

Questionario ECM FAD  
 disponibile dal 7 aprile 2021 su:  
[www.siaip.it](http://www.siaip.it)

# Immunodeficienze primitive e autoimmunità: meccanismi d'azione, nuovi geni e manifestazioni cliniche inusuali

Commissione di Immunologia della SIAIP

Giuliana Giardino<sup>1</sup>, Stefania Corrente<sup>2</sup>, Lucia Leonardi<sup>3</sup>, Bianca Cinicola<sup>3</sup>,  
 Lucia Pacillo<sup>4</sup>, Riccardo Castagnoli<sup>5</sup>, Silvia Federici<sup>6</sup>, **Stefano Volpi<sup>7</sup>**,  
 Francesco La Torre<sup>8</sup>, Annarosa Soresina<sup>9</sup>, Vassilios Lougaris<sup>9</sup>, Caterina Cancrini<sup>4</sup>,  
 Fabio Cardinale<sup>8</sup> (*coordinatore*)

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi Federico II di Napoli;  
<sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; <sup>3</sup> Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma; <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria, Divisione di Malattie Immunologiche e Infettive, Unità di Ricerca di Immunodeficienze Primitive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>5</sup> Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia; <sup>6</sup> Divisione di Reumatologia, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>7</sup> Centro per le Malattie Autoinfiammatorie e le Immunodeficienze, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Università degli Studi di Genova; <sup>8</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; <sup>9</sup> Clinica Pediatrica, ASST-Spedali Civili di Brescia; <sup>10</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Clinica Pediatrica e Istituto per la Medicina Molecolare A. Nocivelli, Università di Brescia e ASST-Spedali Civili di Brescia

**PAROLE CHIAVE:** immunodeficienze primitive, disordini congeniti dell'immunità, immunodisregolazione, autoimmunità, citopenia autoimmune, terapie personalizzate

## CORRISPONDENZA

**Fabio Cardinale**  
[fabiocardinale@libero.it](mailto:fabiocardinale@libero.it)

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Giardino G, Corrente S, Leonardi L, et al. Immunodeficienze primitive e autoimmunità: meccanismi d'azione, nuovi geni e manifestazioni cliniche inusuali. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(01):I-XVI.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## ABSTRACT

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono tradizionalmente considerate come condizioni caratterizzate da un'aumentata suscettibilità a infezioni ricorrenti o gravi, dovuta a un'alterazione della risposta immune. Le IDP possono anche manifestarsi con quadri di immunodisregolazione. Un aspetto clinico comunemente osservato nella disregolazione del sistema immunitario è l'autoimmunità, dovuta a cloni cellulari autoreattivi formati in seguito ad alterazione dei complessi meccanismi che modulano la tolleranza centrale e/o periferica. Queste manifestazioni possono complicare un quadro caratterizzato prevalentemente da suscettibilità alle infezioni o al contrario rappresentarne un sintomo di esordio. Nonostante quasi tutte le IDP si possano associare allo sviluppo di manifestazioni immunodisregolatorie, queste ultime sono più frequenti quando i linfociti T sono ridotti, ma non del tutto assenti, come accade nelle immunodeficienze combinate (CID). Sono inoltre descritte nella immunodeficienza comune variabile (CVID) che rappresenta l'immunodeficit umorale più comune. La terapia e il follow-up di una condizione autoimmune associata a IDP spesso corrispondono alle raccomandazioni previste per la specifica malattia autoimmune. Tuttavia, la sempre più agevole identificazione dei difetti molecolari e dei relativi meccanismi patogenetici implicati nelle manifestazioni autoimmuni delle IDP ha permesso lo sviluppo di terapie di precisione più efficaci delle terapie convenzionali non solo per il trattamento di queste manifestazioni ma anche per la stessa immunodeficienza sottostante come nel caso della terapia genica e del trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Scopo di questa revisione è descrivere le principali manifestazioni autoimmuni associate a ciascun disordine congenito dell'immunità al fine di incrementare la possibilità di diagnosi di IDP, e la relativa adeguata terapia, al momento della valutazione di un paziente di età pediatrica con segni clinici di immunodisregolazione. A completamento verranno inoltre discussi i principali meccanismi patogenetici che sottendono lo sviluppo di manifestazioni autoimmuni nelle IDP, nonché i relativi approcci terapeutici specifici.

## Introduzione

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono un gruppo eterogeneo di disordini del sistema immunitario, tradizionalmente caratterizzati da un'aumentata suscettibilità a infezioni ricorrenti, atipiche e gravi. Le manifestazioni immunodisregolatorie, che includono manifestazioni autoimmunitarie, iperinfiammatorie e tumori, sono comuni nelle IDP, potendone rappresentare talora il segno clinico di esordio. In un recente studio su pazienti con IDP, il 26,2% dei pazienti presentava una o più manifestazioni autoimmunitarie o infiammatorie <sup>1</sup>. In particolare, tra le manifestazioni immunodisregolatorie la citopenia autoimmune (CA), l'enteropatia e le malattie cutanee sono state riscontrate in circa il 50% dei casi <sup>1</sup>. La CA rappresenta la manifestazione più frequente con una prevalenza del 31,4%, molto più alta rispetto alla popolazione generale <sup>1</sup>. In particolare, l'anemia emolitica autoimmune (AEA), la sindrome di Evans (ES) e la trombocitopenia immune (PTI) sono rispettivamente 830, 120 e 60 volte più frequenti in pazienti con IDP che nella popolazione generale <sup>1</sup>. Varianti patogenetiche o potenzialmente patogenetiche in geni responsabili di IDP sono state identificate nel 65% dei pazienti con ES <sup>2</sup>. Alcune caratteristiche tra cui esordio precoce, lunga durata e citopenia multilineare possono suggerire che alla base della CA ci sia un difetto monogenico.

Le manifestazioni immunodisregolatorie si sviluppano generalmente a seguito dell'esposizione a trigger virali o vaccini ma il meccanismo patogenetico che le sottende può essere differente nelle diverse IDP e talora meccanismi differenti contribuiscono allo sviluppo di autoimmunità. L'identificazione dei meccanismi patogenetici e dei difetti genetici implicati ha portato alla definizione di bersagli molecolari candidati per lo sviluppo di terapie di precisione (*target therapies*), spesso molto efficaci nel trattamento delle manifestazioni iperimmuni nelle IDP, risultando talora efficaci nel trattamento di forme refrattarie alle terapie convenzionali. In questo articolo riassumeremo i meccanismi patogenetici che sottendono lo sviluppo di manifestazioni immunodisregolatorie nelle IDP. Inoltre, discuteremo le principali manifestazioni autoimmuni associate a ciascun disordine congenito dell'immunità e gli approcci terapeutici innovativi. L'obiettivo è quello di aumentare la conoscenza dei segni clinici di immunodisregolazione al fine di garantire una diagnosi precoce e facilitare l'introduzione di terapie di precisione.

## Meccanismi implicati nello sviluppo della tolleranza immunologica

Le cellule immunitarie autoreattive generate durante lo sviluppo dei linfociti T e B sono eliminate attraverso due meccanismi principali denominati tolleranza centrale e periferica, che fanno sì che il sistema immunitario diventi tollerante verso gli autoantigeni. La tolleranza centrale T e B cellulare si sviluppa rispettivamente nel timo e nel fegato fetale e midollo osseo. I meccanismi di tolleranza periferica includono meccanismi di cosiddetta "ignoranza immunologica", anergia e soppressione mediata principalmente dalle cellule T regolatorie (Treg). Nelle IDP l'incapacità del sistema immunitario di eradicare i patogeni può indurre un'eccessiva risposta infiammatoria cronica. L'in-

fiammazione cronica può essere implicata nella perdita della tolleranza immunologica attraverso differenti meccanismi che includono mimetismo molecolare, *bystander activation*, *epitope spreading* e antigeni criptici. Il mimetismo molecolare presuppone una somiglianza tra l'antigene virale e antigeni del self. La *bystander activation* consiste in un'attivazione aspecifica di linfociti T helper 1 (Th1) autoreattivi che induce infiammazione con rilascio di citochine e chemochine. L'*epitope spreading* è un meccanismo mediante cui il danno tissutale, indotto dai macrofagi durante un'infezione persistente, determina il rilascio di antigeni del self che vengono inglobati dalle cellule presentanti l'antigene estendendo la risposta immune anche contro antigeni del self. Infine, durante l'infiammazione cronica antigeni intracellulari (criptici) possono essere smascherati.

## Alterazioni della tolleranza centrale

I processi di generazione della diversità del repertorio recettoriale consentono il riconoscimento di una grossa varietà di antigeni che il sistema immunitario incontra nel corso della vita. Tale sistema può, tuttavia, portare allo sviluppo di recettori che riconoscono antigeni self. Per questo motivo, i timociti e i precursori B cellulari vanno incontro a un processo di selezione negativa che rimuove le cellule che esprimono recettori con elevata affinità per antigeni self.

Il gene *AIRE*, espresso prevalentemente dalle cellule epiteliali midollari timiche (mTECs) e dalle cellule dendritiche è il principale controllore della tolleranza centrale nel timo. Esso codifica per un fattore di trascrizione implicato nella regolazione dell'espressione di antigeni tessuto-specifici da parte delle mTECs, cruciale per l'eliminazione dei cloni autoreattivi. Mutazioni di *AIRE* causano la sindrome autoimmune polighiandolare con candidiasi e displasia ectodermica denominata APECED (*autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dysplasia*). Non è ancora chiaro perché mutazioni in questo gene alterino prettamente la tolleranza verso gli organi del sistema endocrino. L'alterata espressione del gene *AIRE* secondaria alla riduzione del tessuto timico contribuisce allo sviluppo di immunodisregolazione nei pazienti con sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 (22q11.2 DS) <sup>3</sup> e nei pazienti con IDP, in particolare nei difetti del gene *RAG1* <sup>4</sup>.

Come i linfociti T anche i linfociti B autoreattivi possono sfuggire ai meccanismi di tolleranza centrale. Un'elevata percentuale di linfociti B immaturi, pari a circa il 55-75%, è autoreattiva. Tale percentuale si riduce a circa il 20% nel pool di cellule B mature, grazie ai meccanismi di tolleranza centrale. Durante le fasi precoci di ontogenesi B cellulare la tolleranza si esplica mediante i meccanismi di editing del recettore e apoptosi dei cloni autoreattivi. Prima e immediatamente dopo la migrazione in periferia i cloni autoreattivi sono regolati mediante l'induzione dell'anergia <sup>5</sup>. Cloni B polispecifici autoreattivi e anticorpi naturali polispecifici possono essere identificati in periferia. Gli anticorpi naturali sono di classe IgM e non sono generalmente patogenetici. Tuttavia, talora, le cellule B polispecifiche autoreattive possono andare incontro a processi di ipermutazione somatica e *class-switch* e produrre anticorpi di elevata affinità della classe IgG, con potenziale patogenetico.

