

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED

Direttore: Prof. Paolo Simioni

U.O.C. Medicina Generale I

Ospedale Ca' Foncello di Treviso

**Analisi epidemiologica
e valutazione del rimodellamento vascolare
in pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile**

Relatore: Prof. Marcello Rattazzi

Correlatori: Dott. Luca Tonon

Dott. Renato Finco Gambier

Laureando: Riccardo Bonesso

Anno Accademico 2023/2024

Indice

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
1. Immunodeficienza Comune Variabile	5
1.1 Immunodeficienze primitive	5
1.2 Definizione ed epidemiologia	6
1.3 Patogenesi	7
1.4 Manifestazioni cliniche e fenotipi di malattia	13
1.5 Diagnosi	20
1.6 Terapia e follow-up	21
2. Patologie cardiovascolari e aterosclerosi	24
2.1 Epidemiologia	24
2.2 Fisiopatologia dell'aterosclerosi	25
2.3 Fattori di rischio cardiovascolare	29
2.4 Valutazione del danno vascolare e stratificazione del rischio	46
3. Ruolo dell'immunità adattativa nel processo di aterosclerosi	52
3.1 Linfociti T	52
3.2 Linfociti B	56
3.3 CD40-CD40L	59
4. IDCV e aterosclerosi	61
OBIETTIVO DELLO STUDIO	64
MATERIALI E METODI	65
5. Studio multicentrico	65
6. Indagine strumentale sul rimodellamento vascolare	67
6.1 Disegno dello studio	67
6.2 Criteri di selezione della popolazione	67
6.3 Raccolta dei dati	68
6.4 Valutazione del danno d'organo	69
7. Analisi statistica	70
RISULTATI	71

8. Studio osservazionale multicentrico	71
8.1 Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare e di malattia aterosclerotica.....	71
8.2 Caratteristiche Immunologiche.....	72
8.3 Confronto tra pazienti con e senza storia di malattia aterosclerotica.....	73
8.4 Analisi di regressione logistica	75
8.5 Mortalità ed eventi cardiovascolari	75
9. Analisi del rimodellamento vascolare	77
9.1 Caratteristiche generali della popolazione	77
9.2 Analisi della Pulse Wave-Velocity (PVW).....	79
9.3 Analisi dello spessore Medio-Intimale in Carotide Comune.....	81
DISCUSSIONE.....	85
CONCLUSIONI	90
BIBLIOGRAFIA	91

RIASSUNTO

Introduzione. Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità a livello globale. Queste patologie sono influenzate da una vasta gamma di fattori, tra cui il sistema immunitario sia nella sua componente innata che in quella adattativa. Sebbene vi siano già evidenze riguardanti il ruolo dei linfociti T, dei macrofagi e dei neutrofili nel contesto dell'aterosclerosi, il contributo dell'immunità umorale e dei linfociti B non è ancora stato definito con chiarezza. Un esempio significativo di alterazione a carico della maturazione dei linfociti B e della componente umorale della risposta immunitaria è rappresentato dall'Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV), patologia rara caratterizzata da un aumentato rischio di infezioni, da manifestazioni autoimmuni e complicanze neoplastiche. Attualmente è dibattuta la relazione tra IDCV, rischio di sviluppare aterosclerosi e il relativo impatto sulla mortalità per causa cardiovascolare, pertanto, la valutazione del danno cardiovascolare in questi pazienti è di attuale interesse per migliorare la comprensione del ruolo delle cellule B nel processo aterosclerotico.

Obiettivo dello studio. Valutare la prevalenza di patologie su base aterosclerotica e la relativa mortalità per causa cardiovascolare nei pazienti con IDCV. Indagare l'impatto dei comuni fattori di rischio cardiovascolare e delle alterazioni immunologiche tipiche della malattia sullo sviluppo di aterosclerosi e danno vascolare subclinico.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio articolato in due fasi. Nella prima è stata eseguita una valutazione epidemiologica osservazionale di coorte retrospettiva e multicentrica, realizzata su una popolazione di pazienti con IDCV afferente ai cinque centri specializzati di riferimento a Roma, Napoli, Cagliari, Torino e Treviso. Nella seconda fase, condotta esclusivamente sulla popolazione di pazienti affetti da IDCV seguiti presso il centro di Treviso, è stata valutata l'incidenza di danno vascolare subclinico. In entrambi i casi, per ciascun paziente, sono stati raccolti dati anamnestici, antropometrici, parametri bioumorali, caratteristiche immunologiche ed eventuali cause di morte. Nel sottogruppo sottoposto a studio del rimodellamento vascolare sono stati valutati la Pulse-Wave

Velocity (PWV) come indice di rigidità arteriosa e lo spessore medio intimale in carotide comune (IMT).

Risultati. Tra i 411 pazienti affetti da IDCV reclutati nello studio multicentrico, durante un periodo di follow-up di 5 anni, sono stati registrati 27 decessi. Le principali cause di morte sono state le infezioni e le neoplasie, entrambe riscontrate in 8 pazienti (29.6%); i pazienti deceduti per cause cardiovascolari sono stati 3 (11.1%). In un follow-up esteso a 15 anni, che ha incluso un totale di 62 decessi, le neoplasie (40,3%) e le infezioni (17,7%) sono state nuovamente identificate come le principali cause di morte mentre le complicanze cardiovascolari sono risultate essere la quarta causa di morte, provocando il decesso di 6 pazienti (9,7%).

Nello studio sul rimodellamento vascolare, in cui abbiamo arruolato 90 pazienti, solo l'età si è dimostrata essere un predittore indipendente di danno subclinico, associandosi ad un aumento dei valori di PWV e di IMT.

Conclusioni: Nel nostro studio le malattie cardiovascolari rappresentano la quarta causa di morte nei pazienti affetti da IDCV mentre i comuni fattori di rischio cardiovascolare sembrano avere un impatto ridotto rispetto alle aspettative. Queste osservazioni sembrano indicare che le disregolazioni immunologiche presenti nell'Immunodeficienza Comune Variabile siano in grado, quantomeno, di rallentare il processo aterosclerotico, suggerendo quindi un potenziale ruolo di grande rilevanza delle cellule B nello sviluppo dell'aterosclerosi.

ABSTRACT

Background. Cardiovascular diseases represent the leading cause of mortality globally. These conditions are influenced by a wide range of factors, including the immune system in both its innate and adaptive components. Although there is already evidence regarding the role of T lymphocytes, macrophages, and neutrophils in the context of atherosclerosis, the contribution of humoral immunity and B lymphocytes has not yet been clearly defined. A significant example of alteration in the maturation of B lymphocytes and the humoral component of the immune response is represented by Common Variable Immunodeficiency (CVID), a rare disorder characterized by an increased risk of infections, autoimmune manifestations, and neoplastic complications. The relationship between CVID, the risk of developing atherosclerosis, and the related impact on cardiovascular mortality is currently debated. Therefore, the evaluation of cardiovascular damage in these patients is of current interest to improve the understanding of the role of B cells in the atherosclerotic process.

Aim of the study. To assess the prevalence of atherosclerotic-based diseases and the related cardiovascular mortality in CVID patients. To investigate the impact of common cardiovascular risk factors and the immunological alterations typical of the disease on the development of atherosclerosis and subclinical vascular damage.

Materials and Methods. A study was conducted in two phases. In the first phase, an observational, retrospective, multicenter cohort epidemiological evaluation was performed on a population of patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID) referred to the five specialized reference centers in Rome, Naples, Cagliari, Turin, and Treviso. In the second phase, conducted exclusively on the population of CVID patients followed at the Treviso center, the incidence of subclinical vascular damage was assessed. In both cases, for each patient, anamnesis, anthropometric data, biochemical parameters, immunological characteristics, and possible causes of death were collected. In the subgroup undergoing vascular remodeling study, Pulse-Wave Velocity (PWV) was assessed as an index of arterial stiffness and the intimal medial thickness (IMT) in the common carotid artery was measured.

Results. Among the 411 CVID patients recruited in the multicentric study, during a 5-year follow-up period, 27 deaths were recorded. The main causes of death were infections and neoplasms, both found in 8 patients (29.6%); patients who died from cardiovascular causes were 3 (11.1%). In an extended 15-year follow-up, which included a total of 62 deaths, neoplasms (40.3%) and infections (17.7%) were again identified as the main causes of death, while cardiovascular complications were found to be the fourth cause of death, causing the death of 6 patients (9.7%). In the vascular remodeling study, in which we enrolled 90 patients, only age was found to be an independent predictor of subclinical damage, being associated with increased values of PWV and IMT.

Conclusions. In our study, cardiovascular diseases represent the fourth cause of death in patients with CVID, while common cardiovascular risk factors seem to have a reduced impact compared to expectations. These observations seem to indicate that the immunological dysregulations present in Common Variable Immunodeficiency are capable, at least of slowing down the atherosclerotic process, thus suggesting a potentially significant role of B cells in the development of atherosclerosis.

INTRODUZIONE

1. Immunodeficienza Comune Variabile

1.1 Immunodeficienze primitive

Le Immunodeficienze Primitive (PIDs) rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie su base genetica o epigenetica che compromettono il corretto funzionamento del sistema immunitario. Questi disturbi possono manifestarsi con una vasta gamma di sintomi, che variano nella gravità e possono comparire sia nell'infanzia che nell'età adulta. Nell'ultima revisione della classificazione delle immunodeficienze primitive, sono descritti 485 disordini immunologici catalogati come Inborn Errors of Immunity (IEIs). Queste patologie possono essere suddivise in dieci categorie in base al differente meccanismo patogenetico, secondo le linee guida dell'Expert Committee dell'IUIS (International Union of Immunological Societies) (Tangye et al., 2022):

1. Immunodeficienze combinate sia umorali che cellulari;
2. Immunodeficienze combinate umorali e cellulari con caratteristiche sindromiche;
3. Deficit prevalentemente anticorpali;
4. Malattie da disregolazione immunitaria;
5. Difetti congeniti dei fagociti;
6. Difetti dell'immunità innata;
7. Malattie autoinfiammatorie;
8. Deficit del complemento;
9. Difetti da insufficienza midollare;
10. Fenocopie dei difetti primitivi dell'immunità.

La disfunzione del sistema immunitario porta, in questi disturbi, ad una maggiore suscettibilità alle infezioni, che possono essere ricorrenti e possono coinvolgere una vasta gamma di agenti patogeni. In aggiunta alle manifestazioni infettive, gli individui affetti da tali alterazioni immunitarie possono presentare una varietà di condizioni patologiche, tra cui disturbi autoimmuni, fenomeni autoinfiammatori, reazioni allergiche, processi neoplastici e insufficienza midollare (Tangye et al., 2022). È fondamentale distinguere tra le immunodeficienze primitive, che sono causate da difetti genetici o epigenetici intrinseci, e le immunodeficienze

secondarie, che possono derivare da fattori esterni come malnutrizione, terapie immunosoppressive, infezioni (HIV, sepsi grave), terapie radianti, neoplasie, malattie ematologiche e altre patologie (Rugarli et al., 2015).

Tra gli IEIs, i deficit prevalentemente anticorpali (PADs, Primary antibody deficiencies), sono quelli che più frequentemente si presentano nell'età adulta. Sono caratterizzati, in genere, da una disfunzione dei linfociti B, la quale determina una maggiore vulnerabilità, particolarmente nei confronti delle infezioni da agenti patogeni capsulati, specialmente nelle vie aeree e nel tratto gastrointestinale (T. Smith & Cunningham-Rundles, 2019). La forma più frequente nel contesto delle PADs è il deficit selettivo di immunoglobulina A (IgA), che spesso si presenta in modo asintomatico.

1.2 Definizione ed epidemiologia

L'Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV) rappresenta una condizione patologica del sistema immunitario caratterizzata da un significativo decremento nella produzione anticorpale. Tale compromissione funzionale si manifesta in maniera primitiva, collocando la malattia all'interno del panorama delle Immunodeficienze Primitive (PIDs) e, nello specifico, delle Immunodeficienze con predominante difetto anticorpale (PADs). Nel dettaglio, è caratterizzata dalla presenza di ipogammaglobulinemia, con bassi titoli di IgG associati a bassi livelli IgA e/o IgM, e aumentata suscettibilità alle infezioni (I. Quinti, 2011).

Tra le PADs, l'IDCV è seconda per frequenza solamente al deficit selettivo di IgA, rendendola l'immunodeficienza sintomatica ad esordio in età adulta più frequente. La prevalenza dell'IDCV è stimata tra 1:10.000 e 1:50.000 in Europa e Nord America. Tuttavia, in contesti geografici come il Medio Oriente e l'Africa, questa malattia risulta essere meno frequente, presumibilmente a causa di limitazioni diagnostiche che possono essere presenti in tali regioni (Yazdani et al., 2020).

L'età di insorgenza della malattia è variabile, sebbene sia più frequente tra i 20 e i 30 anni. Il ritardo diagnostico è in media di circa 6 – 7 anni, ma può superare i 15 anni fino nel 20% dei pazienti (Cunningham-Rundles & Bodian, 1999). La caratteristica di variabilità si estende oltre all'età di esordio, coinvolgendo anche i livelli sierici di immunoglobuline, il numero di linfociti B circolanti e le manifestazioni cliniche, conferendo alla patologia un profilo clinico complesso e diversificato (Saikia & Gupta, 2016).

Non vi è una chiara predisposizione di genere, né si osserva un'associazione tra il sesso dell'individuo e i sintomi o la gravità della malattia (Bayry et al., 2005). La maggior parte dei casi di IDCV è sporadica e solo il 5 - 25% è familiare (Bonilla et al., 2016).

1.3 Patogenesi

L'IDCV è considerata una malattia poligenica ad eziologia multifattoriale, in cui complesse interazioni geniche e ambientali contribuiscono allo sviluppo del fenotipo clinico (Xiao et al., 2014). La sua patogenesi è tutt'oggi non del tutto chiarita, ma le disfunzioni dei linfociti B costituiscono un aspetto fondamentale. Tuttavia, il coinvolgimento di altri elementi del sistema immunitario non può essere trascurato, vista la loro possibile interazione con le cellule B nel processo di produzione anticorpale.

Genetica della IDCV

Solo la minoranza dei casi, circa il 3%, di IDCV risiede in un'alterazione monogenica, molte volte invece la causa è poligenica, il che ne spiega la natura sporadica.

Tra i geni potenzialmente associati ad IDCV bisogna ricordare: ICOS, CD19, CD20, CD21, CD81 e BAFF-R28. I deficit di ICOS e CD19 sono i più studiati e vengono oggi considerati entità distinte rispetto all'IDCV (Resnick & Cunningham-Rundles, 2012).

Il gene ICOS è una molecola costimolatoria appartenente alla famiglia di CD28 espressa solamente dai linfociti T. ICOS lega e attiva ICOS-L presente sui linfociti B portandoli ad attivazione e proliferazione. Questo è un esempio di interazione fra linfociti T e B. I pazienti con deficit di ICOS presentano in età pediatrica una conta linfocitaria nella norma, che tende progressivamente a diminuire nell'età adulta. Questo gruppo di pazienti ha un'aumentata suscettibilità a sviluppare manifestazioni autoimmuni, linfoproliferazione e splenomegalia (Deane et al., 2009).

CD19 è una molecola che appartiene al BCR (B cell receptor) insieme a CD21 e a CD81. Questa molecola è responsabile del signalling cellulare del recettore e della corrente del calcio che segue l'attivazione dei linfociti. Il suo deficit porta ad arresto dell'attivazione, proliferazione e maturazione a cellule B della memoria in vitro.

Tutti i pazienti descritti hanno presentato un esordio clinico di immunodeficienza prima dell'età adulta (Deane et al., 2009).

Polimorfismi e mutazioni di altri geni non causano la malattia di per sé, ma possono avere un effetto modificatore sul fenotipo clinico della malattia. L'esempio più studiato è il gene TACI. TACI (Transmembrane activator, calcium modulator, and cyclophilin ligand interactor) è un gene mutato nell'8 - 10% dei casi di IDCV (Resnick & Cunningham-Rundles, 2012). Mutazioni omozigoti o eterozigoti possono causare IDCV o essere completamente silenti. I pazienti con la mutazione possono presentare una conta di linfociti B totale normale, ma è costante la riduzione dei linfociti B della memoria (B switched memory, smB). I pazienti di questo sottogruppo sono a maggior rischio di sviluppare malattie autoimmuni e linfoproliferazione (Deane et al., 2009).

È noto che anche alterazioni epigenetiche, non interessanti direttamente il DNA ma che lo regolano in modo indiretto in vari modi, senza cambiarne la natura, possono essere coinvolte nell'IDCV: alterazioni dei ncRNAs (non-coding RNAs), disregolazioni istoniche e ipermetilazioni possono regolare l'accesso alla cromatina e quindi alla trascrizione e alla traduzione proteica (Baldovino et al., 2013; Yazdani et al., 2020).

Nei pazienti con IDCV, la bassa espressione dei geni associati ai linfociti T helper 17 (Th17) potrebbe giustificare il loro deficit nella risposta immunitaria umorale. Questo perché tali cellule sono fondamentali per supportare la sopravvivenza delle linfociti B e per facilitare la loro trasformazione in plasmacellule (Ganjalkhani-Hakemi et al., 2014).

Oltre ai difetti genetici singoli, sono stati scoperti diversi polimorfismi che possono aumentare la vulnerabilità alla malattia. Questi includono aplotipi come HLA DQ2, DR7, DR3, B8 e/o B4 (Broides & Conley, 2004).

Maturazione dei linfociti B

Il processo di sviluppo dei linfociti B avviene nel midollo osseo, dove le cellule staminali ematopoietiche si differenziano in precursori dei linfociti B, chiamati pro-B, che poi maturano attraverso diverse fasi per diventare linfociti B maturi, in sequenza: progenitore B evolve in cellula pre-B, linfocita B immaturo, linfocita B maturo. Durante questa progressione viene a crearsi un B-cell receptor (BCR), grazie al riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline che avviene casualmente.

Questo BCR però non è selettivo e può potenzialmente riconoscere un gran numero di antigeni. Il linfocita B in queste condizioni, definito naïve, migra a livello degli organi linfoidi secondari, dove, quando incontrerà l'antigene, darà inizio alla reazione del centro germinativo, nella quale il BCR svilupperà affinità per l'antigene stesso grazie al processo di ipermutazione somatica (somatic hypermutation, SHM). In seguito, il linfocita va incontro al cosiddetto switch isotipico o switch di classe, grazie al quale diventa in grado di produrre immunoglobuline G specifiche.

I destini finali di questo lungo processo potranno essere lo sviluppo di plasmacellule oppure lo sviluppo dei linfociti B switched memory (smB) (Pieper et al., 2013; Wang et al., 2020).

Linfocita B e IDCV

Le alterazioni principali nella maturazione del linfocita B nei pazienti affetti da IDCV avvengono nella fase della reazione del centro germinativo. Infatti, in più del 90% dei pazienti affetti, nonostante le immunoglobuline siano in numero ridotto, il numero di linfociti B risulta nella norma. L'alterazione non coinvolge, quindi, le prime fasi maturative della cellula B, ma piuttosto le fasi finali di differenziazione in plasmacellula o in cellula smB (Bonilla & Geha, 2009; Yazdani et al., 2020).

Classificazione EUROclass

Lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie B mediante citofluorimetria ha permesso nel tempo la suddivisione dei pazienti con IDCV, la classificazione attualmente utilizzata è quella dello studio EUROclass del 2008 (Wehr et al., 2008). Tale classificazione si basa, innanzitutto, sulla valutazione del numero di linfociti B circolanti, dividendo i pazienti rispettivamente in B⁺ e in B⁻ con un cut-off dell'1%. I pazienti B⁻ rappresentano una minoranza, meno del 10%, e presentano una prognosi più severa.

Nei pazienti con più dell'1% di linfociti B circolanti vengono, invece, indagate le seguenti sottopopolazioni:

- **Linfociti B naïve:** non sono rilevanti nell' EUROclass vista la mancata correlazione con la clinica. Questi linfociti non esprimono CD27, ma presentano sulla loro superficie sia IgM che IgD, con immunofenotipo IgM⁺, IgD⁺, CD27⁻.

- **Linfociti B switched memory (smB):** è proprio qui che la reazione del centro germinativo assume un ruolo fondamentale. Queste cellule esprimono CD27 e se hanno compiuto lo switch isotipico non dispongono più di IgM e IgD sulla superficie, con fenotipo IgM^{-} , IgD^{-} , $CD27^{+}$. Sono cellule in grado di produrre IgG, IgA e IgE e il loro deficit, definito da un cut-off del 2%, si presenta nell' 80% di pazienti con IDCV: da sottolineare come in essi aumenti l'incidenza di malattia granulomatosa e splenomegalia (Moratto et al., 2006).
- **Linfociti B activated:** queste cellule originano a loro volta dagli smB, sono andati incontro ai vari processi di switch isotipico e ipermutazione somatica e sono quindi in grado di produrre anticorpi, però se stimolati proliferano poco. Quando si ha l'incontro tra l'antigene e il linfocita B tramite BCR si ha attivazione della cellula B, processo che porta a riduzione dei livelli del marcatore CD21, con fenotipo $CD21^{-/low}$. La maggior espansione di questi cloni aumenta la probabilità di manifestazioni autoimmuni in soggetti IDCV; in alcuni sottogruppi questi linfociti possono costituire il 20% dei linfociti B periferici (Gjertsson et al., 2022; Thorarinsdottir et al., 2015; Visentini et al., 2021).
- **Linfociti B transitional (Tr^{hi}):** L'espansione del numero di questi linfociti, con cut.off sopra al 9% delle cellule B, è correlata a una diminuzione degli smB e dal punto di vista clinico a linfadenopatia. Il loro immunofenotipo è $CD21^{int}$ $CD38^{++}$ IgM^{++} e rappresentano il primo gruppo di linfociti B maturi che esce dal midollo osseo (Driessen et al., 2011; Gomes Ochrop et al., 2011; Matson et al., 2021; Treanor, 2012; Yazdani, Seify, et al., 2017).

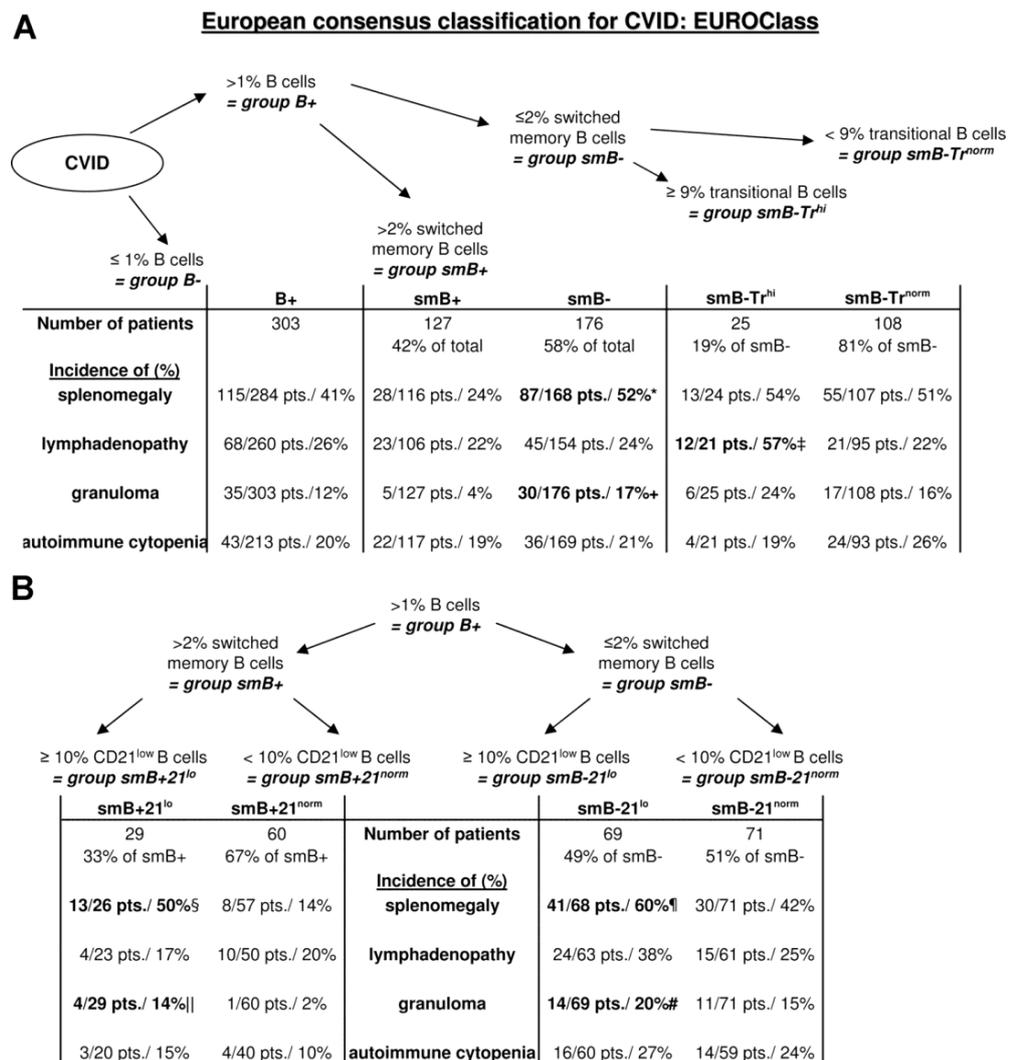


Figura 1: Classificazione EUROclass (Wehr et al., 2008).

Ricapitolando EUROclass classifica i pazienti con linfociti B (B^+) secondo la presenza di smB in:

- smB⁺ suddivisi a loro volta in base alla presenza di CD21^{low}:
 - a. CD21^{low} \geq 10%;
 - b. CD21^{low} < 10%;
- smB⁻ suddivisi a loro volta in base alla presenza di CD21^{low}:
 - a. CD21^{low} \geq 10%;
 - b. CD21^{low} < 10%.

Il gruppo smB⁻ viene diviso secondo la presenza di linfociti B transitional (Trh^{hi})

- Trh^{hi} \geq 9%;
- Trh^{hi} < 9%.

Linfociti T e IDCV

Come accennato precedentemente il sistema immunitario è luogo di interazioni complesse e alterazioni a livello di alcuni tipi cellulari possono riflettersi su altri.

I linfociti T, infatti, sono anch'essi coinvolti nella patogenesi dell'IDCV, presentando possibili alterazioni quantitative o qualitative.

Si può riscontrare, ad esempio, un aumento dei CD4⁺ activated specie in pazienti con livelli elevati di linfociti B CD21^{low} e bassi livelli di smB. Questo sembra essere dovuto alla mancanza della regolazione dei linfociti B e ad una loro minor risposta in seguito alla stimolazione dei linfociti T (Vlkova et al., 2015).

Oppure si può riscontrare una diminuzione dei linfociti T CD4⁺ naïve e memory, giustificata da un ridotto output timico con associati turnover più elevato e apoptosi (Giovannetti et al., 2007). Entrambi i fenotipi si associano a manifestazioni autoimmuni, linfoproliferazione e splenomegalia (Carbone et al., 2006).

Le stesse variazioni quantitative appena esposte per i linfociti T CD4⁺ valgono anche per i linfociti T CD8⁺: si riducono i naïve e quelli della memoria con incremento delle cellule attivate e di nuovo questo si associa a pazienti affetti da IDCV con più alta frequenza di autoimmunità, malattie granulomatose, splenomegalia e linfoproliferazione (Viallard et al., 2013).

Importante sembra anche essere il ruolo dei linfociti T regolatori (Treg), di cui è risaputa l'importanza nel mantenimento della tolleranza immunologica. Alcuni studi hanno osservato una diminuzione dei livelli di tali cellule con correlazione con manifestazioni cliniche autoimmuni, splenomegalia e malattia granulomatosa (Arandi et al., 2013); altri studi hanno trovato una correlazione tra diminuzione dei Treg e l'aumento dei CD21^{low} nei pazienti con IDCV e manifestazioni autoimmuni (Arumugakani et al., 2010).

Ruolo dell'immunità innata

Molti dei componenti cellulari dell'immunità innata possono essere coinvolti nella patogenesi della IDCV: cellule dendritiche, macrofagi, cellule linfoidei innate, Natural Killer e neutrofili polimorfonucleati.

