta i dati delle analisi di regressione logistica.

Contrariamente alle aspettative, alcuni fattori di rischio noti per predisporre allo sviluppo del danno d'organo aterosclerotico non si sono dimostrati significativi. Questi fattori sono età, sesso maschile, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia.

Il Fenotipo secondo Chapel "infection only", invece, ha dimostrato una significatività all'analisi univariata e l'ha mantenuta anche a livello dell'analisi

multivariata, ovvero anche con l'aggiustamento per gli altri fattori di rischio cardiovascolare citati precedentemente (fenotipo "infection only" univariata OR 3.020 IC 95%, p=0.035; fenotipo "infection only" multivariata OR 4.454 IC 95%, p=0.046).

Tra i fattori che si sarebbero attesi come determinanti, l'età è quello che si avvicina maggiormente alla significatività statistica nell'analisi univariata. La perde, tuttavia, nell'analisi multivariata con aggiustamento per sesso, BMI, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, fenotipo secondo Chapel "infection only" (età univariata OR 1.046 IC 95%, p=0.082; età multivariata OR 1.042 IC 95%, p=0.214).

**Tabella 26.** Analisi di regressione logistica univariata e multivariata tra fattori di rischio cardiovascolari, fenotipo Chapel e sviluppo di danno d'organo clinico (presenza di malattia aterosclerotica polidistrettuale) e subclinico (presenza di IMT  $\geq$  0.9 mm); (n=15).

Predittori	Univariata				Multivariata			
	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p
		Inferiore	Superiore			Inferiore	Superiore	
Età	1.046	0.994	1.101	0.082	1.042	0.977	1.111	0.214
Sesso maschile	0.838	0.259	2.716	0.769	1.223	0.324	4.618	0.767
BMI $\geq$ 25 Kg/m <sup>2</sup>	1.047	0.943	1.163	0.391	0.976	0.824	1.156	0.779
Ipertensione Arteriosa	2.217	0.683	7.195	0.185	1.918	0.331	11.104	0.467
Diabete Mellito	1.011	0.187	5.467	0.990	1.542	0.393	6.051	0.534
Dislipidemia	1.187	0.376	3.742	0.770	1.531	0.145	16.169	0.723
Fenotipo Chapel "infection only"	3.929	1.100	14.031	<b>0.035</b>	4.454	1.026	19.336	<b>0.046</b>

## 7. DISCUSSIONE

Le patologie cardiovascolari sono attualmente la prima causa di morte globale. L'obiettivo della Sanità Mondiale è quello di limitare la morbilità e la mortalità che deriva da queste patologie, identificando i pazienti con maggior rischio cardiovascolare (Visseren et al., 2021). I fattori di rischio hanno un peso importante nel processo patologico aterosclerotico, pertanto risulta fondamentale individuarli, al fine di attuare le giuste misure di prevenzione.

L'aterosclerosi è definita come una malattia cronica infiammatoria ad eziologia multifattoriale, alla quale partecipano fattori metabolici ed immunitari (Libby et al., 2016). Sia l'immunità adattativa che quella innata intervengono nella modulazione dell'istogenesi della placca e della sua evoluzione, inducendo una condizione infiammatoria sistemica che rientra nei fattori predisponenti della malattia aterosclerotica (Binder et al., 2002). Una conferma del contributo dell'immunità nell'aterosclerosi è data da alcune patologie autoimmuni come Lupus Eritematoso Sistemico (LES) o Artrite Reumatoide (AR), che predispongono ad un'accelerazione del meccanismo patologico anche in quei pazienti che non presenterebbero i classici fattori di rischio come età, dislipidemia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, tabagismo. Nei pazienti con malattia aterosclerotica, infatti, sono ritrovati livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie come TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 a testimoniare una condizione di infiammazione sistemica (Puz et al., 2013). Mentre le cellule dell'immunità innata sono state a lungo studiate in questo ambito, i linfociti hanno un ruolo ancora non chiaramente definito. Il linfocita B, in particolare, in base alla sottopopolazione presa in esame, può dimostrare un effetto protettivo o predisponente nei confronti dell'aterosclerosi (Sage et al., 2019).

La condizione di infiammazione sistemica, dovuta alle infezioni ricorrenti, alle manifestazioni allergiche ed autoimmuni, che caratterizza i pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV), potrebbe far ragionevolmente pensare di osservare un'accelerazione del processo di aterosclerosi.

Tuttavia, in questi pazienti, non è stato osservato un aumento degli eventi e delle malattie cardiovascolari che, inoltre, rappresentano, nel contesto di IDCV, una causa di morte trascurabile (Quinti et al., 2012).

È da aggiungere che, nonostante la situazione di infiammazione sistemica, l'IDCV è caratterizzata da un'alterazione nella maturazione dei linfociti B, che si traduce in una ridotta produzione anticorpale e, quindi, in una ipogammaglobulinemia. La conta dei linfociti B nei pazienti affetti da IDCV risulta, in realtà, nella norma, confermando che l'alterazione a loro carico non si verifichi nelle fasi precoci, ma in quelle più tardive, finalizzate alla differenziazione in plasmacellule e linfociti B switched memory e alla produzione anticorpale (Yazdani et al., 2017; Bonilla & Geha, 2009). Le immunoglobuline deficitarie in questi pazienti sono soprattutto quelle specifiche. Come è stato spiegato nel corso della trattazione, queste immunoglobuline in particolare, sembrerebbero essere positivamente associate al processo aterosclerotico, favorendolo ed accelerandolo, al contrario delle IgM naturali che risultano, invece, protettive (Iseme et al., 2017; Zou et al., 2020). Questo aspetto potrebbe, contrariamente a quanto detto prima, far pensare che il paziente con IDCV sia, in realtà, protetto dal processo aterosclerotico.

Anche una volta intrapresa la terapia sostitutiva con immunoglobuline, sembra che il paziente possa in qualche modo essere protetto (Séité et al., 2010). Alcuni studi hanno dimostrato che la formulazione endovenosa, infatti, possa modulare la risposta umorale, inducendo l'apoptosi di alcuni tipi cellulari come i linfociti B (Xiang et al., 2007; Tackenberg et al., 2009).

In sintesi, la condizione infiammatoria a cui sono sottoposti i pazienti con IDCV potrebbe far presagire un'accelerazione del processo aterosclerotico; al contrario, però, l'immunodeficit e l'ipogammaglobulinemia, oltre al contributo della terapia sostitutiva, farebbero propendere per una situazione protettiva.

È possibile che, effettivamente, esista un'accelerazione ed un'aumentata suscettibilità cardiovascolare, ma che essa sia occultata da parte delle altre complicanze della patologia immunologica. Oppure, la condizione infiammatoria non è effettivamente così rilevante nell'induzione dell'aterosclerosi ed è, in parte, controbilanciata dal deficit umorale e dai possibili effetti della terapia sostitutiva, risultando in un rischio cardiovascolare equivalente a quello della popolazione generale (Ucar et al., 2015).

Sulla base dei concetti appena espressi, inquadrare il profilo di rischio cardiovascolare in una popolazione affetta da IDCV, potrebbe contribuire a chiarire

il ruolo svolto da alcune cellule immunitarie, come i linfociti B, nel processo di aterosclerosi.

La popolazione che è stata arruolata nel nostro studio, affetta da Immunodeficienza Comune Variabile, è caratterizzata da un'età media di circa  $52 \pm 12.84$  anni ed uno spostamento verso il sesso femminile, il quale rappresenta il 63% del totale.

Rispetto alla popolazione generale affetta da IDCV seguita dal Centro Immunologico di Treviso, l'età media osservata nello studio è inferiore. La prevalenza del sesso femminile è molto più significativa tra i pazienti arruolati nello studio rispetto alla popolazione generale con IDCV seguita in questo centro. Il gruppo di pazienti da noi caratterizzato dal punto di vista cardiovascolare, quindi, risulta essere più giovane e più rappresentativo della quota femminile.

Dal punto di vista immunologico, la prevalenza dei fenotipi secondo Chapel "infection only" e "complicated" è praticamente equivalente ("infection only": 48.5%; "complicated": 50%), non rispecchiando la preponderanza del fenotipo non complicato che sarebbe descritta in letteratura (Chapel et al., 2012). Questo aspetto può essere dovuto al fatto che il Centro Regionale per le Malattie Rare Immunologiche e dell'Apparato Respiratorio di Treviso sia un Centro di 3° livello a cui afferiscono i casi più gravi e complessi.

L'età media all'esordio dei sintomi è di  $35 \pm 14.59$  anni, che si inserisce perfettamente nel range epidemiologico della patologia (20-40 anni) (Yazdani et al., 2020). L'età media alla diagnosi, invece, è di 43 anni circa. Tra il momento dell'esordio dei sintomi e il momento della diagnosi, quindi, trascorrono in media 7 anni. Il ritardo diagnostico è probabilmente dovuto ai seguenti fattori: le forme più lievi della IDCV rimangono spesso misconosciute; essendo una patologia rara è difficile la diagnosi al di fuori di un centro di riferimento; le manifestazioni cliniche, come i dati bioumorali, sono estremamente variabili e, anche arrivando al sospetto di Immunodeficienza Primitiva (PID), rimane insidioso l'inquadramento nella specifica patologia (Gathmann et al., 2014). Si tratta di un ritardo diagnostico importante che potrebbe dare modo ad eventuali complicanze della IDCV non solo di instaurarsi, ma anche di modificare irreversibilmente la fisiologia degli apparati coinvolti.