## Proliferazione omeostatica indotta dalla linfopenia

In condizioni fisiologiche, la linfopenia è in grado di favorire una proliferazione omeostatica di linfociti T e B normali, mediata dal rilascio di fattori di crescita. La proliferazione può indurre l'espansione anche di cloni autoreattivi. Tale meccanismo può, tuttavia, solo predisporre allo sviluppo di autoimmunità ma non è di per sé sufficiente a determinarla. Altri fattori possono associarsi allo sviluppo di autoimmunità, come alterazioni della tolleranza centrale e periferica, la mancanza di competizione di cloni non autoreattivi, la presenza di aumentati livelli di espressione di *b-cell activating factor* (BAFF) e altri. Inoltre, quando la maturazione dei linfociti B è alterata, i meccanismi di induzione della tolleranza dei linfociti B possono essere incapaci di eliminare i cloni autoreattivi<sup>6</sup>.

In pazienti affetti da 22q11.2 DS la suscettibilità a sviluppare manifestazioni autoimmuni è stata correlata alla linfopenia CD4<sup>7,8</sup>. In questi pazienti sono anche presenti difetti della tolleranza centrale e periferica con riduzione delle cellule Treg e della loro funzione, che contribuiscono allo sviluppo di manifestazioni immunodisregolatorie<sup>3</sup>. L'espressione di *AIRE* è ridotta anche in pazienti con difetto di *RAG* e sindrome di Omenn (OS). Anche in queste condizioni la suscettibilità a sviluppare autoimmunità è multifattoriale. Infatti, in tali pazienti, sono stati identificati altri fattori implicati nella suscettibilità allo sviluppo di manifestazioni autoimmuni, quali la linfopenia, l'aumento di espressione di BAFF che promuove la sopravvivenza dei cloni B cellulari autoreattivi e il difetto delle cellule Treg<sup>9</sup>.

## Alterazioni della tolleranza periferica

### Il ruolo delle cellule T regolatorie

Le cellule che sfuggono ai meccanismi di tolleranza centrale sono controllate dalle Treg. Le Treg si sviluppano nel timo e sopprimono le cellule T effettrici, inibendone la proliferazione, la capacità di produrre citochine proinfiammatorie e fattori di crescita e di esprimere molecole co-stimolatorie. Le cellule Treg sono cellule CD4+ che esprimono CD25 (catena  $\alpha$  del recettore dell'IL-2), alti livelli di CD127 (recettore dell'IL-7) e FOXP3<sup>10</sup>. FOXP3 è un fattore di trascrizione regolato dal *pathway* del *mammalian target of rapamycin (mTOR)/AKT/phosphoinositide 3-kinase*. FOXP3 è anche regolato dalla fosforilazione di STAT5 indotta da IL-2, IL-7, e IL-15<sup>11</sup>. FOXP3 sopprime l'espressione di geni coinvolti nel ciclo cellulare e nel rilascio di citochine sia nelle cellule regolatorie che nelle cellule effettrici e controlla l'espressione di CD25 e di CTLA-4 sulla superficie delle cellule Treg. CD25 compete con le cellule effettrici per il legame all'IL-2, determinandone l'apoptosi. CTLA-4 è una molecola co-inibitrice che sopprime in maniera estrinseca la proliferazione dei linfociti T e le loro funzioni effettrici competendo con CD28 per il legame alle molecole B7 (CD80 e CD86)<sup>12</sup>. In condizioni di riposo CTLA-4 si trova in vescicole intracitoplasmatiche ed è trasportato sulla superficie cellulare in risposta a uno stimolo. *lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein* (LRBA), è una proteina che lega la coda citoplasmatica di CTLA-4 e ne previene la degradazione nei lisosomi. Le mutazioni bialleliche di *LRBA* determinano un fenotipo simile

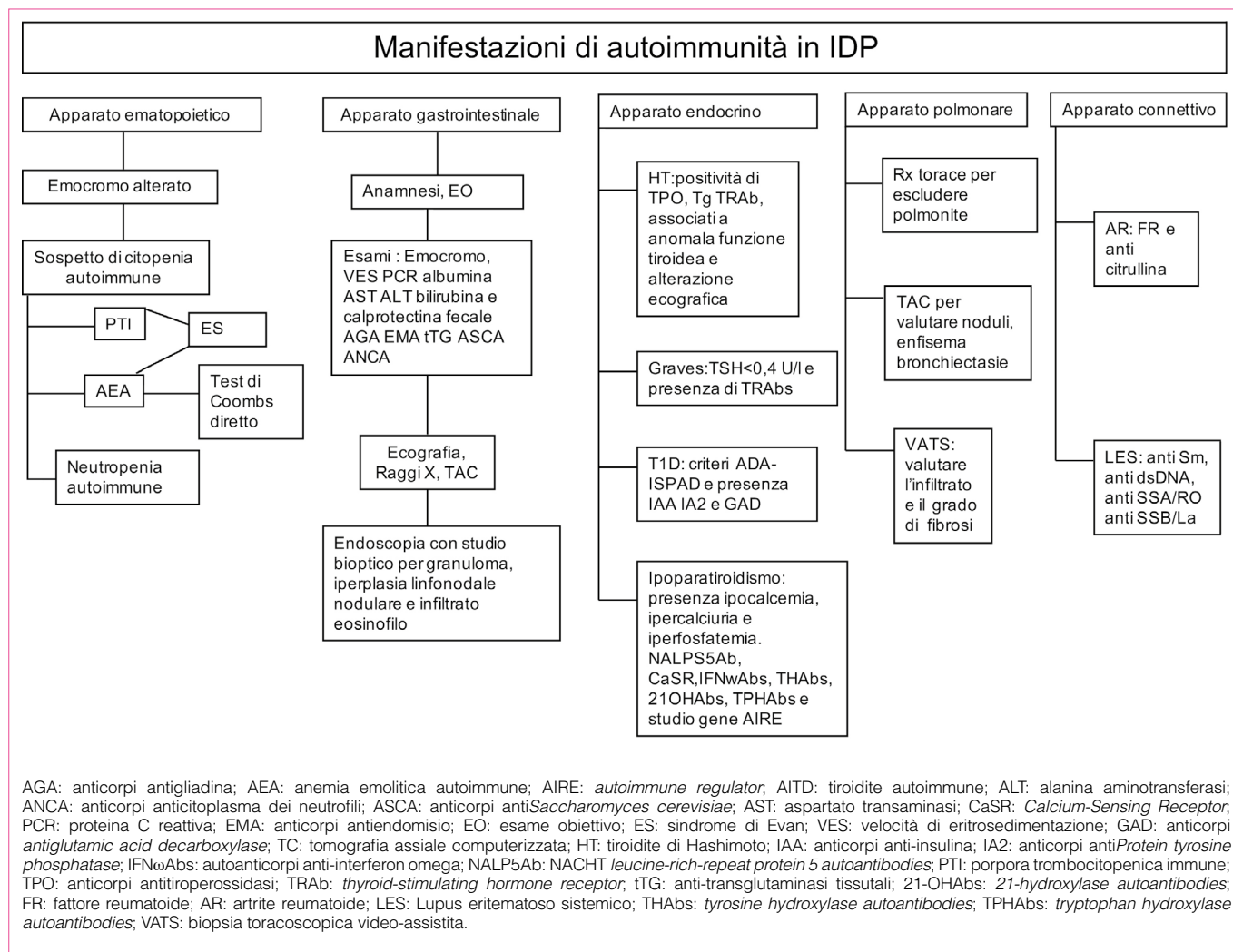
a quello associato all'aploinsufficienza di CTLA-4<sup>13</sup>. Le cellule Treg esprimono sulla membrana cellulare altre molecole co-inibitrici che includono la proteina *programmed cell death protein 1* (PD-1) e il *T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains* (TIGIT) la cui espressione non è regolata da FOXP3. Altri meccanismi di inibizione includono la secrezione di citochine con funzione inibitrice (IL-10 e TGF- $\beta$ ).

### Il ruolo delle cellule effettrici

**Resistenza agli stimoli proapoptotici:** FAS e FASL sono molecole implicate nell'eliminazione delle cellule infettate da virus e delle cellule tumorali mediata dai linfociti T citotossici. Il sistema FAS/FASL fa parte della via estrinseca dell'apoptosi ed è implicato nell'eliminazione dei linfociti T autoreattivi, mediante un processo noto come morte indotta dalla re-stimolazione (*re-stimulation induced cell death*, RICD). L'apoptosi mediata da FAS interessa solo le cellule T cronicamente stimulate ed è fondamentale per mantenere la tolleranza al self. L'espressione di FASL è transitoria sui linfociti T attivati. La stimolazione del TCR nei linfociti T attivati determina l'upregolazione e la secrezione di FASL<sup>14</sup> e la traslocazione di FAS nei raft lipidici. L'interazione FAS/FASL determina il reclutamento della proteina adattatrice FADD (*FAS associated death domain*) che a sua volta lega il *death-effector domains* (DEDs) nel prodominio caspase-8/10, trasportandolo all'interno del complesso *death inducing signaling complex* (DISC)<sup>15</sup>. La formazione di tale complesso è necessaria per catalizzare il clivaggio della caspasi 8 che a sua volta determina il clivaggio e l'attivazione della caspasi 3 che culmina nell'apoptosi.

FAS è anche implicato nella tolleranza periferica dei linfociti B attraverso la regolazione della produzione di autoanticorpi e la funzione di presentazione dell'antigene. FAS è espresso sui linfociti B attivati e nei linfociti B dei centri germinativi. L'apoptosi dei linfociti B mediata da FAS è indotta dal FASL prodotto da altre cellule effettrici, tra cui linfociti T. Anche le cellule dendritiche possono essere eliminate mediante l'interazione FAS-FASL e questo può servire a modulare la presentazione dell'antigene alle cellule effettrici. Il ruolo pleiotropico di FAS spiega perché mutazioni che coinvolgono FAS e FASL determinano un'importante suscettibilità alle malattie autoimmuni.

**Iperattivazione linfocitaria:** Lo studio di pazienti con IDP ha portato all'identificazione di pazienti portatori di difetti monogenici responsabili di attivazione costitutiva dei linfociti T<sup>16</sup>. Il prototipo di tali disordini è rappresentato dalle mutazioni attivanti del gene *PIK3CD*, che codifica per la subunità  $\delta$  fosfatidilinositolo 4,5 difosfato 3 chinasi (PI3K $\delta$ ), selettivamente espressa nei leucociti. PI3K $\delta$  è attivata nei linfociti T a seguito dell'attivazione della molecola costimolatoria CD28 e a sua volta porta alla produzione di fosfatidilinositolo (3,4,5)-trifosfato che è il substrato di Akt. L'attivazione di Akt determina l'attivazione del *mTOR-serine/threonine kinase signaling*, che inibisce l'autofagia e stimola la proliferazione e il differenziamento terminale dei linfociti T. I difetti in geni che codificano per differenti membri della cascata PI3K/AKT/mTOR/S6K o in molecole che interagiscono con questo *pathway* sono associati a IDP con immunodisregolazione, denominate "TOR-opatie immuni"<sup>17</sup>.