Le cellule dendritiche sono le più importanti dell'insieme delle APC (Antigen presenting cell), fondamentali nello sviluppo dei linfociti CD4⁺ antigene-specifici e nel promuovere la produzione anticorpale dei linfociti B stimolandone la differenziazione in plasmacellule. Nei pazienti con IDCV i valori delle cellule

dendritiche sono ridotti ed esse mostrano alterazioni funzionali, dovute soprattutto a deficit maturativi (Bayry et al., 2004).

Il coinvolgimento dei macrofagi si associa nella maggior parte dei casi ad un aumento di malattie respiratorie acute e croniche, autoimmunità e manifestazioni neoplastiche: la causa sembra essere un'umentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), dannose per l'organismo, a cui si associa una secrezione citochinica patologica con aumento del danno infiammatorio (Aukrust et al., 1994). A questo si aggiunge una maggiore risposta T in senso Th1 rispetto a quella Th2, dovuta principalmente all'umentata produzione di IL-12, con conseguente deficit anticorpale.

L'umentata suscettibilità alle infezioni può essere anche spiegata dall'alterazione di altri tipi di cellule, tra cui le Natural Killer (KT) e i neutrofilo polimorfonucleati (PMN), diminuiti in numero in pazienti con IDCV.

Le cellule linfoidi innate sono dei linfociti mancanti dei BCR e dei TCR e in particolare un loro sottogruppo è costituito da linfociti iNKT (IFN- γ -producing innate lymphoid cells). Questi riconoscono antigeni endogeni ed esogeni batterici e rispondono producendo IFN γ . Il loro effetto consiste normalmente nel prevenire la formazione di cloni T-autoreattivi evitando manifestazioni autoimmuni e nel potenziare le risposte anticorpali inducendo risposte Th1 o Th2: la diminuzione di tali cellule linfoidi in pazienti IDCV spiega la maggior insorgenza di patologie autoimmuni e deficit anticorpali in tali soggetti (Ebbo et al., 2016).

1.4 Manifestazioni cliniche e fenotipi di malattia

Infezioni

La suscettibilità alle infezioni è una delle caratteristiche fondamentali della IDCV ed è presente nella quasi totalità dei pazienti. Le manifestazioni infettive sono principalmente a carico del tratto respiratorio, ma le infezioni a carico del tratto gastrointestinale sono particolarmente rilevanti (Quinti et al., 2007).

Per quanto riguarda il tratto respiratorio, sono interessate sia le alte che le basse vie respiratorie, con maggior frequenza di rinosinusiti, otiti, bronchiti e polmoniti. I patogeni più tipicamente coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* (Sperlich et al., 2018). Nel corso della malattia, specie in quei pazienti che svilupperanno bronchiectasie a causa delle infezioni ricorrenti a livello broncopolmonare, è più frequente isolare a livello del tratto respiratorio altri

patogeni, come *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Klebsiella* multiresistente (Yazdani et al., 2017).

Le infezioni gastroenteriche sono un'altra caratteristica manifestazione infettiva di questi pazienti, in particolare in presenza di una riduzione dei livelli di IgA, che hanno un ruolo centrale nell'immunità mucosale (Daniels et al., 2007). Esse tendono ad essere di difficile eradicazione nonostante la corretta terapia antibiotica, con possibilità di cronicizzazione (Uzzan et al., 2016). I patogeni principali in questo frangente sono *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* e *Salmonella* o anche CMV, in particolare nelle forme croniche. In genere le manifestazioni cliniche consistono in diarrea che può essere acuta o cronica. In particolare, i pazienti con IDCV tendono ad essere colpiti da una forma grave di giardiasi, a tal punto che in più del 20% di pazienti con diarrea cronica e malassorbimento ne è stata dimostrata la presenza. Al contrario, invece, la frequenza dell'infezione da *H. pylori* è confrontabile con quella della popolazione generale, verosimilmente per il più frequente utilizzo di antibiotici in questi pazienti (Malamut et al., 2010).

Complicanze polmonari

Le complicanze a livello polmonare sono molto frequenti nei pazienti affetti da IDCV e possono causare un'alterazione della funzionalità respiratoria sia di tipo ostruttivo che di tipo restrittivo.

La complicanza polmonare più frequente in questi pazienti è la formazione di bronchiectasie, dilatazioni a livello dei bronchioli distali, dovute a infezioni ripetute con conseguente infiammazione e rimodellamento parietale dei bronchi. Lo sviluppo di bronchiectasie provoca ristagno delle secrezioni mucose ed ostruzione, andando a favorire lo sviluppo di ulteriori infezioni batteriche creando un circolo vizioso che porta alla progressione delle stesse bronchiectasie (Mooney et al., 2017). Infatti, la prevalenza delle bronchiectasie tende ad aumentare durante la storia di malattia, anche se non è raro trovare la loro presenza già alla diagnosi di IDCV, anche nei pazienti pediatrici. La prevalenza nella popolazione italiana di IDCV è circa del 30% (Quinti et al., 2007). La radiografia del torace è spesso insufficiente per fare diagnosi di bronchiectasie e non fornisce indicazioni circa l'estensione del processo patologico, pertanto, la TC del torace ad alta risoluzione (HRCT) è la metodica di scelta per stabilirne la presenza (Baron R. & Bartlett J., 2012).

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è un'ulteriore complicanza polmonare possibile nei pazienti affetti da IDCV, che può verificarsi anche in assenza di un fattore trigger esogeno, come nella popolazione generale, dove tipicamente essa si sviluppa secondariamente all'abitudine tabagica. Infatti, le infezioni ricorrenti e lo sviluppo di bronchiectasie possono portare allo sviluppo di iperreattività bronchiale con evoluzione verso un quadro clinico di ostruzione cronica irreversibile, indistinguibile dalla BPCO presente nella popolazione immunocompetente, ma con tendenza ad un esordio più precoce (Berger et al., 2017). Un ruolo centrale nella prevenzione e successivamente nel trattamento delle complicanze polmonari secondarie alle infezioni ricorrenti lo svolge la terapia sostitutiva con immunoglobuline, che agisce andando a controllare le manifestazioni infettive ricorrenti (Cinetto et al., 2018).

Infine, non si può non citare tra le complicanze polmonari il possibile coinvolgimento interstiziale polmonare, in particolare la GLILD (Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease), che sarà ripresa successivamente nel contesto della malattia granulomatosa.

Autoimmunità

La frequenza di manifestazioni autoimmuni è elevata nei pazienti con IDCV, coinvolgendo circa un terzo dei soggetti. Le manifestazioni più frequenti sono le citopenie autoimmuni. Sono frequenti anche altre manifestazioni autoimmuni, sia organo-specifiche, che sistemiche (Boileau et al., 2011).

L'apparente paradosso dovuto alla coesistenza di immunodeficienza e di autoimmunità è dovuto alla disregolazione immunitaria complessa che c'è alla base della patogenesi dell'IDCV. La ridotta capacità di eliminare gli agenti infettivi porta ad un maggior carico antigenico che attraverso meccanismi di mimetismo molecolare può portare allo sviluppo di linfociti autoreattivi. A questo si somma la disregolazione immunitaria con riduzione dei linfociti T regolatori e delle cellule iNKT (Warnatz & Voll, 2012).

Le citopenie autoimmuni, come detto, sono la manifestazione di autoimmunità più tipica in questi pazienti, presenti fino al 25% dei casi. La citopenia più frequente è la trombocitopenia autoimmune (ITP), seguita dall'anemia emolitica autoimmune (AHA), meno frequente ma possibile è la presenza di neutropenia autoimmune. Alcuni pazienti possono anche presentare una combinazione di ITP e AHA, nota

come sindrome di Evans (Xiao et al., 2014). Le citopenie possono rappresentare la manifestazione di esordio di IDCV fino al 10% dei casi (Oksenhendler et al., 2008). La terapia delle citopenie autoimmuni in pazienti affetti da IDCV è la stessa utilizzata negli individui non immunodeficienti (Abolhassani et al., 2013).

La prevalenza di disturbi di carattere reumatologico in pazienti con IDCV è di circa il 6%, con un maggior coinvolgimento del sesso femminile rispetto a quello maschile (Gutierrez et al., 2018). La forma più frequente è l'artrite sieronegativa, tendenzialmente non erosiva (Saifi & Wysocki, 2015).

Enteropatia

Circa il 10% dei pazienti con IDCV è affetto da manifestazioni gastrointestinali di natura non-infettiva, che possono presentare fenotipi clinici e/o anatomopatologici simili alle malattie infiammatorie intestinali (IBD), alla malattia celiaca e/o alla graft-versus host disease (GVHD) (Uzzan et al., 2016). I quadri celiac-like si differenziano principalmente per la mancata risposta alla dieta aglutinata e per l'assenza degli anticorpi caratteristici per la celiachia (Saifi & Wysocki, 2015).

Tali manifestazioni cliniche sono spesso difficili da trattare ed hanno un grosso impatto sulla qualità di vita dei pazienti con IDCV, portando a forme anche severe di malassorbimento e calo ponderale.

L'enteropatia lieve può essere trattata allo stesso modo dei pazienti senza IDCV, con corticosteroidi a bassa biodisponibilità, agenti prevalentemente a livello intestinale, come budesonide o con farmaci come 5-ASA. L'uso di corticosteroidi in modo prolungato è sempre sconsigliato, in questo particolare caso il motivo è l'aumentata probabilità di infezione al tratto intestinale da virus CMV (Chua et al., 2007; Daniels et al., 2007; Uzzan et al., 2016).

Nelle forme più severe di enteropatia può essere necessario l'utilizzo di immunosoppressori sistemici, similmente al trattamento delle IBD.

La frequenza di gastrite è maggiore nei pazienti affetti da IDCV rispetto alla popolazione generale. In particolare, fino al 20% dei pazienti può presentare un quadro di gastrite atrofica autoimmune, che si differenzia dalla tipica gastrite atrofica metaplastica autoimmune sia per la localizzazione diffusa (pangastrite) che in parte dal punto di vista istologico (Jevremovic et al., 2006; Malamut et al., 2010). Essa si associa ad un aumentato rischio di cancro gastrico (Leone et al., 2018).

Coinvolgimento epatico

Il fegato può essere coinvolto in quasi il 10% dei pazienti con IDCV. Tale coinvolgimento può essere dovuto ad infezioni, risposte autoimmuni, malattia granulomatosa, linfoproliferazione e tumori maligni. Il coinvolgimento epatico è fortemente associato all'enteropatia (Malamut et al., 2010; Song et al., 2018). Clinicamente si manifesta più frequentemente con la presenza di colestasi, prevalentemente anitterica, e sviluppo di ipertensione portale non cirrotica. Il quadro patologico più frequentemente riscontrato è l'iperplasia nodulare reattiva (NRH) (Malamut et al., 2008).

Linfoproliferazione benigna

Circa la metà dei pazienti con IDCV presenta alterazioni a carico degli organi linfoidi, come iperplasia linfonodale, splenomegalia e/o iperplasia linfonodale gastroenterica. Queste manifestazioni sono in genere benigne ma meritano spesso una diagnosi istologica per escludere un quadro maligno, che è maggiormente frequente in questi pazienti (Gangemi et al., 2015). La splenomegalia, in particolare, è presente fino nel 30% dei casi di IDCV e causa in genere solo dei lievi sintomi di ipersplenismo (Bonilla et al., 2016).

Malattia granulomatosa

La malattia granulomatosa è definita dalla dimostrazione bioptica di almeno un granuloma in uno o più organi ed è presente in circa il 10-15% dei pazienti con IDCV (Verbsky & Routes, 2014). Nella maggior parte dei casi le manifestazioni polmonari coinvolgono il polmone e rientrano nella definizione di GLILD, una forma di interstiziopatia polmonare associata alla presenza di granulomi e di infiltrato linfocitario (Hurst et al., 2017).

La presenza di GLILD e malattia granulomatosa in generale è associata alla presenza di altre manifestazioni autoimmuni, in particolare alle citopenie autoimmuni, e a linfoproliferazione. In questi pazienti è stata, inoltre, osservata una riduzione dei linfociti sMB. Tale deficit si assocerebbe ad una alterazione dell'ambiente citochinico, a un aumento dei linfociti T CD8+ e a una riduzione dei linfociti T CD4+, che favorirebbero lo sviluppo di reazioni di tipo granulomatoso (Ardeniz & Cunningham-Rundles, 2009). La presenza di GLILD e di malattia granulomatosa in generale si associa ad una peggior prognosi nei pazienti affetti da

IDCV (Cinetto et al., 2021). La principale diagnosi differenziale della GLILD è con la Sarcoidosi, data la presenza di reperti istologici che possono essere quasi del tutto sovrapponibili con la presenza di granulomi non necrotizzanti.

Neoplasie

I pazienti affetti da IDCV presentano un rischio di circa 12-18 volte superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare neoplasie (Tak Manesh et al., 2017). I tumori più frequenti sono i linfomi e il carcinoma gastrico. La presenza di neoplasie in corso di IDCV è il fattore che ha maggior impatto sulla sopravvivenza di questi pazienti (Quinti I et al., 2018).

I linfomi, principalmente B, colpiscono in genere pazienti fra la quarta e settima decade, ma lo sviluppo di un linfoma può essere il primo segno di IDCV, sebbene essi siano rari in età pediatrica (Martín-Mateos & Piquer Gibert, 2016). La presenza di iperplasia linfonodale policlonale è stata associata ad un rischio relativo di 5 volte di sviluppare linfoma nei pazienti con IDCV (Chapel et al., 2008).

Il tumore gastrico associato a IDCV è il secondo tipo di neoplasia più frequente in questi pazienti. Viene diagnosticato in pazienti più giovani che nella popolazione generale e si associa alla gastrite atrofica, più di frequente riscontrata nei pazienti con IDCV (De Petris et al., 2014).

Classificazione secondo Chapel

Ricapitolando quanto fin qui presentato, i pazienti con IDCV presentano un ampio spettro di manifestazioni cliniche, dall'aumentata suscettibilità alle infezioni a diverse altre manifestazioni non infettive secondarie alla disregolazione immunitaria. Nel 2008 Chapel *et al.* hanno proposto una classificazione, poi aggiornata nel 2012, che suddivide i pazienti affetti da IDCV in 4 distinti fenotipi clinici in base alla presenza di determinate complicanze non infettive di malattia, in particolare la presenza di citopenie autoimmuni, di linfoproliferazione policlonale o di 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 è riportata nella **Tabella 1**.

L'83% dei pazienti tende a far parte di una sola categoria e questa caratteristica tende a essere stabile nel tempo. Dividendo i pazienti in maniera dicotomica in

pazienti senza e con complicanze non infettive, è stata dimostrata una mortalità aumentata nel cosiddetto fenotipo “complicated” rispetto ai pazienti “infection only” (Chapel et al., 2008, 2012).

Questo dato è stato successivamente confermato nello studio longitudinale di Resnick et al. sui pazienti affetti da IDCIV seguiti presso il Mont Sinai Institut di New York. La sopravvivenza dei pazienti senza complicanze non infettive è risultata del 95%, mentre quella dei pazienti con complicanze non infettive del 42%, durante il follow-up di oltre 40 anni (Resnick et al., 2012).

Tabella 1. Classificazione di Chapel basata sul fenotipo.

Chapel I	Infection only: clinica limitata alla ricorrenza delle infezioni senza altre complicanze non infettive.
Chapel II	Citopenie autoimmuni.
Chapel III	Linfoproliferazione policlonale: linfadenopatia, presenza di granulomi, polmonite interstiziale linfocitica.
Chapel IV	Enteropatia non altrimenti spiegata.

1.5 Diagnosi

La diagnosi di IDCV è da considerarsi probabile quando sono confermati i seguenti criteri diagnostici, proposti dall' ESID (European Society for Immunodeficiencies) (ESID, 2019) illustrati nella **Tabella 2**.

Tabella 2. Linee guida ESID 2019 per la diagnosi probabile di Immunodeficienza Comune Variabile.

Riduzione marcata dei livelli di IgG e IgA di almeno 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 di età, sebbene i sintomi possano insorgere prima;
Almeno <u>uno</u> dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • Aumentata suscettibilità alle infezioni; • Manifestazioni autoimmuni; • Malattia Granulomatosa; • Linfoproliferazione policlonale non altrimenti spiegata; • Presenza di un familiare con deficit anticorpale;
Almeno <u>uno</u> dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • Scarsa risposta anticorpale ai vaccini e/o assenza di isoemoagglutinine o di livelli anticorpali protettivi nonostante la vaccinazione; • Riduzione dei livelli di linfociti switched memory < 70% (rispetto ai valori di riferimento per età);
Esclusione di cause secondarie di ipogammaglobulinemia;
Assenza di deficit di cellule T, definita da almeno 2 dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • Linfociti CD4+/μL: dai 2 ai 6 anni < 300, dai 6 ai 12 anni < 250, dai 12 anni < 200; • Percentuale di linfociti naïve CD4+: dai 2 ai 6 anni < 25%, dai 6 ai 16 anni < 20%, dai 16 anni < 10 %; • Assente proliferazione dei linfociti T;

Il sospetto di IDCV, come emerge dai criteri diagnostici, può essere presente anche in assenza di manifestazioni infettive di rilievo, in quanto, come già detto in precedenza, alcune manifestazioni non infettive possono anche essere il sintomo d'esordio. Infatti, tra le manifestazioni cliniche elencate nei criteri diagnostici dell'ESID ritroviamo anche le principali complicanze non infettive.

La diagnosi di IDCV deve partire, innanzitutto, dall'esclusione di forme secondarie di immunodeficienza anticorpale, nel complesso più frequenti (Bonilla et al., 2016). Inoltre, una volta escluse le forme secondarie, andranno escluse le forme più severe di immunodeficienze combinate.

Un ruolo importante nella diagnosi, come emerge dai criteri diagnostici, lo svolge la valutazione della risposta alle vaccinazioni. Con la somministrazione di un vaccino costituito da un antigene proteico si andrà a valutare la risposta T-

dipendente, come nel caso della vaccinazione antitetanica, mentre con la somministrazione di un vaccino costituito da un antigene polisaccaridico (come nel caso della vaccinazione anti-pneumococcica 23-valente) si andrà a valutare la risposta anticorpale T-indipendente. In entrambi i casi, si andrà ad analizzare la produzione anticorpale specifica a distanza di circa 4-6 settimane dal completamento della vaccinazione. Tale valutazione della risposta anticorpale deve essere svolta prima dell'avvio della terapia sostitutiva con immunoglobuline.

Nei criteri diagnostici, presentati in **tabella 2.**, si sottolinea anche la centralità della valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie, secondo la classificazione EUROclass, in particolare il valore dei linfociti smB che rientrano come criterio alternativo alla valutazione della risposta vaccinale.

Infine, sebbene la diagnosi di IDCV non richieda la ricerca di mutazioni genetiche, questa può essere consigliata, soprattutto in presenza di una storia familiare positiva per immunodeficienza (ESID, 2019).

1.6 Terapia e follow-up

Terapia sostitutiva con immunoglobuline

La terapia sostitutiva con immunoglobuline costituisce ormai da decenni il principale approccio terapeutico nei pazienti affetti da immunodeficienze primitive con importanti deficit umorali, inclusa l'IDCV. Questo trattamento ha dimostrato, infatti, di ridurre l'incidenza di infezioni, sia batteriche che virali. Le iniziali formulazioni intramuscolo sono risultate poco tollerate e quindi sostituite dalle formulazioni endovena e, successivamente anche sottocute. Ad oggi esistono sul mercato numerose differenti formulazioni di immunoglobuline, con proprietà biologiche ed efficacia sovrapponibili, ma con alcune variabilità sulle caratteristiche fisico-chimiche e sulla quantità di IgA, in genere presenti comunque solo in tracce (Sriaroon & Ballou, 2015).

Le dosi raccomandate di immunoglobuline endovena sono di 0,4-0,6 g/kg/mese come da linee guida ESID. Il dosaggio delle formulazioni sottocute è lo stesso di quelle endovenose (Wasserman, 2014).

Il target terapeutico dei valori di IgG deve essere personalizzato e può variare da un paziente ad un altro, con l'obiettivo di raggiungere il valore in grado di prevenire gli eventi infettivi ricorrenti nel singolo paziente (Bonagura, 2013).

Le formulazioni endovenose e sottocute non presentano differenza in termini di efficacia nel prevenire le infezioni; ciononostante, il profilo farmacocinetico della terapia sottocutanea è da considerarsi migliore, con permanenza costante di livelli sierici adeguati, senza i picchi iniziali e decrementi precoci tipici della terapia endovenosa (Paquin-Proulx & Sandberg, 2014; Quinti et al., 2007). Diversi fattori devono essere, pertanto, considerati nella scelta della modalità di somministrazione, non da ultima la compliance del paziente.

La terapia sostitutiva con immunoglobuline ha permesso di migliorare in modo considerevole la prognosi dei pazienti affetti da IDCV (Quinti I et al., 2018). La sopravvivenza di questi pazienti è, infatti, aumentata costantemente negli anni, dopo l'introduzione della terapia sostitutiva (Bonilla et al., 2016). Ad ulteriore conferma dell'efficacia di questo trattamento, attualmente le infezioni non rientrano più tra le principali cause di morte nei pazienti con IDCV (Quinti I et al., 2018).

Terapia antibiotica e vaccinazioni

L'utilizzo di una terapia antibiotica precoce è fondamentale nella gestione delle manifestazioni infettive nei pazienti con IDCV. Inoltre, in alcuni pazienti la terapia sostitutiva non è sufficiente a controllare le manifestazioni infettive e si utilizzano in aggiunta terapie antibiotiche profilattiche, in particolare nei pazienti che presentano bronchiectasie (Milito et al., 2019; Salehzadeh et al., 2010).

Nonostante la terapia sostitutiva con immunoglobuline, le vaccinazioni sono raccomandate nei pazienti affetti da IDCV. Unica eccezione sono i vaccini a virus vivo attenuato, in considerazione del rischio di riattivazione del microrganismo e di conseguenza dello sviluppo di un'infezione di tipo iatrogeno (Bonilla et al., 2014; Shearer et al., 2014; Sobh & Bonilla, 2016).

Follow up

Il follow-up dei pazienti affetti IDCV è essenziale per monitorare la progressione della malattia, prevenirne, quando possibile le complicanze, e gestire le stesse nella maniera più adeguata qualora si presentino. La strategia di follow-up è la seguente:

- Visite ambulatoriali regolari: è consigliato un monitoraggio clinico ogni 6 mesi, con frequenza variabile in base alla presenza di complicanze o alla necessità di un controllo più ravvicinato della terapia.

- Esami di laboratorio: gli esami di routine includono emocromo completo, livelli sierici di immunoglobuline, test di funzionalità epatica e renale, e marcatori di infiammazione come la proteina C-reattiva (PCR).
- Test di funzionalità respiratoria: spirometria globale annuale, al fine di intercettare in maniera precoce eventuali alterazioni sia di tipo ostruttivo che restrittivo; associata a valutazione della diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO), indicatore precoce di alterazioni interstiziali.
- Imaging: TC del torace, da eseguire sempre alla diagnosi e da ripetere indicativamente ogni 5 anni, in assenza di alterazioni di rilievo; ecografia addome completo da ripetere annualmente per monitoraggio di eventuale epatosplenomegalia. Se necessario, PET-TC, in particolare nella diagnosi differenziale con processi linfoproliferativi clonali.
- Indagini endoscopiche: esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) e colonscopia, da eseguire all'esordio e da ripetere ad intervalli regolari, con tempistiche variabili in base alle alterazioni riscontrate. Utili sia per monitoraggio di eventuali quadri di enteropatia IDCV correlata, sia per la prevenzione primaria delle neoplasie del tratto gastrointestinale, in particolare del tumore gastrico.

Anche la gestione della terapia rientra nell'ambito del follow-up, sia per quanto riguarda il dosaggio della terapia sostitutiva, sia per eventuale necessità di profilassi antibiotica o di terapie specifiche per le manifestazioni non infettive correlate all'IDCV. Infine, l'educazione dei pazienti sull'importanza dell'aderenza al trattamento, sui segni e sintomi di infezioni e altre complicanze, e sulla necessità di un monitoraggio regolare è essenziale per migliorare la gestione di questa malattia.

2. Patologie cardiovascolari e aterosclerosi

2.1 Epidemiologia

Le patologie cardiovascolari, di cui l'aterosclerosi rappresenta l'alterazione patogenetica di fondo più comune, costituiscono una rilevante sfida per la salute pubblica su scala mondiale, costituendo una delle principali cause di morbilità e mortalità. Nel periodo tra il 1990 e il 2010, si è verificato un notevole incremento nella frequenza dei decessi associati a tali condizioni, a tal punto che nel 2015 un terzo dei decessi poteva essere direttamente attribuito ad esse (Mahmood et al., 2014).

I fattori di rischio cardiovascolari, quali ipertensione, diabete, dislipidemia, tabagismo, obesità e inattività fisica, sono ampiamente documentati e frequentemente correlati all'eziologia dell'aterosclerosi. L'incidenza delle malattie cardiovascolari aumenta in modo proporzionale all'età e presenta differenze significative tra i generi, con un rischio maggiore osservato negli uomini rispetto alle donne. Inoltre, sono presenti disparità geografiche ed etniche, con rischi maggiori riscontrati in specifiche regioni dell'Asia meridionale (Cainzos-Achirica et al., 2019).

Anche lo status socioeconomico esercita un'influenza significativa sullo sviluppo e sull'incidenza delle patologie cardiovascolari: gli individui con basso reddito risultano essere più suscettibili, in virtù di uno stile di vita generalmente meno salutare rispetto a coloro con un reddito più elevato. Le disparità economiche osservate tra paesi si riflettono nella differente gestione delle malattie cardiovascolari, sia in termini di prevenzione che di trattamento. Ciò spiega il rapido aumento della loro incidenza nelle nazioni in via di sviluppo, le quali non dispongono delle stesse risorse tecnologiche e sociali dei paesi più avanzati (Roth et al., 2020).

Le implicazioni economiche, in particolare nell'ambito sanitario, sono di rilevanza fondamentale. I decessi derivanti da eventi cardiovascolari si associano anche a un elevato numero di anni di vita persi (YLL) e di anni di vita vissuti con disabilità (disability-adjusted life years, DALY) (Kasper et al., 2016).

Considerati gli impatti significativi delle malattie cardiovascolari, risulta essenziale riconoscere l'importanza di una prevenzione adeguata, accompagnata da un trattamento completo e multifattoriale.

2.2 Fisiopatologia dell'aterosclerosi

La fisiopatologia dell'aterosclerosi è complessa e multifattoriale. È fondamentale delineare il carattere sistemico della malattia aterosclerotica: la sua presenza in un distretto dell'organismo implica con grande probabilità la sua diffusione anche in altre sedi.

Le manifestazioni cliniche della patologia sono principalmente stenotiche-occlusive, dovute all'accumulo di placche aterosclerotiche. Tuttavia, possono anche verificarsi dilatazioni dei vasi arteriosi, come ectasie e aneurismi, in particolare a livello aortico.

L'aterosclerosi è una patologia di lunga durata, con un processo che richiede anni per svilupparsi. Durante questo periodo, si alternano fasi evolutive, in cui la malattia progredisce, a periodi silenti. Le manifestazioni cliniche possono presentarsi in forma acuta (come nell'infarto miocardico) e/o cronica e, sebbene la patologia possa interessare i vasi arteriosi in qualsiasi punto, le sedi preferenziali sono quelle in cui i flussi risultano alterati e turbolenti, spesso in corrispondenza delle ramificazioni arteriose.

Formazione delle strie lipidiche

Nella fase iniziale della patogenesi dell'aterosclerosi, le lipoproteine a bassa densità (LDL) svolgono un ruolo cruciale, trasportando quantità significative di trigliceridi e colesterolo. Queste lipoproteine tendono ad accumularsi nella tonaca intima dei vasi arteriosi, in parte grazie all'interazione con i proteoglicani, formando così le lesioni iniziali note come strie lipidiche o "fatty streaks".

Contestualmente, si osserva una diminuzione dei fattori antiossidanti, con un conseguente aumento dei processi ossidativi. Questi ultimi portano alla formazione di molecole dannose per l'organismo, come idroperossidi, lisofosfolipidi, ossisteroli e prodotti aldeidici.