Per quanto riguarda le complicanze della IDCV, il 57% dei pazienti studiati riporta manifestazioni di autoimmunità (tra cui citopenia autoimmune o altri fenomeni autoimmuni sistemici, organo specifici e cutanei), il 54% allergie, il 46% circa complicanze respiratorie a pattern ostruttivo (bronchiectasie, asma e BPCO), il 29% complicanze neoplastiche (inclusive di neoplasie solide ed ematologiche), il 29% splenomegalia, il 21% GLILD, il 18% enteropatia. In confronto ai dati riportati in letteratura, nella popolazione da noi studiata si evidenzia una maggiore percentuale di autoimmunità (57% contro il 30% descritto in alcuni studi), di allergie (54% contro il 12-42% della letteratura), di enteropatia (18% contro il 10% descritto in diversi studi), probabilmente sempre a causa della maggiore affluenza di casistiche più gravi e complicate al Centro di Treviso (Boileau et al., 2011; Yazdani et al., 2020; Saifi & Wysocki, 2015). Risulta, invece, coerente, il dato relativo alla prevalenza della GLILD (Cinetto et al., 2021). La precisa incidenza delle complicanze linfoproliferative benigne e maligne non è ancora chiarita in letteratura, quindi risulta impossibile un confronto con la nostra casistica (Yazdani et al., 2020).

Per quanto riguarda la terapia sostitutiva, la maggior parte dei pazienti è in cura con Ig in formulazione sottocutanea (85%), il 22% è stato sottoposto anche alla somministrazione pregressa per via endovenosa. Questo dato è coerente con le indicazioni terapeutiche della IDCV, che raccomandano di iniziare la terapia in formulazione endovenosa (per superare il momento iniziale e velocizzare la risalita delle immunoglobuline) per poi virare su quella sottocutanea a causa dei vantaggi che quest'ultima apporta (Quinti et al., 2007; Paquin-Proulx & Sandberg, 2014).

A proposito degli esami di inquadramento immunologico, coerentemente con la fisiopatologia della IDCV, i livelli di immunoglobuline alla diagnosi risultano significativamente ridotti, soprattutto per quanto riguarda le IgG e le IgA, che rappresentano la porzione anticorpale specifica. Le IgM, in realtà, si trovano al limite inferiore di normalità, in accordo con la patogenesi della patologia che colpisce i linfociti B switched memory e le plasmacellule, responsabili della risposta adattativa secondaria (Moratto et al., 2006).

I risultati dello studio sull'immunofenotipo sono concordi con la fisiopatologia della IDCV nella conta normale dei linfociti B totali, nella riduzione dei linfociti B

switched memory (quasi il 40% dei pazienti sono considerati privi di Sm presentando una percentuale al di sotto del cut-off del 2%), nell'aumento dei linfociti B activated e nella riduzione dei plasmoblasti. Dovrebbe trovarsi un'amplificazione, accanto a quella dei linfociti B activated, dei linfociti B transitional che però non si osserva nella popolazione da noi studiata. È però da ricordare, che solo una porzione dei pazienti potrebbe mostrare questo aumento, senza risultare tuttavia statisticamente significativo e non evidenziandosi, quindi, nella media dei valori (Wehr et al., 2008).

Dal punto di vista cardiovascolare, i fattori di rischio si dimostrano molto presenti nella popolazione da noi studiata. I dati risultano coerenti con quelli riferiti dalla letteratura per la popolazione immunocompetente (Teo & Rafiq, 2021). Questo potrebbe essere dovuto al miglioramento della sopravvivenza in pazienti con Immunodeficienza, grazie all'utilizzo della terapia sostitutiva con immunoglobuline, che diminuisce le complicanze. La riduzione della mortalità potrebbe aver contribuito a far diventare i soggetti con IDCIV, effettivamente, suscettibili ai fattori di rischio che affliggono la popolazione generale. Inoltre, questi pazienti, prima limitati dal rischio infettivo e dalle possibili complicanze della patologia, grazie alla terapia possono condurre una vita normale, equivalente a quella dei soggetti immunocompetenti e, quindi, esporsi anche a fattori di rischio ambientali. Il BMI medio è di  $25 \pm 5.30$  Kg/m<sup>2</sup>, con quasi il 50% dei pazienti in sovrappeso. La circonferenza addominale media è di  $90 \pm 13.88$  cm, dato che evidenzia una presenza importante di obesità centrale tra i nostri pazienti. Solo il 21% dei soggetti riferisce di avere uno stile di vita attivo. Il 32% dei pazienti è affetto da ipertensione arteriosa e il 26% è in terapia antipertensiva. Il 13% è affetto da diabete mellito, con il 12% in cura ipoglicemizzante con un valore medio di glicemia a digiuno di  $99 \pm 28.22$  mg/dl, molto vicino al cut-off utilizzato per definire la condizione di alterata glicemia a digiuno di 100 mg/dl. Il 50% evidenzia agli esami bioumorali o riporta in anamnesi la dislipidemia, con il solo 15% in terapia ipolipemizzante, pur mantenendo i livelli medi di LDL entro i  $118.27 \pm 39.74$  mg/dl. Nel caso della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa, è presente una discrepanza tra la prevalenza della patologia e la percentuale di pazienti in trattamento. Può significare che il problema fosse probabilmente misconosciuto

prima di intraprendere le indagini bioumorali e/o clinico-strumentali condotte nel contesto dello studio. Questo dato è importante e fa pensare che non ci sia un adeguato controllo dal punto di vista pressorio e degli esami ematochimici, probabilmente poiché tali problematiche non sono indagate come parte routinaria del follow-up immunologico e sono spesso sottostimate (anche dal paziente) in favore di altre comorbidità a maggiore prevalenza. L'elevata prevalenza di condizioni di rischio cardiovascolari come il diabete mellito, il sovrappeso, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia si traducono in una moderata prevalenza di Sdr. Metabolica che nella nostra popolazione ICDV è del 35%. In merito all'abitudine tabagica il 13% dei pazienti è fumatore attivo, mentre il 25% lo è stato in passato. La scarsa prevalenza dell'abitudine tabagica può essere correlata al fatto che, in corso di IDCV, si possano avere molte complicanze a livello polmonare. Inoltre, essendo questi pazienti già in una condizione di aumentato rischio neoplastico, sarebbe ragionevole eliminare o evitare un possibile fattore di rischio aggiuntivo come il fumo. Infine, essendo questi pazienti in regolare follow-up ed eseguendo visite di controllo semestrali, oltre che prove di funzionalità respiratoria con cadenza annuale, è probabile che venga rafforzata la raccomandazione di evitare il fumo di sigaretta.

Dall'analisi riportata mediante l'ausilio di SfygmoCor® XCEL, la pressione centrale sistolica ( $121 \pm 14.36$  mmHg) e diastolica ( $79.37 \pm 9.23$  mmHg) risultano nei limiti di norma mediamente. Anche per quanto riguarda i parametri di danno d'organo subclinico come PWV ( $6.08 \pm 1.20$  m/s) e IMT carotideo medio ( $0.61 \pm 0.15$  mm) e massimo ( $0.68 \pm 0.19$  mm), i valori risultano essenzialmente normali nella media della popolazione studiata.

La presenza così rilevante di tutti questi fattori di rischio risulta non proporzionale alla frequenza di danno d'organo ed alla scarsa entità di eventi cardiovascolari a cui vanno incontro i pazienti arruolati in questo studio. Infatti, gli eventi cardiovascolari su base aterosclerotica sono stati rilevati solo nel 3%: questi eventi includono episodi di cardiopatia ischemica e di ictus/TIA. È da ricordare che il fattore di rischio più presente e meno controllato nei pazienti studiati è la dislipidemia. In letteratura è descritta un'associazione più forte tra dislipidemia e cardiopatia ischemica, rispetto a quella con l'ictus (Herrington et al., 2016). Questa

disparità potrebbe essere dovuta al fatto che l'aumento del colesterolo sierico, in particolare della quota LDL, è un vero e proprio stimolo aterogeno ed interviene più nei meccanismi di istogenesi della placca, piuttosto che in altri processi ad essa correlati (Rugarli C., 2015). L'importanza delle dimensioni e dell'ulcerazione della placca è rilevante soprattutto a livello cardiaco. Al contrario, l'ipertensione arteriosa per esempio, può essere un importante induttore di ictus in quanto principale fattore di rischio di aterosclerosi, può facilitare fenomeni tromboembolici a partenza da una placca carotidea, può indurre la rottura di un aneurisma. Per questo motivo l'ipertensione, agendo su diversi meccanismi, è maggiormente correlata allo sviluppo di ictus rispetto alla dislipidemia (Herrington et al., 2016). In ogni caso, tralasciando la natura delle specifiche manifestazioni registrate nello studio e al fronte della prevalenza dei fattori di rischio osservati, ci si aspetterebbe una quota più significativa di eventi cardiovascolari generali.