**FIGURA 1.** Approccio alla diagnosi di malattia autoimmune nelle IDP (da Amaya-Uribe et al., 2019<sup>115</sup>, mod.).

## Aumento della signature degli interferoni di tipo I

La famiglia degli interferoni include 3 gruppi di interferoni: tipo I, tipo II e tipo III. Il tipo I include l'IFN- $\alpha$ , di cui nell'uomo esistono 13 differenti sottotipi. Gli interferoni di tipo I sono coinvolti nell'immunità innata e acquisita, in risposta alle infezioni virali e nella sorveglianza immunologica ai tumori<sup>18</sup>. La produzione degli interferoni di tipo I è indotta da stimoli differenti identificati dai *pattern recognition receptors* (PRRs) espressi sulla membrana cellulare o negli endosomi delle cellule dell'immunità innata<sup>19</sup>. Gli interferoni di tipo I attivano i recettori  $\alpha/\beta$  degli interferoni (IFNAR, composti da due subunità IFNAR1 e IFNAR2) che sono espressi sulla maggior parte delle cellule nucleate, e inducono la trascrizione dei geni stimolati dall'interferone (ISGs) determinando la signature genica degli interferoni di tipo I attraverso l'attivazione del *pathway JAK/signal transducers and activators of transcription* (STAT)<sup>19</sup>. Molte molecole codificate da ISGs

sono implicate nelle risposte antivirali e antitumorali ma possono avere anche un ruolo nell'autoimmunità<sup>20</sup>. Le proteine STAT sono una famiglia di fattori di trascrizione della via del segnale JAK-STAT composta da sette membri dei quali STAT1, STAT3 e STAT5B svolgono un ruolo importante nello sviluppo dell'autoimmunità<sup>21</sup>.

Sebbene il meccanismo patogenetico che spiega il ruolo degli interferoni di tipo I nell'autoimmunità non sia a oggi chiaramente definito, in diverse condizioni autoimmuni sono state identificate alterazioni in geni di suscettibilità correlati alla produzione di interferoni di tipo I o al *pathway* di *signaling* degli interferoni di tipo I. Tra questi i geni di suscettibilità al lupus eritematoso sistemico (LES) correlati al *pathway* degli interferoni di tipo I includono *IRF5*, *IRF7*, *IRF8*, *IRAK1*, *tumor necrosis factor*, *alpha-induced protein 3* (*TNFAIP3*), *TNFAIP3 interacting protein 1* (*TNIP1*), *interferon induced with helicase C domain 1* (*IFIH1*), *TYK2*, *STAT4*, *protein tyrosine phosphatase non-receptor type*

22 (*PTPN22*), *three prime repair exonuclease 1* (*TREX1*), *E26 transformation-specific 1* (*ETS1*), e *ubiquitin-conjugating enzyme E2 L3* (*UBE2L3*)<sup>22</sup>.

Inoltre, le interferonopatie di tipo I sono un gruppo di disordini mendeliani dovuti a differenti difetti genetici, accomunati dall'eccessiva produzione di interferoni di tipo I e con manifestazioni cliniche differenti<sup>23</sup>. Queste includono la sindrome Aicardi-Goutières (AGS), la *Sting-associated vasculopathy with onset in infancy* (SAVI), la *spondyloenchondro-dysplasia* (SPENCD), la *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature/proteasome-associated autoinflammatory syndrome 1* (CANDLE/PRAAS), la sindrome da difetto di adenosina deaminasi 2 (DADA2), la sindrome Singleton-Merten, e il difetto di ISG15<sup>23</sup>. Le interferonopatie di tipo I generalmente esordiscono in età pediatrica e in alcuni casi sono caratterizzate da manifestazioni simil-LES, supportando la correlazione tra LES e alti livelli di IFN-I. Differenti geni implicati nel *pathway* di *signaling* dell'IFN-I possono essere alla base delle interferonopatie tipo I tra cui *TREX1*, *ribonuclease H2 subunit A* (*RNASEH2A*), *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAM*, e *HD domain-containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase 1* (*SAMHD1*), *adenosine deaminase RNA specific* (*ADAR1*), *PSMA3*, *PSMB4*, *PMSB10*, *ADA2* e *IFIH1*<sup>23</sup>. Similmente, pazienti con mutazioni *gain of function* (GOF) di *STAT1* possono sviluppare manifestazioni autoimmuni verosimilmente a causa dell'aumentato *signaling* dell'IFN- $\alpha$ , secondario all'iperattività di *STAT1*.

## Ruolo del complemento nell'autoimmunità

La cascata del complemento è una componente fondamentale del sistema immunitario innato, costituita da proteine che interagiscono tra loro e cooperano con altre componenti del sistema immunitario per eliminare gli agenti patogeni. Le principali funzioni del complemento sono l'opsonizzazione e la rottura dell'integrità delle membrane. La componente C1q regola non solo l'attivazione del complemento attraverso la via classica, ma anche l'eliminazione delle cellule apoptotiche, l'attività di opsonizzazione del C3 e C4 e la chemiotassi<sup>24</sup>. I difetti delle componenti precoci del complemento sono rari e possono associarsi al rischio di sviluppare LES pari al 90, 50, 30, e 70% in associazione rispettivamente ad alterazioni delle componenti C1q, C1r/s, C2, e C4<sup>22, 25</sup>. Le componenti precoci del complemento insieme alla siero amiloide A e alla proteina C reattiva sono proteine di fase acuta con elevato potenziale di opsonizzazione degli immunocomplessi, cellule apoptotiche e superfici batteriche ricche in carboidrati. I difetti del complemento possono pertanto determinare una ridotta *clearance* degli immunocomplessi e di materiale derivante dalle cellule apoptotiche, aumentando il rischio che autoantigeni nucleari inducano la produzione di IFN- $\alpha$  da parte delle cellule dendritiche plasmacitoidi e che si verifichi una rottura della tolleranza da parte di linfociti T e B autoreattivi. Inoltre, le componenti precoci del complemento giocano anche un ruolo cruciale nella selezione negativa di linfociti B autoreattivi, mentre linfociti T e B maturi ricevono segnali di attivazione tramite la stimolazione del recettore 2 del complemento (CD21)<sup>26</sup>.

## Manifestazioni cliniche immunodisregolatorie in pazienti con IDP

### IDP con prevalente componente immunodisregolatoria

#### Sindrome autoimmune poliendocrina con candidiasi e displasia ectodermica (APECED)

La sindrome APECED è una sindrome trasmessa con modalità autosomica recessiva e causata dal difetto del gene *AIRE*. La diagnosi viene sospettata in pazienti con almeno due delle tre seguenti manifestazioni: candidiasi mucocutanea cronica (CMC), morbo di Addison e ipoparatiroidismo<sup>27</sup>. Oltre alla classica triade, alcuni pazienti con APECED, presentano manifestazioni autoimmuni sistemiche, quali dispalsia ectodermica, e altre patologie endocrine, quali ipogonadismo ipergonadotropo, diabete tipo 1 (T1D), ipotiroidismo e ipopituitarismo. La suscettibilità allo sviluppo di CMC in questi pazienti è spiegata, almeno in parte, dallo sviluppo di autoanticorpi anticitochine. Sono state descritte anche gastrite atrofica cronica, anemia perniciosa ed epatite autoimmune, alopecia e vitiligine, cheratocongiuntivite, asplenia e artrite reumatoide (AR). I sintomi neurologici (polineuropatia e encefalopatia) sono più rari, così come la nefrite interstiziale e la bronchiolite autoimmune<sup>28</sup>. Il fenotipo può essere molto variabile anche nell'ambito della stessa famiglia. Generalmente i sintomi si presentano già nella prima infanzia, anche se alcuni pazienti manifestano la malattia nelle decadi successive. Alcuni polimorfismi di *AIRE* sono associati ad alto rischio di sviluppo di AR<sup>29</sup>. Le indagini di laboratorio mostrano, in alcuni casi, un difetto di cellule Treg associato a una bassa espressione di FOXP3 e alterata attivazione di cellule Treg periferiche, suggerendo che i fenomeni autoimmuni in tali pazienti possono essere legati in parte anche a difetto della tolleranza periferica<sup>30</sup>. La prognosi dipende dalla complessità del fenotipo clinico.

#### Sindromi IPEX e IPEX-like

La sindrome IPEX ha ereditarietà recessiva legata all'X ed è causata da mutazioni del gene *FOXP3*. La sindrome ha spesso esordio precoce caratterizzato dalla triade poliendocrinopatia, enteropatia e dermatite eczematosa. I sintomi gastrointestinali si presentano tipicamente a circa sei mesi di età e spesso richiedono nutrizione parenterale. Nuove manifestazioni cliniche si presentano nel tempo e l'exitus può sopraggiungere a causa di sepsi o meningite soprattutto da *Enterococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* e da virus come il citomegalovirus e il virus Epstein-Barr. Il T1D, che in genere è a esordio precoce/neonatale e la tiroidite autoimmune sono le manifestazioni autoimmuni endocrine più frequenti. In alcuni casi, la distruzione del pancreas può verificarsi in assenza di autoanticorpi rilevabili. Alcuni pazienti IPEX con T1D possono presentare altre condizioni associate incluso ipotiroidismo, AEA, PTI, eczema<sup>31</sup>. Caratteristico è l'aumento dei livelli sierici sia delle IgA che delle IgE totali.

**TABELLA I.** Principali manifestazioni autoimmuni delle IDP (da Walter JE et al., 2016<sup>41</sup> e Amaya-Urbe et al., 2019<sup>115</sup>, mod.)