L'ambiente ossidativo favorisce lo sviluppo di una risposta infiammatoria iniziale, che a sua volta darà origine alle successive fasi dell'aterosclerosi (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

Reclutamento e migrazione dei leucociti

I leucociti principalmente coinvolti nel processo di aterosclerosi sono i monociti e i linfociti circolanti. Il loro reclutamento è mediato da molecole di adesione come

la Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) e l'InterCellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), appartenenti alla famiglia delle immunoglobuline, nonché dalla P-selectina. Altre molecole rilevanti includono le chemochine, come il Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1).

Il reclutamento leucocitario nella sede arteriosa è regolato anche da ulteriori fattori, tra cui la presenza di colesterolo nella tonaca intima, l'alterazione del flusso ematico e l'infiammazione, in un contesto citochinico pro-infiammatorio determinato da interleuchina 1 (IL-1) e fattore di necrosi tumorale α (TNF- α).

Il flusso ematico può essere diviso in turbolento e laminare: mentre il primo favorisce l'aterosclerosi, il secondo la ostacola. In condizioni di flusso laminare si osserva un'inibizione dell'espressione delle molecole di adesione, sia direttamente che indirettamente, attraverso l'azione dell'ossido nitrico (NO), la cui produzione è favorita in condizioni di "shear stress" ridotto. L'ossido-nitrico possiede molte proprietà antiaterogene grazie ai suoi effetti vasodilatatori, antiaggreganti, antitrombotici e antiossidanti. Al contrario, condizioni pro-aterogene, come la presenza di flusso turbolento, ne riducono la sintesi.

L'endotelio vascolare svolge un ruolo cruciale nella prevenzione dell'aterosclerosi grazie alle sue proprietà antiaterosclerotiche. Tuttavia, vari stimoli pro-aterogeni, come l'ipertensione, l'iperlipidemia, il fumo di sigaretta, e l'iperglicemia, possono compromettere queste funzioni. Il risultato di tale compromissione è un aumento dei meccanismi vasocostrittori (riduzione della biodisponibilità di NO), un incremento dell'adesione piastrinica e della coagulazione (fenomeni protrombotici), un'accentuazione dei processi infiammatori (espressione aumentata di molecole di adesione e citochine infiammatorie), e una maggiore proliferazione delle cellule muscolari lisce nella parete vascolare. Questi cambiamenti contribuiscono allo sviluppo e alla progressione delle lesioni aterosclerotiche (Libby et al., 2019).

Trasformazione in cellule schiumose

I monociti svolgono un ruolo cruciale nella fase iniziale dell'aterosclerosi. Essi non solo proliferano, ma si differenziano in macrofagi e fagocitano ininterrottamente le lipoproteine ossidate grazie alla presenza di recettori scavenger non saturabili. Questo meccanismo porta all'accumulo all'interno dei macrofagi di lipidi e, di conseguenza, alla formazione delle cellule schiumose, denominate anche "foam

cells”, fondamentali nel processo di formazione dell'ateroma (Damiani, 2019; Kasper et al., 2016; Rugarli et al., 2015).

È importante specificare che i macrofagi possono anche lasciare la parete arteriosa: la lesione aterosclerotica si sviluppa quando l'equilibrio tra i macrofagi che migrano verso l'endotelio e quelli che lo abbandonano viene alterato.

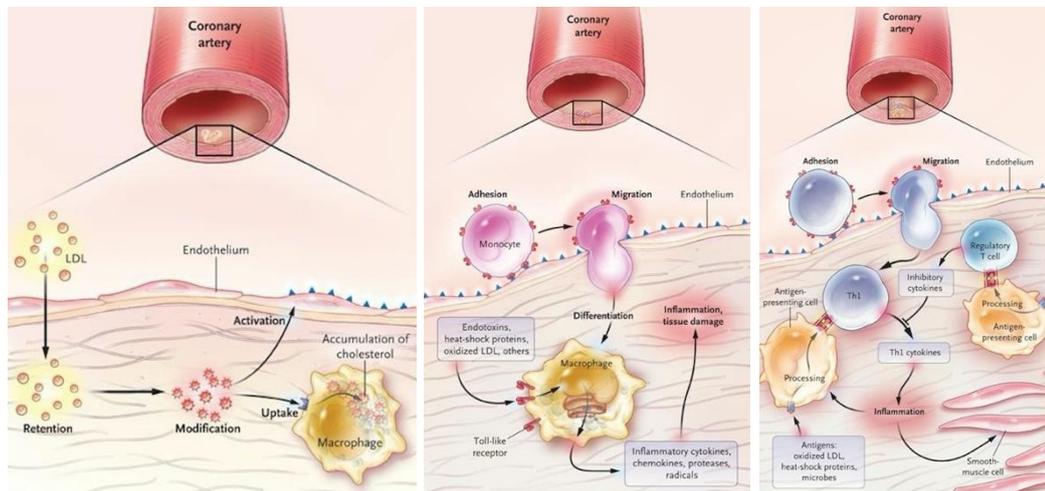


Figura 2. Istogenesi della placca arteriosa- prime tappe (Hansson, 2005).

Placca fibroadiposa

Il macrofago ripieno di lipidi produce citochine, principalmente $IL-1\beta$, e vari fattori di crescita che agiscono sia su altri macrofagi sia sull'endotelio vascolare. Su quest'ultimo, inoltre, aderiscono le piastrine tramite le glicoproteine Ib e IIb/IIIa. Le piastrine, i macrofagi e le cellule endoteliali sono le figure chiave nella progressione della malattia aterosclerotica in questa fase.

La produzione del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e di altri mediatori, come il Transforming Growth Factor β (TGF- β) sintetizzato dai macrofagi, attiva le cellule muscolari lisce, portando a un aumento della loro proliferazione e a una maggiore sintesi di collagene. Queste cellule, insieme alle cellule endoteliali, sono capaci di produrre interleuchina-1 (IL-1), interleuchina-6 (IL-6) e altre citochine, intensificando la risposta infiammatoria.

Le cellule muscolari lisce subiscono una serie di trasformazioni: escono dalla fase G0 del ciclo cellulare, migrano dalla tonaca media verso la sede subendoteliale e acquisiscono un fenotipo alterato, con caratteristiche simili a quelle dei fibroblasti secretori e dei macrofagi fagocitici. Questo processo porta alla formazione di una nuova entità cellulare, il miofibroblasto.

Il processo culmina nella formazione della placca fibro-adiposa, che progressivamente protrude nel lume arterioso (Damiani, 2019; Kasper et al., 2016; Rugarli et al., 2015).

Maturazione della placca fibroadiposa

I macrofagi ripieni di LDL ossidate a questo punto muoiono per apoptosi, rilasciando in sede intima il loro contenuto, che va a formare dei cristalli di colesterolo: si ha la formazione del core necrotico centrale. Nello spazio interposto tra questo core e il lume arterioso si accumulano i miofibroblasti, dando origine al cosiddetto cappuccio fibroso. Le altre cellule, comprendenti linfociti e macrofagi pieni di LDL non andati incontro ad apoptosi, costituiscono le spalle della placca aterosclerotica.

La placca in questo stadio è denominata placca fibro-adiposa matura ed è costituita da tre zone: il core necrotico, il cappuccio fibroso e le spalle.

I fattori di crescita PDGF, TGF-BETA e VEGF stimolano la neoangiogenesi, portando alla formazione di vasi neoformati che risultano fragili e soggetti a facile sanguinamento. La potenziale rottura di questi vasi può portare ad emorragie intra-placca che causano squilibri nei fattori di crescita e nello stato coagulativo locale; tali eventi spesso conducono all'occlusione acuta dei vasi arteriosi con conseguenti fenomeni ischemici acuti nei territori di irrorazione. Infine, la placca può andare incontro a fenomeni di mineralizzazione, accumulando calcio e proteine come osteocalcina, osteopontina e proteina morfogenetica ossea (Damiani, 2019; Kasper et al., 2016; Rugarli et al., 2015).

Ruolo delle HDL

Contrariamente alle lipoproteine a bassa densità (LDL), le lipoproteine ad alta densità (high-density lipoprotein, HDL) offrono una protezione significativa contro l'aterosclerosi. Questo effetto protettivo è dovuto alla loro capacità di facilitare il trasporto inverso del colesterolo, un processo mediante il quale il colesterolo viene rimosso dalle pareti arteriose e trasportato al fegato per essere metabolizzato ed eliminato. Le apolipoproteine A-I e A-II svolgono un ruolo cruciale in questo meccanismo e la loro sintesi è incrementata in presenza di elevati livelli di estrogeni: ne risulta una maggiore efficienza di tale processo nei soggetti di sesso femminile.

Nella valutazione del rischio cardiovascolare di un individuo è quindi essenziale considerare non solo i livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL), ma anche quelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) (Damiani, 2019; Kasper et al., 2016; Rugarli et al., 2015).

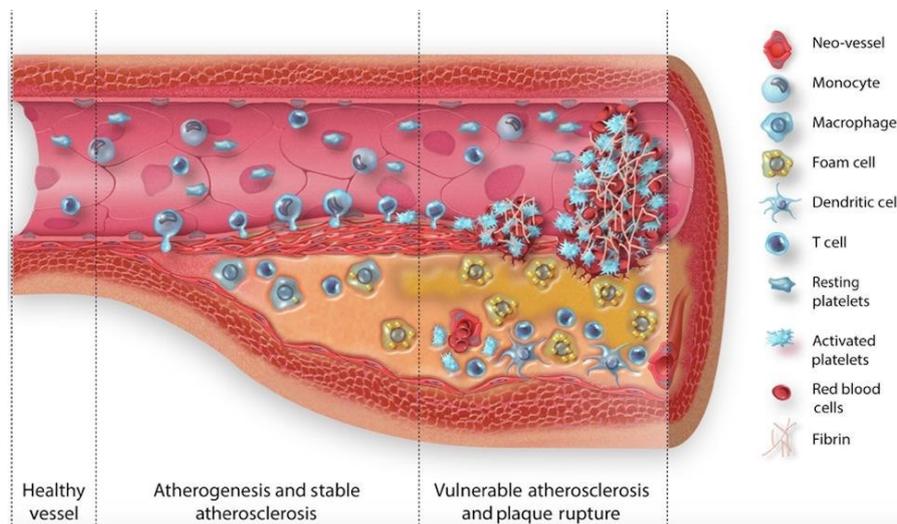


Figura 3. Evoluzione della placca aterosclerotica (Costopoulos et al., 2017).

2.3 Fattori di rischio cardiovascolare

I fattori di rischio cardiovascolare sono numerosi e possono essere classificati in "non modificabili" e "modificabili," ossia gestibili attraverso lo stile di vita o la terapia farmacologica.

Il primo gruppo include fattori quali età, sesso, etnia, genetica e familiarità; il secondo comprende tabagismo e fumo passivo, ipertensione arteriosa, diabete mellito e insulino-resistenza, dislipidemia, obesità, sindrome metabolica, sedentarietà, fattori psicosociali, dieta e microbiota (Ciumărnean et al., 2022).

È importante sottolineare che questi fattori, quando combinati, producono un aumento esponenziale del rischio di malattia, mantenendo tuttavia la loro indipendenza se considerati singolarmente (Damiani, 2019).

Età

Il rischio cardiovascolare aumenta proporzionalmente con l'età, specialmente dopo i 65 anni (Ciumărnean et al., 2022).

È fondamentale considerare che nei pazienti anziani sono spesso presenti comorbidità multiple e un'alta frequenza di terapie poli-farmacologiche. Inoltre, stili di vita scorretti protratti nel tempo hanno maggiori possibilità di influire

negativamente nel paziente anziano rispetto a un individuo più giovane. Durante il processo di invecchiamento, noto come "aging", agiscono specifiche vie molecolari. Una di queste consiste, ad esempio, nell'aumento delle vie di segnalazione dell'interleuchina 6 (IL-6) a livello del midollo osseo, dove le cellule staminali si differenziano in senso mieloide. Questo processo può portare a mutazioni del gene TET2, determinando un'espansione di cloni emopoietici senza chiaro significato di malignità, noti come CHIP (clonal haematopoiesis of indeterminate potential). Tali cloni di cellule con mutazione di TET2 produrranno IL-6 e IL-1 β , contribuendo al processo aterosclerotico.

Un ulteriore meccanismo pro-aterogeno dovuto all'azione dell'IL-6 si verifica a livello vascolare, con la produzione di citochine da parte delle cellule muscolari lisce vasali, favorita da un'alterazione della funzione mitocondriale che incrementa lo stress ossidativo. Questo può portare all'espressione di molecole chemiotattiche nella parete arteriosa e all'accelerazione della formazione della lesione aterogena (Tyrrell & Goldstein, 2021).

Sesso

È stata precedentemente citata l'importanza del ruolo degli estrogeni nell'aumentare i livelli plasmatici di HDL: questo spiega perché in età fertile, periodo in cui la produzione di estrogeni è elevata, il rischio cardiovascolare nelle donne sia inferiore rispetto alla controparte maschile, mentre con l'avvento della menopausa tale rischio aumenta fino anche a risultare superiore.

Ulteriori differenze di genere sono state riscontrate anche nello sviluppo della placca aterosclerotica: negli uomini essa tende a formarsi prima e ad essere più instabile, interessando gli assi vascolari in modo più esteso contrariamente alle donne, che invece tendono a formare placche singolarmente più grandi (Man et al., 2020), ma con core necrotico di dimensioni minori (Jebari Benslaiman et al., 2022).

Genetica e Familiarità

L'analisi genetica nella stratificazione del rischio cardiovascolare non viene ancora utilizzata, tuttavia alcuni studi hanno dimostrato come alcuni poliforfismi genetici siano associati ad una maggiore predisposizione allo sviluppo di aterosclerosi (Ripatti et al., 2010).

Il concetto di familiarità racchiude al suo interno sia la genetica, sia i fattori di rischio condivisi nel nucleo familiare come fumo attivo, passivo, esercizio fisico, dieta, obesità (Rugarli et al., 2015). Esiste inoltre una definizione di familiarità precoce, ovvero la presenza di malattie cardiovascolari nel padre prima dei 55 anni e nella madre prima di 65 anni. Benché sia innegabile l'importanza della familiarità nella determinazione del rischio cardiovascolare, essa non trova un impiego codificato negli score clinici utilizzati quotidianamente, ma deve comunque essere presa in considerazione dal clinico nel compiere le proprie valutazioni.

Etnia

Al concetto di etnia appartengono sia considerazioni legate al background genetico di ogni individuo, sia considerazioni legate allo stile di vita e ad altre variabili ambientali intercorrenti. Storicamente, molteplici studi hanno individuato come alcune etnie in particolare presentino un rischio cardiovascolare aumentato, ad esempio le popolazioni del subcontinente indiano che presentano un rischio di eventi cardiovascolari quasi doppio rispetto alle popolazioni occidentali di matrice europea, oppure i soggetti di colore che presentano un rischio aumentato di sviluppare forme resistenti di ipertensione. Al fine di una corretta stratificazione del rischio cardiovascolare, sono stati sviluppati negli anni degli score sempre più raffinati in grado di tener conto più o meno esplicitamente del gruppo etnico di appartenenza, come il QRISK3 o il più utilizzato SCORE2; resta tuttavia acceso il dibattito su come considerare i soggetti residenti in paesi non di origine (migranti), in quanto non è stato ancora del tutto chiarito quale sia il peso relativo di genetica, epigenetica e fattori socio-culturali nella determinazione complessiva del rischio cardiovascolare.

Fumo di sigaretta (attivo e passivo)

Molti studi hanno confermato l'importanza dell'esposizione al fumo attivo e passivo nel contesto delle malattie cardiovascolari. Il fumo causa danno endoteliale, innescando il processo patologico responsabile della formazione della placca aterosclerotica (Jebari-Benslaiman et al., 2022), e provoca uno squilibrio tra la componente antitrombotica e quella protrombotica endoteliale, favorendo quest'ultima. Inoltre facilita il rilascio di molecole come l'endotelina-1 (proaggregante) e aumenta i livelli di omocisteina e fibrinogeno.

Il monossido di carbonio (CO), prodotto dalla combustione del fumo di sigaretta, porta a ipossia tissutale e ad un aumento della viscosità ematica, aggravando lo squilibrio dei fattori in senso pro-trombotico. In questo contesto vengono attivate alcune citochine pro-infiammatorie come IL-6, TNF- α e IL-1 attraverso la via di trasduzione di NF-kB presente nelle cellule endoteliali, nelle cellule muscolari lisce e nei fibroblasti. Si osserva anche un aumento dei livelli delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), tra cui il perossido di idrogeno e l'anione superossido, i quali innescano il processo di perossidazione lipidica delle LDL e portano ad una maggior produzione di noradrenalina e di endotelina-1, aumentando il tono vasale. La nicotina è una sostanza nociva per l'organismo umano, riscontrabile non solo nelle sigarette a combustione, ma anche nelle sigarette elettroniche e nei cerotti medicali utilizzati per smettere di fumare. Questa sostanza stimola la secrezione di catecolamine, che a loro volta favoriscono la lipolisi e il rilascio di acidi grassi liberi. Inoltre, le catecolamine agiscono sul tessuto adiposo perivascolare, incrementando la produzione di adipochine.

I fumatori, rispetto ai non fumatori, sembrano avere un rischio cardiovascolare aumentato di almeno cinque volte (Visseren et al., 2021); è importante sottolineare che qualsiasi numero di sigarette fumate aumenta il rischio, anche una quantità molto bassa al giorno può infatti raddoppiarlo (Rugarli et al., 2015). Nei soggetti esposti al fumo passivo, molte sono le evidenze che hanno dimostrato un aumento del rischio di infarto miocardico acuto del 30% circa (Lechner et al., 2020).

D'altra parte, l'astinenza dal fumo ha effetti benefici significativi: l'aumento dei livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) (Siasos et al., 2014) e la riduzione della mortalità e dell'incidenza di infarto miocardico acuto sono solo alcuni dei vantaggi documentati (Anthonisen et al., 2005; Critchley & Capewell, 2003).

I microRNA sono frequentemente implicati nella patogenesi dell'aterosclerosi e le loro alterazioni possono essere osservate nei pazienti fumatori. L'esposizione a elevate dosi di fumo provoca un'upregolazione di miR-155 e miR-21, i quali influenzano PPAR α (recettori attivati da proliferatori perossisomiali). La conseguente downregolazione di PPAR α porta a un'upregolazione di VCAM-1, ICAM-1 e MCP-1 attraverso il fattore di trascrizione AP-1. Queste molecole di adesione facilitano l'adesione dei leucociti alle cellule endoteliali, promuovendo lo sviluppo dell'aterosclerosi. Inoltre, l'upregolazione di miR-155 e miR-21 modula le

vie di EGFR, ERK/p38 MAPK e PI3K/AKT/eNOS nelle cellule endoteliali (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle problematiche cliniche più diffuse nella popolazione generale, particolarmente tra gli individui anziani. La maggior parte dei casi è classificata come ipertensione essenziale, ovvero primitiva, mentre le forme secondarie sono principalmente associate a problematiche renali ed endocrine, quali iperaldosteronismi, sindrome di Cushing e feocromocitoma. Altre eziologie includono disfunzioni neurogene e la gravidanza, quest'ultima con riferimento all'ipertensione gestazionale.

Nel contesto della patogenesi dell'ipertensione, il background genetico riveste un ruolo cruciale, coinvolgendo proteine, organelli cellulari, recettori e molecole che predispongono a un tono arteriolare di base aumentato. A questi fattori genetici si aggiungono contributi ambientali, delineando così l'ipertensione come una patologia multifattoriale. L'obesità, ad esempio, favorisce lo sviluppo dell'ipertensione attraverso la secrezione di citochine pro-infiammatorie da parte del tessuto adiposo, che stimolano la contrattilità vascolare, nonché tramite l'attivazione del sistema ortosimpatico per mezzo di adipochine e la stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), con conseguente aumento del riassorbimento di sodio (Na) (Jiang et al., 2016).

Tra i fattori dietetici, l'aumentato apporto di Na assume un'importanza fondamentale nello sviluppo della patologia ipertensiva (Grillo et al., 2019): paradossalmente, un aumentato uptake di sodio non inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) tramite feedback negativo, bensì lo iperattiva attraverso la stimolazione diretta dei recettori aortici per l'Angiotensina-II (AT1-Rs) con contestuale incremento del tono vasale. Il consumo eccessivo di sale con la dieta può provocare, inoltre, maggiore ritenzione idrica con contestuale sovraccarico di volume, disfunzione endoteliale con ridotta produzione di NO e rimodellamento vascolare precoce con aumento della stiffness arteriosa, tutti fattori favorevoli l'insorgenza di ipertensione.

Per quanto riguarda la definizione clinica della patologia ipertensiva, essa è caratterizzata da valori di pressione arteriosa sistolica superiori a 140 mmHg e/o di pressione diastolica superiori a 90 mmHg misurati in contesto ambulatoriale. La

classificazione della pressione arteriosa secondo le linee guida della European Society of Hypertension (ESH) del 2023 è riportata nella **Tabella 3**.

Tabella 3. Linee guida ESH 2023-Classificazione dell'ipertensione arteriosa.

Categoria pressione arteriosa	Pressione sistolica (mmHg)	Pressione diastolica (mmHg)
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

In condizioni di ipertensione, i flussi ematici all'interno dei vasi arteriosi tendono a diventare turbolenti, facilitando la patogenesi dell'aterosclerosi ed incrementando sensibilmente i valori di stiffness arteriosa. Questo fenomeno si osserva, ad esempio, anche nei bypass arteriosi ottenuti tramite innesti venosi, dove l'aumento della pressione induce modificazioni nella parete venosa, rendendola simile a quella arteriosa e predisponendola allo sviluppo della malattia aterosclerotica.

Il trattamento dell'ipertensione prevede, in primo luogo, modifiche dello stile di vita per tutti i pazienti: ridurre l'apporto di sodio, limitare il consumo di alcol, seguire una dieta mediterranea, controllare il peso corporeo, praticare regolarmente attività fisica aerobica e abolire completamente il fumo di sigaretta. Qualora tali modifiche non risultino sufficienti, oppure in presenza di pazienti con alto rischio cardiovascolare o affetti da ipertensione di grado 2, si ricorre al trattamento farmacologico.

Gli obiettivi pressori sono fissati a valori inferiori a 80 mmHg per la pressione diastolica in tutte le fasce di età. Per la pressione sistolica, il target è inferiore a 130 mmHg per i pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, fatta eccezione per i pazienti con insufficienza renale cronica, per i quali si accetta un target inferiore a 140 mmHg. Dopo i 65 anni, il target sistolico si sposta ad un valore inferiore ai 140 mmHg.

Diabete mellito

Il diabete è una patologia caratterizzata da livelli plasmatici di glucosio elevati; il termine "mellito" deriva dal caratteristico sapore "dolce come il miele" delle urine dei pazienti diabetici, dovuto all'elevata concentrazione di zucchero in esse contenuto.

La diagnosi di diabete si basa su glicemie a digiuno pari o superiori a 126 mg/dl in almeno due occasioni distinte, o su glicemie superiori a 200 mg/dl in qualsiasi momento della giornata. Ulteriori strumenti diagnostici includono il test da carico di glucosio e la misurazione dell'emoglobina glicata, che rappresenta un indice della media glicemica degli ultimi tre mesi.

Esiste una condizione intermedia chiamata prediabete, o intolleranza glucidica, definita da livelli di glicemia a digiuno compresi tra 100 mg/dl e 125 mg/dl, oppure da glicemie post-prandiali tra 140 mg/dl e 199 mg/dl. Questa condizione è comune nella popolazione generale e aumenta il rischio di sviluppare diabete conclamato e malattie cardiovascolari.

Le modifiche dello stile di vita nelle persone con tolleranza al glucosio compromessa hanno dimostrato di ritardare lo sviluppo del diabete di tipo 2, ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, complicanze microvascolari e mortalità cardiovascolare generale, incrementando l'aspettativa di vita. Questi risultati forniscono una solida base per intensificare gli sforzi di prevenzione di questa patologia, al fine di contrastare l'epidemia globale di diabete di tipo 2 e le sue gravi conseguenze (Gong et al., 2019).

Esistono due principali tipi di diabete: il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2. Il diabete di tipo 1 è causato da un deficit assoluto di insulina, mentre il diabete di tipo 2 è caratterizzato da una mancata risposta dei tessuti all'insulina, una condizione nota come insulino-resistenza. Il diabete di tipo 2 ha un impatto significativamente maggiore sulle malattie cardiovascolari, in particolare a causa della sua stretta associazione con l'obesità e la sindrome metabolica. Nei soggetti affetti si osservano frequentemente alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) (Kasper et al., 2016; Rugarli et al., 2015), mentre le LDL non risultano alterate nel numero, ma nella qualità: esse sono più piccole, più dense, presentano una carica negativa maggiore e sono più facilmente ossidabili, quindi più suscettibili alla formazione delle lesioni aterosclerotiche (Poznyak et al., 2020).

La persistenza della condizione iperglicemica nel tempo è direttamente proporzionale all'entità delle complicazioni associate. Il controllo rigoroso del glucosio plasmatico è cruciale e può essere conseguito attraverso l'impiego di una varietà di farmaci, con la metformina che riveste un ruolo preminente. Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), noti come gliflozine, e gli agonisti del recettore del peptide-1 simil-glucagone (GLP1-RA) costituiscono ulteriori opzioni terapeutiche valide che hanno dimostrato la capacità di mitigare il rischio cardiovascolare associato al diabete, indipendentemente dai valori iniziali di emoglobina glicata A1c (HbA1c) e dall'uso concomitante di metformina da parte dei pazienti (Visseren et al., 2021).

L'elevata concentrazione di glucosio nel plasma promuove la glicazione proteica mediante un processo non enzimatico di glicosilazione. Questo fenomeno conduce alla formazione di prodotti noti come advanced glycosylation end products (AGEP), i quali possono influenzare negativamente le lipoproteine a bassa densità (LDL), rendendole maggiormente aterogene attraverso l'interazione con il collagene, oltre a provocare ispessimento della membrana basale endoteliale. Gli AGEP contribuiscono inoltre alla sintesi di citochine pro-infiammatorie e di endotelina-1, riducono l'efficacia protettiva dell'ossido nitrico e compromettono il processo di trasporto inverso del colesterolo (Damiani, 2019; Poznyak et al., 2020). Nei pazienti diabetici, diversi meccanismi patologici aggiuntivi contribuiscono all'aterosclerosi. Tra questi, vi è l'alterazione del ciclo dei pentosi fosfati, che conduce ad una riduzione dei livelli intracellulari di NADH e NADPH e al consumo del glutatione, determinando un incremento dello stress ossidativo. Inoltre, si osserva un'elevata espressione dei recettori scavenger dei macrofagi, che ne facilita la trasformazione in cellule schiumose.

Nei pazienti con diabete, si evidenzia inoltre un aumento dei livelli di trigliceridi. L'insulinoresistenza o l'assenza di insulina, rispettivamente nei casi di diabete di tipo 2 o di tipo 1, provoca un'alterazione nel metabolismo degli acidi grassi a livello epatico attraverso la via PI3K che conduce ad un'aumentata produzione di VLDL, ricche in trigliceridi, e ad una ridotta clearance dell'APO-B. Questo stato metabolico disfunzionale conduce a un aumento dello stress ossidativo causato dall'ossidazione degli acidi grassi e compromette l'efficacia dell'insulina nello svolgere la sua funzione protettiva (Kaur et al., 2018; Shah & Brownlee, 2016).

Nelle linee guida ESC (European Society of Cardiology) 2023 per la gestione delle malattie cardiovascolari nei pazienti affetti da diabete, sono stati aggiornati i target glicemici rispetto alle versioni precedenti. L'obiettivo primario di tali linee guida è la prevenzione delle ipoglicemie, con un'attenzione particolare rivolta ai pazienti anziani e fragili. Per la maggior parte dei pazienti diabetici, il target raccomandato per l'emoglobina glicata (HbA1c) è stato stabilito al di sotto di 53 mmol/mol (7%). Tuttavia, per i pazienti con una ridotta aspettativa di vita, i target glicemici possono essere meno rigorosi, consentendo valori di HbA1c inferiori a 8,5%.