In definitiva, quindi, nella popolazione studiata è osservato un aumento delle complicanze immunologiche rispetto a quanto riportato in letteratura, una presenza importante di fattori di rischio cardiovascolari, ma non di eventi da essi giustificati. Non è nota in letteratura la prevalenza delle problematiche cardiovascolari nella categoria di pazienti affetti da IDCV, che sarebbe un dato utile per comprendere meglio il motivo per il quale, a fronte della presenza di numerosi fattori di rischio, non si evidenzia un'attesa entità di eventi.

Al fine di indagare più approfonditamente le caratteristiche immunologiche che definiscono la IDCV e soprattutto il loro ruolo nello sviluppo di aterosclerosi, la nostra popolazione è stata suddivisa in gruppi che sono stati poi confrontati.

Dagli studi di confronto attuati sono emersi alcuni dati attesi che rispecchiano anche i trend della popolazione generale, mentre altri rilievi inerenti al danno d'organo clinico e subclinico possono essere importante spunto di riflessione.

I pazienti affetti da ipertensione arteriosa ( $60.3 \pm 9.0$  anni) e Sindrome Metabolica ( $57.5 \pm 9.3$  anni), presentano un'età media nettamente più elevata rispetto ai controlli sani (normotesi  $47.9 \pm 12.5$  anni; senza Sdr Metabolica  $48.3 \pm 13.1$  anni). Questa disparità, seppur presente, è meno evidente nel caso del BMI, della Dislipidemia, del diabete mellito, che presentano differenze medie tra i 6 e i 7 anni.

Nel confronto tra pazienti normopeso con BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> e sovrappeso con BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> emerge un'associazione significativa con condizioni come l'ipertensione arteriosa (p<0.001), la Sindrome Metabolica (p<0.001) e l'elevato BMI; non risultano significative, invece, la presenza di diabete mellito (p = 0.127) e di dislipidemia (p = 0.145), sebbene la percentuale nei pazienti sovrappeso sia maggiore. Risulta anche un'alterazione del profilo lipidico (colesterolo HDL, p=0.002; trigliceridi, p=0.003), glucidico (glicemia a digiuno, p=0.004; emoglobina glicata p=0.006) e della funzione renale (creatinina p=0.004; eGFR p=0.001) a carico di pazienti con elevato BMI rispetto ai controlli normopeso. Inoltre, i pazienti sovrappeso presentano aumentati valori pressori sistolici sia a livello periferico (p=0.008) che centrale (p=0.002).

Nel confronto tra pazienti ipertesi e normotesi, emerge un'associazione significativa tra ipertensione arteriosa e BMI elevato (p<0.001), aumentata circonferenza addominale (p<0.001), Sindrome Metabolica (p<0.001), diabete mellito (p=0.006). L'associazione con la Sindrome Metabolica è attesa, in quanto l'ipertensione arteriosa rappresenta il suo componente più rappresentato nella popolazione generale italiana (Manzato E. et al., 2012). Non risulta significativa l'associazione con la dislipidemia (p=0.070) che è comunque una condizione notevolmente più presente nei pazienti ipertesi rispetto ai controlli. I profili glucidico (glicemia a digiuno, p<0.001; emoglobina glicata p<0.001) e lipidico (trigliceridi, p<0.001; colesterolo LDL p=0.049) sono maggiormente alterati nei pazienti con valori pressori più elevati. Lo stesso rilievo si osserva nel caso della funzione renale (creatinina p=0.002; eGFR p<0.001), come atteso, in quanto l'associazione tra pressione arteriosa e funzione renale è notoriamente molto stretta (Libby et al., 2019). Un dato interessante emerge dallo stile di vita, che viene riferito attivo in percentuale significativamente maggiore tra i pazienti normotesi rispetto ai controlli (p=0.052), andando a confermare l'impatto dell'attività fisica nella modulazione dei valori pressori (Damiani E., 2019).

Nel confronto tra pazienti diabetici e non diabetici emerge un'associazione significativa tra la presenza di diabete mellito ed elevato BMI (p<0.001), obesità centrale (p<0.001) e ipertensione arteriosa (p=0.006). Inoltre si riscontra un'alterazione della funzione renale (creatinina p=0.072; eGFR p=0.026) ed un

aumento isolato dei valori di trigliceridi ( $p=0.001$ ) nei pazienti diabetici rispetto ai controlli, che sono entrambi dati attesi (Shah & Brownlee, 2016; Kaur et al., 2018). Nel confronto tra pazienti con e senza criteri di Sindrome Metabolica, risulta un'associazione significativa con lo stile di vita (stile di vita sedentario maggiormente riferito dai pazienti con Sdr Metabolica,  $p=0.029$ ) e con l'alterazione della funzione renale (creatinina  $p=0.053$ ; eGFR  $p=0.001$ ).

I valori di proteina C reattiva (PCR) risultano aumentati ai limiti della significatività nei pazienti con elevato BMI ( $p=0.057$ ) ed in quelli con diabete mellito ( $p=0.073$ ), testimoniando una condizione di infiammazione sistemica che ci si aspetta in queste situazioni patologiche (Poznyak et al., 2020; Elagizi et al., 2020).

I dati emersi dai vari confronti riguardo l'associazione tra diversi fattori di rischio e comorbidità, sono esattamente equivalenti a quelli attesi nella popolazione immunocompetente. Inoltre, si ricorda che, alcune condizioni patologiche come la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa, non sono adeguatamente trattate e controllate, e potrebbero, pertanto, influire in modo più incisivo sulla patogenesi dell'aterosclerosi. Va ricordato anche, però, che gli eventi cardiovascolari nella popolazione affetta da IDCV da noi studiata, sono risultati esigui (3%), e che la malattia aterosclerotica documentata è presente in una piccola percentuale di pazienti (4.4%).

A proposito dell'inquadramento del danno d'organo subclinico, il risultato del nostro studio è il seguente: è stata evidenziata una significatività statistica nei valori di PWV nei confronti tra i pazienti con e senza i fattori di rischio classici come BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.031$ ), ipertensione arteriosa ( $p=0.038$ ), dislipidemia ( $p=0.003$ ), Sindrome Metabolica ( $p=0.021$ ), risultati aumentati in presenza di fattori di rischio, seppur rimanendo nel range di normalità per la definizione di danno d'organo; nel caso del diabete mellito, pur essendo i valori di PWV superiori nei pazienti diabetici, non è emersa una significatività statistica ( $p=0.175$ ), probabilmente per il numero esiguo di casi presenti ( $n=9$ ). Al contrario per quanto riguarda l'IMT carotideo, non si è mai dimostrato significativo nei confronti eseguiti tra pazienti presentanti e non i fattori di rischio.

Anche dal punto di vista immunologico, imponendo una stratificazione per i diversi fattori di rischio cardiovascolari, emergono dati significativi.

Nel confronto tra pazienti normotesi ed ipertesi, emerge un aumento significativo dei linfociti granulati  $CD3^+CD57^+$  ed una riduzione dei linfociti B Transitional nel gruppo con aumentati valori pressori. Queste associazioni, però, non sono ancora chiarite definitivamente dal punto di vista fisiopatologico.

La presenza di Sindrome Metabolica, invece, sembra essere associata ad un'aumentata incidenza di splenomegalia. In pazienti con Sindrome Metabolica o ipertensione arteriosa, inoltre, si ha una differenza significativa per quanto riguarda l'età non solo al momento dell'arruolamento, ma anche alla diagnosi di IDCV, che risulta notevolmente maggiore rispetto ai gruppi di controllo. In alcuni studi, in effetti, è stata osservata un'associazione positiva tra un'età più avanzata e l'incidenza maggiore di determinate complicanze di IDCV, quali autoimmunità, splenomegalia, linfomi e neoplasie solide (Gathmann et al., 2014). Un'età più avanzata alla diagnosi potrebbe sottendere un maggiore ritardo diagnostico e conseguentemente terapeutico. Si potrebbe pertanto ipotizzare che un peggior controllo dell'immunodeficienza di base possa facilitare lo sviluppo di comorbidità dal punto di vista metabolico. Tale ipotesi, tuttavia, necessita di conferme su una casistica più ampia.

Infine sono stati eseguiti due confronti stratificati per caratteristiche immunologiche.

Il primo è stato eseguito suddividendo la popolazione arruolata nello studio in un gruppo con fenotipo "infection only" e in uno con fenotipo "complicated" secondo la classificazione di Chapel. Non sono emersi dati rilevanti a proposito delle caratteristiche immunologiche; si è osservato, invece, un aumento vicino alla significatività nella prevalenza del danno d'organo subclinico nei pazienti con fenotipo "infection only" ( $p=0.058$ ).

È stato eseguito un ultimo confronto, distinguendo tra pazienti con linfociti B switched memory (SmB), superiori od inferiori al cut-off del 2% (Wehr et al., 2008). Nel contesto di tale confronto non sono emerse differenze significative dal punto di vista dei dati cardiovascolari, mentre, dal punto di vista immunologico, si è osservato che i pazienti  $SmB^-$  più spesso presentano un fenotipo complicato rispetto a quelli  $SmB^+$  ( $p=0.041$ ).