IDP	Ataxia-telangiectasia	STAT def	ORAI1 def	Hyper-IgE	HIGM	XLP	Deficit del complemento	APECED	ALPS	IPEX	LRBA and CTLA4 def	CVID	WAS	pDGS	CGD	slgAD	XLA	OS	STIM1 def
Difetto genetico	ATM	STAT1, STAT3, STAT5B	ORAI1	STAT3, DOCK8, TYK2	CD40, LCD40, UNG, NEMO, IκBα	SH2D1A, XIAP	C1q, C1r, C1s, C4, C2	AIRE	FAS, FAS ligand, caspase 8 and 10, MAGT1, STAT3, and TNFAIP3	FOXP3	LRBA, CTLA4	TACI, BAFF-R, MSH5	WASp	Chr 22q11 deletion	gp91 <sup>phox</sup> , p22 <sup>phox</sup> , p47 <sup>phox</sup> , p67 <sup>phox</sup> , p40 <sup>phox</sup>	--	BTK	RAG1, RAG2	STIM1
CA	+	+	+	+	+				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tiroidite autoimmune		+						+		+	+	+	+	+	+	+		+	
Enteropatia-MICI					+		+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Artrite				+	+		+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	
LES				+			+		+		+	+	+	+	+	+	+	+	
Epatite								+			+	+	+	+	+	+	+	+	
T1D								+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Celiachia											+	+	+	+	+	+	+	+	
Malattia di Sjögren												+	+	+	+	+	+	+	
Vitiligine								+				+	+	+	+	+	+	+	
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi															+	+	+	+	
Colangite biliare					+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	
Psoriasi							+											+	
Ipoparatiroidismo								+										+	
Dermatomirosite							+											+	
Lupus discoide																		+	
Pemfigo																		+	
Sclerosi multipla																		+	
Alopecia												+	+	+	+	+	+	+	
Uveite												+	+	+	+	+	+	+	
Vasculite												+	+	+	+	+	+	+	
Porpora Henoch-Schönlein												+	+	+	+	+	+	+	

IDP: Immunodeficienze primitive; OS: sindrome Omenn; XLA: agammaglobulinemia legata al cromosoma X; slgAD: difetto selettivo di IgA; CGD: malattia granulomatosa cronica; pDGS: sindrome di DiGeorge parziale; WAS: sindrome di Wiskott-Aldrich; CVID: immunodeficienza comune variabile; LRBA def: difetto di LRBA; ALPS: sindrome autoimmune linfoproliferativa; APECED: sindrome autoimmune poliendocrina con candidiasi e displasia ectodermica; XLP: malattia linfoproliferativa legata al cromosoma X; HIGM: sindrome da iper-IgM; Hyper-IgE sdr: sindrome da iper-IgE; ORAI1 def: difetto di ORAI1; STAT def: difetto di STAT; STIM1 def: difetto di STIM1; CA: citopenia autoimmune; MICI: malattia infiammatoria cronica intestinale; LES: lupus eritematoso sistemico; T1D: diabete tipo 1.

Il deficit di CD25 (*IL2RA*) presenta un quadro clinico simile alla sindrome IPEX con manifestazioni autoimmuni incluso T1D, pemfigoide bolloso, CA e tiroidite autoimmune e una maggiore suscettibilità alle infezioni, linfadenopatia ed epatosplenomegalia. Altri geni implicati in quadri IPEX-like includono *STAT5b*, *STAT1* e *ITCH* (v. anche oltre)<sup>32,33</sup>.

## Autoimmunità nelle alterazioni del pathway JAK-STAT

Il deficit di *STAT1* è descritto sia in forma autosomica dominante che coinvolge la via del segnale dell'IFN- $\gamma$  e presenta una elevata suscettibilità a infezioni da micobatteri, sia in forma autosomica recessiva che coinvolge la via del segnale degli interferoni tipo I e II con elevata suscettibilità a infezioni sia virali che da micobatteri<sup>34</sup>. Le mutazioni-GOF di *STAT1* hanno ereditarietà autosomica dominante e si presentano con immunodeficienza e disregolazione immune<sup>35</sup>. L'immunodeficienza si caratterizza prevalentemente per la suscettibilità a sviluppare CMC oltre che infezioni ricorrenti da batteri, herpes virus, funghi e micoplasma. Tra le manifestazioni autoimmuni sono descritte tiroidite autoimmune che può essere uno dei primi sintomi isolati, AEA, PTI, T1D, enteropatia ed epatite autoimmuni<sup>35,36</sup>.

*STAT3* è un mediatore cruciale nello sviluppo dell'infiammazione cronica in quanto regola l'espressione di citochine infiammatorie quali IL-6, IL-5 e TNF- $\alpha$ . Le mutazioni GOF di *STAT3* si presentano con un quadro caratterizzato prevalentemente da manifestazioni immunodisregolatorie che includono linfadenopatia, splenomegalia, polmonite interstiziale, infezioni ricorrenti, bassa statura ed enteropatia a esordio precoce<sup>37</sup>. Tra le manifestazioni autoimmuni sono descritte anche T1D a esordio neonatale, CA, ipotiroidismo e AR. Altre caratteristiche della GOF di *STAT3* sono eczema, anomalie dentali e ritardo puberale. Dal punto di vista immunologico, è presente una riduzione del numero dei linfociti T e del subset TH17 con conseguente riduzione della produzione di IL-17, che spiega la suscettibilità elevata alle infezioni micotiche, deficit di cellule NK e cellule dendritiche, nonché una alterazione della maturazione dei linfociti B con ipogammaglobulinemia<sup>38</sup>.

Mutazioni di *STAT5B* determinano ritardo di crescita, polmonite interstiziale linfocitica e suscettibilità allo sviluppo di gravi infezioni da virus della varicella-zoster. La patologia interstiziale polmonare è l'espressione più comune seguita dal ritardo di crescita, malattie polmonari croniche, allergie e manifestazioni autoimmuni tra cui artrite idiopatica giovanile (AIG), PTI e tiroidite autoimmune. Nei pazienti con deficit di *STAT5B* sono state riscontrate alterazioni delle cellule Treg<sup>39</sup>.

### Aplainsufficienza di CTLA-4

Le mutazioni del gene *CTLA4* possono determinare un fenotipo clinico variabile da forme gravi fino a quadri asintomatici<sup>40</sup>. Le manifestazioni principali sono ipogammaglobulinemia, infezioni ricorrenti, autoimmunità e linfoproliferazione, con splenomegalia, linfadenopatia e talora infiltrazione linfocitaria di organi bersaglio inclusi cervello, polmoni e intestino<sup>40</sup>. In genere esordisce in età pediatrica o durante l'adolescenza con CA, tipicamente PTI (32%) e AEA (14-36%), spesso associate a splenomegalia<sup>41</sup>. In un gruppo di pazienti adulti con deficit di

CTLA-4 è stata osservata una ipoplasia progressiva del midollo osseo e anemia aplastica, secondaria a infiltrazione T cellulare. Polimorfismi di *CTLA-4* sono associati allo sviluppo di tiroidite di Hashimoto, colangite primaria, T1D e LES<sup>42</sup>. Dal punto di vista laboratoristico, tali pazienti presentano ipogammaglobulinemia, alterata risposta alle vaccinazioni, linfopenia CD4, alterata maturazione dei linfociti B e ridotti livelli di cellule Treg<sup>43</sup>.

### Difetto di LRBA

Il deficit di LRBA si presenta con manifestazioni cliniche analoghe a quelle del deficit di CTLA-4, quali infezioni ricorrenti, ipogammaglobulinemia e manifestazioni autoimmuni, tipicamente PTI, AEA o neutropenia autoimmune (AN)<sup>44</sup>. Altre manifestazioni includono malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI), T1D, AR, LES e poliartrite. In alcuni casi le manifestazioni all'esordio non sono associate a immunodeficienza. Dal punto di vista immunologico, tali pazienti presentano un difetto nel compartimento B cellulare, ipogammaglobulinemia, una aumentata proporzione di cellule doppie negative e alterata funzione delle cellule Treg. Inoltre, pazienti con difetto di LRBA e MICI presentano un aumento delle cellule B CD21<sup>low</sup><sup>44-46</sup>.

### Sindrome autoimmune linfoproliferativa

La sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), include un gruppo eterogeneo di disordini genetici rari con esordio intorno alla prima decade di vita ed eredità autosomica dominante<sup>47</sup>. Nella maggioranza dei pazienti, la malattia ALPS è dovuta a una mutazione del gene *TNFRSF6* che codifica per il recettore di morte cellulare FS-7 associato all'antigene di superficie (FAS) espresso sulla superficie di linfociti attivati. Generalmente, le mutazioni di *FAS*, *FASLG*, e delle molecole di segnale *FADD* causano alterazioni dell'apoptosi cellulare, con conseguente fenotipo clinico ALPS tipico, mentre mutazioni somatiche dei geni *NRAS* e *KRAS* coinvolti nella via intrinseca sono state riscontrate in forme ALPS-like, anche note come malattie linfoproliferative autoimmuni associate a RAS (RALD).

Entrambe le forme si presentano con manifestazioni associate alla linfoproliferazione incluse linfadenopatia, epatomegalia da lieve a moderata, splenomegalia generalmente moderata che persiste per tutta la vita<sup>48</sup>, ipergammaglobulinemia e manifestazioni autoimmuni, che includono CA generalmente multilineare, spesso refrattaria ai trattamenti convenzionali<sup>49</sup>. I pazienti con ALPS hanno un alto rischio di sviluppare tumori maligni, principalmente linfomi a cellule B. I pazienti con difetto genetico della via estrinseca, spesso hanno un elevato numero di cellule T doppio negative (TCRab<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>) e aumentati livelli di vitamina B12, IL-10 e FASLG solubile<sup>50</sup>. I pazienti con difetto della via intrinseca spesso presentano monocitosi e una aumentata tendenza a sviluppare leucemia con caratteristiche che ricordano la leucemia giovanile mielomonocitica. In pazienti con LES possono essere identificati polimorfismi dei geni *FAS* e *FASL*. L'utilizzo delle analisi genomiche di nuova generazione (WES e WGS) ha consentito di identificare mutazioni dei geni *CTLA4*, *LRBA*, e *PIK3CD* in pazienti con quadro clinico ALPS-like<sup>51</sup>.

### Sindromi linfoproliferative legate al cromosoma X

La sindrome linfoproliferativa X-linked tipo 1 (XLP1) o malattia di

**TABELLA II.** Terapia delle manifestazioni autoimmuni nelle IDP (da Walter et al, 2019<sup>91</sup> e Azizi et al., 2017<sup>92</sup>, mod.)

Categoria	Malattia	Terapia di scelta
Manifestazioni ematologiche	AEA, PTI, AN	Steroidi, IGEV, immunosoppressori (AZA, MMF, CY, MTX, CSA), terapie target (sirolimus, rituximab, tocilizumab, alemtuzumab, abatacept, jak inibitori), splenectomia, TCSE
Manifestazioni reumatiche	AR, AIG, LES, SS, DM	DMARDs, immunosoppressori (CY, AZA, MMF), terapie target (etanercept, adalimumab, infliximab, abatacept, rituximab, belimumab)
Manifestazioni gastrointestinali	Malattia di Crohn, colite ulcerosa, enteropatia	Steroidi sistemici, budesonide, DMARDs, antibiotici orali, immunosoppressori (AZA, CSA, 6-MP), terapie target (inibitori della calcineurina, infliximab, adalimumab, etanercept, sirolimus, abatacept, tocilizumab)
Manifestazioni cutanee	Eczema, psoriasi, vitiligine, alopecia	Crema emollienti, steroidi topici, altri immunosoppressori topici
Manifestazioni polmonari	GLILD	Steroidi, immunosoppressori (AZA, CY, MMF, CSA, MTX, tacrolimus), IGEV, idrossiclorochina, terapie target (rituximab, abatacept, agenti antiTNF, sirolimus)

AEA: anemia emolitica autoimmune; PTI: porpora trombocitopenica autoimmune; AN: neutropenia autoimmune; IGEV: immunoglobuline endovena; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato mofetile; CY: ciclofosfamide; MTX: metotrexato; CSA: ciclosporina; TCSE: trapianto di cellule staminali ematopoietiche; AR: artrite reumatoide; AIG: artrite idiopatica giovanile; LES: lupus eritematoso sistemico; SS: sindrome di Sjögren; DM: dermatomiosite; DMARDs: farmaci antireumatici modificanti la malattia; GLILD: granulomatosi linfocitica interstiziale polmonare.