Le linee guida ADA (American Diabetes Association) 2023 sottolineano l'importanza della personalizzazione dei target glicemici, considerando le condizioni cliniche del paziente, le comorbidità e il rischio di ipoglicemia. In generale, per evitare episodi ipoglicemici, l'ADA raccomanda di mantenere i livelli di HbA1c intorno al 7% per la maggior parte dei pazienti, ma suggerisce di rendere questi obiettivi meno stringenti nei pazienti con una lunga storia di diabete o altre condizioni di salute complesse.

Dislipidemia

L'accertamento di uno stato dislipidemico richiede un'analisi ematochimica completa, che includa la misurazione dei livelli di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi, e il riscontro di alterazioni significative in tali parametri.

Le dislipidemie possono essere categorizzate in due principali sottotipi: familiari o ereditarie, caratterizzate da diverse mutazioni genetiche, e secondarie, ossia riscontrate in condizioni patologiche come diabete, insufficienza renale cronica, morbo di Cushing, ipotiroidismo e in caso di abuso alcolico o dieta e stile di vita scorretto.

Nell'ambito della prevenzione primaria, i target di LDL da mantenere variano in base al rischio cardiovascolare del paziente: secondo le linee guida dell'European Society of Cardiology del 2021, nei pazienti con rischio basso, il valore di c-LDL target è inferiore a 116 mg/dl, mentre per quelli con rischio moderato è inferiore a 100 mg/dl. Per i pazienti ad alto rischio e/o affetti da diabete, il target è inferiore ai 70 mg/dl, mentre per quelli a rischio molto elevato è di 55 mg/dl. Quest'ultimo valore si applica anche ai pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare in presenza di almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare e in caso di prevenzione secondaria o presenza di danno d'organo documentato. Nei pazienti a rischio alto o

molto elevato è richiesta inoltre la riduzione dei valori di c-LDL di almeno il 50% rispetto al base-line, mentre nei pazienti a rischio particolarmente elevato (presenza di due eventi cardiovascolari nell'arco di due anni) il target risulta particolarmente ambizioso, con valori desiderabile di c-LDL ≤ 40 mg/dl (Mach et al., 2020).

Per quanto concerne le lipoproteine ad alta densità (HDL), non esistono target definiti, tuttavia, livelli ridotti possono influenzare negativamente il rischio cardiovascolare. Si raccomanda piuttosto di correggere eventuali fattori di rischio concomitanti, poiché ciò può indirettamente migliorare i livelli di HDL (Visseren et al., 2021). Per quanto riguarda i trigliceridi, sebbene non vi siano cut-off definitivi, generalmente si considera un livello di 150 mg/dl come valore di riferimento.

Di solito, le lipoproteine a bassa densità (LDL) non vengono direttamente misurate in laboratorio, ma vengono calcolate utilizzando la formula di Friedewald:

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

La formula di Friedewald non è applicabile quando i livelli di trigliceridi superano i 400 mg/dl, in quanto in tali circostanze la sua accuratezza viene compromessa ed è preferibile riferirsi ai valori di colesterolo non-HDL per la stratificazione del rischio. Inoltre, la formula diviene meno precisa quando le concentrazioni di lipoproteine a bassa densità (LDL) risultano inferiori a 50 mg/dl (Visseren et al., 2021).

Le LDL sono riconosciute come i principali promotori dell'aterosclerosi, in particolare, esse possono subire ossidazione sia nella frazione lipidica, generando LDL minimamente modificate, sia nella frazione proteica, risultando in LDL ossidate. Queste ultime, come evidenziato nei capitoli precedenti, svolgono un ruolo cruciale nel processo di aterogenesi. (Damiani, 2019).

Il trattamento delle dislipidemie prevede innanzitutto interventi mirati sullo stile di vita e sulla modifica della dieta, seguiti dall'implementazione di terapie farmacologiche. Le statine rappresentano la terapia di prima scelta, in quanto inibiscono la sintesi del colesterolo a livello epatico attraverso l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi. Spesso, a questa terapia, si associa l'ezetimibe, che ne riduce l'assorbimento intestinale. Recentemente è stato approvato l'utilizzo di un nuovo farmaco, l'acido bempedoico, per il trattamento dei pazienti che non raggiungono il target lipidico previsto o che risultano intolleranti alle statine. Un'altra opzione valida è l'utilizzo degli anticorpi anti-PCSK9: questi agenti,

attraverso l'inibizione della proteina PCSK9, impediscono il turnover dei recettori delle LDL, determinando una significativa riduzione dei livelli di colesterolo circolante.

La lipoproteina (a) è una proteina prodotta dal fegato che sembra svolgere un ruolo significativo nel contesto del rischio cardiovascolare. I suoi valori possono variare notevolmente in relazione a diversi fattori quali età, sesso, stile di vita e presenza di specifiche patologie, come artrite reumatoide, stati infiammatori acuti, malattie renali, epatiche e ipotiroidismo. La struttura della lipoproteina (a) è caratterizzata da una particella a bassa densità simile alle LDL (questo ne giustifica l'impatto nell'ambito del rischio cardiovascolare), costituita da una glicoproteina simile al plasminogeno (apolipoproteina a), legata covalentemente all'apolipoproteina (b). Pur contenendo meno colesterolo rispetto alle LDL, la lipoproteina (a) ha una maggiore capacità di penetrare nelle pareti vascolari ed è il principale trasportatore di fosfolipidi ossidati, che possono scatenare risposte infiammatorie e contribuire al processo aterosclerotico. Inoltre, presenta un'attività protrombotica dovuta all'inibizione della fibrinolisi, grazie alla somiglianza di una sua porzione con il plasminogeno. Dal punto di vista quantitativo, sebbene non esista una standardizzazione assoluta, si ritiene che livelli di lipoproteina (a) superiori o uguali a 30 mg/dl, e in particolare superiori a 50 mg/dl, siano associati a un aumento del rischio cardiovascolare (Kamstrup, 2021; Ruscica et al., 2021).

Obesità

L'obesità è una condizione medica complessa e multifattoriale, caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo corporeo. Essa rappresenta una delle principali sfide globali per la salute pubblica, con implicazioni rilevanti sia per il benessere individuale che per la sostenibilità dei sistemi sanitari. Dal punto di vista epidemiologico, l'obesità è in costante aumento in molte regioni del mondo, particolarmente nei paesi industrializzati, e ha un impatto significativo sulla morbilità e sulla mortalità (Hariharan et al., 2022).

Le cause dell'obesità sono eterogenee e comprendono una combinazione di fattori genetici, ambientali, comportamentali, e culturali. Numerose varianti genetiche sono state identificate come associate all'obesità, sebbene il loro impatto complessivo richieda ulteriori approfondimenti. L'ambiente in cui un individuo vive svolge un ruolo significativo, con fattori quali la disponibilità di cibi ad alto

contenuto calorico, la mancanza di accesso a cibi sani, lo stile di vita sedentario e lo stress che contribuiscono alla sua insorgenza. Anche i fattori socio-economici, come il livello di istruzione, il reddito familiare e l'accessibilità ai servizi sanitari, possono fornire un contributo.

L'obesità è associata a numerosi fattori di rischio cardiovascolare (Elagizi et al., 2020) e favorisce lo sviluppo di diverse patologie, tra cui diabete mellito di tipo 2, ipertensione, malattie respiratorie, alcune forme di cancro e disturbi muscolo-scheletrici. Inoltre, può avere gravi conseguenze psicologiche e sociali, provocando depressione, isolamento sociale e discriminazione.

La gestione di questa condizione è complessa e richiede un approccio olistico che comprenda modifiche dello stile di vita, interventi dietetici, attività fisica regolare, supporto psicologico e, in alcuni casi, trattamenti farmacologici o chirurgici. È altresì fondamentale implementare strategie preventive a livello individuale e di politica sanitaria per affrontare le cause sottostanti dell'obesità e ridurre il suo impatto sulla salute pubblica.

Per classificare l'obesità si utilizza il Body Mass Index (BMI), calcolato come rapporto tra il peso corporeo (in kg) e il quadrato dell'altezza (in m²). La classificazione dettagliata è riportata nella **Tabella 4**. È importante notare che una corretta interpretazione del BMI richiede anche la valutazione della circonferenza vita e della massa magra. In particolare, la circonferenza addominale dovrebbe essere inferiore o uguale a 94 cm negli uomini e a 80 cm nelle donne.

Tabella 4. Classificazione dell'obesità basata sui valori di BMI (Sun et al., 2019).

Classe	BMI
Sottopeso	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sovrappeso	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

È cruciale distinguere tra tessuto adiposo bianco e bruno. Il primo è il principale deposito di trigliceridi in condizioni di eccesso calorico ed è localizzato prevalentemente a livello sottocutaneo e viscerale. Al contrario, il tessuto adiposo bruno è presente in quantità minore, principalmente nelle regioni cervicale,

sopraclaveare, paraspinale e mediastinica, e svolge un ruolo fondamentale nella termogenesi, il che ne giustifica la maggiore presenza nei pazienti pediatrici. Nel processo che conduce all'obesità, si osserva una preferenza per il differenziamento verso il tessuto adiposo di tipo bianco.

Fisiologicamente, il tessuto adiposo produce adiponectina e altre molecole con funzioni protettive e vasodilatatorie. Tuttavia, in condizioni di eccesso, si verifica un aumento nella produzione di citochine pro-infiammatorie, angiotensina II e leptina, le quali esercitano un'azione vasocostrittrice (Koenen et al., 2021). Tra il grasso viscerale e quello sottocutaneo periferico, il primo risulta decisamente più impattante nel determinare un aumento del rischio cardiovascolare (Visseren et al., 2021).

Nell'ambito dell'obesità, il coinvolgimento del sistema immunitario è di grande rilevanza. All'interno del tessuto adiposo, oltre ai macrofagi, sono presenti anche cellule dendritiche (DC), neutrofili e piccole popolazioni linfocitarie come cellule T, cellule B, cellule Natural Killer (NK) e cellule Natural Killer T (NKT). Sebbene gran parte delle ricerche abbia associato i macrofagi del tessuto adiposo (ATMs: adipose tissue macrophages) allo sviluppo di infiammazione di basso grado e alle condizioni mediche correlate all'obesità, esistono prove crescenti che indicano un coinvolgimento significativo anche delle altre cellule immunitarie presenti nel tessuto adiposo (Ivanov et al., 2018).

Sindrome metabolica

La sindrome metabolica è una condizione complessa caratterizzata da una combinazione di anomalie metaboliche che aumentano significativamente il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2. I criteri diagnostici comprendono una combinazione di obesità centrale, ipertensione, dislipidemia (elevati livelli di trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL) e iperglicemia, con la resistenza insulinica come condizione fisiopatologica sottostante (Huang, 2009).

Oltre alla resistenza insulinica, altri fattori che contribuiscono alla sindrome metabolica includono l'infiammazione cronica di basso grado, lo stress ossidativo e le alterazioni della composizione del microbiota intestinale. Inoltre, fattori genetici, ambientali e comportamentali possono influenzare la suscettibilità individuale a questa patologia. Gli individui affetti da sindrome metabolica presentano un rischio

significativamente maggiore di infarto miocardico, ictus, insufficienza cardiaca e malattia vascolare periferica rispetto alla popolazione generale.

Il trattamento della sindrome metabolica è multifattoriale e mira a migliorare i singoli componenti della patologia attraverso interventi su più fronti. Tali interventi includono modifiche dello stile di vita, come una dieta equilibrata e l'attività fisica regolare, nonché la terapia farmacologica per il controllo della pressione sanguigna, dei livelli lipidici e della glicemia (Fahed et al., 2022).

Per la diagnosi è necessario che il paziente presenti almeno tre delle condizioni elencate nella **Tabella 5**. (Alberti et al., 2009), con cut-off diversi in relazione al gruppo etnico di appartenenza: la **Tabella 5**. si riferisce alla popolazione caucasica (Zambon et al., 2021).

Tabella 5. Criteri diagnostici della Sindrome Metabolica (Alberti et al., 2009).

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

Fattori psicosociali

Lo stress psicologico può influenzare negativamente lo stile di vita degli individui. Le persone che sperimentano alti livelli di stress tendono ad adottare comportamenti poco salutari, quali il fumo, una dieta inadeguata, il consumo eccessivo di alcol e uno stile di vita sedentario.

Dal punto di vista fisiopatologico, una condizione di stress è associata a livelli elevati di cortisolo. Questo ormone induce adattamenti che predispongono all'infiammazione e all'aterosclerosi, come l'aumento della resistenza insulinica e l'accumulo di lipidi nei vasi sanguigni (Von Känel, 2012). Il ruolo dello stress psicologico nell'instabilità delle placche aterosclerotiche è significativo: esso

compromette la struttura delle placche, rendendo il cappuccio fibroso più sottile e il nucleo lipidico più ampio, incrementando così il rischio di eventi cardiovascolari acuti quali l'infarto miocardico e l'ictus (Lechner et al., 2020).

È essenziale sottolineare come lo stress psicologico sia un fattore ampiamente diffuso nella popolazione generale e, pertanto, non debba essere sottovalutato nella prevenzione e nella gestione delle malattie cardiovascolari.

Dieta e microbiota

La relazione tra la dieta e il rischio cardiovascolare è ampiamente documentata. Una dieta ricca di grassi saturi, zuccheri aggiunti e alimenti altamente processati può aumentare il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Al contrario, una dieta equilibrata, che include abbondanti quantità di frutta, verdura, cereali integrali, proteine magre e grassi polinsaturi, può contribuire a ridurre tale rischio: una delle diete più efficaci e salutari è la dieta mediterranea (Widmer et al., 2015). Un'altra dieta di rilievo, quella chetogenica, caratterizzata dalla limitazione del consumo di carboidrati, risulta particolarmente efficace nei fenotipi insulino-resistenti. Tra le vie metaboliche attivate da questo regime alimentare, spicca quella dei chetoni, in particolare il β -idrossibutirrato, che può ridurre l'infiammazione tissutale (Lechner et al., 2020).

Il microbiota intestinale è strettamente influenzato dall'alimentazione, ma può subire alterazioni significative anche in condizioni di obesità. Le modificazioni della flora batterica intestinale hanno numerose ripercussioni sull'organismo: possono causare una riduzione delle giunzioni intercellulari e un'aumentata permeabilità del tratto gastrointestinale, facilitando la traslocazione batterica e dei prodotti batterici, come il lipopolisaccaride dei batteri Gram-negativi, con la promozione di uno stato infiammatorio sistemico. Inoltre, la disbiosi può influenzare negativamente il metabolismo della colina e della fosfatidilcolina, contribuendo alla creazione di un ambiente pro-aterogeno (Hariharan et al., 2022; Jebari-Benslaiman et al., 2022).

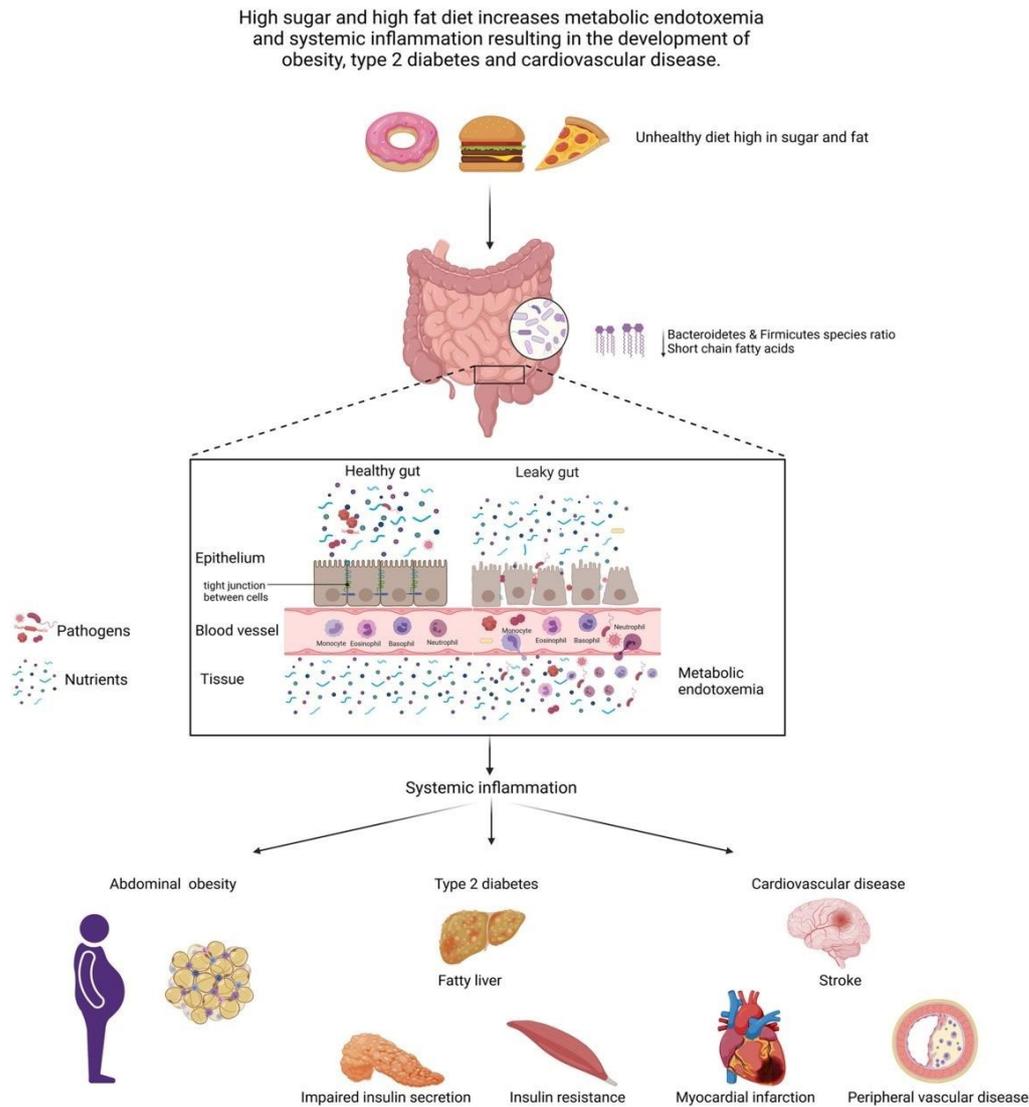


Figura 4. Importanza della dieta: microbiota, infiammazione sistemica, sviluppo di obesità, diabete e patologie cardiovascolari (Hariharan et al., 2022).

Sedentarietà

La sedentarietà incrementa il rischio cardiovascolare poiché predispone l'individuo a ulteriori fattori di rischio quali dislipidemia, ipertensione arteriosa e diabete, determinando un conseguente aumento della mortalità e della morbilità (Lanier et al., 2016; Lechner et al., 2020).

Per comprendere l'impatto negativo della sedentarietà sull'organismo, è fondamentale illustrare come l'attività fisica promuova la protezione della salute. L'esercizio fisico regolare riduce la quantità di tessuto adiposo e, con esso, la sua attività infiammatoria. Inoltre, vi è la possibilità che l'attività fisica favorisca la conversione del tessuto adiposo bianco in tessuto adiposo bruno.

Dal punto di vista emodinamico, i cambiamenti nel flusso sanguigno indotti dall'esercizio fisico portano a un aumento della produzione di ossido nitrico (NO), che esercita un effetto protettivo sul sistema cardiovascolare (Rugarli et al., 2015). Contestualmente, l'attività fisica aumenta il consumo di acidi grassi, riducendo i livelli di lipidi nel circolo sanguigno. Questo processo contribuisce a una diminuzione delle LDL e ad un aumento delle HDL, migliorando il profilo lipidico complessivo.

L'effetto protettivo contro l'ipertensione si basa su un abbassamento della soglia di attivazione del sistema parasimpatico, che viene stimolato a livelli più bassi e in modo precoce. Inoltre, l'attività fisica induce un rimodellamento vascolare grazie all'aumento della gittata cardiaca, con conseguenti ripercussioni sul diametro arteriolare. Il diabete mellito di tipo II può essere prevenuto tramite l'aumento della sensibilità all'insulina con maggiore utilizzo del glucosio da parte dei muscoli, e grazie alla riduzione del peso corporeo, tutti meccanismi che riducono i livelli glicemici medi.

L'attività fisica aerobica è particolarmente protettiva per la salute e si raccomanda di praticarla per almeno 150 minuti settimanali suddivisi su più sessioni, tuttavia, anche un impegno di 15 minuti al giorno può contribuire a ridurre significativamente la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari (Lanier et al., 2016; Lechner et al., 2020).

2.4 Valutazione del danno vascolare e stratificazione del rischio

Danno vascolare conclamato e subclinico

L'analisi del danno d'organo è essenziale per ottenere una valutazione più precisa della condizione cardiovascolare di un individuo. Il danno è considerato conclamato quando la patologia si manifesta attraverso una malattia cardiovascolare evidente, mentre si parla di danno subclinico quando il soggetto è asintomatico, ma presenta alterazioni di indici come lo spessore medio-intimale carotideo e la rigidità arteriosa.

Spessore medio-intimale carotideo (IMT)

La valutazione dello spessore medio-intimale (Intima-Media Thickness, IMT) viene effettuata tramite ecografia dei tronchi sovraortici, posizionandosi in particolare a livello della carotide comune, a circa 1 cm dal bulbo carotideo. Fisiopatologicamente, il processo aterosclerotico coinvolge principalmente la tonaca intima, tuttavia, le risposte maladattative che si verificano in questo contesto influenzano anche la struttura della tonaca media. La correlazione tra i meccanismi patogenetici che portano alla formazione della placca aterosclerotica e l'aumento dello spessore medio-intimale (IMT), tra cui vasocostrizione, infiammazione e danno endoteliale, ne giustifica l'utilizzo nella valutazione dell'aterosclerosi (Pignoli et al., 1986; Stein et al., 2008).

Per quanto riguarda i valori oltre i quali l'IMT è considerato patologico, non esiste un consenso assoluto. In accordo con l'European Society of Cardiology, è considerato patologico uno spessore medio-intimale superiore a 0,9 mm, mentre un consensus dell'American Society of Echography considera patologico l'IMT quando superiore al 75° percentile previsto per età e sesso. La placca aterosclerotica vera e propria è identificata da un IMT focale superiore a 1,5 mm che protrude nel lume vascolare, oppure da un ispessimento focale superiore al 50% rispetto alle pareti del vaso circostante (Naqvi & Lee, 2014; Visseren et al., 2021).

La presenza della placca aterosclerotica è sempre indicativa di malattia e implica con grande probabilità la presenza di aterosclerosi anche in altri distretti dell'organismo, data la sua natura sistemica. Al contrario, l'IMT è di più difficile interpretazione e non viene studiato sistematicamente. La maggior utilità di questo indice si riscontra nei soggetti a rischio intermedio, poiché permette di definirne meglio il profilo di rischio cardiovascolare (Kullo & Malik, 2007). Inoltre, l'IMT è

particolarmente utile nei soggetti asintomatici, poiché tende a svilupparsi in una fase precoce rispetto alla placca (Grobbee & Bots, 1994).

Stiffness arteriosa- Pulse wave velocity- Pulse wave analysis

La stiffness arteriosa rappresenta un indice di notevole importanza fisiopatologica nel contesto delle malattie cardiovascolari. Questa condizione, caratterizzata dalla perdita di elasticità delle arterie, può derivare da una combinazione di fattori, tra cui l'invecchiamento, e da diverse condizioni patologiche correlate, principalmente l'ipertensione arteriosa. La disfunzione endoteliale gioca un ruolo preponderante nell'aumento della rigidità arteriosa, poiché riduce la disponibilità di ossido nitrico (NO), favorendo una condizione ipertensiva che, a sua volta, catalizza il processo di irrigidimento delle pareti arteriose (McEniery et al., 2006; Wallace et al., 2007). L'elastina, una molecola prodotta e depositata nei grandi vasi arteriosi durante il periodo fetale e l'infanzia, conferisce elasticità ai vasi. L'elastina ha un'emivita di 40-50 anni ed è quindi prevedibile che nel soggetto anziano si verifichi un aumento para-fisiologico della rigidità arteriosa a causa della riduzione naturale di questa proteina. L'elasticità è particolarmente importante nei vasi arteriosi di grande calibro e ha un ruolo emodinamico cruciale, perché permette di trasmettere l'onda di gittata sistolica in modo coerente e armonico lungo l'albero vascolare (Salvi, 2012). Fisiologicamente, a seguito della sistole ventricolare, si verifica un aumento della pressione all'interno dell'aorta, che viene in parte assorbito dalle fibre elastiche della tonaca media, permettendo al vaso di dilatarsi. Al termine della sistole, le valvole semilunari si chiudono e le fibre elastiche restituiscono l'energia accumulata accorciandosi, restringendo il vaso e spingendo il sangue in direzione centrifuga. Principalmente per mezzo delle resistenze periferiche delle arteriole muscolari, ma anche in corrispondenza di particolari punti dell'albero circolatorio, come le biforcazioni, l'onda pressoria viene parzialmente riflessa, generando un'onda sfingica che viaggia in direzione centripeta; questo fenomeno può verificarsi anche in presenza di una placca aterosclerotica o di una stenosi del lume. La perdita della componente elastica del vaso comporta una ridotta compliance al flusso sistolico, risultando in un aumento della pressione omonima, inoltre, l'onda sfingica di riflessione si modifica e, poiché le onde pressorie si propagano molto più velocemente in un vaso rigido, raggiungono il cuore ancora in fase di sistole, peggiorando il post-carico a cui è sottoposto il ventricolo sinistro. Nel complesso,

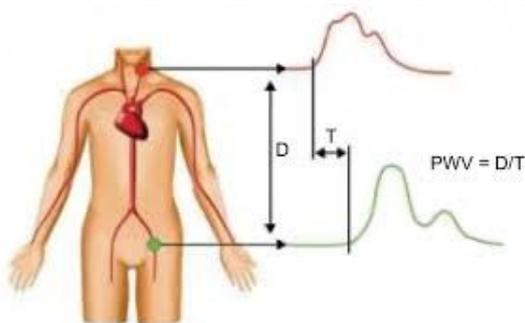
l'irrigidimento dei vasi arteriosi comporta un aumento della pressione sistolica e una diminuzione della pressione diastolica, con importanti ripercussioni sulla perfusione coronarica che notoriamente avviene in diastole.

Il gold standard per la valutazione della stiffness arteriosa, effettuata indirettamente attraverso la misurazione dell'aumento della velocità del flusso nei vasi, è rappresentato dalla misurazione della Pulse-Wave Velocity (PWV) (Van Bortel et al., 2012), che è inoltre un indicatore prognostico indipendente di rischio cardiovascolare (Ben-Shlomo et al., 2014). Tuttavia, nella sua misurazione, possono emergere differenze tra diversi centri, e potenziali bias di pubblicazione potrebbero influenzare i risultati ottenuti (Tzoulaki et al., 2013).

Il principio fondamentale nella misurazione della rigidità arteriosa si basa sulla relazione per cui, a una maggiore rigidità del vaso, corrisponde una più elevata velocità di flusso sanguigno al suo interno, e viceversa. Per il calcolo della Pulse-Wave Velocity (PWV), si possono utilizzare diversi dispositivi; i più comuni combinano tecnologie oscillometriche e tonometriche per il calcolo della velocità dell'onda di pressione (ad esempio, SphygmoCor® XCEL). Il tonometro viene posizionato a livello del polso carotideo, mentre la cuffia pressoria viene applicata a livello della coscia in corrispondenza dell'arteria femorale. Successivamente, si misura la velocità con cui l'onda pressoria raggiunge l'arteria femorale partendo dalla carotide (O'Rourke & Franklin, 2006).

Per la misurazione della velocità d'onda sfigmica è necessario valutare la lunghezza complessiva dell'asse arterioso carotido-femorale: nel caso dello strumento da noi utilizzato (SphygmoCor® XCEL) è richiesta la misurazione di tre lunghezze: la distanza tra il polso carotideo e il giugulo sternale, quella tra il giugulo e il polso femorale, e infine la distanza tra il polso femorale e la cuffia. Il sistema integra i dati provenienti dal tonometro e dagli altri parametri per fornire il valore effettivo della Pulse-Wave Velocity (PWV).