Un'analisi di regressione logistica univariata e multivariata, eseguita al fine di ricercare un'associazione tra danno d'organo aterosclerotico clinico e subclinico e i fattori di rischio, è stata condotta per età (univariata  $p=0.082$ ; multivariata  $p=0.214$ ), sesso (univariata  $p=0.769$ ; multivariata  $p=0.767$ ), BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (univariata  $p=0.391$ ; multivariata  $p=0.779$ ), ipertensione arteriosa (univariata  $p=0.185$ ; multivariata  $p=0.467$ ), diabete mellito (univariata  $p=0.990$ ; multivariata  $p=0.534$ ), dislipidemia (univariata  $p=0.770$ ; multivariata  $p=0.723$ ), senza evidenziare, tuttavia, dati significativi. La conclusione è che, nella popolazione da noi studiata affetta da IDCV, nonostante l'importante presenza di fattori di rischio cardiovascolare, comparabile a quella della popolazione immunocompetente, non ci sia associazione con il danno d'organo aterosclerotico, che è sviluppato in minima percentuale rispetto a quanto ci si potrebbe aspettare. Questi dati sarebbero concordi con l'ipotesi prima esposta secondo la quale il paziente affetto da IDCV non sia, in realtà, più predisposto allo sviluppo di danno vascolare, ma, al contrario, protetto. La teoria secondo cui ci sia effettivamente un'accelerazione dell'aterosclerosi, ma che sia occultata dalle altre comorbidità, potrebbe giustificare, in parte, una ridotta rilevazione di danno d'organo vascolare. Questa opzione viene confutata, però, dai nostri rilievi, che non trovano entità attese di danno d'organo, nemmeno di tipo subclinico, dalle rilevazioni strumentali eseguite. La seconda ipotesi, quella secondo la quale l'infiammazione sistemica tipica del paziente con IDCV, non sia, in realtà, così determinante nell'indurre il processo aterosclerotico e che sia, inoltre, controbilanciata dalla protezione conferita dall'immunodeficit, risulta nel complesso più ragionevole ed interessante. Il risultato, però, non sembra essere una suscettibilità equivalente alla popolazione immunocompetente, ma probabilmente minore. Nonostante l'esposizione importante ai fattori di rischio cardiovascolare classici, questi pazienti non presentano un danno d'organo associato. Questo potrebbe far pensare che non solo non sia presente una condizione predisponente l'aterosclerosi, come si era pensato dell'infiammazione, ma che sia, invece, da ricercare un fattore protettivo, come potrebbe essere il deficit immunitario. In sintesi, i rilievi del nostro studio sembrerebbero confermare il possibile ruolo patologico dell'immunità, e, in



particolare, del linfocita B (principale componente determinante dell'immunodeficit nella IDCV), nel processo di aterosclerosi.

L'analisi di regressione logistica univariata e multivariata, è stata condotta anche per il fenotipo "infection only". Ne risulta un'associazione significativa con il danno d'organo aterosclerotico che si mantiene sia per l'analisi di regressione logistica univariata che per quella multivariata, dopo aggiustamento secondo gli altri fattori di rischio cardiovascolare classici (fenotipo "infection only" univariata OR 3.929, IC 95% 1.100-14.031,  $p=0.035$ ; fenotipo "infection only" multivariata OR 4.454, IC 95% 1.026-19.336,  $p=0.046$ ).

Alla luce dei dati ricavati, emerge un'associazione tra fenotipo non complicato di IDCV e danno d'organo vascolare. Non sono state trovate delle differenze significative tra i due gruppi confrontati ("infection only" vs "complicated") per quanto riguarda la percentuale dei linfociti B. Si potrebbe ipotizzare, però, che il fenotipo complicato trovi le sue basi fisiopatologiche in un immunodeficit più profondo, con riduzione più significativa dei livelli di immunoglobuline ed un difetto più ampio della funzione B linfocitaria. Il fenotipo "infection only", al contrario, potrebbe correlarsi ad un'alterazione minore della risposta B, esitando in una manifestazione più lieve. Questo aspetto comparativo, unito all'associazione con il danno d'organo vascolare nel fenotipo "infection only", potrebbe rappresentare un punto di partenza per comprendere l'effettivo ruolo del linfocita B e delle immunoglobuline nel processo aterosclerotico.

## 8. CONCLUSIONI

Lo studio condotto ha evidenziato che, nonostante la significativa esposizione ai fattori di rischio cardiovascolari classici, i pazienti affetti da IDCV presentano parametri di rimodellamento vascolare subclinico come la Pulse Wave Velocity (PWV) e lo spessore medio-intimale (IMT) carotideo che rientrano nei range di norma.

In aggiunta, negli studi di confronto eseguiti tra gruppi con e senza fattori di rischio classici, non emerge l'associazione attesa con il danno d'organo clinico e subclinico.

È da sottolineare, inoltre, che i pazienti con immunofenotipo SmB<sup>-</sup>, con un numero ridotto di linfociti B switched memory, mostrano più spesso un fenotipo complicato nel contesto di IDCV. Il fenotipo secondo Chapel "infection only" ha mostrato una prevalenza maggiore di danno d'organo subclinico avvicinandosi alla significatività ( $p=0.058$ ) e si è dimostrato significativamente associato al danno d'organo nel contesto dell'analisi di regressione logistica univariata (OR 3.929; IC 95% 1.100-14.031;  $p=0.035$ ) e multivariata (OR = 4.454; IC 95% 1.026-19.336;  $p=0.046$ ).

Tutti questi rilievi convergono sul fatto che i pazienti affetti da IDCV arruolati nel nostro studio, non presentano maggiore suscettibilità al danno d'organo aterosclerotico per bassa incidenza di eventi cardiovascolari, per esigua documentazione di malattia aterosclerotica conclamata, per mancata rilevazione di danno d'organo subclinico con le metodiche strumentali quali PWV e misurazione dell'IMT carotideo. Non solo, però, la suscettibilità non risulta aumentata, ma sembra addirittura ridotta, in virtù della notevole presenza dei fattori di rischio cardiovascolare classici, che sono forti induttori di danno d'organo. L'interpretazione di questi dati porta a pensare che ci sia qualcosa che agisce in senso opposto rispetto ai fattori di rischio e che contrasta il loro effetto. Questo ignoto componente del processo sarebbe da ricercare nelle caratteristiche della popolazione presa in esame, ovvero nell'immunodeficit.

È emersa una correlazione tra fenotipo "infection only" e danno d'organo vascolare. Il fenotipo "infection only" si presenta con manifestazioni cliniche più lievi rispetto al "complicated". La caratteristica assenza di complicanze potrebbe far ipotizzare ad un immunodeficit meno pronunciato, con minore alterazione dei linfociti B e

minore riduzione dei livelli di immunoglobuline. Questi aspetti, uniti all'associazione con il danno d'organo vascolare, potrebbero far pensare ad un legame tra la cellula B ed il processo aterosclerotico. In conclusione, i dati emersi dal nostro studio evidenziano possibili associazioni tra il sistema immunitario e lo sviluppo di aterosclerosi, confermando, eventualmente, alcune ipotesi già note. In particolare, il linfocita B potrebbe avere un ruolo rilevante nell'influenzare il processo aterosclerotico, comportando delle conseguenze importanti nella comprensione dei meccanismi implicati nella patogenesi delle patologie cardiovascolari.

Gli sviluppi futuri del nostro studio mirano in primis alla caratterizzazione dal punto di vista cardiovascolare di tutti i pazienti presenti nel Registro di Treviso (n=111) e, eventualmente, al coinvolgimento altri centri per ampliare ulteriormente la casistica e poter meglio stratificare i pazienti sulla base del fenotipo immunologico (anche dal punto di vista funzionale) più che del fenotipo clinico.

In secondo luogo sarà indispensabile prevedere un gruppo di controllo, esente da problematiche immunologiche, per confrontare l'effettiva prevalenza del danno d'organo clinico e subclinico nelle due popolazioni.

Inoltre, lo studio cardiovascolare, andrebbe approfondito con altre indagini strumentali come l'ecocardiogramma, e bioumorali come microalbuminuria, lipoproteina A (LpA), acido urico e la proteina C reattiva (PCR) ad alta sensibilità, al fine di inquadrare in modo ancora più approfondito l'inquadramento al baseline in ambito cardiovascolare.