Duncan, è causata da mutazioni nel gene *SH2D1A*, che codifica per una proteina chiamata SAP coinvolta nella stimolazione bidirezionale dei linfociti T e B, nella produzione di immunoglobuline e nella modifica delle vie di segnale dei linfociti T, B e NK<sup>52</sup>. In assenza della proteina SAP, il segnale TCR è insufficiente per garantire l'espressione di molecole pro-apoptotiche FASL e BIM con conseguente sviluppo di manifestazioni cliniche di linfoproliferazione. Similmente, mutazioni del gene *XIAP* sono associate a sindrome XLP tipo 2 (XLP2). La mancanza di espressione di XIAP è associata a un aumento di apoptosi nei linfociti. I pazienti con XLP1 e 2 presentano manifestazioni tra cui la linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) che è la presentazione più frequente e letale. Altre manifestazioni descritte includono anemia aplastica, vasculite, gastrite cronica, MICI e lesioni cutanee<sup>52</sup>. I pazienti con XLP-2 possono presentare una forma di colite emorragica talora letale. L'analisi istologica della mucosa intestinale in questi casi mostra un processo infiammatorio con accumulo di cellule T attivate e a volte eosinofili come nelle MICI. Un'importante differenza tra i due gruppi di pazienti, è che i pazienti con XLP-1 a differenza di quelli con XLP-2 sono a rischio di sviluppare linfoma. I pazienti con XLP-2 possono presentare inoltre ipogammaglobulinemia, splenomegalia e citopenia. La conoscenza delle differenze cliniche nelle due forme è importante ai fini diagnostici e terapeutici<sup>53</sup>.

#### Difetto di adenosina deaminasi 2 (ADA2)

Il deficit di adenosina deaminasi 2 (ADA2) è un disordine autoinfiammatorio con ampia variabilità fenotipica<sup>54</sup> ed eredità autosomica recessiva, causato da una mutazione della regione 1 del gene della sindrome dell'occhio da gatto (*CECR1*). Le caratteristiche cliniche includono malattia infiammatoria cutanea, episodi febbrili, anemia aplastica, splenomegalia, infarti in età precoce e PTI.

## Autoimmunità nelle immunodeficienze combinate

### Sindrome di Omenn (OS) e immunodeficienza combinata (CID)

Le immunodeficienze gravi combinate (SCID) sono disordini congeniti del sistema immunitario caratterizzati da grave linfopenia T associata o meno a difetto di sviluppo dei linfociti B e delle cellule NK. Il quadro clinico è tipicamente dominato da gravi infezioni polmonari, diarrea cronica, ritardo di crescita e altre manifestazioni infettive gravi che si sviluppano nei primi mesi di vita. Mutazioni ipomorfiche in geni responsabili di SCID possono associarsi a condizioni in cui le manifestazioni immunodisregolatorie possono dominare il quadro clinico. Le manifestazioni immunodisregolatorie sono più frequenti nei quadri caratterizzati da mutazioni ipomorfiche con una funzione residua del gene. Tra queste la OS è generalmente associata a mutazioni ipomorfiche nei geni *RAG1* e *RAG2*. Essa può essere osservata anche in pazienti con mutazione in geni quali *RMRP*, *ADA*, *IL2RG*, *IL7RA*, *DCLRE1C*, *CHD7*, *ARTEMIS* e *LIG4*<sup>55</sup>. La OS esordisce nel primo anno di vita con eritrodermia, infezioni ricorrenti, epatosplenomegalia, diarrea cronica, alopecia e ritardo della crescita. L'eritrodermia generalizzata può causare alopecia e perdita delle ciglia e delle sopracciglia mentre la perdita di proteine può esitare in un edema generalizzato e in disturbi metabolici. Tra le manifestazioni autoimmuni associate al difetto dei geni *RAG1* e *RAG2* sono descritte anche la tiroidite di Hashimoto, la MICI e la CA multilineare<sup>56</sup>. La diagnosi di OS può essere complicata poiché il numero dei linfociti può essere normale o aumentato, a differenza di quanto si osserva nella SCID tipica. La diagnosi si basa oltre che sui parametri clinici sul riscontro di una espansione anomala di uno o più cloni di linfociti T nel sangue periferico e nelle biopsie tissutali e cutanee.



Nelle forme associate a difetto dei geni *RAG1* e *RAG2* i linfociti B sono caratteristicamente assenti, analogamente alle immunoglobuline, a eccezione delle IgE, che invece sono spesso aumentate, ed è presente eosinofilia. In assenza di trattamento, la prognosi è sfavorevole e la malattia è fatale.

In oltre il 50% dei casi di LoCID e P-CID sono presenti manifestazioni immunodisregolatorie, che compaiono generalmente nel primo anno dalla diagnosi e spesso dominano il quadro clinico. Anche se la CA rappresenta la manifestazione clinica autoimmunitaria più frequente all'esordio delle P-CID, tali pazienti possono sviluppare successivamente altre forme di immunodisregolazione che includono l'enteropatia autoimmune, la malattia interstiziale polmonare con o senza granuloma, artrite, alopecia e manifestazioni neurologiche immunomediatae<sup>57</sup>. La diagnosi nelle P-CID può essere ritardata anche perché questi pazienti possono sfuggire agli screening neonatali e/o alle prime valutazioni cliniche, data la presenza di livelli talora solo lievemente ridotti di linfociti T.

### Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è una malattia recessiva legata al cromosoma X caratterizzata dalla triade clinica di immunodeficienza, trombocitopenia ed eczema. È inoltre descritta un'aumentata incidenza di patologie autoimmuni e di tumori maligni. LA WAS è dovuta a mutazioni emizigoti nel gene WAS che codifica per una proteina, espressa esclusivamente nelle cellule ematopoietiche, con ruolo nella riorganizzazione dell'actina del citoscheletro, nella trasduzione del segnale e nell'apoptosi<sup>58</sup>. Le manifestazioni cliniche variano dal fenotipo lieve, dovuto a mutazioni attivanti nel gene WAS, caratterizzato da trombocitopenia legata al cromosoma X (XLT) con piastrine normali e basso rischio di malattie autoimmuni al fenotipo grave con comparsa di petecchie ed emorragie pericolose per la vita, piastrine piccole, immunodeficienza, eczema già presente in epoca neonatale. In questi casi il rischio di sviluppare tumori (principalmente linfomi a cellule B) e manifestazioni autoimmuni è considerevole. Episodi di sanguinamento che si verificano nella maggior parte dei pazienti, possono portare *ad exitus* nel 4-10% dei casi. Manifestazioni autoimmuni sono descritte in oltre il 40% dei casi e il 25% dei pazienti con WAS presenta fino a cinque malattie autoimmuni contemporaneamente, notevolmente diverse da quelle che interessano la popolazione generale. Uno studio recente ha evidenziato la presenza di AEA nel 14% di casi, vasculite nel 13% dei casi, malattia renale nel 12%, artrite nel 10% e porpora di Henoch-Schönlein nel 5% dei casi<sup>59</sup>. Sono state, inoltre, descritte MICI, PTI e AN. Inoltre, l'AEA non solo rappresenta la malattia autoimmune più comune nei pazienti con WAS, ma correla con una prognosi sfavorevole rappresentando la principale indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) in questi soggetti. Il TCSE insieme alla terapia genica sono gli unici trattamenti a oggi disponibili. Il TCSE ha portato a un aumento sostanziale dell'aspettativa di vita per questi pazienti, mentre la terapia genica è un trattamento alternativo, potenzialmente curativo, ancora in fase di studio. Ozsahin et al.<sup>60</sup> hanno tuttavia osservato che il 20% dei pazienti con WAS sviluppa autoimmunità dopo TCSE suggerendo la necessità di ottimizzare il condizionamento, il numero di cellule staminali e la scelta del donatore.

### Atassia teleangectasia

L'atassia-teleangectasia è una rara sindrome a trasmissione autosomica recessiva con fenotipo clinico variabile che si caratterizza prevalentemente per progressiva atassia cerebellare, teleangectasie oculo-cutanee, infezioni ricorrenti e un variabile grado di immunodeficit cellulare e umorale nonché sensibilità alle radiazioni ionizzanti. La sindrome è causata da mutazioni nel gene che codifica la proteina *ataxia-telangiectasia-mutated* (ATM) coinvolta nella regolazione del ciclo cellulare e nel riparo delle rotture del DNA a doppio filamento. L'atassia cerebellare è generalmente il primo sintomo che si manifesta intorno ai 15 mesi di vita quando il bambino inizia a deambulare. Altro segno suggestivo della sindrome è la comparsa di teleangectasie della congiuntiva bulbare e della cute già nella prima infanzia. Le infezioni sinu-polmonari ricorrenti, prevalentemente da batteri capsulati, sono descritte nel 60% dei pazienti e dovuti a ipogammaglobulinemia (nello specifico, riduzione di IgA e di IgE), inadeguata risposta anticorpale specifica agli antigeni polisaccaridici e riduzione dei linfociti T CD3+CD4+ con ridotta risposta ai mitogeni. Nel 10% dei casi è presente iper-IgM. Il progressivo deficit neurologico causa stagnazione delle secrezioni nell'albero bronchiale e favorisce fenomeni *ab ingestis* contribuendo al peggioramento delle infezioni respiratorie. Sono infine descritte anomalie endocrine inclusa la disgenesia gonadica, l'atrofia testicolare e il T1D. I pazienti con atassia teleangectasia possono infine presentare un'aumentata incidenza di manifestazioni autoimmuni che comprendono soprattutto PTI, vitiligine, artrite, colite e sclerosi multipla. I pazienti con atassia teleangectasia presentano anche aumentata suscettibilità alle radiazioni ionizzanti e ai tumori. L'incidenza di neoplasie linfo-reticolari e altre neoplasie maligne in particolare leucemia, linfoma, tumori cerebrali e cancro gastrico è alta e l'esposizione a raggi X in questi soggetti va pertanto limitata a situazioni di assoluta necessità, per la loro incapacità di riparare i danni del DNA. Nel sospetto diagnostico è indicato il dosaggio dell'alfa-fetoproteina; il riscontro di valori elevati suggerisce ulteriori approfondimenti diagnostici e l'analisi molecolare della mutazione sul gene *ATM*<sup>61</sup>.