Figura 5. Raffigurazione della modalità di misurazione della PWV. “d” indica la distanza tra polso carotideo e femorale. Invece “T” si riferisce al tempo di latenza tra le pulsazioni nelle due sedi.



Lo SphygmoCor® XCEL è inoltre in grado di misurare la pressione arteriosa centrale in modo non invasivo tramite tecnologia oscillometrica con una cuffia posizionata a livello brachiale. La tecnica utilizzata prende il nome di Pulse Wave Analysis (PWA) ed analizza l'onda di polso insieme alle sue componenti. I parametri comunemente studiati sono i seguenti:

- Pressione Arteriosa Sistolica centrale (central Systolic Blood Pressure, SBP): picco massimo pressorio in fase sistolica;
- Pressione Arteriosa Diastolica centrale (central Diastolic Blood Pressure, DBP): valore minimo di pressione alla fine della fase diastolica;
- Pressione di Pulsazione (Pulse Pressure, PP): differenza tra il massimo (pressione sistolica) e il minimo (pressione diastolica) dei valori pressori misurati. Elevati valori di PP hanno dimostrato di correlarsi con una maggiore probabilità di eventi cardiovascolari (Roman et al., 2009).
- Pressione Arteriosa Media (Mean Arterial Pressure, MAP);
- Aortic Augmented Pressure (AP): differenza tra i due picchi pressori in sistole causato dal ritorno dell'onda riflessa. Può essere utilizzato come indice di stiffness arteriosa.
- Augmentation Index (AIx): è il rapporto espresso in percentuale tra AP e PP.
- AIx 75: è l'Augmentation Index normalizzato per una frequenza cardiaca di 75 bpm. Permette di comparare il dato tra più misurazioni avvenute con frequenze cardiache differenti.

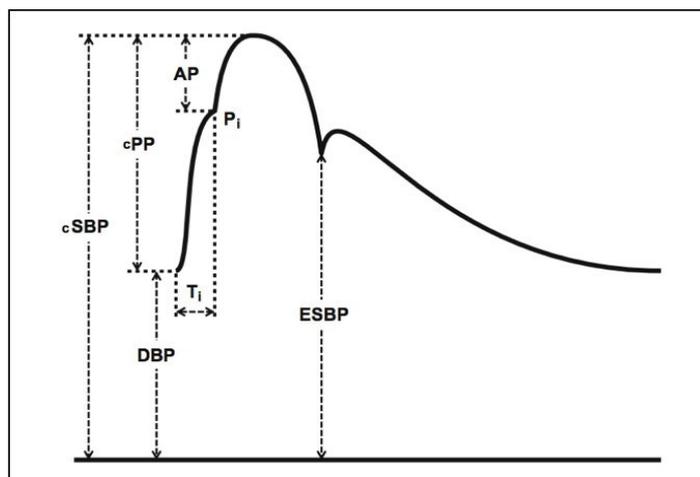


Figura 6. Parametri derivati dall'analisi della forma d'onda in PWA: SBP, pressione arteriosa sistolica; DBP, pressione arteriosa diastolica; PP, pressione di pulsazione; ESBP, pressione di fine sistole; AP, augmented pressure; Pi, pressione al punto di flessione; Ti, tempo di percorrenza dell'onda riflessa (Salvi, 2012).

La determinazione della PWV e della pressione centrale mediante PWA risultano di particolare importanza nei pazienti giovani, soprattutto se affetti da condizioni come l'ipertensione sistolica isolata, per una migliore stratificazione del rischio cardiovascolare e della necessità di eventuale trattamento farmacologico.

Stratificazione del rischio cardiovascolare

Nella stratificazione del rischio cardiovascolare, gli score clinici rivestono un ruolo di grande importanza. Questi strumenti sono stati sviluppati sulla base delle caratteristiche identificate dal Framingham Heart Study (D'Agostino et al., 2008) e successivamente aggiornati sulla scorta delle più recenti evidenze scientifiche.

Per i pazienti senza patologie specifiche, la Società Europea di Cardiologia raccomanda l'utilizzo dello SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) nei pazienti con età inferiore a 65 anni, e dello SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) nei pazienti più anziani. Entrambi i calcolatori stimano il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali a 10 anni, a differenza del precedente SCORE che considerava solo gli eventi fatali.

Le tabelle del rischio cardiovascolare sono suddivise in base al profilo di rischio del paese di appartenenza. Ad esempio, Danimarca, Francia, Israele e Lussemburgo sono classificati come paesi a basso rischio; l'Italia è considerata a rischio moderato insieme ad Austria, Germania e Grecia; altri paesi come Albania, Croazia e Ungheria sono classificati a rischio elevato, mentre Algeria, Armenia, Bulgaria, Georgia e Libia rientrano nella categoria di rischio molto elevato (Visseren et al., 2021).

Si riporta un'immagine di SCORE 2 e SCORE2-OP in paesi a rischio moderato.

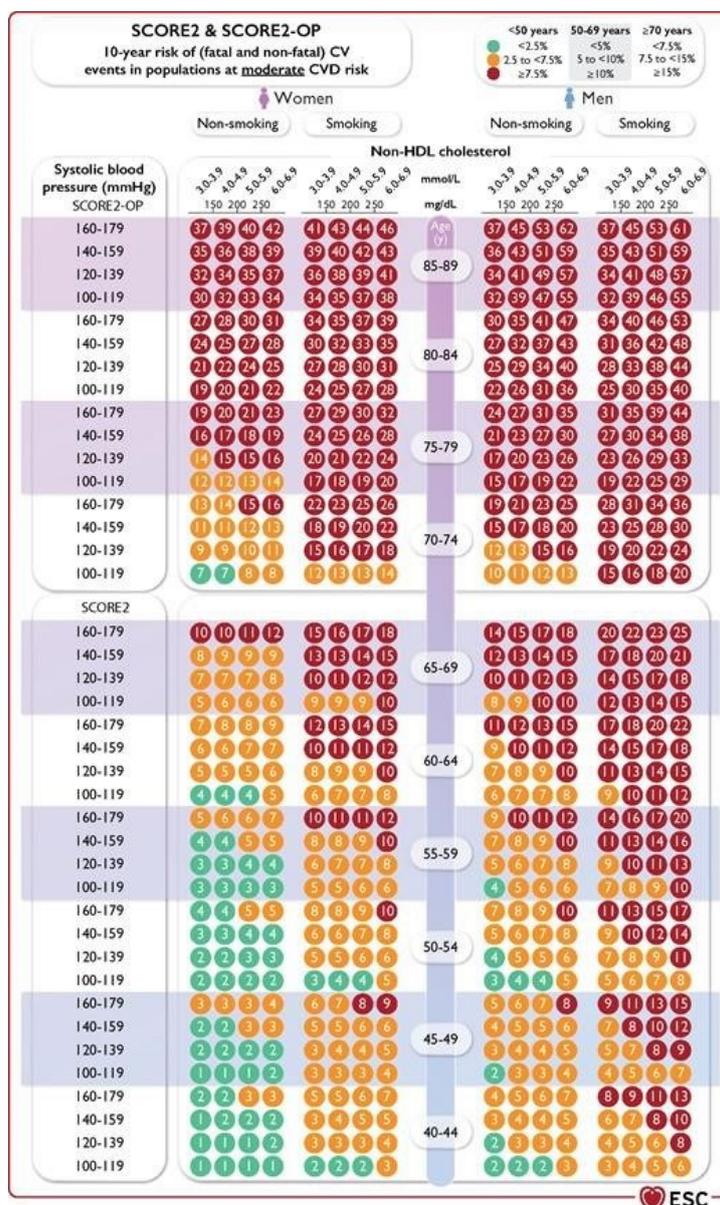


Figura 7. Carte del rischio SCORE 2 e SCORE2-OP in paesi a rischio moderato.

I parametri utilizzati in questo calcolatore includono sesso, tabagismo, età, pressione arteriosa sistolica e colesterolo non-HDL (Visseren et al., 2021).

Le carte del rischio non sempre si adattano a tutte le tipologie di paziente: in presenza di patologie specifiche vengono seguiti algoritmi dedicati. Tali condizioni comprendono l'insufficienza renale cronica, il diabete mellito di tipo 2 (DIAL score), l'ipercolesterolemia familiare e la presenza di aterosclerosi conclamata (evidenziata clinicamente o tramite imaging). In quest'ultimo gruppo, considerato ad alto rischio indipendentemente dagli altri determinatori, rientrano anche coloro che hanno avuto infarto acuto del miocardio (IMA), sindrome coronarica acuta (SCA), attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus, aneurisma dell'aorta.

3. Ruolo dell'immunità adattativa nel processo di aterosclerosi

L'aterosclerosi è ritenuta una malattia infiammatoria cronica in cui il sistema immunitario svolge un ruolo centrale nella patogenesi (Libby et al., 2016).

Sia l'immunità innata che quella adattativa svolgono un ruolo nel modulare, in maniera favorevole o sfavorevole, il processo di formazione della placca aterosclerotica (Binder et al., 2002).

Nello specifico, alcuni autori hanno dimostrato il ruolo dell'immunità adattativa mediante modelli murini creati ibridizzando topi KO per Apolipoproteina E (che sviluppano la malattia aterosclerotica in pochi mesi) con topi SCID (Severe Combined Immunodeficiency) che presentano, quindi, un quadro di immunodeficienza severa combinata, sia umorale che cellulare. In questi modelli murini 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).

Il ruolo dell'immunità adattativa è dimostrato indirettamente anche da diversi studi che evidenziano come la disregolazione della risposta immunitaria, nel contesto di diverse malattie autoimmuni sistemiche, sia associata ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica, in seguito ad un'accelerazione del processo aterosclerotico indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare identificati nello studio di Framingham (Skaggs et al., 2012). 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- α , IL-1, IL-6, IFN- γ), tutti fattori sostenuti dalla patologia reumatica (Puato et al., 2014).

Nei prossimi paragrafi, si valuterà il ruolo dei vari tipi di cellule del sistema immunitario adattativo e le relative vie molecolari coinvolte nell'aterogenesi.

3.1 Linfociti T

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

I linfociti Th1 sono coinvolti principalmente nel promuovere la risposta cellulo-mediata e secernono varie citochine, tra cui in particolare IFN- γ e IL-2. IFN- γ ha un ruolo proaterogeno in quanto favorisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce in miofibroblasti, inibisce la sintesi di collagene, favorendo l'instabilità della

placca, e promuove la polarizzazione dei macrofagi verso il fenotipo infiammatorio (M1). Questo processo porta alla produzione di metalloproteinasi (MMP), che degradano il collagene, e alla secrezione di IL-12 e IL-18, creando un circolo vizioso che amplifica l'azione di IFN- γ .

I linfociti Th1 sono coinvolti, inoltre, nella produzione di TNF- α e di anticorpi IgG2 contro epitopi delle LDL ossidate. TNF- α promuove anche la migrazione dei leucociti nello spazio subendoteliale. Nel complesso, l'azione dei Th1 risulta in uno squilibrio pro-aterosclerotico.

Il ruolo dei linfociti Th2 è, invece, più complesso, potendo svolgere sia un ruolo pro-aterogeno che protettivo. Le principali citochine coinvolte nella risposta Th2 sono: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Inoltre, i Th2 favoriscono la produzione anticorpale da parte dei linfociti B. IL-5 è cruciale per la formazione di anticorpi IgM che legandosi alle LDL ossidate ne favoriscono la clearance, mentre IL-13 contribuisce ad aumentare la stabilità della placca. Inoltre, i linfociti Th2 attivano i macrofagi verso il fenotipo M2; questi macrofagi secernono citochine come IL-10 e TGF- β con effetti antinfiammatori, favoriscono la sintesi e la deposizione di collagene, e inducono le cellule muscolari lisce a differenziarsi in un fenotipo simil-osteoblastico, causando la calcificazione della placca. Nonostante questi effetti protettivi siano attribuibili alla risposta Th2, essa favorisce anche la produzione di IL-4 e la produzione di anticorpi IgG1 che possono avere un ruolo pro-aterosclerotico, specialmente nelle fasi avanzate della malattia (Vergallo & Crea, 2020).

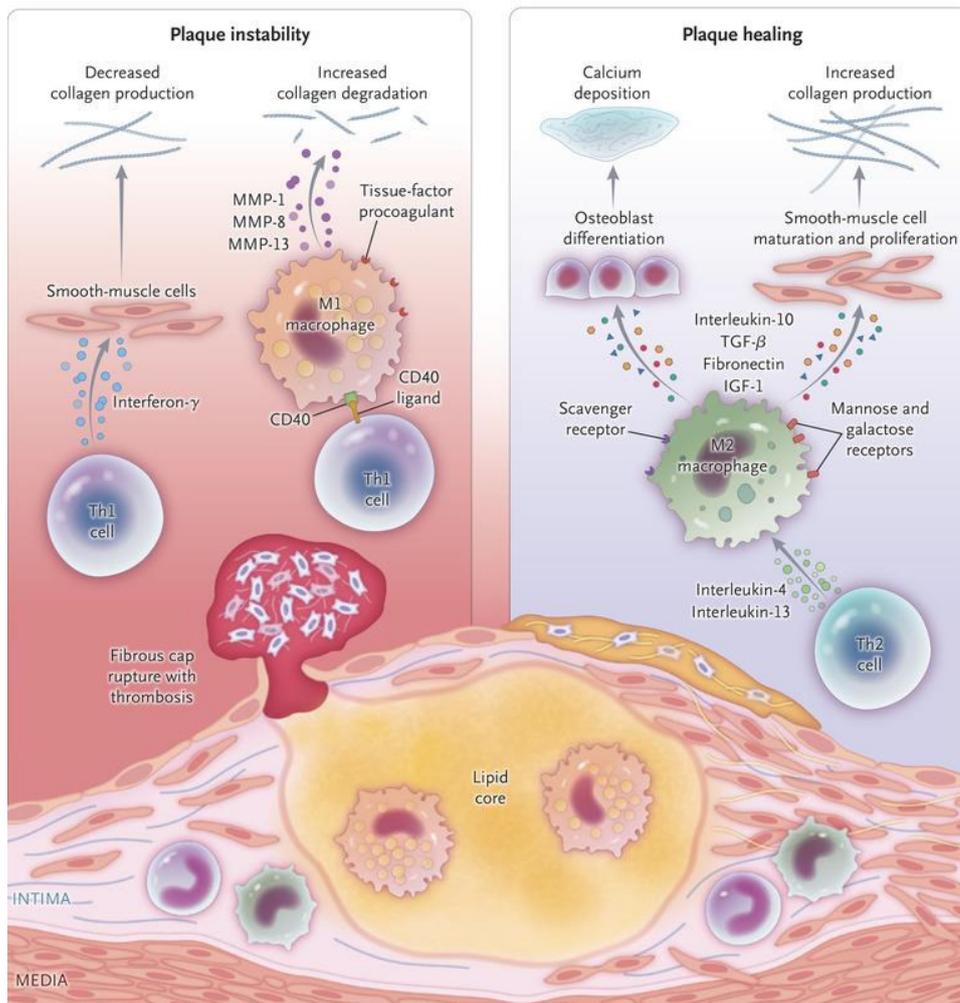


Figura 8. Vie di segnale che partecipano all'instabilità della placca (a sinistra) e alla sua stabilità (a destra) (Vergallo & Crea, 2020).

Linfociti T regolatori (Treg)

I Treg possono essere naturali o inducibili. I primi maturano nel timo e riconoscono antigeni self, svolgendo un ruolo cruciale nella tolleranza immunologica e prevenendo fenomeni autoimmuni nei tessuti. I Treg inducibili, invece, derivano da linfociti CD4 naïve e possono differenziarsi in Treg di tipo 1 (Tr1) grazie all'azione di IL-10, oppure in Th3 sotto l'influenza di TGF- β .

Entrambi i tipi di Treg inducibili svolgono un ruolo centrale nella regolazione dell'aterogenesi mediante la produzione di IL-10 e TGF- β , con un effetto protettivo sul processo di aterosclerosi (Binder et al., 2002; Hansson & Hermansson, 2011; Mallat et al., 2001).

Linfociti T helper 17 (Th17)

Il ruolo dei linfociti Th17, invece, rimane controverso a causa della loro plasticità funzionale. IL-17 è una citochina pro-infiammatoria e, in questo contesto, sembrerebbe favorire il processo aterosclerotico. Tuttavia, l'espressione di IL-17 si associa anche ad una riduzione delle molecole di adesione subendoteliale e alla formazione di placche più stabili, caratterizzate da una proliferazione delle cellule muscolari lisce e dalla deposizione di un cappuccio fibroso (Taleb et al., 2009).

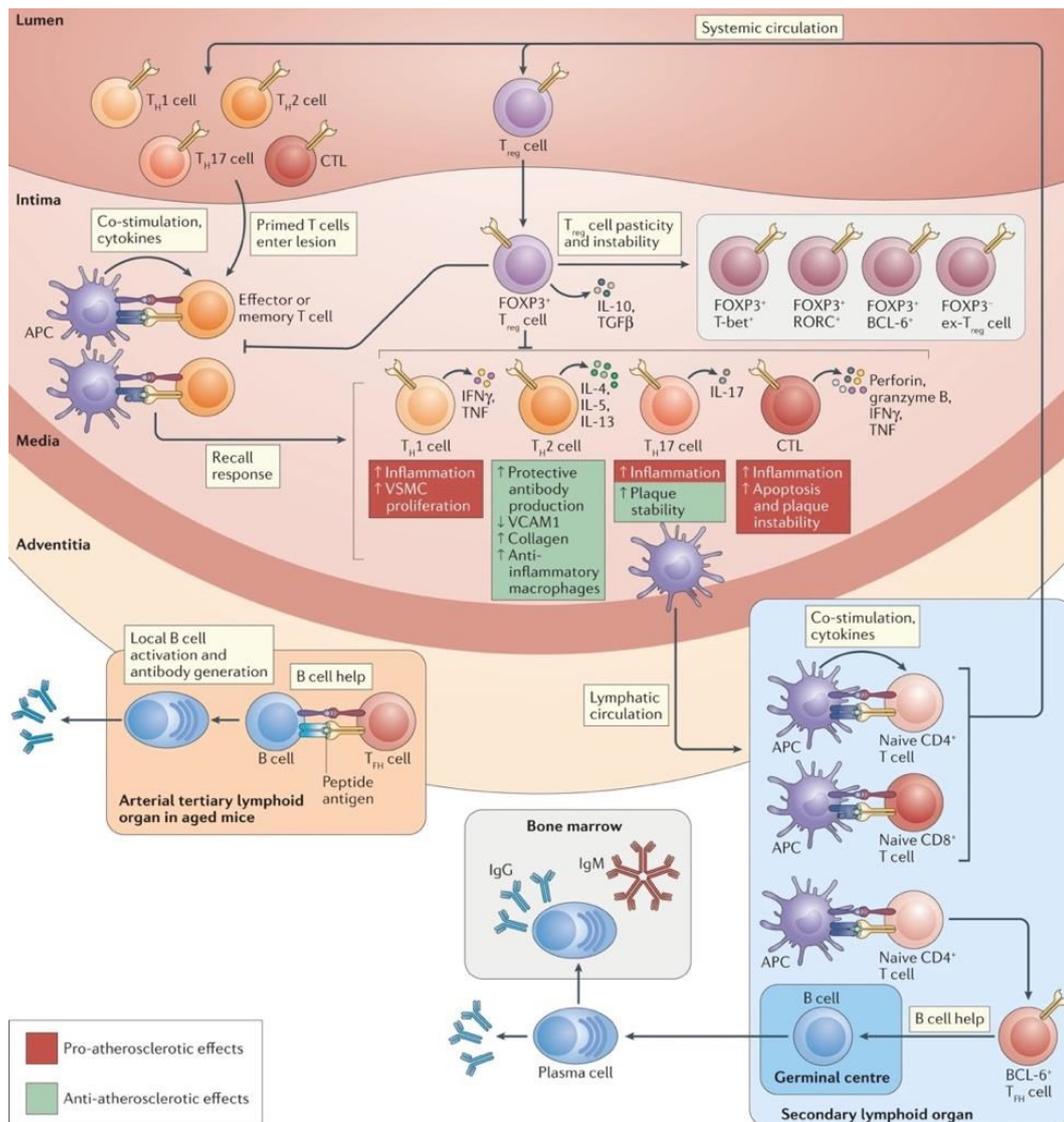


Figura 9. Risposta T in contesto di aterosclerosi (Roy et al., 2022).

3.2 Linfociti B

Il ruolo delle cellule B varia significativamente a causa della loro diversità e della capacità di produrre anticorpi di diverso tipo, ciascuno con azioni distinte (Taleb et al., 2009).

I linfociti B possono essere classificati in più sottotipi:

- 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.
- 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.
- 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 linfoidi (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 ruolo delle cellule B nel contesto cardiovascolare è principalmente attribuibile alle diverse classi di immunoglobuline da esse prodotte, che saranno analizzate singolarmente nei prossimi paragrafi.

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

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

IgE

Le IgE hanno un ruolo fortemente aterogenico, in quanto stimolano i mastociti e i macrofagi, sia a livello di placca che a livello perivascolare. La stimolazione dei mastociti, in particolare, provoca la degranulazione e il rilascio di istamina, accompagnata dalla produzione di IL-6 e IFN γ , tutti fattori pro-aterogeni (K. Y. Wang et al., 2011).

Il legame tra IgE e mastociti, basofili ed eosinofili è mediato dai recettori Fc ϵ RI e Fc ϵ RII. In alcuni esperimenti su modelli murini ApoE (-/-), l'assenza di questi recettori ha portato a una riduzione delle dimensioni delle placche aterosclerotiche e del loro 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 Fc ϵ RI può essere stimolato anche da una IgE monomericamente,

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).

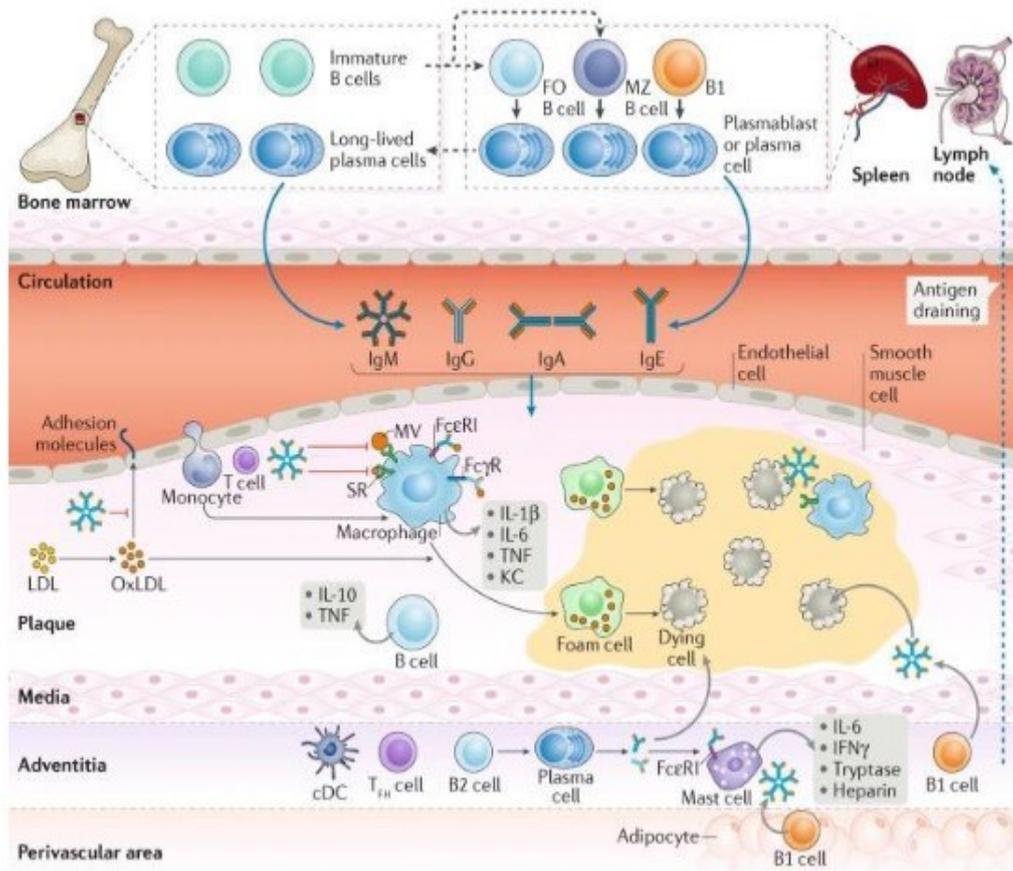


Figura 10. Meccanismi effettori dei linfociti B nella placca aterosclerotica (Sage et al., 2019).

Linfociti B e LDL

Le cellule maggiormente studiate per quanto riguarda l'omeostasi lipidica sono i macrofagi, ma è noto che anche i linfociti B possiedono un recettore capace di riconoscere le LDL. Svolgendo il ruolo di cellule presentanti l'antigene (APC) possono quindi amplificare la risposta infiammatoria a livello della placca aterosclerotica. Inoltre, la permanenza delle LDL nello spazio subendoteliale, ne favorisce l'ossidazione. Le oxLDL, a questo punto, sono riconosciute dai recettori scavenger che possono condurre al loro deposito con conseguente formazione delle cellule schiumose, oppure possono giungere in sede macrofagi con recettori scavenger alternativi (come FcγRIII) che hanno un effetto antinfiammatorio. Pertanto, non vi è ancora chiarezza riguardo al ruolo preciso dei linfociti B in questo contesto (Echeverri Tirado & Yassin, 2017).

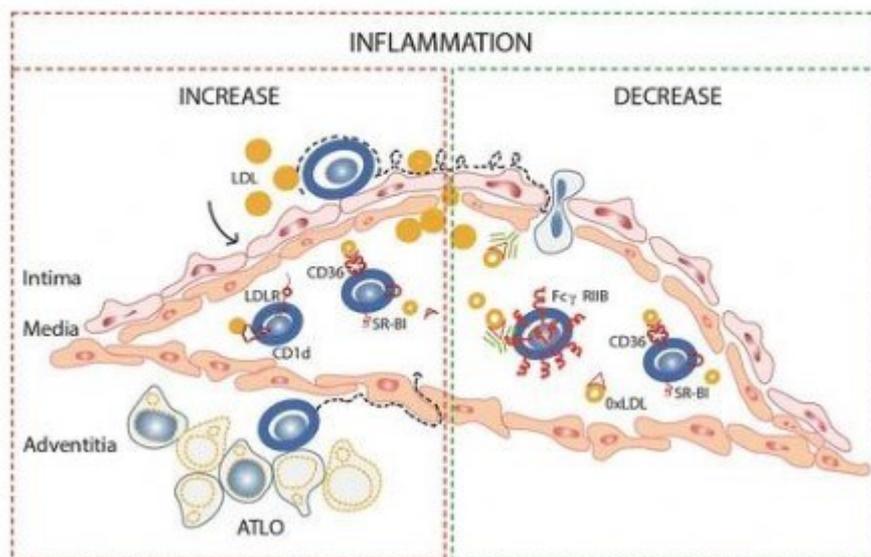


Figura 11. Ruolo dei linfociti B nell'aterosclerosi (Echeverri Tirado & Yassin, 2017).

3.3 CD40-CD40L

CD40L (CD154), un membro della superfamiglia del fattore di necrosi tumorale, è una molecola co-stimolatoria presente sui linfociti T e sulle piastrine attivate. Oltre al suo ruolo fondamentale nell'immunità adattativa, dove il legame del CD40L al suo recettore CD40 (presente su linfociti B, cellule dendritiche e macrofagi) è essenziale per l'attivazione dei linfociti B e la produzione di anticorpi, CD40L sembra avere un ruolo nella modulazione delle vie infiammatorie, inclusa quella coinvolta nell'aterosclerosi (Michel et al., 2017).

Si è osservato che, nelle fasi precoci dell'aterosclerosi, CD40L ha un ruolo procoagulativo e facilita l'attivazione e l'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).

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).