Infine sarà necessario seguire questi pazienti nel tempo al fine di valutare la progressione del danno d'organo clinico e subclinico nel tempo.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- Abolhassani, H., Sagvand, B. T., Shokuhfar, T., Mirminachi, B., Rezaei, N., & Aghamohammadi, A. (2013). A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Review of Clinical Immunology*, 9(6), 561–575.  
<https://doi.org/10.1586/eci.13.30>
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J.-C., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*, 120(16), 1640–1645.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Amaya-Uribe, L., Rojas, M., Azizi, G., Anaya, J.-M., & Gershwin, M. E. (2019). Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 99, 52–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.011>
- Angel, K., Provan, S. A., Fagerhol, M. K., Mowinckel, P., Kvien, T. K., & Atar, D. (2012). Effect of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *American Journal of Hypertension*, 25(6), 644–650.  
<https://doi.org/10.1038/ajh.2012.12>
- Arandi, N., Mirshafiey, A., Abolhassani, H., Jeddi-Tehrani, M., Edalat, R., Sadeghi, B., Shaghghi, M., & Aghamohammadi, A. (2013). Frequency and Expression of Inhibitory Markers of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Scandinavian Journal of Immunology*, 77(5), 405–412.  
<https://doi.org/10.1111/sji.12040>
- Arumugakani, G., Wood, P. M. D., & Carter, C. R. D. (2010). Frequency of Treg Cells Is Reduced in CVID Patients with Autoimmunity and Splenomegaly and Is Associated with Expanded CD21<sup>lo</sup> B Lymphocytes. *Journal of Clinical Immunology*, 30(2), 292–300.  
<https://doi.org/10.1007/s10875-009-9351-3>
- Aukkust, p., Müller, f., & Frøland, S. S. (2008). Enhanced generation of reactive oxygen species in monocytes from patients with common variable immunodeficiency. *Clinical and Experimental Immunology*, 97(2), 232–238.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06073.x>
- Ayubi, E., & Safiri, S. (2017). Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency: Methodological issues. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 119(3), 296.  
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.06.005>

- Baldovino, S., Montin, D., Martino, S., Sciascia, S., Menegatti, E., & Roccatello, D. (2013). Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, *12*(8), 796–801.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.11.003>
- Ballow, M., Paris, K., & de la Morena, M. (2018). Should Antibiotic Prophylaxis Be Routinely Used in Patients with Antibody-Mediated Primary Immunodeficiency? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *6*(2), 421–426.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.024>
- Bayry, J. (2004). Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood*, *104*(8), 2441–2443.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1325>
- Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., Boutouyrie, P., Cameron, J., Chen, C.-H., Cruickshank, J. K., Hwang, S.-J., Lakatta, E. G., Laurent, S., Maldonado, J., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Newman, A. B., Ohishi, M., Pannier, B., ... Wilkinson, I. B. (2014). Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(7), 636–646.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
- Berger, M., Geng, B., Cameron, D. W., Murphy, L. M., & Schulman, E. S. (2017). Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respiratory Medicine*, *132*, 181–188.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.016>
- Binder, C. J., Chang, M.-K., Shaw, P. X., Miller, Y. I., Hartvigsen, K., Dewan, A., & Witztum, J. L. (2002). Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nature Medicine*, *8*(11), 1218–1226.  
<https://doi.org/10.1038/nm1102-1218>
- Boileau, J., Mouillot, G., Gérard, L., Carmagnat, M., Rabian, C., Oksenhendler, E., Pasquali, J.-L., & Korganow, A.-S. (2011). Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *Journal of Autoimmunity*, *36*(1), 25–32.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.10.002>
- Bonilla, F. A., & Geha, R. S. (2009). Common Variable Immunodeficiency. *Pediatric Research*, *65*(5 Part 2), 13R-19R.  
<https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819dbf88>
- Boursiquot, J.-N., Gérard, L., Malphettes, M., Fieschi, C., Galicier, L., Boutboul, D., Borie, R., Viallard, J.-F., Soulas-Sprauel, P., Berezne, A., Jaccard, A., Hachulla, E., Haroche, J., Schleinitz, N., Têtu, L., & Oksenhendler, E. (2013).

Granulomatous Disease in CVID: Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Treatment Efficacy in a Cohort of 59 Patients. *Journal of Clinical Immunology*, 33(1), 84–95.

<https://doi.org/10.1007/s10875-012-9778-9>

Butlin, M., & Qasem, A. (2016). Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse*, 4(4), 180–192.

<https://doi.org/10.1159/000452448>

Cainzos-Achirica, M., Fedeli, U., Sattar, N., Agyemang, C., Jenum, A. K., McEvoy, J. W., Murphy, J. D., Brotons, C., Elosua, R., Bilal, U., Kanaya, A. M., Kandula, N. R., Martinez-Amezcuca, P., Comin-Colet, J., & Pinto, X. (2019). Epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention of cardiovascular disease in individuals of South Asian ethnicity living in Europe. *Atherosclerosis*, 286, 105–113.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.014>

Carbone, J., Sarmiento, E., Micheloud, D., Rodríguez-Molina, J., & Fernández-Cruz, E. (2006). Elevated levels of activated CD4 T cells in common variable immunodeficiency: association with clinical findings. *Allergologia et Immunopathologia*, 34(4), 131–135.

<https://doi.org/10.1157/13091037>

Cesena, F. H. Y., Dimayuga, P. C., Yano, J., Zhao, X., Kirzner, J., Zhou, J., Chan, L. F., Lio, W. M., Cercek, B., Shah, P. K., & Chyu, K.-Y. (2012). Immune-modulation by polyclonal IgM treatment reduces atherosclerosis in hypercholesterolemic apoE<sup>-/-</sup> mice. *Atherosclerosis*, 220(1), 59–65.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.002>

Chambless, L. E., Heiss, G., Folsom, A. R., Rosamond, W., Szklo, M., Sharrett, A. R., & Clegg, L. X. (1997). Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American Journal of Epidemiology*, 146(6), 483–494.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009302>

Chapel, H., Lucas, M., Lee, M., Bjorkander, J., Webster, D., Grimbacher, B., Fieschi, C., Thon, V., Abedi, M. R., & Hammarstrom, L. (2008). Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*, 112(2), 277–286.

<https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-124545>

Chapel, H., Lucas, M., Patel, S., Lee, M., Cunningham-Rundles, C., Resnick, E., Gerard, L., & Oksenhendler, E. (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), 1197-1198.e9.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.046>

- Chou, M.-Y., Fogelstrand, L., Hartvigsen, K., Hansen, L. F., Woelkers, D., Shaw, P. X., Choi, J., Perkmann, T., Bäckhed, F., Miller, Y. I., Hörkkö, S., Corr, M., Witztum, J. L., & Binder, C. J. (2009). Oxidation-specific epitopes are dominant targets of innate natural antibodies in mice and humans. *Journal of Clinical Investigation*, *119*(5), 1335–1349.  
<https://doi.org/10.1172/JCI36800>
- Chua, I., Quinti, I., & Grimbacher, B. (2008). Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Current Opinion in Hematology*, *15*(4), 368–374.  
<https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328302c7b6>
- Chua, I., Standish, R., Lear, S., Harbord, M., Eren, E., Raeiszadeh, M., Workman, S., & Webster, D. (2007). Anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical and Experimental Immunology*, *150*(2), 306–311.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03481.x>
- Cinetto, F., Scarpa, R., Carrabba, M., Firinu, D., Lougaris, V., Buso, H., Garzi, G., Gianese, S., Soccodato, V., Punziano, A., Lagnese, G., Tessarin, G., Costanzo, G., Landini, N., Vio, S., Bondioni, M. P., Consonni, D., Marasco, C., Del Giacco, S., ... Milito, C. (2021). Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Multicenter Retrospective Study of Patients From Italian PID Referral Centers. *Frontiers in Immunology*, *12*.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627423>
- Cinetto, F., Scarpa, R., Rattazzi, M., & Agostini, C. (2018). The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *European Respiratory Review*, *27*(149), 180019.  
<https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2018>
- Costopoulos, C., Huang, Y., Brown, A. J., Calvert, P. A., Hoole, S. P., West, N. E. J., Gillard, J. H., Teng, Z., & Bennett, M. R. (2017). Plaque Rupture in Coronary Atherosclerosis Is Associated With Increased Plaque Structural Stress. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *10*(12), 1472–1483.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.017>
- D'Agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation*, *117*(6), 743–753.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
- Damiani E. (2019). *Fisiopatologia generale per Medicina e Chirurgia* (1st ed.). Cleup.
- Daniels, J. A., Lederman, H. M., Maitra, A., & Montgomery, E. A. (2007a). Gastrointestinal Tract Pathology in Patients With Common Variable

Immunodeficiency (CVID). *American Journal of Surgical Pathology*, 31(12), 1800–1812.

<https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3180cab60c>

Daub, S., Lutgens, E., Münzel, T., & Daiber, A. (2020). CD40/CD40L and Related Signaling Pathways in Cardiovascular Health and Disease—The Pros and Cons for Cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8533.

<https://doi.org/10.3390/ijms21228533>

Driessen, G. J., van Zelm, M. C., van Hagen, P. M., Hartwig, N. G., Trip, M., Warris, A., de Vries, E., Barendregt, B. H., Pico, I., Hop, W., van Dongen, J. J. M., & van der Burg, M. (2011). B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood*, 118(26), 6814–6823.

<https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-361881>

Ebbo, M., Gérard, L., Carpentier, S., Vély, F., Cypowyj, S., Farnarier, C., Vince, N., Malphettes, M., Fieschi, C., Oksenhendler, E., Schleinitz, N., & Vivier, E. (2016). Low Circulating Natural Killer Cell Counts are Associated With Severe Disease in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *EBioMedicine*, 6, 222–230.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.02.025>

Echeverri Tirado, L. C., & Yassin, L. M. (2017). B cells interactions in lipid immune responses: implications in atherosclerotic disease. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 30.