### Difetto di ORAI/STIM

ORAI 1 e STIM sono due proteine essenziali dei canali del Calcio (CRAC). Il calcio intracellulare agisce come un secondo messaggero nella regolazione dell'espressione e della trascrizione genica, nel differenziamento cellulare e nella secrezione di citochine. ORAI1 e STIM sono essenziali per la trasmissione del segnale indotto da FcγR nei macrofagi. *ORAI1* si trova in quasi tutti gli organi del corpo ma è espresso prevalentemente negli organi linfoidi primari e secondari, mentre *STIM1* è espresso principalmente nei linfociti, nei muscoli scheletrici e cardiaci, nel cervello e nel pancreas. I pazienti affetti da mutazioni di *ORAI1* e *STIM1* sono sintomatici già dalla prima infanzia e presentano infezioni ricorrenti e gravi causate da virus, batteri, polmoniti da micobatteri e miceti, meningite e sepsi oltre a displasia ectodermica con difetti delle ghiandole sudoripare e salivari e miopatia congenita. Le manifestazioni autoimmuni includono principalmente AEA e PTI<sup>62</sup>. Da un punto di vista immunologico, si riscontra un numero normale di cellule T, B e NK in quanto il difetto genetico non altera lo sviluppo dei linfociti T ma la loro attivazione. Le cellule Treg

sono numericamente ridotte e insieme al difetto nella selezione negativa delle cellule T autoreattive, tale alterazione contribuisce all'insorgenza di manifestazioni autoimmuni<sup>62</sup>.

### Sindrome di DiGeorge (DGS)

La sindrome di DiGeorge (DGS) conosciuta anche come sindrome velo-cardio-faciale è la più comune sindrome da microdelezione nell'uomo, caratterizzata dalla triade di ipoplasia timica, ipoparatiroidismo e cardiopatia congenita. Nel 95% dei casi la sindrome è causata dalla delezione del cromosoma 22 (22q11.2), e in questi casi prende il nome di sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 (22q11DS), con ereditarietà autosomica dominante. La regione 22q11.2 coinvolge geni necessari per lo sviluppo della terza e quarta tasca branchiale, che sono responsabili insieme ad altri fattori della formazione del timo<sup>63</sup>. Altri elementi caratteristici della sindrome sono la presenza di una facies tipica, difetti cardiaci congeniti (ad es. arco aortico interrotto, difetto del setto ventricolare, tetralogia di Fallot e altre), la palatoschisi e l'ipocalcemia a esordio precoce. Possono essere presenti anche suscettibilità alle infezioni virali e batteriche del tratto respiratorio superiore e inferiore, ritardo nello sviluppo del linguaggio, disturbi comportamentali, convulsioni e schizofrenia nella vita adulta<sup>64</sup>. Il fenotipo clinico è estremamente variabile anche tra soggetti provenienti dalla stessa famiglia. Il difetto dello sviluppo del timo in questi pazienti può determinare alterazioni di grado variabile del compartimento T cellulare. Nella maggior parte dei casi tali cellule sono normali sia in numero che funzione. Nel 30% dei casi è presente linfopenia<sup>65</sup>, mentre nello 0,5% dei casi i linfociti T sono completamente assenti con un fenotipo SCID-like. La suscettibilità e la gravità delle infezioni variano in base al grado di immunodeficienza T cellulare presente anche se nelle forme con DGS parziale o integrità del sistema immune la predisposizione a infezioni ricorrenti è correlata alla presenza di malformazioni anatomiche<sup>8</sup>. La DGS è associata anche a una maggiore incidenza di fenomeni autoimmuni e disregolazione immunitaria con prevalenza del 10% di autoimmunità nei pazienti con DGS parziale<sup>66</sup>. Le manifestazioni autoimmuni sono anch'esse variabili da soggetto a soggetto e includono prevalentemente ipotiroidismo, citopenia e artrite. Montin et al. hanno recentemente descritto un'alta frequenza di citopenie autoimmuni nell'ambito del Registro Nazionale Italiano Del22. Altre manifestazioni di autoimmunità includono anemia perniciososa, gastrite atrofica, artrite psoriasica, AIG, artrite monoarticolare ANA positiva, vitiligine e T1D. Sebbene la DGS venga solitamente diagnosticata nella prima infanzia, in rari casi l'autoimmunità può precedere l'inizio dell'immunodeficienza. In pazienti con DGS che sviluppano AIG sono stati riscontrati alleli HLA ad alto rischio associati all'AIG quali HLA-DQ6, HLA-DPB1 \* 0301, HLAB\*0801, HLA-DQB1 \* 0402, HLA-DQ6, DPB1 \* 0301. Questi dati suggeriscono che altri fattori genetici oltre alla delezione 22q11.2 possono influenzare lo sviluppo di fenotipi autoimmuni nella sindrome.

## Autoimmunità nei difetti dell'immunità umorale

### Difetti del pathway del NFkB

I fattori di trascrizione della famiglia NFkB sono implicati nella

regolazione di molteplici processi biologici. La via non canonica di NFkB2 è attivata dai recettori ICOS, TACI, BAFF-R e BCMA<sup>67</sup>, mentre la via canonica di NFkB1 coinvolge altri recettori, tra cui il complesso BCR/co-recettore, TCR e TLR<sup>68</sup>. Il pathway del NFkB gioca un ruolo chiave nei processi di maturazione, sopravvivenza, differenziazione, *class switching* e tolleranza delle cellule B verso gli antigeni self. I pazienti con deficit di NFkB2 presentano, nella prima infanzia, un fenotipo immunodeficienza comune variabile (CVID)-like con infezioni respiratorie ricorrenti seguito dallo sviluppo di deficit ipofisari in più del 50% dei pazienti. Alcuni pazienti presentano manifestazioni autoimmuni che coinvolgono principalmente cute, capelli e/o unghie e CA quale PTI, anche se più raramente rispetto alla CVID<sup>69</sup>. I pazienti con mutazione di NFkB2 dal punto di vista immunologico presentano ipogammaglobulinemia, riduzione del numero delle cellule B, T e NK che tuttavia hanno normale funzione<sup>67,69</sup>.

Recentemente, in 157 pazienti affetti da mutazione di *Nfkb1*, sono state identificate 56 diverse varianti di tale gene<sup>70</sup>. Dal punto di vista clinico questi pazienti presentano infezioni ricorrenti del tratto respiratorio e gastrointestinale, manifestazioni di linfoproliferazione (splenomegalia, linfadenopatia e epatomegalia), tumori e manifestazioni autoimmuni (CA, enteropatia, manifestazioni cutanee, artriti, tiroiditi, vasculiti, epatiti, anemia perniciososa, T1D e malattia di Addison). Dal punto di vista immunologico, presentano ipogammaglobulinemia, ridotta risposta alle vaccinazioni e bassi valori di cellule B *switched memory*. Nei pazienti con autoimmunità è segnalata una espansione di cellule B CD21<sup>low</sup><sup>70</sup>.

### Agammaglobulinemia legata al cromosoma X (XLA)

L'agammaglobulinemia legata al cromosoma X (XLA) o sindrome di Bruton è una IDP, prototipo dei difetti dell'immunità umorale causata da mutazioni del gene che codifica per la tirosina chinasi di Bruton (BTK) localizzato sul cromosoma X che ha un ruolo sia nella maturazione dei linfociti B (con conseguente assente produzione anticorpale) che nella trasduzione del segnale dei *tol-like receptors* (TLR). I pazienti con XLA sono pertanto di sesso maschile e presentano infezioni ricorrenti da parte di batteri capsulati come polmonite, otite, sinusite, congiuntivite e diarrea cronica. In alcuni casi le infezioni possono essere gravi e pericolose per la vita. Per quanto riguarda le manifestazioni autoimmuni circa il 10% dei pazienti con XLA sviluppa MICI<sup>71</sup>. Inoltre, sono stati riportati casi di AEA e AIG in pazienti affetti da XLA. Recenti studi condotti su modelli murini hanno suggerito che mutazioni in BTK delle cellule B possono causare alterazioni del *signaling* intracellulare di queste cellule responsabili di una maggiore maturazione e sopravvivenza di cellule B autoreattive e conseguente produzione di autoanticorpi<sup>72</sup>.

### Sindrome da IperIgM

La sindrome da IperIgM è caratterizzata da elevati livelli di IgM e bassi livelli di tutte le altre immunoglobuline (IgA, IgG e IgE). La trasmissione legata al cromosoma X interessa circa il 70% dei casi e le mutazioni a carico del gene codificante per il CD40 ligando (CD40L) sono la maggior parte. I soggetti affetti presentano infezioni batteriche, virali e fungine del tratto respiratorio, ma anche disordini gastrointestinali con possibile malassorbi-

mento. Le manifestazioni autoimmuni nei pazienti affetti sembrerebbero dovute ad alterata tolleranza periferica a causa di aumento delle cellule B reattive e diminuzione delle cellule Treg la cui selezione è regolata da un corretto legame CD40-CD40L. Nei soggetti affetti da IperIgM sono stati infatti descritti casi di MICI, colangite sclerosante primitiva, AN e artrite. La AN può talora essere la manifestazione clinica di presentazione <sup>73</sup>.

### Difetto selettivo di IgA (SIgAD)

Il deficit selettivo di IgA (SIgAD) è la più frequente IDP e rappresenta anche il difetto congenito dell'immunità più frequentemente associato allo sviluppo di manifestazioni autoimmuni, che sono presenti in circa il 36% dei soggetti affetti. La diagnosi di SIgAD viene posta in presenza di livelli di IgA inferiori a 0,07 g/L non associati a deficit di IgG totali in pazienti di età superiore a 4 anni di vita. Il quadro clinico è caratterizzato da infezioni ricorrenti e un alto rischio di manifestare allergie e malattie autoimmuni. La malattia celiaca è stata tra i primi disordini autoimmuni descritti in associazione a SIgAD grazie al fatto che il dosaggio delle IgA viene eseguito nell'iter diagnostico della celiachia. Anche casi di ES, MICI, LES, sindrome di Sjögren e tiroidite autoimmune sono stati descritti in associazione a SIgAD. Alcuni aplotipi HLA conferiscono il rischio sia di SIgAD che di autoimmunità, con cluster familiari descritti, indicando che la genetica gioca un ruolo fondamentale nei meccanismi patogenetici di entrambe le condizioni <sup>74</sup>.

## Autoimmunità nei difetti dell'immunità innata

### Difetti della cascata del complemento

I deficit del sistema del complemento sono classicamente associati a infezioni gravi come sepsi pneumococcica o meningococcica, meningite e artrite, tuttavia, è descritta l'associazione tra deficit del complemento e altre manifestazioni non infettive quali l'angioedema ereditario cutaneo (HAE) e il LES. Infatti, nel 93% dei pazienti con LES è stato riscontrato un deficit della componente C1q, e in una percentuale inferiore di pazienti con LES sono stati identificati deficit di C4 e C2 <sup>75,76</sup>. In un altro studio su pazienti con AIG, LES, AR e malattie miste del tessuto connettivo è stato evidenziato un deficit parziale di C4 <sup>77</sup>. Pertanto, i deficit della via del complemento contribuiscono ai processi infiammatori e aumentano il rischio di autoimmunità a causa di una rottura nella tolleranza verso il self e alterata selezione negativa di cloni B e T autoreattivi <sup>26</sup>.