Uno studio ha dimostrato gli effetti protettivi del deficit di CD40L in animali sottoposti a una dieta ricca di grassi. In questo modello di obesità e diabete mellito di tipo 2, i topi CD40L^{-/-} sono risultati protetti dall'infiammazione vascolare associata all'obesità, dallo stress ossidativo e dalla disfunzione endoteliale. Questo beneficio è attribuito al ruolo di CD40L nella promozione della trasformazione dei macrofagi in monociti e successivamente in cellule schiumose, nell'aumento delle citochine proinfiammatorie e nella maggiore concentrazione di MMP, tutti fattori che favoriscono la rottura della placca aterosclerotica (Daub et al., 2020).

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. Inoltre, le malattie cardiovascolari rappresentano solo una piccola parte delle cause di mortalità nei pazienti con IDCV, secondo quanto riportato da diversi studi che hanno indagato la mortalità in questi pazienti (Resnick et al., 2012).

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 comorbidity 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 siano anche, in parte, controbilanciate 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 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- α 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. Le bronchiectasie, inoltre, una delle manifestazioni più comuni dell'IDCV, risultano correlate, in letteratura, alla presenza di malattie cardiovascolari, con un maggior rischio di eventi cardiovascolari acuti tra le persone con bronchiectasie rispetto alla popolazione generale, con un aumento della mortalità per queste cause (Lee et al., 2022; Navaratnam et al., 2017). Durante le riacutizzazioni respiratorie, il rischio è ulteriormente elevato, specialmente quando l'infezione è causata da patogeni specifici come *Pseudomonas Aeruginosa* (Martinez-Garcia et al., 2022).

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 interferiscono 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, Seify, 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). 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 (Cesena et al., 2012; Zou et al., 2020). 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). 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. Contrariamente a ciò, alcuni recenti studi sembrano dimostrare che la riduzione delle IgG circolanti possa, invece, potenzialmente innescare il processo aterosclerotico, in quanto associata a un'alterata reattività dell'endotelio vascolare (Napoli et al., 2020).

Recentemente, inoltre, Mattila et al. hanno pubblicato uno studio su una popolazione finlandese di pazienti affetti da IDCV nel quale si dimostra una maggiore probabilità di eventi cardiovascolari in questi pazienti, arrivando a definire l'IDCV come fattore di rischio cardiovascolare indipendente (Mattila et al., 2023).

Nei pazienti con IDCV, infine, possono essere presenti disturbi metabolici, in particolare di tipo dislipidemico, collegati ad un'alterazione del microbiota intestinale e caratterizzati da variazioni nei valori di HDL, trigliceridi (TG), lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e acidi grassi (FA). I livelli di TG e VLDL sono fortemente associati alla permeabilità intestinale, misurata tramite il marker LPS (lipopolisaccaride), ma non correlano con BMI o dieta, configurandosi come un fenotipo distinto, senza variazioni nei livelli di LDL e colesterolo totale (Jorgensen et al., 2023).

In conclusione, la condizione infiammatoria cronica che caratterizza i pazienti affetti da IDCV, per via della possibile presenza di bronchiectasie, infezioni ricorrenti o manifestazioni autoimmuni sistemiche, potrebbe presupporre ad un'aumentata suscettibilità al processo aterosclerotico in questi pazienti, come tra l'altro suggerito da un recente studio finlandese. D'altro canto, però, i dati sulla mortalità non sembrano confermare tale aumentato rischio, facendo presupporre ad un possibile ruolo dell'immunodeficit nello sviluppo di aterosclerosi; considerando che attualmente il reale ruolo dell'immunità umorale nel processo aterosclerotico non è ancora del tutto chiarito.

I pazienti con IDCV, pertanto, potrebbero rappresentare un modello "in vivo" per studiare l'evoluzione della malattia cardiovascolare in condizioni di un'alterazione della risposta umorale e della maturazione dei linfociti B, nonostante la presenza di fattori favorenti il danno d'organo aterosclerotico come l'infiammazione sistemica.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è quello di descrivere lo stato di salute cardiovascolare e le principali cause di morte in un campione rappresentativo della popolazione di pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile.

Inoltre, valutare l'impatto dei comuni fattori di rischio cardiovascolare, nonché delle caratteristiche immunologiche tipiche di questa immunodeficienza, sullo sviluppo del danno aterosclerotico precoce.

MATERIALI E METODI

5. Studio multicentrico

È stato condotto uno studio osservazionale di coorte retrospettivo multicentrico nel quale sono stati coinvolti cinque diversi Centri di riferimento italiani per le immunodeficienze primitive dell'adulto delle cliniche universitarie di Roma, Napoli, Cagliari e Torino, coordinati dal 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). Sono stati valutati pazienti affetti da IDCV, diagnosticati secondo i criteri ESID 2019 (ESID, 2019) e con età \geq a 18 anni, seguiti presso i cinque Centri sopra citati tra il 1° gennaio 2018 e il 31 dicembre 2023.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Dati anagrafici di età e sesso.
- Altezza, peso e relativo BMI, quindi condizione o meno di sovrappeso-obesità.
- Fenotipo clinico di IDCV, inteso come “infection only” o “complicato”.
- Valutazione anamnestica circa la presenza di bronchiectasie.
- Dosaggio delle immunoglobuline IgG, IgA e IgM alla diagnosi.
- Valori percentuali di linfociti B e sottopopolazioni linfocitarie B valutate all'immunofenotipizzazione linfocitaria su sangue periferico, secondo studio EUROclass (Wehr et al., 2008).
- Valutazione anamnestica circa la presenza dei fattori di rischio cardiovascolare:
 - Ipertensione arteriosa ed eventuale terapia antipertensiva. L'ipertensione arteriosa è stata confermata in presenza di valori \geq 140 mmHg di pressione arteriosa sistolica e/o \geq 90 mmHg di pressione arteriosa diastolica sulla media di tre misurazioni consecutive, oppure tramite riscontro di anamnesi positiva o assunzione di farmaci antipertensivi. La misurazione della pressione arteriosa è stata eseguita secondo le raccomandazioni ESC utilizzando uno sfigmomanometro manuale, eseguendo tre misurazioni a distanza di un minuto ciascuna in ambiente privo di elementi stressogeni (Visseren et al., 2021).

- Dislipidemia ed eventuale terapia ipolipemizzante. La dislipidemia è stata definita, in accordo con i criteri ESC, come il rilievo di valori di c-LDL > 115 mg/dl, oppure come riscontro di notorietà anamnestica o terapia ipolipemizzante in atto.
- Diabete mellito ed eventuale terapia antidiabetica. Il diabete mellito è stato definito in base alla notorietà anamnestica, all'assunzione di farmaci antidiabetici, o in caso di riscontro di alterazioni specifiche della glicemia agli esami ematochimici. È stato utilizzato un cut-off di emoglobina glicata ≥ 48 mmol/mol.
- Tabagismo, attivo o pregresso.
- Valutazione anamnestica circa la presenza di malattia aterosclerotica conclamata:
 - Arteriopatia periferica;
 - Aterosclerosi dei tronchi sovraortici;
 - Malattia coronarica.
- Valutazione anamnestica circa la presenza di cardiomiopatia ipertrofica.
- Valutazione anamnestica circa la presenza di pregressi eventi acuti cardiovascolari, in particolare:
 - Pregressa sindrome coronarica acuta;
 - Pregresso evento ischemico cerebrale, inteso come ictus o attacco ischemico transitorio (TIA).

In caso di decesso nel periodo di studio sono state registrate:

- Età al momento del decesso;
- Causa di morte.

Sono state raccolte, inoltre, retrospettivamente informazioni circa l'età al momento del decesso e la causa di morte di tutti i pazienti affetti da IDCV deceduti nei 10 anni precedenti (1° gennaio 2008 - 31 dicembre 2017) al periodo di studio presso i Centri di Roma e Treviso.

6. Indagine strumentale sul rimodellamento vascolare

6.1 Disegno dello studio

Lo studio è stato condotto presso l'Ospedale Ca' Foncello di Treviso (Dipartimento di Medicina- DIMED, Università degli Studi di Padova), nello specifico presso il Centro Regionale per le Malattie Rare Immunologiche e dell'Apparato Respiratorio. L'indagine ha adottato un approccio di tipo osservazionale retrospettivo-prospettico, coinvolgendo 90 pazienti reclutati in un intervallo temporale compreso tra gennaio 2021 e giugno 2024.

Lo studio è stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Treviso e Belluno (CESC), con numero di protocollo 197289 del 09/12/2020, garantendo così il rispetto degli standard etici e delle linee guida applicabili.

6.2 Criteri di selezione della popolazione

I pazienti sono stati scelti tramite i seguenti criteri inclusivi:

- Diagnosi di Immunodeficienza Comune Variabile secondo le linee guida 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.
- Disponibilità a sottoporsi a valutazione strumentale non invasiva riguardo i parametri di rimodellamento vascolare Pulse Wave Velocity (PWV) e spessore medio-intimale in carotide comune (IMT).

Criteri di esclusione:

- Tutto quello che non rientra nei criteri di inclusione.

6.3 Raccolta dei dati

I dati sono stati raccolti grazie alle visite di follow-up dei pazienti, comprendenti un'approfondita anamnesi, esame obiettivo ed esami di laboratorio e strumentali portati in sede di visita. In aggiunta è stata fatta un'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti del Centro di riferimento.

I dati raccolti per i singoli pazienti sono i seguenti:

- Dati anagrafici di età e sesso;
- Dati antropometrici tra cui peso, altezza, indice di massa corporea (Kg/m^2) classe di obesità e circonferenza addominale;
- Anamnesi dei fattori di rischio cardiovascolare: tabagismo (attivo, assente, ex-fumatore), sedentarietà, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, sindrome metabolica, storia di eventi cardiovascolari (ictus, TIA, cardiopatia ischemica), presenza di danno d'organo aterosclerotico conclamato;
- Anamnesi patologica remota: anno ed età di esordio e di diagnosi di IDCV;
- Anamnesi completa riguardante le manifestazioni della patologia: bronchiectasie, enteropatia, complicanze autoimmuni e linfoproliferative, neoplasie;
- Dosaggio delle immunoglobuline IgG, IgA, IgM al momento della diagnosi, o se non disponibili, prima dell'avvio della terapia sostitutiva con immunoglobuline;
- Classificazione fenotipica secondo Chapel: si dividono in particolare il fenotipo Chapel I "infection only" dai Chapel II, III, IV, caratterizzati da manifestazioni cliniche non infettive ed aggregati come "fenotipo complicato" (Chapel et al., 2012);
- Terapia sostitutiva con immunoglobuline. Nello specifico via di somministrazione, endovenosa o sottocutanea, posologia, espressa come $\text{mg}/\text{kg}/\text{mese}$;
- Terapia farmacologica in atto, in particolare per le condizioni precedentemente citate: ipolipemizzante, antipertensiva, ipoglicemizzante, antiaggregante o anticoagulante.

Gli esami di laboratorio di routine, eseguiti per le visite di controllo, sono elencati di seguito:

- Profilo metabolico: glicemia [mg/dl], emoglobina glicata (HbA1c) [mmol/mol], colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi [mg/l];
- Funzionalità renale: creatininemia [mg/dl] con associata la stima della velocità di filtrazione glomerulare (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) [ml/min/1.73m²] secondo la formula di calcolo CDK-EPI;
- Dosaggio sierico di IgG, IgA, IgM al controllo più recente;
- Analisi immunofenotipica dei linfociti T e B e delle loro sottoclassi, eseguita nel laboratorio di Immunologia dell'Azienda-Ospedale Università di Padova: percentuale di linfociti totali, linfociti T CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺ CD57⁺, linfociti B CD19⁺ e sottopopolazioni naïve (CD27⁻ IgM⁺ IgD⁺), marginal zone (CD27⁺ IgM⁺ IgD⁻), switched memory (CD27⁺ IgM⁻ IgD⁻), transitional (CD38⁺⁺ IgM⁺⁺), plasmablasti (CD38⁺⁺⁺ IgM⁻), activated (CD21^{low} CD38^{low}).

La dislipidemia, il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa sono stati definiti con i medesimi criteri utilizzati nella valutazione multicentrica.

La circonferenza vita è stata misurata durante le visite periodiche tramite un metro a nastro, posizionato orizzontalmente attorno alla vita del paziente in stazione eretta, lungo la linea ombelicale.

6.4 Valutazione del danno d'organo

La valutazione del danno d'organo è stata eseguita mediante la misurazione dello spessore medio-intimale in carotide comune (IMT) con metodica ecografica B-mode in scala di grigi e attraverso la misurazione della Pulse-Wave Velocity (PWV) con SphygmoCor® XCEL come indice indiretto di stiffness arteriosa.

La misurazione dell'IMT è stata eseguita bilateralmente in carotide comune, a circa 1 cm dal bulbo carotideo, secondo quanto previsto dal disciplinare dell'European Society of Cardiology (Simova I., 2015). Il cut-off per definire la presenza di danno d'organo è stato definito come IMT \geq 0,9 mm, oppure come presenza di patologia aterosclerotica conclamata.

La stima della PWV (Pulse Wave Velocity) è stata eseguita utilizzando il metodo sottrattivo del programma SphygmoCor ® XCEL. Tale strumento permette di calcolare la velocità dell'onda sfigmica lungo l'asse arterioso carotido-femorale combinando l'utilizzo di una cuffia pressoria a tecnologia oscillometrica posta a livello della coscia con un tonometro a livello del polso carotideo. La lunghezza dell'asse arterioso carotido-femorale è stata ricavata mediante misurazione manuale con metro a nastro di tre sotto-lunghezze: polso carotideo - giugulo sternale, giugulo sternale - polso femorale, polso femorale - cuffia pressoria. Sono state eseguite 3 misurazioni a distanza di circa un minuto l'una dall'altra e di queste è stata calcolata la velocità media.

7. Analisi statistica

I dati sono stati raccolti in un primo momento in formato cartaceo, mediante compilazione manuale di schede CRF dedicate, e successivamente organizzati in database informatizzati utilizzando il software Microsoft Excel ®. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata mediante l'utilizzo dei software informatici IBM SPSS Statistics ® v. 29.0.2.0 e Jamovi ® v. 2.5.4.0.

Nella presentazione dei dati è stato utilizzato come indice di centralità la Media per le variabili distribuite normalmente e la Mediana per le variabili con distribuzione non-normale. Il confronto tra le medie è stato condotto attraverso il test parametrico t- di Student mentre il confronto delle mediane è stato eseguito mediante test non-parametrico U- di Mann-Whitney. I confronti tra le frequenze osservate nei vari sottogruppi sono stati eseguiti mediante test del Chi-Quadro, infine, le analisi di regressione sono state eseguite utilizzando modelli di regressione uni- e multivariata lineare per le variabili dipendenti continue e modelli di regressione uni- e multivariata logistica per le variabili dipendenti binomiali.

RISULTATI

8. Studio osservazionale multicentrico

8.1 Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare e di malattia aterosclerotica

Nello studio osservazionale multicentrico sono stati reclutati 411 pazienti affetti da IDCV afferenti ai Centri di riferimento italiani per le immunodeficienze primitive dell'adulto delle cliniche universitarie di Roma, Napoli, Cagliari e Torino, coordinati dal 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).

La **Tabella 6**. riassume le caratteristiche generali, la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare e di malattia aterosclerotica nella popolazione in esame.

L'età media al baseline è stata di 52 ± 15.8 anni con una prevalenza del 52% di donne.

Il BMI medio è risultato di 24.6 ± 4.5 Kg/m² con una prevalenza del 40% di pazienti in sovrappeso e dell'11.9% di pazienti obesi.

In merito ai restanti fattori di rischio cardiovascolare, l'ipertensione e la dislipidemia sono state riscontrate in oltre il 25% dei pazienti con IDCV, tuttavia soltanto il 15.6% dei pazienti dislipidemici risultava essere in trattamento.

Per quanto riguarda la diagnosi di diabete mellito di tipo 2, questo è stato rilevato nel 7% dei pazienti esaminati, la maggior parte dei quali era in terapia antidiabetica (6.3%). La presenza dell'abitudine tabagica è stata riscontrata in più del 25% dei soggetti, con più della metà dei pazienti che ha dichiarato di essere fumatore attivo al momento della rilevazione.

Per quanto concerne il danno d'organo, la prevalenza della malattia aterosclerotica è risultata essere del 10% nella popolazione in esame; 31 pazienti (7.5%) presentavano un riscontro di cardiopatia ipertrofica.

Tabella 6. Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare e di malattia aterosclerotica.

Variabili	Valori (n=411)
Età , media [anni] (SD)	52 (15.8)
Sesso femminile [n] (%)	229 (56)
BMI \geq 25 g/m² [n] (%)	166 (40.4)
BMI, media [Kg/m ²] (SD)	24.6 (4.5)
Obesità , [n] (%)	49 (11.9)
Ipertensione arteriosa , [n] (%)	110 (26.8)
Terapia antipertensiva [n] (%)	96 (23.4)
Dislipidemia , [n] (%)	109 (26.5)
Terapia ipolipemizzante [n] (%)	64 (15.6)
Diabete Mellito , [n] (%)	29 (7)
Terapia antidiabetica [n] (%)	26 (6.3)
Fumo , attivo o passato [n] (%)	106 (25.8)
Fumatori attivi [n] (%)	45 (10.9)
Storia di AsCVD , [n] (%)	42 (10.2)
Cardiopatía ipertrofica [n] (%)	31 (7.5)

8.2 Caratteristiche Immunologiche

La **Tabella 7.** mostra le caratteristiche immunologiche dei pazienti arruolati nel nostro studio.

Si è osservata una lieve prevalenza del fenotipo complicato di malattia (51.1%) e la presenza di bronchiectasie è stata rilevata in poco più di un terzo dei pazienti.

La maggioranza dei pazienti (86.4%) era sottoposta a terapia sostitutiva con immunoglobuline, prevalentemente per via sottocutanea (56.2%).

Dal punto di vista biumorale, i pazienti reclutati nel nostro studio presentavano valori marcatamente ridotti di IgG (295 mg/dl \pm 167) e IgA (18 mg/dl \pm 22) alla diagnosi, con valori di IgM molto variabili (44 mg/dl \pm 96). La presenza di linfociti B risultava nella norma nella maggior parte dei pazienti (9,2% \pm 7,1), mentre più di un terzo presentava una marcata riduzione dei linfociti B switched memory,

secondo il cut-off proposto dallo studio EUROclass. Infine, in circa il 17% dei casi l'immunofenotipizzazione linfocitaria su sangue periferico ha rilevato un aumento dei linfociti B activated (CD21^{low}) (9,5% ±10,8), sempre secondo il cut-off proposto dallo studio EUROclass (Wehr et al., 2008).

Tabella 7. Caratteristiche immunologiche.

Variabili	Valori (n=411)
Fenotipo “infection only” [n] (%)	201 (48.9)
Bronchiectasie [n] (%)	146 (35.5)
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	355 (86.4)
Ig s.c. [n] (%)	231 (56.2)
IgG alla diagnosi, media [mg/dl] (DS)	295 (167)
IgA alla diagnosi, media [mg/dl] (DS)	18 (22)
IgM alla diagnosi, media [mg/dl] (DS)	44 (96)
% Linfociti B, media (DS)	9.2 (7.1)
% linfociti smB, media (DS)	4.4 (7.7)
% linfociti CD21lowB, media (DS)	9.5 (10.8)
SmB -, [n] (%)	142 (34.5)
CD21low HIGH, [n] (%)	71 (17.3)

8.3 Confronto tra pazienti con e senza storia di malattia aterosclerotica

La popolazione è stata suddivisa in due coorti in base alla presenza (n=42) o assenza (n=369) di malattia aterosclerotica conclamata, come riportato nella **Tabella 8**. Sono stati quindi confrontati i dati relativi alla prevalenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare e ai principali parametri immunologici. Come previsto, è

emersa una differenza statisticamente significativa di età tra i pazienti con e senza storia di AsCVD (49.5 vs 71.2 anni; $p < 0.001$).

L'analisi ha inoltre evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra la malattia aterosclerotica e la presenza anamnestica dei classici fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione arteriosa ($p < 0.001$), dislipidemia ($p < 0.001$) e diabete mellito di tipo 2 ($p = 0.011$). Inoltre, la diagnosi di bronchiectasie ($p = 0.027$) e la terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa ($p = 0.010$) sono risultate significativamente associate alla AsCVD.

Tabella 8. Confronto tra pazienti con e senza storia di malattia aterosclerotica.

	No AsCVD (n=369)	AsCVD (n=42)	p*
Età, media (DS)	49.5 (14.8)	71.2 (8.6)	<0.001
Sesso femminile, n (%)	205 (55%)	24 (57%)	0.844
BMI, media (DS)	24.7 (4.5)	24.2 (3.9)	0.498
Obesità, n (%)	46 (12%)	3 (7%)	0.450
Ipertensione, n (%)	81 (22%)	29 (69%)	<0.001
Dislipidemia, n (%)	77 (21%)	32 (76%)	<0.001
Diabete, n (%)	22 (6%)	7 (17%)	0.011
Tabagismo, n (%)	91 (25%)	15 (36%)	0.117
Fenotipo complicato, n (%)	185 (50%)	25 (59%)	0.263
Bronchiectasie, n (%)	125 (34%)	21 (50%)	0.027
Ig RT, n (%)	317 (86%)	38 (90%)	0.385
Ig EV, n (%)	104 (28%)	20 (48%)	0.010
IgG alla diagnosi, media (DS)	298 (170)	272 (131)	0.431
IgA alla diagnosi, media (DS)	18 (22)	19 (21)	0.894
Linfociti B%, media (DS)	9.4 (7.3)	7.4 (5.2)	0.150
Linfociti B SM %, media (DS)	4.3 (7.9)	5.2 (5.6)	0.605
Linfociti B CD21low %, media (DS)	9.2 (10.7)	12.5 (11.4)	0.175

* test t- di Student per variabili continue distribuite normalmente; test del Chi-Quadro per confronti tra le frequenze osservate nei vari sottogruppi.

8.4 Analisi di regressione logistica

La **Tabella 9**. mostra i risultati dell'analisi di regressione logistica univariata e multivariata per le variabili che sono risultate associate in maniera significativa alla presenza di malattia aterosclerotica conclamata. Tali risultati hanno confermato una correlazione indipendente con la presenza di dislipidemia e con l'avanzare dell'età. Le altre variabili, invece, incluse ipertensione e diabete, non sono risultate indipendentemente correlate allo sviluppo di aterosclerosi nella nostra coorte.

Tabella 9. Analisi di regressione logistica univariata e multivariata su fattori di rischio e caratteristiche immunologiche tra pazienti con e senza storia di malattia aterosclerotica conclamata (AsCVD).

Predittori	Univariata				Multivariata			
	OR	Intervallo di confidenza 95%		p	OR	Intervallo di confidenza 95%		P
		Inferiore	Superiore			Inferiore	Superiore	
Età	1.15	1.10	1.19	<0.001	1.13	1.08	1.18	<0.001
Ipertensione	7.88	3.91	15.8	<0.001	1.50	0.61	3.69	0.377
Dislipidemia	11.7	5.50	24.8	<0.001	4.84	1.98	11.8	<0.001
Diabete	3.14	1.25	7.86	0.015	1.55	0.45	5.29	0.485
Bronchiectasie	2.08	1.08	4.01	0.029	1.94	0.84	4.45	0.118
Ig EV	2.31	1.21	4.41	0.011	1.88	0.80	4.43	0.146

8.5 Mortalità ed eventi cardiovascolari

Durante i 5 anni di follow-up dei 411 pazienti, sono stati registrati 27 decessi (6.6%). L'età media dei pazienti deceduti è stata di 59±15.5 anni.

Le principali cause di morte sono state le infezioni e le neoplasie, entrambe riscontrate in 8 pazienti (29.6%). I pazienti deceduti per cause cardiovascolari sono stati 3 (11.1%). Nel dettaglio, un paziente è deceduto in seguito ad un ictus, uno per arresto cardiaco improvviso all'età di 84 anni e uno per arresto cardiaco secondario a sindrome coronarica acuta nel contesto di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Altre cause di decesso sono state l'epatopatia correlata all'IDCV in 4 pazienti (14.8%) e la malattia polmonare terminale in 2 pazienti (7.4%).

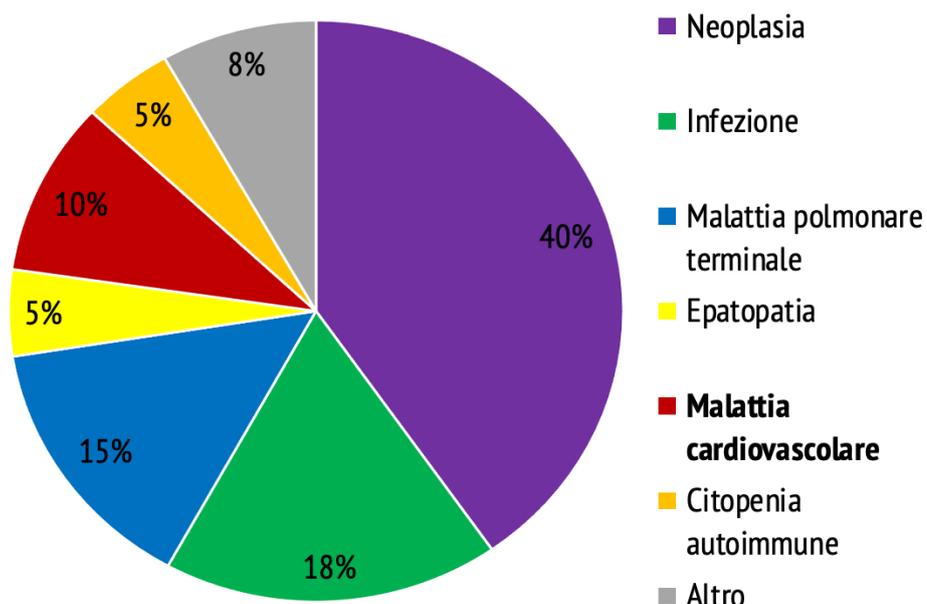
Infine, il 4,4% dei pazienti ha presentato almeno un evento cardiovascolare acuto nel corso della propria vita, equamente suddiviso tra sindrome coronarica acuta in 9 pazienti e ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) in 9 pazienti. (**Tabella 10.**)

Tabella 10. Eventi cardiovascolari nel follow-up di 15 anni.

Eventi CV, [n] (%)	18 (4.4)
Sindrome coronarica acuta [n] (%)	9 (2.2)
Ictus o TIA [n] (%)	9 (2.2)

L'analisi retrospettiva sull'età al decesso e la causa di morte dei pazienti affetti da IDCV seguiti presso i Centri di Roma e Treviso e deceduti prima dell'avvio del nostro studio ha permesso di registrare la causa di morte di ulteriori 35 pazienti.

Analizzando, quindi, nel complesso tutti i decessi, sia quelli avvenuti nel corso dello studio che quelli precedenti, sono stati considerati 62 decessi totali, con un'età media di 61 ± 15.5 anni. La principale causa di morte è risultata essere la presenza di neoplasie (40,3%), seguita dalle infezioni nel 17,7% dei pazienti e dalla malattia polmonare terminale in 8 pazienti (12,9%). L'epatopatia è stata la causa di morte in 4 soggetti (6,4%) e le citopenie autoimmuni in 3 (4,8%). La malattia cardiovascolare è risultata essere la causa del decesso in 6 pazienti (9,7%), risultando la quarta causa di morte, analogamente a quanto riscontrato nei pazienti deceduti durante lo studio. Nei rimanenti 5 pazienti la causa di morte era diversa da quelle precedentemente riportate o non chiaramente conosciuta e definita come "altra" (Figura 12.).

**Figura 12.** Cause di morte nei 62 pazienti deceduti tra il 2008 e il 2023.

9. Analisi del rimodellamento vascolare

9.1 Caratteristiche generali della popolazione

Lo studio sul rimodellamento vascolare dei pazienti affetti da ICDV è stato condotto presso il Centro Malattie Rare Immunologiche di Treviso. Sono stati reclutati 90 pazienti, con un'età media di 53.6 ± 13.7 anni, prevalentemente di sesso femminile (62.2%).