<https://doi.org/10.1186/s12944-016-0390-5>

Elagizi, A., Kachur, S., Carbone, S., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2020). A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Current Obesity Reports*, 9(4), 571–581.

<https://doi.org/10.1007/s13679-020-00403-z>

ESID (2019). ESID Registry-Working definitions for clinical diagnosis of IEI  
ESID Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID.

<https://esid.org>

Gathmann, B., Mahlaoui, N., Gérard, L., Oksenhendler, E., Warnatz, K., Schulze, I., Kindle, G., Kuijpers, T. W., van Beem, R. T., Guzman, D., Workman, S., Soler-Palacín, P., de Gracia, J., Witte, T., Schmidt, R. E., Litzman, J., Hlavackova, E., Thon, V., Borte, M., ... Grimbacher, B. (2014). Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(1).

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>

Giovannetti, A., Pierdominici, M., Mazzetta, F., Marziali, M., Renzi, C., Mileo, A. M., De Felice, M., Mora, B., Esposito, A., Carello, R., Pizzuti, A., Paggi,



- M. G., Paganelli, R., Malorni, W., & Aiuti, F. (2007). Unravelling the Complexity of T Cell Abnormalities in Common Variable Immunodeficiency. *The Journal of Immunology*, *178*(6), 3932–3943. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3932>
- Gjertsson, I., McGrath, S., Grimstad, K., Jonsson, C. A., Camponeschi, A., Thorarinsdottir, K., & Mårtensson, I.-L. (2022). A close-up on the expanding landscape of CD21–/low B cells in humans. *Clinical and Experimental Immunology*, *210*(3), 217–229. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac103>
- Grobbee, D. E., & Bots, M. L. (1994). Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*, *236*(5), 567–573. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00847.x>
- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, *352*(16), 1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
- Hansson, G. K., & Hermansson, A. (2011). The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology*, *12*(3), 204–212. <https://doi.org/10.1038/ni.2001>
- Hariharan, R., Odjidja, E. N., Scott, D., Shivappa, N., Hébert, J. R., Hodge, A., & Courten, B. (2022). The dietary inflammatory index, obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular risk factors and diseases. *Obesity Reviews*, *23*(1). <https://doi.org/10.1111/obr.13349>
- Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, *118*(4), 535–546. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611>
- Hurst, J. R., Verma, N., Lowe, D., Baxendale, H. E., Jolles, S., Kelleher, P., Longhurst, H. J., Patel, S. Y., Renzoni, E. A., Sander, C. R., Avery, G. R., Babar, J. L., Buckland, M. S., Burns, S., Egner, W., Gompels, M. M., Gordins, P., Haddock, J. A., Hart, S. P., Condliffe, A. M. (2017). British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *5*(4), 938–945. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.021>

- Iseme, R. A., McEvoy, M., Kelly, B., Agnew, L., Walker, F. R., Handley, T., Oldmeadow, C., Attia, J., & Boyle, M. (2017). A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovascular Research*, *113*(10), 1102–1112.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvx112>
- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(6), 3346.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- Kalesnikoff, J., Huber, M., Lam, V., Damen, J. E., Zhang, J., Siraganian, R. P., & Krystal, G. (2001). Monomeric IgE Stimulates Signaling Pathways in Mast Cells that Lead to Cytokine Production and Cell Survival. *Immunity*, *14*(6), 801–811.  
[https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00159-5](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00159-5)
- Kamstrup, P. R. (2021). Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*, *67*(1), 154–166.  
<https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>
- Kasper Dennis L., Fauci Anthony S., Hauser Stephen L., Longo Dan L., Jameson J. Larry, Loscalzo Joseph. (2016). Harrison: Principi di Medicina Interna (19th ed., Vol. 2).
- Kaur, R., Kaur, M., & Singh, J. (2018). Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular Diabetology*, *17*(1), 121.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
- Koenen, M., Hill, M. A., Cohen, P., & Sowers, J. R. (2021). Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation Research*, *128*(7), 951–968.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>
- Kotowicz, K., Dixon, G. L. J., Klein, N. J., Peters, M. J., & Callard, R. E. (2000). Biological function of CD40 on human endothelial cells: costimulation with CD40 ligand and interleukin-4 selectively induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin resulting in preferential adhesion of lymphocytes. *Immunology*, *100*(4), 441–448.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00061.x>
- Kullo, I. J., & Malik, A. R. (2007). Arterial Ultrasonography and Tonometry as Adjuncts to Cardiovascular Risk Stratification. *Journal of the American College of Cardiology*, *49*(13), 1413–1426.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.039>
- Lamers, O. A. C., Smits, B. M., Leavis, H. L., de Bree, G. J., Cunningham-Rundles, C., Dalm, V. A. S. H., Ho, H., Hurst, J. R., IJspeert, H., Prevaes, S.

- M. P. J., Robinson, A., van Stigt, A. C., Terheggen-Lagro, S., van de Ven, A. A. J. M., Warnatz, K., van de Wijgert, J. H. H. M., & van Montfrans, J. (2021). Treatment Strategies for GLILD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, *12*.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606099>
- Lanier, J. B., Bury, D. C., & Richardson, S. W. (2016). Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention. *American Family Physician*, *93*(11), 919–924. Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., & Struijker-Boudier, H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, *27*(21), 2588–2605.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
- Lechner, K., von Schacky, C., McKenzie, A. L., Worm, N., Nixdorff, U., Lechner, B., Kränkel, N., Halle, M., Krauss, R. M., & Scherr, J. (2020). Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *European Journal of Preventive Cardiology*, *27*(4), 394–406.  
<https://doi.org/10.1177/2047487319869400>
- Libby, P. (2013). Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine*, *368*(21), 2004–2013.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1216063>
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *5*(1), 56.  
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- Libby, P., Nahrendorf, M., & Swirski, F. K. (2016). Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(9), 1091–1103.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.048>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... Patel, R. S. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, *41*(1), 111–188.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical

perspective. *The Lancet*, 383(9921), 999–1008.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)

Malamut, G., Verkarre, V., Suarez, F., Viallard, J.-F., Lascaux, A.-S., Cosnes, J., Bouhnik, Y., Lambotte, O., Béchade, D., Ziol, M., Lavergne, A., Hermine, O., Cerf-Bensussan, N., & Cellier, C. (2010). The Enteropathy Associated With Common Variable Immunodeficiency: The Delineated Frontiers With Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 105(10), 2262–2275.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2010.214>

Mallat, Z., Gojova, A., Marchiol-Fournigault, C., Esposito, B., Kamaté, C., Merval, R., Fradelizi, D., & Tedgui, A. (2001). Inhibition of Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling Accelerates Atherosclerosis and Induces an Unstable Plaque Phenotype in Mice. *Circulation Research*, 89(10), 930–934.  
<https://doi.org/10.1161/hh2201.099415>

Man, J. J., Beckman, J. A., & Jaffe, I. Z. (2020). Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 126(9), 1297–1319.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315930>

Manzato E, Zambon S. La sindrome metabolica nell’anziano: un concetto in evoluzione *Giornale Italiano Arteriosclerosi*. 2012; 3: 63-70

Martire, B., Azzari, C., Badolato, R., Canessa, C., Cirillo, E., Gallo, V., Graziani, S., Lorenzini, T., Milito, C., Panza, R., & Moschese, V. (2018). Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*, 36(24), 3541–3554.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.061>

Matson, E. M., Abyazi, M. L., Bell, K. A., Hayes, K. M., & Maglione, P. J. (2021). B Cell Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Immunology*, 11.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622114>

McEniery, C. M., Wallace, S., Mackenzie, I. S., McDonnell, B., Yasmin, Newby, D. E., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2006). Endothelial Function Is Associated With Pulse Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index in Healthy Humans. *Hypertension*, 48(4), 602–608.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000239206.64270.5f>

Medis – Pulse Wave Velocity (PWV).