## Autoimmunità in altri disordini specifici dell'immunità

### Sindrome da IperIgE

La sindrome da iperIgE, è una IDP associata a mutazione in differenti geni. La forma classica, a trasmissione autosomica dominante, è dovuta a mutazioni in eterozigosi del gene *STAT3* che si associa a deficit di IL-6 e IL-10 e alterata differenziazione delle cellule Th17. Dal punto di vista clinico i pazienti presentano infezioni cutanee recidivanti da stafilococco con frequente

sviluppo di ascessi, frequenti episodi di polmonite e pneumotoceli, eczema cutaneo, anomalie dentarie e livelli elevati di IgE sieriche <sup>78</sup>. La forma autosomica recessiva caratterizzata da maggiore predisposizione alle infezioni virali della pelle e a eczema grave, è causata da mutazioni in geni differenti, uno dei quali è tirosin chinasi 2 (*TYK2*), coinvolto nella via di segnalazione JAK-STAT <sup>79</sup>. Un altro gene responsabile di sindrome da iper-IgE a trasmissione autosomica recessiva è *DOCK8*, la cui mutazione determina un fenotipo clinico caratterizzato da gravi infezioni virali della pelle oltre a un elevato rischio di sviluppare tumori. I pazienti con sindrome da Iper-IgE possono presentare manifestazioni autoimmuni che includono vasculiti, AR, PTI, LES e pemfigoide bolloso <sup>80</sup>. In rari casi le manifestazioni di autoimmunità precedono la sindrome da Iper-IgE. Evidenze dalla letteratura suggeriscono che la disfunzione dei TH17 presente nella malattia gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'autoimmunità <sup>81</sup>, sebbene i meccanismi alla base dello sviluppo di manifestazioni autoimmuni in questa condizione non siano stati ancora completamente definiti.

### Malattia granulomatosa cronica

La malattia granulomatosa cronica (CGD) è una IDP causata da mutazioni della NADPH ossidasi e caratterizzata da deficit della fagocitosi con conseguente predisposizione a infezioni da germi catalasi-positivi. Nel 70% dei casi, la CGD è dovuta a mutazioni del gene *CYBB* e si trasmette con modalità recessiva legata al cromosoma X. Nel caso di mutazioni dei geni *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* o *NCF4* la condizione è invece ereditata in modo autosomico recessivo. La CGD deve essere sospettata nei pazienti con colite granulomatosa e infezioni batteriche e fungine ricorrenti cutanee e polmonari, causate principalmente da *Aspergillus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Nocardia*. Il quadro clinico può inoltre essere caratterizzato da adenite suppurativa, ascessi epatici da *Stafilococco aureo*, osteomielite, infezioni gastrointestinali e ritardo della crescita. I polimorfismi del gene *NCF* sono stati associati a malattie autoimmuni come LES, morbo celiaco e AR, ma anche AIG, tiroidite autoimmune, PTI, T1D, sindrome antifosfolipidica. Alcuni studi ipotizzano che il deficit di NADPH ossidasi impedendo la produzione di ROS, necessaria per la attivazione delle Treg da parte dei macrofagi, possa spiegare la comparsa di autoimmunità in questi pazienti. Inoltre, la NADPH ossidasi può regolare la presentazione dell'antigene da parte del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I nelle DC e MHC di classe II nelle cellule B <sup>82</sup>.

## Approccio diagnostico al paziente con manifestazioni immunodisregolatorie e sospetta IDP

Nel sospetto di IDP, è importante effettuare un'accurata anamnesi ed esame obiettivo che consentano di identificare la presenza di segni clinici di sospetto di IDP. Sulla base dei dati clinico anamnestici sarà opportuno eseguire gli esami di laboratorio, che potranno anche includere esami genetici per geni già noti (*BTK*, *AIRE*, *FOXP3*, *RAG1*, *RAG2*, *LRBA*, *CTLA-4*, *TACI*, *BAFF-R*, *WAS*, *FAS*, *FASL*, *CASP8*, *CASP10*, *KRAS*, *NRAS*, *ATM*

*STAT1, STAT3, STAT5B, ORAI, e STIM1*). I test immunologici di primo livello includono il dosaggio quantitativo delle immunoglobuline sieriche, la risposta anticorpale specifica dopo vaccinazione o esposizione al patogeno e il dosaggio delle isoemagglutinine. I test di secondo livello includono la quantificazione delle cellule T, B, NK e il rapporto cellule T naive e memory CD45RA/RO, il dosaggio delle cellule doppie negative e delle cellule B di memoria, C3, C4, CH50, l'assetto lipidico e il dosaggio della vitamina B12. Considerato che le manifestazioni immunodisregolatorie possono essere variabili (Tab. I) le indagini dovranno essere differenziate sulla base degli organi e apparati coinvolti.

La CA è una manifestazione di esordio di molte IDP quali CVID, ALPS, CTLA4, PIK3d, può essere mono o plurilineare, persistente e refrattaria alla terapia. Cause di citopenia nelle IDP possono includere, oltre l'autoimmunità, anche sequestro splenico o infiltrazione midollare per cui va sempre eseguita la biopsia osteomidollare al fine di escludere una neoplasia. Tra le citopenie, la PTI è la manifestazione ematologica autoimmune più frequente, seguita da AEA, e AN. L'emolisi acuta può determinare quadri clinici di emergenza. In tali situazioni vanno eseguiti esami per evidenziare la lisi cellulare (potassio, LDH, transaminasi e acido urico), per valutare il grado di emolisi (bilirubina indiretta, conta dei reticolociti e aptoglobina) ed esami immunologici e metabolici (test di Coombs diretto e indiretto, IgA IgG IgM, sottopopolazioni linfocitarie, ferritina, vitamina B12 e folati). Nella PTI gli anticorpi antiplastrina sono presenti in meno dei 2/3 dei pazienti affetti e non sono predittivi né specifici, mentre gli anticorpi antieritrociti o antineutrofili hanno un'elevata specificità in caso di AEA o AN<sup>83</sup>.

La tiroidite autoimmune è la manifestazione clinica autoimmune più comune nella popolazione generale e anche quella più frequente nelle IDP quali CVID e IPEX<sup>84</sup>. La diagnosi di tiroidite autoimmune si basa sulla positività degli antitireoperossidasi, antitireoglobulina, antiTSH associata ad almeno uno dei seguenti reperti: funzione alterata della tiroide, ingrossamento della ghiandola tiroidea, o morfologia sovvertita della tiroide valutata per via ecografica. Il morbo di Graves è invece confermato da valori di TSH non valutabili (< 0,3 mU/l), alti valori di FT4 e FT3, e la presenza anticorpi contro il recettore della tireotropina. Il T1D è comune in alcune IDP quali IPEX, CVID, e APECED e può essere anche a esordio neonatale. La diagnosi va confermata in accordo con i criteri ADA-ISPAD (ADA Diabetes Management Guidelines for Children and Adolescents | NDEI). Vanno inoltre ricercati gli autoanticorpi contro GAD65, IAA, IA2 e ICA512 che inizialmente potrebbero essere negativi. Anomalie della funzione delle paratiroidi possono essere suggestive di DGS e APECED. L'ipoparatiroidismo è caratterizzato dalla presenza di ipocalcemia, ipercalcemia e iperfosfatemia. In pazienti con bassi livelli di paratormone, va eseguita una attenta valutazione per capire le cause, andrebbero eseguiti i dosaggi di anticorpi anti NALP5 (*NACHT leucine-rich-repeat protein 5*), CaSR (*Calcium-Sensing Receptor*), e almeno uno dei seguenti: IFN $\omega$  (*interferon-omega*), TH (*tyrosine hydroxylase*), 21-OH (*21-hydroxylase*), TPH (*tryptophan hydroxylase*), o AADC (*aromatic L-amino acid decarboxylase*), oltre all'indagine genetica per AIRE.

Le manifestazioni gastrointestinali sono frequenti in IDP quali

IPEX, OS, CVID e CGD, tuttavia data la somiglianza della presentazione clinica, la diagnosi precoce può essere difficile. Per questo è importante associare all'esame obiettivo gli esami di laboratorio quali emocromo, VES, PCR, dosaggio albumina, funzionalità renale, AST/ALT, bilirubina, anticorpi antitransglutaminasi, antiendomio e antigliadina e il dosaggio della calprotectina fecale che è un marker di infiammazione intestinale e può essere 40 volte maggiore del valore normale durante il processo infiammatorio. Nei pazienti IDP la biopsia intestinale potrebbe mettere in evidenza aspetti istologici caratteristici di IDP quali granuloma, atrofia dei villi del piccolo intestino, iperplasia nodulare linfatica e infiltrato di linfociti e eosinofili<sup>85</sup>.

La polmonite interstiziale linfocitica (LIP) è frequentemente riscontrata in pazienti con deficit di CTLA4, mentre la malattia polmonare interstiziale granulomatosa linfocitica (GLILD) è frequente nei pazienti con CVID o deficit LRBA<sup>86</sup>. In ogni caso sono fondamentali l'anamnesi, l'esame obiettivo e le immagini radiologiche quali radiografia del torace e TC ad alta risoluzione allo scopo di identificare noduli polmonari, enfisema, bronchiectasie, e aree di opacità a vetro smerigliato<sup>85</sup>. Inoltre, per definire il tipo di infiltrato e il grado di fibrosi polmonare soprattutto nei pazienti che non rispondono al trattamento può essere utile una biopsia tramite toracoscopia video assistita (VATS). Se le lesioni non sono accessibili sarà necessaria una biopsia polmonare. La persistenza delle manifestazioni polmonari deve indurre il sospetto di malattia granulomatosa in IDP.

## Approccio terapeutico alle manifestazioni immunodisregolatorie nei IDP

La scelta della terapia più appropriata delle manifestazioni immunodisregolatorie nelle IDP deve essere basata sullo spettro delle manifestazioni immunodisregolatorie, sugli organi e apparati coinvolti e, quando possibile, sul meccanismo patogenetico. La terapia nelle fasi iniziali non differisce in genere da quella dei pazienti con autoimmunità isolata.

I corticosteroidi sistemici sono tra i farmaci più utilizzati. Considerati i rischi associati all'utilizzo prolungato di corticosteroidi e in caso di inefficacia degli stessi, altri farmaci immunosoppressori (IS) o immunomodulanti sono comunemente impiegati nel trattamento delle manifestazioni autoimmuni. A ciò si aggiunge l'utilizzo di immunoglobuline endovena (IGEV) ad alto dosaggio con attività immunomodulante che tuttavia costituisce un'opzione terapeutica solo in specifiche condizioni.

L'approccio terapeutico alle malattie autoimmuni negli ultimi anni è cambiato grazie all'introduzione di farmaci biologici e l'utilizzo di terapie mirate che agiscono sul meccanismo molecolare alla base dello sviluppo delle manifestazioni cliniche autoimmuni, contribuendo a limitare i rischi legati alle terapie immunosoppressive e aiutando a meglio bilanciare il rapporto tra immunodeficienza e disregolazione immunologica nelle IDP. Il TCSE, infine, può essere considerato nella gestione delle complicanze autoimmuni in caso di resistenza alle terapie utilizzate soprattutto in presenza di manifestazioni cliniche più gravi.