Le principali caratteristiche cardiovascolari della popolazione esaminata sono riassunte nella **Tabella 11**. La prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare è risultata sovrapponibile a quella della popolazione oggetto della nostra analisi epidemiologica multicentrica, con più del 25% dei pazienti ipertesi e dislipidemic e il 40% dei pazienti con $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Invece, la prevalenza di soggetti diabetici nel campione di pazienti sottoposti a valutazione strumentale è risultata significativamente superiore rispetto a quanto registrato nello studio multicentrico, attestandosi al 14%.

Tabella 11. Caratteristiche generali e cardiovascolari della popolazione (n=90)

Variabili	Valori
Età , media [anni] (SD)	53.6 (13.7)
Sesso femminile [n] (%)	56 (62.2)
Ipertensione Arteriosa [n] (%)	26 (28.9)
PAS, media [mmHg] (SD)	132.0 (15.5)
PAD, media [mmHg] (SD)	79.8 (11.7)
BMI $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ [n] (%)	40.0 (44.4)
BMI, media [Kg/m^2] (SD)	25.0 (5.0)
Dislipidemia , [n] (%)	29 (32.2)
c-LDL, media [mg/dl] (SD)	118 (38.6)
Diabete Mellito , [n] (%)	13 (14.4)
HbA1c, media [mmol/mol] (SD)	38.5 (8.4)
Fumo , attivo o passato [n] (%)	38 (42.2)
Insufficienza Renale Cronica , [n] (%)	4 (4.4)
eGFR, media [ml/min/1.73 m ²] (SD)	93.6 (18.1)

Dal punto di vista della caratterizzazione immunologica (**Tabella 12.**) è stata osservata una distribuzione pressoché simmetrica tra i pazienti con fenotipo clinico “infection only” (Fenotipo I sec. Chapel et al.) e quelli con fenotipo complicato, inteso come presenza di complicanze non infettive di malattia (Fenotipi II, III e IV sec. Chapel et al), con una lieve prevalenza per quest'ultimo (52.2 %). La quasi totalità dei pazienti reclutati (91.1 %) era in terapia sostitutiva con

immunoglobuline, prevalentemente per via sottocutanea. Entrambi questi dati non si discostano da quanto riscontrato nella valutazione epidemiologica multicentrica. La complicità di natura autoimmune maggiormente rappresentata è risultata essere la citopenia (25.5 %), seguita dall'enteropatia (20.2 %) e dalla GLILD (18.9 %). Sul versante polmonare, la complicità più comune è stata la presenza di bronchiectasie, riscontrate in circa il 30% del nostro campione.

Tabella 12. Caratteristiche immunologiche.

Variabili	Valori (n=90)
Fenotipo, "Infection Only" [n] (%)	43 (47.8)
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	82 (91.1)
Ig s.c. [n] (%)	83 (92.2)
Citopenia Autoimmune [n] (%)	23 (25.6)
Enteropatia Autoimmune [n] (%)	18 (20.2)
Autoimmunità Sistemica [n] (%)	6 (6.7)
GLILD [n] (%)	17 (18.9)
Complicanze Polmonari	
Bronchiectasie [n] (%)	30 (33.3)
BPCO [n] (%)	7 (7.8)

Dal punto di vista bioumorale, come atteso, sono stati rilevati valori marcatamente ridotti di IgG (343mg/dl±171) e IgA (79mg/dl±167) alla diagnosi, con valori di IgM molto variabili (27mg/dl±30). La percentuale media di linfociti B risultava essere nei limiti di norma nella maggior parte dei pazienti (11.8±8.3). Circa un terzo della popolazione oggetto di studio presentava, invece, una marcata riduzione dei linfociti B switched memory, secondo il cut-off del 2% considerato nella classificazione EUROclass (Wehr et al., 2008). Infine, in circa l'11% dei casi è stato rilevato un aumento dei linfociti B activated (CD21^{low}) periferici. Si riportano i risultati nella **Tabella 13**.

Tabella 13. Dati bioumorali.

Variabili	Valori (n=90)
IgG alla diagnosi, media [mg/dl] (DS)	343 (171)
IgA alla diagnosi, media [mg/dl] (DS)	79 (167)
IgM alla diagnosi, media [mg/dl] (DS)	27 (30)
PCR, media [mg/dl] (DS)	0.4 (0.63)
% Linfociti B, media (DS)	11.8 (8.3)
% linfociti smB, media (DS)	5 (4.9)
% linfociti CD21lowB, media (DS)	6.7 (7.1)
SmB -, [n] (%)	29 (32)
CD21low HIGH, [n] (%)	10 (11)

9.2 Analisi della Pulse Wave-Velocity (PVW)

La **Tabella 14.** mostra i risultati relativi all'analisi della PVW, stratificata per presenza o assenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare. È emersa una differenza statisticamente significativa al confronto delle medie solo nei sottogruppi di pazienti sovrappeso ($p=0.024$) ed ipertesi ($p=0.010$) (**Figura 13.**). In entrambi i casi la presenza del fattore di rischio si è associata a valori mediamente superiori di Pulse-Wave Velocity.

Tabella 14. PVW e fattori di rischio cardiovascolare.

ANALISI DELLA PWV		Media (SD) m/s	p-value*
Sesso	Maschio	5.80 (1.06)	0.264
	Femmina	6.11 (1.39)	
BMI \geq 25	Si	6.27 (1.35)	0.024
	No	5.66 (1.09)	
Ipertensione	Si	6.52 (1.66)	0.010
	No	5.76 (0.99)	
Diabete mellito 2	Si	6.37 (1.60)	0.289
	No	5.94 (1.22)	
Dislipidemia	Si	6.27 (1.40)	0.145
	No	5.85 (1.19)	
Fumo	Si	6.17 (1.31)	0.239
	No	5.85 (1.23)	

*test t- di Student per variabili distribuite normalmente

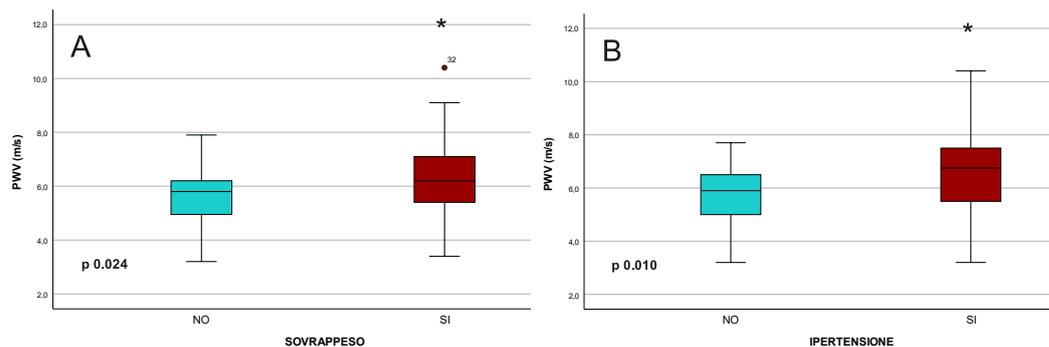


Figura 13. Confronto tra valori di PWV nei pazienti sovrappeso (A) ed ipertesi (B).

La **Tabella 15.** mostra i risultati relativi dell'analisi della PWV, stratificata per presenza o assenza delle alterazioni immunologiche esaminate o sulla base del fenotipo clinico di malattia. Non sono emerse differenze statisticamente significative per nessuna variabile.

Tabella 15. Analisi della PWV e caratteristiche immunologiche.

ANALISI DELLA PWV		Media (SD) m/s	p-value*
Fenotipo Chapel	Infection Only	6.18 (1.35)	0.190
	Complicato	5.82 (1.19)	
Citopenia autoimmune	Si	5.86 (1.11)	0.577
	No	6.04 (1.33)	
Enteropatia autoimmune	Si	6.29 (1.33)	0.240
	No	5.90 (1.25)	
Autoimmunità sistemica	Si	6.16 (1.23)	0.733
	No	5.96 (1.27)	
GLILD	Si	5.76 (0.86)	0.417
	No	6.05 (1.35)	
Bronchiectasie	Si	6.03 (1.25)	0.850
	No	5.97 (1.29)	
BPCO	Si	6.57 (1.11)	0.209
	No	5.94 (1.28)	
Terapia con Ig	Si	5.99 (1.30)	0.914
	No	6.04 (0.95)	
Sm_Neg	Si	6.01 (1.39)	0.921
	No	5.98 (1.22)	
CD21low_HIGH	Si	6.11 (0.99)	0.755
	No	5.98 (1.31)	

*test t- di Student per variabili distribuite normalmente

L'analisi in regressione lineare univariata ha evidenziato la presenza di una correlazione significativa con i valori di PWV per i predittori età, condizione di sovrappeso ed ipertensione arteriosa (**Tabella 16.**). All'analisi di regressione lineare multivariata, tuttavia, solo l'età si è confermata come predittore indipendente nella determinazione dei valori di PWV. Tale correlazione è stata confermata anche mediante il calcolo dell'indice di correlazione di Pearson, come riportato in **Figura 14.**, che ha evidenziato l'esistenza di una correlazione positiva di grado moderato.

Tabella 16. Analisi di regressione lineare univariata e multivariata per la variabile PWV.

Predittori	Univariata				Multivariata			
	Stima	Intervallo di confidenza 95%		p	Stima	Intervallo di confidenza 95%		p
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
Sesso Maschile	-0.31	-0.87	0.24	0.264	-0.22	-0.761	0.33	0.430
Età	0.04	0.02	0.05	< 0.01	0.03	0.00	0.05	0.026
BMI > 25	0.61	0.08	1.14	0.024	0.28	-0.28	0.83	0.326
Ipertensione	0.76	0.19	1.33	0.010	0.25	-0.47	0.98	0.493
Diabete	0.44	-0.38	1.25	0.289	-0.12	-1.00	0.75	0.781
Dislipidemia	0.42	-0.15	0.99	0.145	0.04	-0.54	0.62	0.896
Fumo	0.33	-0.22	0.87	0.239	0.20	-0.35	0.74	0.477

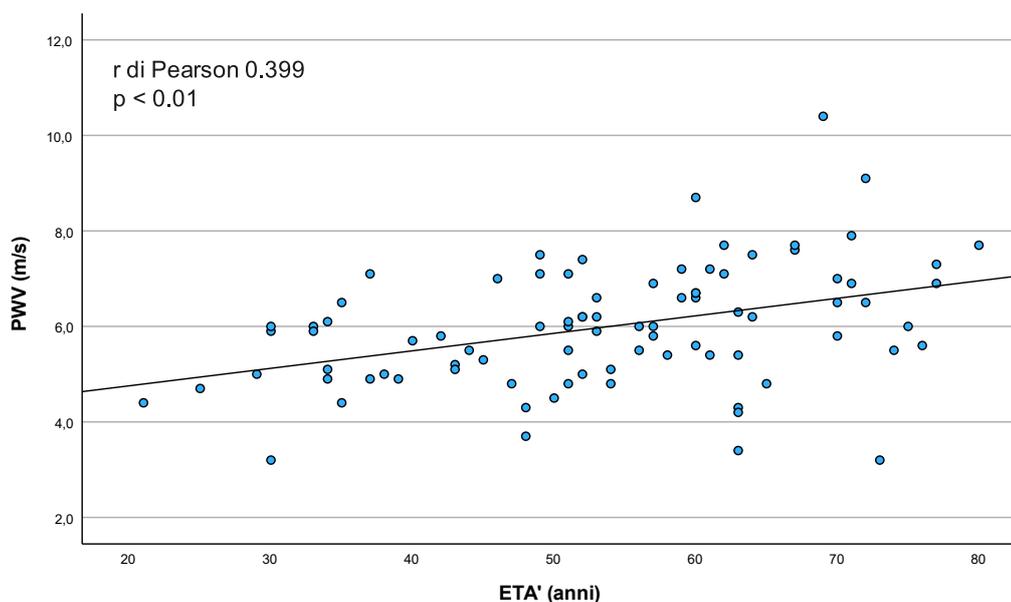


Figura 14. Indice di correlazione tra PWV ed età.

9.3 Analisi dello spessore Medio-Intimale in Carotide Comune

Nella **Tabella 17.** l'analisi della variabile IMT, stratificata per presenza o assenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare, ha evidenziato una differenza statisticamente significativa solo nel sottogruppo dei pazienti sovrappeso ($p=0.024$), dove il valore mediano dello spessore medio-intimale in carotide

comune è risultato maggiore (**Figura 15.**). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative per gli altri classici fattori di rischio cardiovascolare.

Tabella 17. IMT e fattori di rischio cardiovascolare.

ANALISI DELL'IMT IN CAROTIDE COMUNE		Mediana (IQR) mm	p-value*
Sesso	Maschio	0.65 (0.20)	0.413
	Femmina	0.60 (0.30)	
BMI \geq 25	Si	0.70 (0.20)	0.024
	No	0.60 (0.20)	
Ipertensione	Si	0.65 (0.30)	0.101
	No	0.60 (0.30)	
Diabete	Si	0.60 (0.20)	0.723
	No	0.60 (0.30)	
Dislipidemia	Si	0.60 (0.30)	0.752
	No	0.60 (0.30)	
Fumo	Si	0.60 (0.27)	0.736
	No	0.60 (0.30)	

* U- test di Mann-Whitney (non parametrico) per variabili non distribuite normalmente

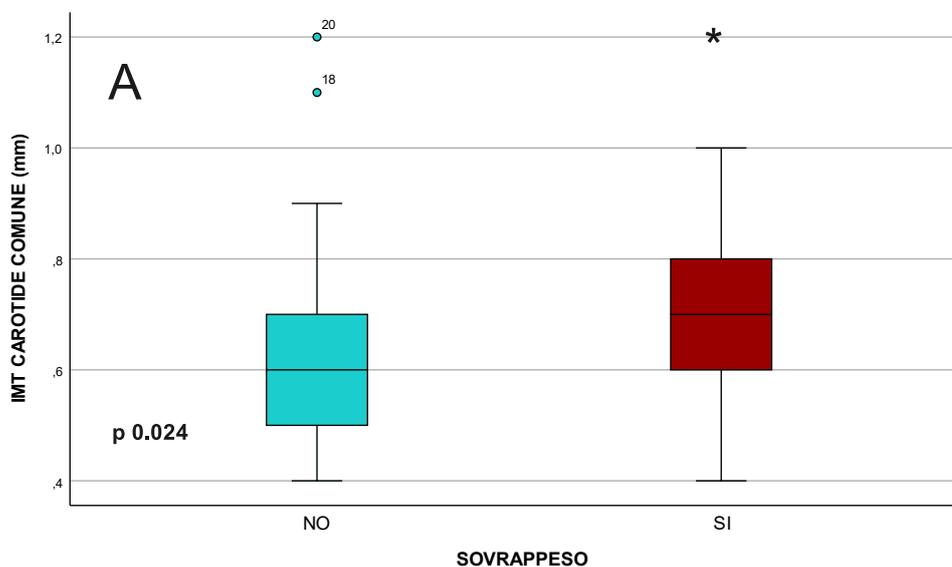


Figura 15. IMT medio nei pazienti sovrappeso (A).

Come illustrato nella Tabella 18, l'analisi della variabile IMT, stratificata per presenza o assenza delle alterazioni immunologiche esaminate o in base al fenotipo clinico della malattia, non ha evidenziato differenze statisticamente significative.

Tabella 18. Analisi dell'IMT e caratteristiche immunologiche.

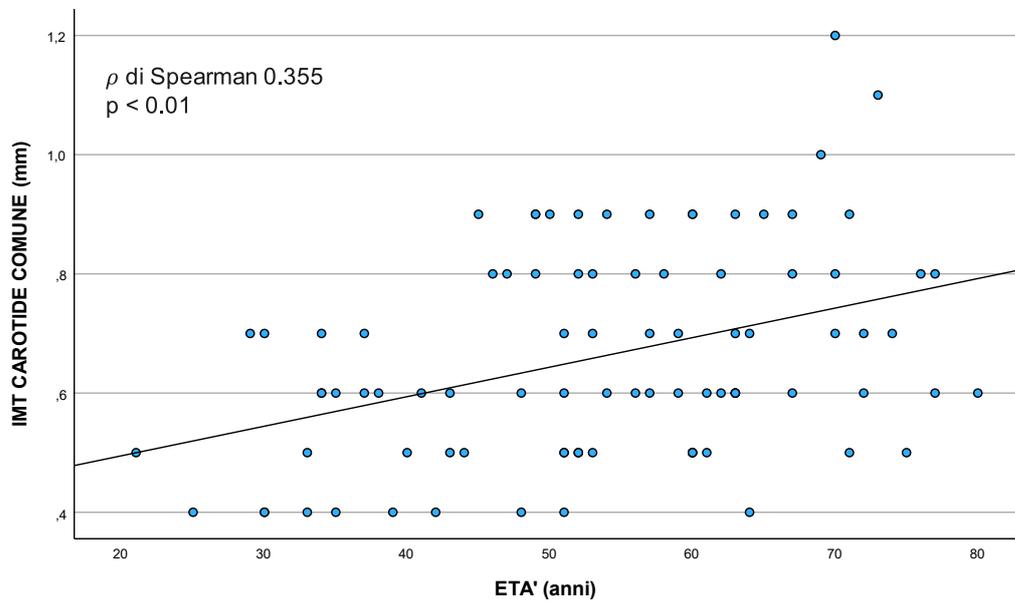
ANALISI DELL'IMT IN CAROTIDE COMUNE		Mediana (IQR) mm	p-value*
FENOTIPO CHAPEL	Infection Only	0.60 (0.20)	0.796
	Complicato	0.70 (0.30)	
Citopenia autoimmune	Si	0.60 (0.25)	0.358
	No	0.60 (0.30)	
Enteropatia autoimmune	Si	0.70 (0.35)	0.752
	No	0.60 (0.30)	
Autoimmunità sistemica	Si	0.70 (0.35)	0.762
	No	0.60 (0.30)	
GLILD	Si	0.70 (0.30)	0.941
	No	0.60 (0.30)	
Bronchiectasie	Si	0.70 (0.20)	0.125
	No	0.60 (0.30)	
BPCO	Si	0.60 (0.15)	0.847
	No	0.60 (0.30)	
Terapia con Ig	Si	0.60 (0.30)	0.896
	No	0.65 (0.15)	
Sm_Neg	Si	0.60 (0.30)	0.487
	No	0.60 (0.30)	
CD21low_HIGH	Si	0.55 (0.27)	0.625
	No	0.60 (0.30)	

* U- test di Mann-Whitney (non parametrico) per variabili non distribuite normalmente

L'analisi di regressione lineare univariata per la variabile IMT ha evidenziato una correlazione significativa con i predittori età ed ipertensione arteriosa (**Tabella19**). All'analisi di regressione lineare multivariata, tuttavia, solo l'età si è confermata come predittore indipendente nei confronti della variabile IMT. Tale correlazione è stata ulteriormente confermata mediante il calcolo dell'indice di correlazione di Spearman, come riportato in **Figura 16.**, che ha evidenziato l'esistenza di una correlazione positiva di grado moderato.

Tabella 19. Analisi di regressione lineare univariata e multivariata per la variabile IMT.

Predittori	Univariata				Multivariata			
	Stima	Intervallo di confidenza 95%		p	Stima	Intervallo di confidenza 95%		p
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
Sesso Maschile	0.02	-0.06	0.10	0.627	0.04	-0.04	0.11	0.306
Età	0.01	0.00	0.01	< 0.001	0.01	0.00	0.01	0.001
BMI > 25	0.07	0.00	0.15	0.059	0.03	-0.04	0.11	0.383
Ipertensione	0.07	0.01	0.17	0.036	0.02	-0.08	0.12	0.694
Diabete	0.03	-0.09	0.14	0.654	0.02	-0.13	0.09	0.753
Dislipidemia	-0.02	-0.10	0.07	0.712	-0.06	-0.14	0.02	0.112
Fumo	0.01	-0.06	0.09	0.763	-0.02	-0.09	0.06	0.639

**Figura 16.** Indice di correlazione tra IMT ed età.

DISCUSSIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nella popolazione generale, sia in Europa che più nello specifico in Italia (Istituto Superiore di Sanità, s.d.; Timmis et al., 2022). Tuttavia, nei pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile, i dati presenti in letteratura sono risultati sempre concordi nell'evidenziare uno scarso impatto di queste patologie sulla mortalità, che appare invece dominata dalle neoplasie e dalle manifestazioni polmonari, sia infettive che non infettive (Quinti I et al., 2018; Resnick et al., 2012). Tale riscontro è stato confermato nel nostro studio osservazionale multicentrico, dove, dei 27 pazienti deceduti durante i 5 anni di osservazione, solamente 3 sono morti per cause cardiovascolari. Più precisamente, un paziente è deceduto per ictus, uno per arresto cardiaco improvviso all'età di 84 anni e uno per arresto cardiaco secondario a sindrome coronarica acuta nel contesto di una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Per confermare tale dato è stata allargata l'analisi sulle cause di morte anche ai pazienti deceduti nei 10 anni precedenti al periodo di osservazione iniziale. Su un totale di 62 pazienti deceduti, con età media al decesso 61 ± 15.5 anni, dal 2008 al 2023, la percentuale di mortalità per cause cardiovascolari è risultata del 9,7%; tale riscontro ha identificato le patologie cardiovascolari come la quarta causa di morte nella nostra popolazione. Confrontando tale dato con i dati ISTAT sulle cause di morte nella popolazione italiana, si nota come le patologie cardiovascolari risultano essere la prima causa di morte, responsabili di circa il 36,5% dei decessi nel periodo 2015-2019.

All'interno della nostra indagine multicentrica siamo andati ad indagare, inoltre, la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare, con lo scopo di valutare l'eventuale presenza di sostanziali differenze rispetto alla popolazione generale italiana. Nei 411 pazienti reclutati, la prevalenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito e condizione di sovrappeso (intesa come $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) è risultata non difforme da quanto riportato dall'Istituto Superiore di Sanità riguardo alla popolazione italiana (Istituto Superiore di Sanità, s.d.) mentre è risultata meno rappresentata l'abitudine tabagica, sia attiva che progressa.

Le caratteristiche immunologiche della nostra popolazione sono risultate in linea con i dati presenti in letteratura riguardo alla IDCV, confermando, in particolare, valori marcatamente ridotti di IgG e IgA. Più presente, invece, è risultato essere il fenotipo "complicato" di malattia, caratterizzato dalla presenza di

manifestazioni non infettive di malattia, come citopenie autoimmuni, malattia granulomatosa o enteropatia. Tale dato è, a nostro parere, dovuto ad un bias di selezione legato alla sede di arruolamento dei pazienti, ossia Centri di riferimento di 3° livello presso cui accedono generalmente pazienti con manifestazioni di malattia più severe e di più difficile gestione clinica.

La presenza di malattia aterosclerotica conclamata è stata identificata nel 10% dei pazienti (42), mentre circa il 4% dei pazienti aveva presentato nel corso della propria vita almeno un evento cardiovascolare acuto, nello specifico: 9 sindromi coronariche acute e 9 ictus o eventi ischemici transitori.

Nella nostra analisi epidemiologica multicentrica solamente la dislipidemia e l'età avanzata hanno mantenuto la loro indipendenza nel determinare lo sviluppo di malattia aterosclerotica. In particolare, sono stati identificati 77 pazienti dislipidemici tra i soggetti senza aterosclerosi (21%) e 32 tra coloro che presentavano malattia aterosclerotica (76%), una percentuale decisamente maggiore. L'età media dei pazienti nel gruppo senza malattia aterosclerotica è risultata essere di $49,5 \pm 14,8$ anni, mentre nel gruppo con malattia era di $71,2 \pm 8,6$ anni, notevolmente più elevata.

È ragionevole supporre che le alterazioni del profilo lipidico mantengano rilevanza nella determinazione del rischio cardiovascolare anche se considerate singolarmente, visto il ruolo fondamentale delle lipoproteine a bassa densità (LDL) nell'innescare e perpetuare il processo fisiopatologico che porta all'aterosclerosi. Nei pazienti anziani, d'altro canto, è noto come siano presenti più comorbidità nonché una sovraespressione di vie di segnalazione pro-infiammatorie che possono accelerare i processi di aterosclerosi e destabilizzazione della placca (Ciumărnean et al., 2022).

Nel sottogruppo sottoposto ad analisi del rimodellamento vascolare sono stati valutati parametri quali lo spessore medio-intimale (IMT), misurato tramite ecografia in carotide comune a circa 1 cm dal bulbo carotideo, e la velocità dell'onda di polso (PWV), misurata tramite lo strumento SphygmoCor® XCEL. Questi parametri sono riconosciuti come indicatori di danno d'organo subclinico, rilevabili prima dello sviluppo della patologia aterosclerotica conclamata.

Nel campione oggetto di studio, composto da 90 pazienti seguiti presso il Centro Malattie Rare di Treviso, è stata osservata un'incidenza di danno vascolare subclinico inferiore a quanto aspettato sulla base della prevalenza dei fattori di

rischio cardiovascolare. All'analisi di regressione multivariata solo l'avanzare dell'età si è confermato come fattore di rischio indipendentemente correlato allo sviluppo di danno d'organo subclinico, manifestato attraverso un aumento dei valori di PWV e di IMT, confermando quanto già osservato alla nostra analisi epidemiologica multicentrica. La disfunzione endoteliale, la perdita fisiologica di elastina e la disregolazione di vie di segnalazione pro-infiammatorie, come quella dell'IL-6, tipiche dell'età avanzata, sembrerebbero quindi svolgere un ruolo importante nella determinazione del danno d'organo subclinico anche nella nostra popolazione di pazienti affetti da IDCV, confermando quanto noto dalla letteratura in merito ai processi di invecchiamento vascolare (McEniery et al., 2006; Tyrrell & Goldstein, 2021; Wallace et al., 2007).

Infine, l'analisi della PWV e dell'IMT nel nostro campione non ha evidenziato differenze statisticamente significative in relazione alla presenza o assenza delle alterazioni immunologiche esaminate o dei vari fenotipi clinici di malattia. Questo sembra suggerire che, in questa coorte di pazienti, tali alterazioni immunologiche non influenzino significativamente i processi che portano allo sviluppo di danno d'organo subclinico.

Cercando di avanzare delle ipotesi su quanto osservato, potremmo asserire che la ridotta mortalità per malattie cardiovascolari evidenziata nella nostra popolazione di pazienti affetti da IDCV, così come l'apparente sviluppo rallentato di danno d'organo subclinico osservato, potrebbero essere riconducibili ad alcune alterazioni immunologiche tipiche della malattia.

Tali alterazioni riguardano diverse componenti del sistema immunitario, in particolare la maturazione dei linfociti B nelle fasi terminali. Nello specifico, il sottotipo che più spesso si trova ridotto in quantità è quello presentante fenotipo "switched memory", che è coinvolto nella sintesi degli anticorpi specifici, il cui deficit è una caratteristica di questi pazienti (Bonilla & Geha, 2009). Le immunoglobuline specifiche, come IgA, IgG e IgE, sono state identificate come possibili fattori pro-aterogeni in molteplici studi in letteratura (Iseme et al., 2017; Saad et al., 2006; K. Y. Wang et al., 2011) e una diminuzione dei loro livelli potrebbe quindi comportare un ridotto stimolo allo sviluppo di aterosclerosi. Al contrario la produzione di IgM, le quali potrebbero svolgere un ruolo protettivo nei confronti della malattia aterosclerotica (Cesena et al., 2012; Zou et al., 2020), non sempre è ridotta in questi pazienti.

Il blocco della maturazione dei linfociti B, nel complesso, sembrerebbe quindi comportare un rallentamento del processo aterosclerotico. A tal proposito, in uno studio del 2010 Kyaw et al. hanno dimostrato come, in modelli murini knockout (KO) per l'apolipoproteina E noti per sviluppare aterosclerosi in pochi mesi, la somministrazione di terapia depletiva delle cellule B con anticorpi monoclonali anti CD20 rallenti lo sviluppo di malattia aterosclerotica (Kyaw et al., 2010). Nel complesso queste osservazioni sembrano confermare un possibile ruolo significativo dei linfociti B nello sviluppo della placca aterosclerotica.