URL:<https://www.medis.company/en/methods/pulse-wave-velocity>

Michel, N. A., Zirlik, A., & Wolf, D. (2017). CD40L and Its Receptors in Atherothrombosis—An Update. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 4.  
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00040>

- Milito, C., Pulvirenti, F., Cinetto, F., Lougaris, V., Soresina, A., Pecoraro, A., Vultaggio, A., Carrabba, M., Lassandro, G., Plebani, A., Spadaro, G., Matucci, A., Fabio, G., Dellepiane, R. M., Martire, B., Agostini, C., Abeni, D., Tabolli, S., & Quinti, I. (2019). Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *144*(2), 584-593.e7.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.051>
- Mitrevski, M., Marrapodi, R., Camponeschi, A., Lazzeri, C., Todi, L., Quinti, I., Fiorilli, M., & Visentini, M. (2014). Intravenous immunoglobulin replacement therapy in common variable immunodeficiency induces B cell depletion through differentiation into apoptosis-prone CD21low B cells. *Immunologic Research*, *60*(2-3), 330-338.  
<https://doi.org/10.1007/s12026-014-8599-8>
- Mooney, D., Edgar, D., Einarsson, G., Downey, D., Elborn, S., & Tunney, M. (2017). Chronic lung disease in common variable immune deficiency (CVID): A pathophysiological role for microbial and non-B cell immune factors. *Critical Reviews in Microbiology*, *43*(4), 508-519.  
<https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1268568>
- Moratto, D., Gulino, A. V., Fontana, S., Mori, L., Pirovano, S., Soresina, A., Meini, A., Imberti, L., Notarangelo, L. D., Plebani, A., & Badolato, R. (2006). Combined decrease of defined B and T cell subsets in a group of common variable immunodeficiency patients. *Clinical Immunology*, *121*(2), 203-214.  
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.07.003>
- Moriya, J. (2019). Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*, *73*(1), 22-27.  
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.05.010>
- Naqvi, T. Z., & Lee, M.-S. (2014). Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *7*(10), 1025-1038.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.11.014>
- Ochtrop, M. L. G., Goldacker, S., May, A. M., Rizzi, M., Draeger, R., Hauschke, D., Stehfest, C., Warnatz, K., Goebel, H., Technau-Ihling, K., Werner, M., Salzer, U., Eibel, H., Schlesier, M., & Peter, H. H. (2011). T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency. *Blood*, *118*(2), 309-318.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-321695>
- O'Rourke, M. F., & Adji, A. (2005). An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry.

*Current Opinion in Cardiology*, 20(4), 275–281.  
<https://doi.org/10.1097/01.hco.0000166595.44711.6f>

- O'Rourke, M. F., & Franklin, S. S. (2006). Arterial stiffness: reflections on the arterial pulse. *European Heart Journal*, 27(21), 2497–2498.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl312>
- Paquin-Proulx, D., & Sandberg, J. K. (2014). Persistent Immune Activation in COVID and the Role of IVIg in Its Suppression. *Frontiers in Immunology*, 5.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00637>
- Pieper, K., Grimbacher, B., & Eibel, H. (2013). B-cell biology and development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(4), 959–971.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.046>
- Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., & Paoletti, R. (1986). Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 74(6), 1399–1406.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.6.1399>
- Piqueras, B., Lavenu-Bombled, C., Galicier, L., Cruyssen, F. B.-V. Der, Mouthon, L., Chevret, S., Debré, P., Schmitt, C., & Oksenhendler, E. (2003). Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation. *Journal of Clinical Immunology*, 23(5), 385–400.  
<https://doi.org/10.1023/A:1025373601374>
- Pituch-Noworolska, A., Siedlar, M., Kowalczyk, D., Szaflarska, A., Błaut-Szlósarczyk, A., & Zwonarz, K. (2015). Clinical immunology Thrombocytopenia in common variable immunodeficiency patients – clinical course, management, and effect of immunoglobulins. *Central European Journal of Immunology*, 1, 83–90.  
<https://doi.org/10.5114/ceji.2015.50838>
- Podjasek, J. C., & Abraham, R. S. (2012). Autoimmune Cytopenias In Common Variable Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, 3.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00189>
- Popa, M., Tahir, S., Elrod, J., Kim, S. H., Leuschner, F., Kessler, T., Bugert, P., Pohl, U., Wagner, A. H., & Hecker, M. (2018). Role of CD40 and ADAMTS13 in von Willebrand factor-mediated endothelial cell–platelet–monocyte interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(24).  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1801366115>
- Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1835.



<https://doi.org/10.3390/ijms21051835>

- Puato, M., Ramonda, R., Doria, A., Rattazzi, M., Faggin, E., Balbi, G., Zanon, M., Zanardo, M., Tirrito, C., Lorenzin, M., Modesti, V., Plebani, M., Zaninotto, M., Punzi, L., & Pauletto, P. (2014). Impact of hypertension on vascular remodeling in patients with psoriatic arthritis. *Journal of Human Hypertension*, 28(2), 105–110.  
<https://doi.org/10.1038/jhh.2013.62>
- Puz, P., Lasek-Bal, A., Ziaja, D., Kazibutowska, Z., & Ziaja, K. (2013). Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Archives of Medical Science*, 2, 254–260.  
<https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34533>
- Quinti, I., Agostini, C., Tabolli, S., Brunetti, G., Cinetto, F., Pecoraro, A., & Spadaro, G. (2012). Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood*, 120(9), 1953–1954.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-431064>
- Quinti, I., Soresina, A., Spadaro, G., Martino, S., Donnanno, S., Agostini, C., Claudio, P., Franco, D., Maria Pesce, A., Borghese, F., Guerra, A., Rondelli, R., & Plebani, A. (2007). Long-Term Follow-Up and Outcome of a Large Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, 27(3), 308–316.  
<https://doi.org/10.1007/s10875-007-9075-1>
- Resnick, E. S., Moshier, E. L., Godbold, J. H., & Cunningham-Rundles, C. (2012). Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*, 119(7), 1650–1657.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>
- Ripatti, S., Tikkanen, E., Orho-Melander, M., Havulinna, A. S., Silander, K., Sharma, A., Guiducci, C., Perola, M., Jula, A., Sinisalo, J., Lokki, M.-L., Nieminen, M. S., Melander, O., Salomaa, V., Peltonen, L., & Kathiresan, S. (2010). A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *The Lancet*, 376(9750), 1393–1400.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61267-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61267-6)
- Roy, P., Orecchioni, M., & Ley, K. (2022). How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 22(4), 251–265.  
<https://doi.org/10.1038/s41577-021-00584-1>
- Rugarli C., Cappio F.C., Cantalamessa L., Cappelli G., Cappellini M. D., Perin P.C., Corazza G. R., Craxi A., Crea F., Fabbri L. M., Ferraccioli G., Giustina A., Lazzarin A., Nuti R., & Stella A. P. (2015). *Medicina Interna Sistemica*. Settima Edizione.

- Rumyantsev, S. N., Gerasimov, V. K., Grzezczuk, J., Aron, R. A., Avrova, N. F., Belyakova, I. V., Bobrakova, L. V., Dubrov, K. F., Perkus, L. V., Pospelov, V. F., Rogacheva, N. M., & Shabalov, N. P. (2014). Hereditary Immunity and the Origin of Atherosclerosis. *Open Journal of Immunology*, *04*(01), 14–21.  
<https://doi.org/10.4236/oji.2014.41003>
- Ruscica, M., Sirtori, C. R., Corsini, A., Watts, G. F., & Sahebkar, A. (2021). Lipoprotein(a): Knowns, unknowns and uncertainties. *Pharmacological Research*, *173*, 105812.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105812>
- Saad, A. F., Virella, G., Chassereau, C., Boackle, R. J., & Lopes-Virella, M. F. (2006). OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. *Journal of Lipid Research*, *47*(9), 1975–1983.  
<https://doi.org/10.1194/jlr.M600064-JLR200>
- Sage, A. P., Tsiantoulas, D., Binder, C. J., & Mallat, Z. (2019). The role of B cells in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, *16*(3), 180–196.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0106-9>
- Saifi, M., & Wysocki, C. A. (2015). Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *35*(4), 731–752.  
<https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.007>
- Saikia, B., & Gupta, S. (2016). Common Variable Immunodeficiency. *The Indian Journal of Pediatrics*, *83*(4), 338–344.  
<https://doi.org/10.1007/s12098-016-2038-x>
- Salavoura, K., Kolialexi, A., Tsangaris, G., & Mavrou, A. (2008). Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Research*, *28*(2B), 1263–1269. Salehzadeh, M., Aghamohammadi, A., & Rezaei, N. (2010). Evaluation of Immunoglobulin Levels and Infection Rate in Patients with Common Variable Immunodeficiency After Immunoglobulin Replacement Therapy. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *43*(1), 11–17.  
[https://doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60002-3](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60002-3)
- Salvi P. Pulse Waves How vascular hemodynamics affects blood pressure. Pulse Waves. Springer Milan; 2012.
- Segers, P., Rietzschel, E. R., & Chirinos, J. A. (2020). How to Measure Arterial Stiffness in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *40*(5), 1034–1043.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313132>