Nei pazienti affetti da IDCV si osserva uno stato infiammatorio sistemico dovuto alle frequenti manifestazioni infettive, alle manifestazioni autoimmuni e all'eventuale presenza di bronchiectasie, elementi che in letteratura sono stati correlati positivamente con un incremento del rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità (Lee et al., 2022; Navaratnam et al., 2017). È ampiamente documentato nella letteratura scientifica come la presenza di una condizione infiammatoria cronica favorisca l'insorgenza di aterosclerosi, con un ruolo significativo sia dell'immunità innata che di quella adattativa (Binder et al., 2002; Libby et al., 2016). Nei pazienti affetti da malattia aterosclerotica, infatti, si osservano frequentemente elevati livelli di citochine pro-infiammatorie, tra cui TNF- α , IL-1 e IL-6, indicativi di un quadro infiammatorio sistemico. Tali alterazioni sono rilevabili anche in patologie autoimmuni come il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), l'Artrite Reumatoide (AR) e l'Artrite Psoriasica (Puato et al., 2014; Puz et al., 2013). In queste condizioni, caratterizzate da infiammazione non associata a immunodeficienza, si nota un'accelerazione importante dei fenomeni di aterosclerosi e contestualmente un aumento del rischio cardiovascolare. Alla luce di quanto affermato ci si potrebbe aspettare, diversamente da quanto da noi evidenziato, un aumentato rischio cardiovascolare dovuto ad un più rapido sviluppo di aterosclerosi. In linea con questa ipotesi troviamo un recente studio di Mattila et al., i quali, in un'analisi su una popolazione finlandese di 83 pazienti, hanno evidenziato come l'Immunodeficienza Comune Variabile rappresenti un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, associandosi a un maggiore rischio di malattia coronarica e arteriopatia periferica (Mattila et al., 2023).

I risultati del nostro studio su una popolazione italiana più ampia, e la gran parte della restante letteratura riguardo all'IDCV, non sembrano però confermare tale isolato riscontro.

È importante notare, inoltre, come i pazienti della nostra popolazione siano nella maggior parte dei casi sottoposti a terapia sostitutiva cronica con immunoglobuline; tale terapia, fondamentale nel prevenire lo sviluppo di infezioni e delle loro complicanze nei pazienti affetti da IDCV, potrebbe contribuire a modulare il burden pro-infiammatorio sistemico, con un conseguente ridotto stimolo dei processi aterosclerotici e una diminuzione del rischio correlato di eventi cardiovascolari (Ucar et al., 2015). La terapia con immunoglobuline per via endovenosa, inoltre, sembra avere un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di aterosclerosi mediante azione diretta sulla disfunzione endoteliale, come evidenziato da Napoli et al. (Napoli et al., 2020).

Possiamo affermare, infine, come sia attualmente ben nota la centralità del sistema immunitario nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi, con un possibile ruolo non trascurabile dei linfociti B e delle immunoglobuline da essi prodotte. Al contempo, è ugualmente confermato dalla letteratura scientifica che le patologie sistemiche caratterizzate da infiammazione cronica si associano ad un'accelerazione dei processi di aterosclerosi, cosa che ci si potrebbe aspettare anche nei pazienti affetti da IDCV. Al contrario, il nostro studio, così come la maggior parte della letteratura scientifica ad oggi presente in materia, sembra dimostrare un ridotto impatto delle patologie cardiovascolari sulla mortalità di questi pazienti. Inoltre, i dati da noi ottenuti sembrano evidenziare anche un ridotto sviluppo di danno d'organo subclinico, pur in presenza dei principali fattori di rischio cardiovascolari, lasciando intendere un possibile ruolo della disfunzione immunitaria caratteristica di questi pazienti nel rallentare lo sviluppo di aterosclerosi.

CONCLUSIONI

I dati epidemiologici sulla nostra coorte multicentrica di pazienti affetti da IDCV dimostrano una prevalenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare paragonabile a quella della popolazione generale; nonostante ciò le malattie cardiovascolari risultano essere la quarta causa di morte più frequente.

La presenza di malattia aterosclerotica conclamata risulta, come noto, correlata alla presenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare, tuttavia, solo la presenza di dislipidemia e l'età avanzata sono risultate associate in maniera indipendente allo sviluppo di danno d'organo su base aterosclerotica. A tal proposito non sono invece emerse differenze significative all'analisi delle varie caratteristiche immunologiche, anamnestiche e biomorali, inclusi i valori delle diverse sottopopolazioni B cellulari.

L'analisi sul rimodellamento vascolare della nostra sottopopolazione di 90 pazienti affetti da IDCV ha evidenziato un impatto dei comuni fattori di rischio cardiovascolare minore rispetto a quanto previsto sulla base dei dati presenti in letteratura e riferiti alla popolazione generale. Inoltre, nessuna caratteristica immunologica tra quelle prese in esame sembra influire in modo significativo sui parametri di rimodellamento vascolare studiati. L'avanzare dell'età, come previsto, si conferma come determinante indipendentemente e positivamente correlato sia con l'incremento dei valori di PWV che con l'incremento dello IMT in carotide comune.

Questi dati nel loro insieme sembrano confermare l'assenza di un'accelerazione nei processi di irrigidimento arterioso e aterosclerosi nei pazienti affetti da IDCV, in controtendenza con quanto già evidenziato in letteratura in altre patologie caratterizzate da un quadro infiammatorio sistemico, ma non associate ad immunodeficienza.

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. In *Expert Review of Clinical Immunology* (Vol. 9, Numero 6, pagg. 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>
- Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., Manfreda, J., Kanner, R. E., & Connett, J. E. (2005). The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: A randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine*, *142*(4). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005>
- Arandi, N., Mirshafiey, A., Abolhassani, H., Jeddi-Tehrani, M., Edalat, R., Sadeghi, B., Shaghaghi, M., & Aghamohammadi, A. (2013). Frequency and Expression of Inhibitory Markers of CD4+CD25+FOXP3+ Regulatory T Cells in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Scandinavian Journal of Immunology*, *77*(5), 405–412. <https://doi.org/10.1111/sji.12040>
- Ardeniz, Ö., & Cunningham-Rundles, C. (2009). Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology*, *133*(2), 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.001>
- 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 CD21lo B lymphocytes. *Journal of Clinical Immunology*, *30*(2), 292–300. <https://doi.org/10.1007/s10875-009-9351-3>
- Aukrust, P., Müller, F., & Frøland, S. S. (1994). Enhanced generation of reactive oxygen species in monocytes from patients with common variable immunodeficiency. *Clinical and Experimental Immunology*, *97*(2), 232–238.
- Baldovino, S., Montin, D., Martino, S., Sciascia, S., Menegatti, E., & Roccatello, D. (2013). Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 12, Numero 8, pagg. 796–801). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.11.003>
- Baron R., & Bartlett J. (2012). Bronchiectasie e accesso polmonare. In Longo D, Fauci A, Kasper D, Jameson L, Hauser S, & Loscalzo J (A c. Di), *Harrison: Principi Di Medicina Interna Vol.2* (18th ed., pagg. 2121–2123). Casa Editrice Ambrosiana.
- Bayry, J., Hermine, O., Webster, D. A., Lévy, Y., & Kaveri, S. V. (2005). Common variable immunodeficiency: The immune system in chaos. In *Trends in*

Molecular Medicine (Vol. 11, Numero 8, pagg. 370–376).

<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.06.005>

Bayry, J., Lacroix-Desmazes, S., Kazatchkine, M. D., Galicier, L., Lepelletier, Y., Webster, D., Lévy, Y., Eibl, M. M., Oksenhendler, E., Hermine, O., & Kaveri, S. V. (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. In *Respiratory Medicine* (Vol. 132, pagg. 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. In *Nature Medicine* (Vol. 8, Numero 11, pagg. 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>

Bonagura, V. R. (2013). Illustrative cases on individualizing immunoglobulin therapy in primary immunodeficiency disease. In *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* (Vol. 111, Numero 6 SUPPL.).
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.09.014>

Bonilla, F. A., Barlan, I., Chapel, H., Costa-Carvalho, B. T., Cunningham-Rundles, C., de la Morena, M. T., Espinosa-Rosales, F. J., Hammarström, L., Nonoyama, S., Quinti, I., Routes, J. M., Tang, M. L. K., & Warnatz, K. (2016). International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (Vol. 4, Numero 1, pagg. 38–59).
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>

- Bonilla, F. A., & Geha, R. S. (2009). Common Variable Immunodeficiency. *Pediatr Res*, *65*(5 part 2), 13R-19R. <https://doi.org/https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819dbf88>
- Bonilla, F. A., Khan, D. A., Ballas, Z. K., Chinen, J., Frank, M. M., Hsu, J. T., Keller, M., Kobrynski, L. J., Komarow, H. D., Mazer, B., Nelson, R. P., Orange, J. S., Routes, J. M., Shearer, W. T., Sorensen, R. U., Verbsky, J. W., Bernstein, D. I., Blessing-Moore, J., Lang, D., ... Wallace, D. (2014). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *136*(5), 1186–1205. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
- Broides, A., & Conley, M. E. (2004). The role of inducible co-stimulator (ICOS) in immunodeficiency. In *Clinical Immunology* (Vol. 113, Numero 3, pagg. 221–223). <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.07.008>
- 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. In *Atherosclerosis* (Vol. 286, pagg. 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^{-/-} mice. *Atherosclerosis*, *220*(1), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.002>
- 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., Standish, R., Lear, S., Harbord, M., Eren, E., Raeiszadeh, M., Workman, S., & Webster, D. (2007). Anti-tumour necrosis factor- α 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. In *European Respiratory Review* (Vol. 27, Numero 149). <https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2018>
- Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Negrean, V., Orășan, O. H., Vesa, S. C., Sălăgean, O., Iluț, S., & Vlaicu, S. I. (2022). Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Numero 1). <https://doi.org/10.3390/ijerph19010207>
- 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>
- Critchley, J. A., & Capewell, S. (2003). Mortality Risk Reduction Associated with Smoking Cessation in Patients with Coronary Heart Disease: A Systematic Review. In *JAMA* (Vol. 290, Numero 1, pagg. 86–97). <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
- Cunningham-Rundles, C., & Bodian, C. (1999). Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical Immunology*, *92*(1), 34–48. <https://doi.org/10.1006/clim.1999.4725>
- 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. (2007). Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): A clinicopathologic study and review. In *American Journal of Surgical Pathology* (Vol. 31, Numero 12, pagg. 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. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Numero 22, pag. 8533). <https://doi.org/10.3390/ijms21228533>
- De Petris, G., Dhungel, B. M., Chen, L., & Chang, Y. H. H. (2014). Gastric adenocarcinoma in common variable immunodeficiency: Features of cancer and associated gastritis may be characteristic of the condition. *International Journal of Surgical Pathology*, 22(7), 600–606.
<https://doi.org/10.1177/1066896914532540>
- Deane, S., Selmi, C., Naguwa, S. M., Teuber, S. S., & Gershwin, M. E. (2009). Common variable immunodeficiency: Etiological and treatment issues. In *International Archives of Allergy and Immunology* (Vol. 150, Numero 4, pagg. 311–324). <https://doi.org/10.1159/000226232>
- 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., Oksenhendler, E., Fieschi, C., Malphettes, M., Galicier, L., Boutboul, D., Fermanand, J. P., Viallard, J. F., ... Gérard, L. (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. In *Lipids in Health and Disease* (Vol. 16, Numero 1, pag. 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. In *Current Obesity Reports* (Vol. 9, Numero 4, pagg. 571–581). <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00403-z>
- ESID. (2019). *Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of IEI / ESID Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID*. <https://doi.org/https://esid.org>
- Fahed, G., Aoun, L., Zerdan, M. B., Allam, S., Zerdan, M. B., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Numero 2, pag. 786). <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- Gangemi, S., Allegra, A., & Musolino, C. (2015). Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. In *Leukemia Research* (Vol. 39, Numero 4, pagg. 389–396). <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.02.002>
- Ganjalkhani-Hakemi, M., Yazdani, R., Sherkat, R., Homayouni, V., Masjedi, M., & Hosseini, M. (2014). Evaluation of the T helper 17 cell specific genes and the innate lymphoid cells counts in the peripheral blood of patients with the common variable immunodeficiency. *Journal of Research in Medical Sciences, 19*(SPEC. ISSUE).
- 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. In *Clinical and Experimental Immunology* (Vol. 210, Numero 3, pagg. 217–229). <https://doi.org/10.1093/cei/uxac103>
- Gomes Ochtrop, M. L., 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>
- Gong, Q., Zhang, P., Wang, J., Ma, J., An, Y., Chen, Y., Zhang, B., Feng, X., Li, H., Chen, X., Cheng, Y. J., Gregg, E. W., Hu, Y., Bennett, P. H., Li, G., Qian, X., Zhang, L., Hui, Y., He, S., ... Roglic, G. (2019). Morbidity and mortality

- after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(6), 452–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2)
- Grillo, A., Salvi, L., Coruzzi, P., Salvi, P., & Parati, G. (2019). Sodium intake and hypertension. *Nutrients*, 11(9), 1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>
- Grobbée, 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>
- Gutierrez, M. J., Sullivan, K. E., Fuleihan, R., & Bingham, C. O. (2018). Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(2), 318–326. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.013>
- 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. In *Nature Immunology* (Vol. 12, Numero 3, pagg. 204–212). <https://doi.org/10.1038/ni.2001>
- Hariharan, R., Odjidja, E. N., Scott, D., Shivappa, N., Hébert, J. R., Hodge, A., & de Courten, B. (2022). The dietary inflammatory index, obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular risk factors and diseases. In *Obesity Reviews* (Vol. 23, Numero 1). <https://doi.org/10.1111/obr.13349>
- Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. In *DMM Disease Models and Mechanisms* (Vol. 2, Numeri 5–6, pagg. 231–237). <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>
- 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. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (Vol. 5, Numero 4, pagg. 938–945). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.021>
- I. Quinti. (2011). *Quaderni sulle Immunodeficienze Primitive n. 11: Immunodeficienza Comune Variabile* (A. Plebani, A c. Di). Color Art.

- 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. In *Cardiovascular Research* (Vol. 113, Numero 10, pagg. 1102–1112). <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx112>
- Istituto Superiore di Sanità. (s.d.). *Rischio cardiovascolare: Dati sorveglianza PASSI*. Recuperato 19 giugno 2024, da <https://www.epicentro.iss.it/>
- Ivanov, S., Merlin, J., Lee, M. K. S., Murphy, A. J., & Guinamard, R. R. (2018). Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells. In *Atherosclerosis* (Vol. 271, pagg. 102–110). <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.018>
- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandembroek, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Numero 6, pag. 3346). <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- Jevremovic, D., Torbenson, M., Murray, J. A., Burgart, L. J., & Abraham, S. C. (2006). Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. *American Journal of Surgical Pathology*, 30(11), 1412–1419. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213337.25111.37>
- Jiang, S. Z., Lu, W., Zong, X. F., Ruan, H. Y., & Liu, Y. (2016). Obesity and hypertension. In *Experimental and Therapeutic Medicine* (Vol. 12, Numero 4, pagg. 2395–2399). <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3667>
- Jorgensen, S. F., Macpherson, M. E., Skarpenland, T., Berge, R. K., Fevang, B., Halvorsen, B., & Aukrust, P. (2023). Disturbed lipid profile in common variable immunodeficiency – a pathogenic loop of inflammation and metabolic disturbances. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1199727>
- 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. In *Clinical Chemistry* (Vol. 67, Numero 1, pagg. 154–166). <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (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. In *Cardiovascular Diabetology* (Vol. 17, Numero 1, pag. 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. In *Circulation Research* (Vol. 128, Numero 7, pagg. 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. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 49, Numero 13, pagg. 1413–1426). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.039>
- Kyaw, T., Tay, C., Khan, A., Dumouchel, V., Cao, A., To, K., Kehry, M., Dunn, R., Agrotis, A., Tipping, P., Bobik, A., & Toh, B.-H. (2010). Conventional B2 B Cell Depletion Ameliorates whereas Its Adoptive Transfer Aggravates Atherosclerosis. *The Journal of Immunology*, *185*(7). <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000033>
- 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.
- 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>
- Lee, S. C., Son, K. J., Hoon Han, C., Park, S. C., & Jung, J. Y. (2022). Cardiovascular and cerebrovascular-associated mortality in patients with preceding bronchiectasis exacerbation. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, *16*. <https://doi.org/10.1177/17534666221144206>
- Leone, P., Vacca, A., Dammacco, F., & Racanelli, V. (2018). Common variable immunodeficiency and gastric malignancies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, pagg. 1–13). <https://doi.org/10.3390/ijms19020451>
- 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 an expanded cardiovascular continuum. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 67, Numero 9, pagg. 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. In *European Heart Journal* (Vol. 41, Numero 1, pagg. 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. In *The Lancet* (Vol. 383, Numero 9921, pagg. 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>
- Malamut, G., Ziol, M., Suarez, F., Beaugrand, M., Viallard, J. F., Lascaux, A. S., Verkarre, V., Bechade, D., Poynard, T., Hermine, O., & Cellier, C. (2008). Nodular regenerative hyperplasia: The main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *Journal of Hepatology*, 48(1), 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.08.011>
- Mallat, Z., Gojova, A., Marchiol-Fournigault, C., Esposito, B., Kamaté, C., Merval, R., Fradelizi, D., & Tedgui, A. (2001). Inhibition of transforming growth factor- β 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>
- Martinez-Garcia, M. A., Bekki, A., Beaupertuy, T., & Vergara, A. M. (2022). Is bronchiectasis associated with cardiovascular disease? In *Respiratory*

- Medicine and Research* (Vol. 81).
<https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100912>
- Martín-Mateos, M. A., & Piquer Gibert, M. (2016). Primary immunodeficiencies and B-cell lymphomas. *Boletín Medico del Hospital Infantil de Mexico*, 73(1), 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.11.009>
- 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. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622114>
- Mattila, J., Pitkänen, N., & Järveläinen, H. (2023). Common variable immunodeficiency—an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1289675>
- McEniery, C. M., Wallace, S., MacKenzie, I. S., McDonnell, B., 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>
- Michel, N. A., Zirlik, A., & Wolf, D. (2017). CD40L and Its Receptors in Atherothrombosis—An Update. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 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>
- 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. In *Critical Reviews in Microbiology* (Vol. 43, Numero 4, pagg. 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. In *Journal of Cardiology* (Vol. 73, Numero 1, pagg. 22–27).
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.05.010>
- Napoli, R., Ruvolo, A., Triggianese, P., Prevete, N., Schiattarella, G. G., Nigro, C., Miele, C., Magliulo, F., Grassi, S., Pecoraro, A., Cittadini, A., Esposito, G., de Paulis, A., & Spadaro, G. (2020). Immunoglobulins G modulate endothelial function and affect insulin sensitivity in humans. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(11), 2085–2092.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.07.001>
- Naqvi, T. Z., & Lee, M. S. (2014). Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. In *JACC: Cardiovascular Imaging* (Vol. 7, Numero 10, pagg. 1025–1038). <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.11.014>
- Navaratnam, V., Millett, E. R. C., Hurst, J. R., Thomas, S. L., Smeeth, L., Hubbard, R. B., Brown, J., & Quint, J. K. (2017). Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: A population-based study. *Thorax*, 72(2), 161–166.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208188>
- Oksenhendler, E., Gérard, L., Fieschi, C., Malphettes, M., Mouillot, G., Jaussaud, R., Viallard, J. F., Gardembas, M., Galicier, L., Schleinitz, N., Suarez, F., Soulas-Sprauel, P., Hachulla, E., Jaccard, A., Gardeur, A., Théodorou, I., Rabian, C., & Debré, P. (2008). Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Infectious Diseases*, 46(10), 1547–1554.
<https://doi.org/10.1086/587669>
- O'Rourke, M. F., & Franklin, S. S. (2006). Arterial stiffness: Reflections on the arterial pulse. In *European Heart Journal* (Vol. 27, Numero 21, pagg. 2497–2498). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl312>
- Paquin-Proulx, D., & Sandberg, J. K. (2014). Persistent immune activation in CVID and the role of IVIg in its suppression. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 5, Numero DEC). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00637>
- Pieper, K., Grimbacher, B., & Eibel, H. (2013). B-cell biology and development. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 131, Numero 4, pagg. 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>
- 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 of*

the United States of America, 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. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Numero 5, pag. 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*, 9(2), 254–260.
<https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34533>
- Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, & Cinetto F. (2018). Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood*, 120, 1953–1955.
- Quinti, I., Soresina, A., Spadaro, G., Martino, S., Donnanno, S., Agostini, C., Claudio, P., Franco, D., Pesce, A. M., Borghese, F., Guerra, A., Rondelli, R., Plebani, A., De Mattia, D., Martire, B., Cossu, F., Schirilló, G., Castagnola, E., Pietrogrande, M. C., ... Cazzola, G. 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., & Cunningham-Rundles, C. (2012). The many faces of the clinical picture of commonvariable immune deficiency. In *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 12, Numero 6, pagg. 595–601).
<https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32835914b9>
- 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)

- Roman, M. J., Devereux, R. B., Kizer, J. R., Okin, P. M., Lee, E. T., Wang, W., Umans, J. G., Calhoun, D., & Howard, B. V. (2009). High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome. The Strong Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(18), 1730–1734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.070>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J. R., Catapano, A. L., Chugh, S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 76, Numero 25, pagg. 2982–3021). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Roy, P., Orecchioni, M., & Ley, K. (2022). How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 22, Numero 4, pagg. 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).
- Ruscica, M., Sirtori, C. R., Corsini, A., Watts, G. F., & Sahebkar, A. (2021). Lipoprotein(a): Knowns, unknowns and uncertainties. In *Pharmacological Research* (Vol. 173). <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. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 16, Numero 3, pagg. 180–196). <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0106-9>
- Saifi, M., & Wsocki, C. A. (2015). Autoimmune disease in primary immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. In *Immunology and Allergy Clinics of North America* (Vol. 35, Numero 4, pagg. 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>

- 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. (2012). Pulse waves: How vascular hemodynamics affects blood pressure. In *Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure* (Vol. 9788847024397). https://doi.org/10.1007/978-88-470-2439-7_1
- Shah, M. S., & Brownlee, M. (2016). Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. In *Circulation Research* (Vol. 118, Numero 11, pagg. 1808–1829). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306923>
- Shearer, W. T., Fleisher, T. A., Buckley, R. H., Ballas, Z., Ballow, M., Blaese, R. M., Bonilla, F. A., Conley, M. E., Cunningham-Rundles, C., Filipovich, A. H., Fuleihan, R., Gelfand, E. W., Hernandez-Trujillo, V., Holland, S. M., Hong, R., Lederman, H. M., Malech, H. L., Miles, S., Notarangelo, L. D., ... Winkelstein, J. (2014). Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(4), 961–966. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.043>
- 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>
- Simova I. (2015). Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. *Journal of the American College of Cardiology*, 13(21).
- Skaggs, B. J., Hahn, B. H., & McMahon, M. (2012). Accelerated atherosclerosis in patients with SLE - Mechanisms and management. In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 8, Numero 4, pagg. 214–223). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.14>
- Smith, T., & Cunningham-Rundles, C. (2019). Primary B-cell immunodeficiencies. In *Human Immunology* (Vol. 80, Numero 6, pagg. 351–362). <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.10.015>
- Sobh, A., & Bonilla, F. A. (2016). Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(6), 1066–1075. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.012>

- Song, J., Lleo, A., Yang, G. X., Zhang, W., Bowlus, C. L., Gershwin, M. E., & Leung, P. S. C. (2018). Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 55, Numero 3, pagg. 340–351). <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8638-z>
- Sperlich, J. M., Grimbacher, B., Workman, S., Haque, T., Seneviratne, S. L., Burns, S. O., Reiser, V., Vach, W., Hurst, J. R., & Lowe, D. M. (2018). Respiratory Infections and Antibiotic Usage in Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(1), 159-168.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.024>
- Sriaroon, P., & Ballow, M. (2015). Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. In *Immunology and Allergy Clinics of North America* (Vol. 35, Numero 4, pagg. 713–730). <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.006>
- 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. In *Journal of the American Society of Echocardiography* (Vol. 21, Numero 2, pagg. 93–111). <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>
- Sun, Y. Q., Burgess, S., Staley, J. R., Wood, A. M., Bell, S., Kaptoge, S. K., Guo, Q., Bolton, T. R., Mason, A. M., Butterworth, A. S., Di Angelantonio, E., Vie, G., Bjørngaard, J. H., Kinge, J. M., Chen, Y., & Mai, X. M. (2019). Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: Linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ (Online)*, 364. <https://doi.org/10.1136/bmj.11042>
- Tak Manesh, A., Azizi, G., Heydari, A., Kiaee, F., Shaghghi, M., Hossein-Khannazer, N., Yazdani, R., Abolhassani, H., & Aghamohammadi, A. (2017). Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? In *Allergologia et Immunopathologia* (Vol. 45, Numero 6, pagg. 602–615). <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.01.006>
- 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>
- Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Picard, C., Puel, A., Puck, J., Seppänen, M. R. J., Somech, R., Su, H. C., Sullivan, K. E.,

- Torgerson, T. R., & Meyts, I. (2022). Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, 42(7), 1473–1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
- Thorarinsdottir, K., Camponeschi, A., Gjertsson, I., & Mårtensson, I. L. (2015). CD21-/low B cells: A Snapshot of a Unique B Cell Subset in Health and Disease. In *Scandinavian Journal of Immunology* (Vol. 82, Numero 3, pagg. 254–261). <https://doi.org/10.1111/sji.12339>
- Timmis, A., Vardas, P., Townsend, N., Torbica, A., Katus, H., De Smedt, D., Gale, C. P., Maggioni, A. P., Petersen, S. E., Huculeci, R., Kazakiewicz, D., de Benito Rubio, V., Ignatiuk, B., Raisi-Estabragh, Z., Pawlak, A., Karagiannidis, E., Treskes, R., Gaita, D., Beltrame, J. F., ... Achenbach, S. (2022). European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*, 43(8), 716–779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>
- Treanor, B. (2012). B-cell receptor: From resting state to activate. In *Immunology* (Vol. 136, Numero 1, pagg. 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. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 18, Numero 1, pagg. 58–68). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0431-7>
- Tzoulaki, I., Siontis, K. C., Evangelou, E., & Ioannidis, J. P. A. (2013). Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Internal Medicine*, 173(8), 664–671. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3018>
- 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). In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 18, Numero 4, pag. 17). <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0491-3>
- Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., Filipovsky, J., Huybrechts, S., Mattace-Raso, F. U. S., Protogerou, A. D., Schillaci, G., Segers, P., Vermeersch, S., & Weber, T. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of*

Hypertension, 30(3), 445–448.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>

- Verbsky, J. W., & Routes, J. M. (2014). Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: Similarities and differences. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 35(3), 330–335. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376862>
- 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., 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. A., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Duran, O. H. F., Halvorsen, S., Richard Hobbs, F. D., Hollander, M., ... Mullabayeva, G. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Numero 34, pagg. 3227–3337). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- 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- γ +TNF- α +CD4+ T cells differentiation. *Clinical Immunology*, 160(2), 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.06.013>
- Von Känel, R. (2012). Psychosocial stress and cardiovascular risk - Current opinion. In *Swiss Medical Weekly* (Vol. 142, Numero 1).
<https://doi.org/10.4414/smw.2012.13502>
- 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. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1254, pagg. 1–22). https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_1
- Warnatz, K., & Voll, R. E. (2012). Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, 3(JUL). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00210>
- Wasserman, R. L. (2014). Hizentra for the treatment of primary immunodeficiency. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(10), 1293–1307. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.957678>
- 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>
- Widmer, R. J., Flammer, A. J., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2015). The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. In *American Journal of Medicine* (Vol. 128, Numero 3, pagg. 229–238). <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.014>
- Xiao, X., Miao, Q., Chang, C., Gershwin, M. E., & Ma, X. (2014). Common variable immunodeficiency and autoimmunity - an inconvenient truth. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 13, Numero 8, pagg. 858–864). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.006>
- Yazdani, R., Abolhassani, H., Asgardoost, M., Shaghghi, M., Modaresi, M., Azizi, G., & Aghamohammadi, A. (2017). Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. In *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* (Vol. 27, Numero 4, pagg. 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., 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>

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

Zou, J., Wang, G., Li, H., Yu, X., & Tang, C. (2020). IgM natural antibody T15/E06 in atherosclerosis. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 504, pagg. 15–22). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.024>