- Séité, J.-F., Cornec, D., Renaudineau, Y., Youinou, P., Mageed, R. A., & Hillion, S. (2010). IVIg modulates BCR signaling through CD22 and promotes apoptosis in mature human B lymphocytes. *Blood*, *116*(10), 1698–1704.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-261461>
- Shah, M. S., & Brownlee, M. (2016). Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circulation Research*, *118*(11), 1808–1829.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306923>
- Siasos, G., Tsigkou, V., Kokkou, E., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Vlachopoulos, C., Verveniatis, A., Limperi, M., Genimata, V., Papavassiliou, A., Stefanadis, C., & Tousoulis, D. (2014). Smoking and Atherosclerosis: Mechanisms of Disease and New Therapeutic Approaches. *Current Medicinal Chemistry*, *21*(34), 3936–3948.  
<https://doi.org/10.2174/092986732134141015161539>
- Smith, C. E., & Berglöf, A. (1993). *X-Linked Agammaglobulinemia*. Smith, K. J., & Skelton, H. (2001). Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor- $\alpha$  receptor fusion protein. *British Journal of Dermatology*, *144*(3), 597–600.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04092.x>
- Smith, T., & Cunningham-Rundles, C. (2019). Primary B-cell immunodeficiencies. *Human Immunology*, *80*(6), 351–362.  
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.10.015>
- Stein, J. H., Korcarz, C. E., Hurst, R. T., Lonn, E., Kendall, C. B., Mohler, E. R., Najjar, S. S., Rembold, C. M., & Post, W. S. (2008). Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *21*(2), 93–111.  
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>
- Suri, D., Rawat, A., & Singh, S. (2016). X-linked Agammaglobulinemia. *The Indian Journal of Pediatrics*, *83*(4), 331–337.  
<https://doi.org/10.1007/s12098-015-2024-8>
- Tackenberg, B., Jelčić, I., Baerenwaldt, A., Oertel, W. H., Sommer, N., Nimmerjahn, F., & Lünemann, J. D. (2009). Impaired inhibitory Fc $\gamma$  receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(12), 4788–4792.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0807319106>

- Taleb, S., Romain, M., Ramkhelawon, B., Uyttenhove, C., Pasterkamp, G., Herbin, O., Esposito, B., Perez, N., Yasukawa, H., Van Snick, J., Yoshimura, A., Tedgui, A., & Mallat, Z. (2009). Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *Journal of Experimental Medicine*, 206(10), 2067–2077.  
<https://doi.org/10.1084/jem.20090545>
- Tardif, J.-C., Heinson, T., Orloff, D., & Libby, P. (2006). Vascular Biomarkers and Surrogates in Cardiovascular Disease. *Circulation*, 113(25), 2936–2942.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598987>
- Teo, K. K., & Rafiq, T. (2021). Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology*, 37(5), 733–743.  
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.009>
- Thorarinsdottir, K., Camponeschi, A., Gjertsson, I., & Mårtensson, I.-L. (2015). CD21<sup>-/low</sup> B cells: A Snapshot of a Unique B Cell Subset in Health and Disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 82(3), 254–261.  
<https://doi.org/10.1111/sji.12339>
- Tokgozoglu, L., & Torp-Pedersen, C. (2021). Redefining cardiovascular risk prediction: is the crystal ball clearer now? *European Heart Journal*, 42(25), 2468–2471.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab310>
- Treanor, B. (2012). B-cell receptor: from resting state to activate. *Immunology*, 136(1), 21–27.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2012.03564.x>
- Tyrrell, D. J., & Goldstein, D. R. (2021). Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nature Reviews Cardiology*, 18(1), 58–68.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-020-0431-7>
- Ucar, R., Arslan, S., Turkmen, K., & Caliskaner, A. Z. (2015). Accelerated atherosclerosis in patients with common variable immunodeficiency: Is it overlooked or absent? *Medical Hypotheses*, 85(4), 485–487.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.002>
- Uzzan, M., Ko, H. M., Mehandru, S., & Cunningham-Rundles, C. (2016). Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Current Gastroenterology Reports*, 18(4), 17.  
<https://doi.org/10.1007/s11894-016-0491-3>

- Vergallo, R., & Crea, F. (2020). Atherosclerotic Plaque Healing. *New England Journal of Medicine*, 383(9), 846–857.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra2000317>
- Viallard, J.-F., Ruiz, C., Guillet, M., Pellegrin, J.-L., & Moreau, J.-F. (2013). Perturbations of the CD8+ T-cell repertoire in COVID patients with complications. *Results in Immunology*, 3, 122–128.  
<https://doi.org/10.1016/j.rinim.2013.05.004>
- Visentini, M., Pellicano, C., Leodori, G., Marrapodi, R., Colantuono, S., Gigante, A., Casato, M., & Rosato, E. (2021). CD21low B cells are predictive markers of new digital ulcers in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 205(2), 128–134.  
<https://doi.org/10.1111/cei.13604>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.-M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., ... Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., & Stefanadis, C. (2006). Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart*, 92(11), 1544–1550.  
<https://doi.org/10.1136/hrt.2005.067025>
- Vlkova, M., Ticha, O., Nechvatalova, J., Kalina, T., Litzman, J., Mauri, C., & Blair, P. A. (2015). Regulatory B cells in COVID patients fail to suppress multifunctional IFN- $\gamma$ +TNF- $\alpha$ +CD4+ T cells differentiation. *Clinical Immunology*, 160(2), 292–300.  
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.06.013>
- Wallace, S. M. L., Yasmin, McEniery, C. M., Mäki-Petäjä, K. M., Booth, A. D., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2007). Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. *Hypertension*, 50(1), 228–233.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089391>
- Wang, J., Cheng, X., Xiang, M.-X., Alanne-Kinnunen, M., Wang, J.-A., Chen, H., He, A., Sun, X., Lin, Y., Tang, T.-T., Tu, X., Sjöberg, S., Sukhova, G. K., Liao, Y.-H., Conrad, D. H., Yu, L., Kawakami, T., Kovanen, P. T., Libby, P., & Shi, G.-P. (2011). IgE stimulates human and mouse arterial cell apoptosis and cytokine expression and promotes atherogenesis in Apoe $^{-/-}$  mice. *Journal of Clinical Investigation*, 121(9), 3564–3577.  
<https://doi.org/10.1172/JCI46028>

- Wang, K.-Y., Tanimoto, A., Guo, X., Yamada, S., Shimajiri, S., Murata, Y., Ding, Y., Tsutsui, M., Kato, S., Watanabe, T., Ohtsu, H., Hirano, K.-I., Kohno, K., & Sasaguri, Y. (2011). Histamine Deficiency Decreases Atherosclerosis and Inflammatory Response in Apolipoprotein E Knockout Mice Independently of Serum Cholesterol Level. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *31*(4), 800–807.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.215228>
- Wang, Y., Liu, J., Burrows, P. D., & Wang, J.-Y. (2020). *B Cell Development and Maturation* (pp. 1–22).  
[https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_1)
- Warnatz, K., Denz, A., Dräger, R., Braun, M., Groth, C., Wolff-Vorbeck, G., Eibel, H., Schlesier, M., & Peter, H. H. (2002). 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*, *99*(5), 1544–1551.  
<https://doi.org/10.1182/blood.V99.5.1544>
- Warnatz, K., & Voll, R. E. (2012). Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, *3*.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00210>
- Wehr, C., Kivioja, T., Schmitt, C., Ferry, B., Witte, T., Eren, E., Vlkova, M., Hernandez, M., Detkova, D., Bos, P. R., Poerksen, G., von Bernuth, H., Baumann, U., Goldacker, S., Gutenberger, S., Schlesier, M., Bergeron-van der Cruyssen, F., Le Garff, M., Debré, P., ... Warnatz, K. (2008). The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*, *111*(1), 77–85.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-091744>
- Xiang, Z., Cutler, A. J., Brownlie, R. J., Fairfax, K., Lawlor, K. E., Severinson, E., Walker, E. U., Manz, R. A., Tarlinton, D. M., & Smith, K. G. C. (2007). FcγRIIb controls bone marrow plasma cell persistence and apoptosis. *Nature Immunology*, *8*(4), 419–429.  
<https://doi.org/10.1038/ni1440>
- Yazdani, R. (2017). Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, *27*(4), 213–224.  
<https://doi.org/10.18176/jiaci.0166>
- Yazdani, R., Habibi, S., Sharifi, L., Azizi, G., Abolhassani, H., Olbrich, P., & Aghamohammadi, A. (2020). Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, *30*(1), 14–34.  
<https://doi.org/10.18176/jiaci.0388>

- Yazdani, R., Heydari, A., Azizi, G., Abolhassani, H., & Aghamohammadi, A. (2016). Asthma and Allergic Diseases in a Selected Group of Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 26(3), 209–211.  
<https://doi.org/10.18176/jiaci.0062>
- Yazdani, R., Seify, R., Ganjalikhani-Hakemi, M., Abolhassani, H., Eskandari, N., Golsaz-Shirazi, F., Ansaripour, B., Salehi, E., Azizi, G., Rezaei, N., & Aghamohammadi, A. (2017). Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergologia et Immunopathologia*, 45(2), 183–192.  
<https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.07.001>
- Yilmaz, M. I., Siriopol, D., Saglam, M., Kurt, Y. G., Unal, H. U., Eyileten, T., Gok, M., Cetinkaya, H., Oguz, Y., Sari, S., Vural, A., Mititiuc, I., Covic, A., & Kanbay, M. (2014). Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney International*, 86(6), 1213–1220.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2014.227>
- Zambon S., Bertocco S., Previato L., & Zambon A. (2021). Dislipidemia e sindrome metabolica. *Giornale Italiano Dell’Aterosclerosi*, 12(1), 62–72.  
[http://www.sisa.it/upload/GIA\\_2021\\_n1\\_09.pdf](http://www.sisa.it/upload/GIA_2021_n1_09.pdf)
- Zou, J., Wang, G., Li, H., Yu, X., & Tang, C. (2020). IgM natural antibody T15/E06 in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 504, 15–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.024>