## Gestione delle citopenie autoimmuni nei IDP

Le IDP con CA in genere rispondono bene a diversi tipi di farmaci IS<sup>83</sup>. I corticosteroidi rappresentano il trattamento di prima linea nell'AEA e sono associati a tassi di remissione dell'80% in pazienti con AEA non associata IDP<sup>87</sup>. Per la PTI, il trattamento standard è rappresentato dai corticosteroidi in associazione alla somministrazione di IGEV ad alto dosaggio<sup>88</sup>. Tale approccio è anche utilizzato per il trattamento della PTI in pazienti con WAS<sup>89</sup> e CVID<sup>90</sup>. Strategie terapeutiche di seconda linea prevedono l'utilizzo di farmaci IS quali gli inibitori della crescita cellulare (ad es. azatioprina (AZA) ciclosporina, micofenolato mofetile (MMF) e ciclofosfamide)<sup>75</sup>. Questi ultimi hanno un'efficacia terapeutica a lungo termine limitata nella CVID e pertanto sono usati raramente<sup>41,91</sup>. La splenectomia, raccomandata per il trattamento della trombocitopenia associata a ipersplenismo, dovrebbe essere evitata nei pazienti con CVID. Infatti, sebbene essa sia associata a volte a un miglioramento della trombocitopenia anche nella PTI, tale procedura, soprattutto in pazienti con CVID, può aumentare il rischio di infezioni gravi da germi capsulati<sup>92</sup>. Il ripristino della via di segnalazione alterata può potenzialmente determinare la risoluzione delle manifestazioni immunodisregolatorie associate<sup>93</sup>. La produzione di autoanticorpi responsabili di manifestazioni autoimmuni può essere inibita con farmaci biologici che agiscono sui linfociti B. Tra questi, il rituximab, un anticorpo monoclonale antiCD20 che agisce sui linfociti pre-B e maturi, è considerato una valida opzione nel trattamento delle forme di CA persistenti o croniche ed è comunemente usato nelle IDP quando i trattamenti di prima linea falliscono<sup>94</sup>. Il rituximab è largamente utilizzato per il trattamento di manifestazioni autoimmuni associate a CVID, con un tasso di risposta dell'85% in pazienti con CVID e CA grave<sup>95</sup>. Rischi correlati all'uso del rituximab sono rappresentati dallo sviluppo di neutropenia tardiva, infezioni gravi e riattivazione di infezioni latenti<sup>96</sup>, che si presentano più frequentemente in pazienti splenectomizzati o che non sono in trattamento con IGEV<sup>95</sup>. L'inefficacia del rituximab può essere legata al fatto che il farmaco agisce selettivamente sulle cellule B in fase di maturazione, risparmiando plasmacellule a lunga vita che possono continuare a produrre anticorpi che sostengono i fenomeni autoimmuni. Per superare questo limite, sono stati sviluppati altri farmaci alternativi, che contrastano con meccanismi differenti la produzione di autoanticorpi. Tra questi il bortezomib, un inibitore del proteasoma approvato per il trattamento del mieloma multiplo, è in grado di indurre l'apoptosi delle plasmacellule. Questa molecola ha mostrato risultati promettenti in casi di CA refrattarie associate a IDP prima del TCSE, determinando una buona risposta in 6 pazienti pediatriche su 7 affetti da IDP, di cui solo 2 pazienti hanno presentato in seguito recidiva della citopenia<sup>97</sup>. Altre nuove molecole potenzialmente promettenti per il trattamento di citopenie mediate da anticorpi nell'ambito delle IDP includono l'anticorpo diretto verso l'IL-6 (tocilizumab), l'anticorpo antiCD22 (epratuzumab), l'anticorpo antiAPRIL e antiBAFF che sono attualmente in fase di sperimentazione per il trattamento di specifiche patologie autoimmuni refrattarie quali LES, sclerosi multipla e altre gravi malattie autoimmuni ma anche nel rigetto

del trapianto mediato da anticorpi o come trattamento aggiuntivo in alcune neoplasie ematologiche<sup>83</sup>.

Alcune IDP con alterazione del compartimento cellulare T, presentano tra le manifestazioni cliniche principali la CA. Per esempio, nell'ALPS il trattamento di prima linea della citopenia è costituito dai corticosteroidi, ma altre terapie quali MMF e il sirolimus (inibitore di mTOR), che mirano in modo più efficace alle cellule T doppio-negative, sono sempre più utilizzate come terapia di seconda linea<sup>98</sup>.

Nella aploinsufficienza di CTLA4, la terapia sostitutiva con le proteine di fusione CTLA-4 solubili (abatacept e belatacept) che legano CD80 e CD86, inibendo l'attivazione dei linfociti T o l'inibizione della via di segnalazione di CD28 attraverso gli inibitori di mTOR, sono potenziali terapie mirate a correggere le manifestazioni autoimmuni tra cui la CA, tipica di questa malattia<sup>43</sup>. L'interazione funzionale delle proteine LRBA e CTLA4 oltre a spiegare le somiglianze fenotipiche tra le due malattie ha offerto una base razionale per tentare il trattamento con abatacept anche per il deficit di LRBA. L'abatacept è risultato associato a un tasso di remissione completa dell'80% in una piccola coorte di pazienti con difetto di LRBA e CA (9 con AEA e 11 con PTI)<sup>99</sup>. Oltre che nel trattamento della CA l'abatacept si è dimostrato efficace nel trattamento della malattia polmonare interstiziale linfocitica in pazienti con difetto di LRBA<sup>13</sup>. Le principali strategie di trattamento nel deficit di LRBA includono, inoltre, l'utilizzo di vari agenti IS, come i corticosteroidi, MMF e sirolimus<sup>44,100</sup>.

Nella sindrome di DiGeorge parziale (DGS), la CA rappresenta una delle manifestazioni autoimmuni più frequenti e occasionalmente può essere identificata prima della diagnosi del difetto genetico sottostante. A oggi, non esistono ampi studi sull'approccio terapeutico ottimale della CA nella DGS e pertanto vengono generalmente utilizzati gli approcci standard adoperati per la gestione delle forme primarie di CA. Anche il rituximab può essere utilizzato, ma tale trattamento è risultato inefficace in alcuni casi di DGS parziale associati a CA grave<sup>101</sup>.

Il trattamento delle manifestazioni autoimmuni e autoinfiammatorie di STAT1 GOF e STAT3 GOF è complesso in quanto queste forme sono spesso refrattarie al trattamento con i comuni IS, anche quando sono utilizzati in combinazione. L'inibizione di JAK rappresenta un trattamento efficace e mirato per il controllo delle manifestazioni immunodisregolatorie in pazienti con difetti nel *pathway* JAK-STAT. Tofacitinib e ruxolitinib sono inibitori di JAK approvati per il trattamento dell'AR e della mielofibrosi, rispettivamente<sup>102</sup>. Il ruxolitinib sembrerebbe ridurre l'iperreattività all'IFN-g e ripristinare la conta dei linfociti TH17 e Treg<sup>41</sup>. Recentemente, questo farmaco è stato utilizzato per trattare diversi casi di STAT1 GOF e STAT3 GOF con citopenia tra le altre manifestazioni autoimmuni<sup>102</sup>. Sorprendentemente, il ruxolitinib è risultato efficace nell'indurre la remissione del T1D in un paziente con GOF di STAT1<sup>103</sup>. Il tocilizumab, un anticorpo monoclonale che blocca IL-6, è stato utilizzato come terapia aggiuntiva alla terapia con JAK-inibitori in pazienti con STAT3 GOF<sup>102</sup>, suggerendo che la loro combinazione con inibitori di IL-6 sia un'opzione terapeutica efficace nel trattamento della disregolazione immunitaria in pazienti con mutazioni STAT3 GOF<sup>94</sup>.

Infine, gli agonisti del recettore della trombopoietina come romiplostim ed eltrombopag sono un gruppo di sostanze utilizzate per il trattamento della PTI con effetti collaterali a breve

termine limitati e tassi di risposta promettenti negli adulti e nei bambini <sup>83,104,105</sup>.

## Gestione delle patologie reumatiche nei IDP

La gestione delle manifestazioni reumatologiche nelle IDP non differisce da quella convenzionale. Nei pazienti IDP e artrite infiammatoria, i farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) sono la prima opzione terapeutica, mentre i farmaci biologici, tra cui gli inibitori del TNF e altri (adalimumab, infliximab, rituximab e abatacept) vengono considerati successivamente in caso di fallimento dei primi <sup>106,107</sup>.

## Gestione della malattia infiammatoria cronica intestinale nelle IDP

Nei pazienti con CVID o CGD affetti da MICI, gli steroidi possono essere sufficienti per ridurre l'infiammazione e ripristinare l'architettura mucosale. Nei pazienti con enteropatia grave, e in caso di necessità di terapia corticosteroidica prolungata, come ad esempio nella CGD o nella IPEX, può essere necessario l'utilizzo di farmaci come AZA, ciclosporina, 6-mercaptopurina (6-MP) <sup>108</sup>. Anche l'uso di inibitori del TNF (infliximab e adalimumab) è risultato efficace in alcuni casi <sup>109</sup>. Tuttavia, gli inibitori del TNF- $\alpha$  in alcune condizioni come la CGD possono aumentare il rischio di infezioni gravi, talvolta mortali, nonostante l'efficacia nella gestione della colite <sup>110</sup>.

Nella sindrome IPEX, il TCSE allogeneico è l'approccio terapeutico primario, mentre l'utilizzo di IS è di supporto per controllare la fase acuta delle manifestazioni autoimmuni, tra cui l'enteropatia. I farmaci IS più utilizzati sono gli inibitori della calcineurina, ciclosporina A e tacrolimus, che forniscono una soppressione diretta delle cellule T, associati o meno a terapia steroidea. Il sirolimus, inibitore non calcineurino, è ora considerato la principale scelta tra i farmaci IS, usato da solo o in combinazione in quanto ha un'azione maggiore sulle cellule effettrici interferendo meno sulle treg. Va sottolineato però che, nonostante la maggior parte delle terapie IS siano in genere efficaci nel controllare le manifestazioni autoimmuni, esse non sono in grado di bloccare la progressione della malattia <sup>111</sup>.

Sirolimus e abatacept si sono dimostrati efficaci, da soli o in associazione, nel migliorare i quadri di colite autoimmune anche nei pazienti con deficit di CTLA4 <sup>43</sup>. Allo stesso modo, forme gravi di enteropatia refrattaria agli inibitori del TNF- $\alpha$  associata a deficit di LRBA sono state trattate con successo con sirolimus <sup>112</sup>. Gli inibitori delle JAK migliorano invece l'enteropatia in pazienti con STAT1 GOF, mentre alcuni pazienti con STAT3 GOF necessitano dell'associazione con il tocilizumab per il trattamento di enteropatia ed epatite autoimmune <sup>102</sup>.

## Gestione delle manifestazioni immunodisregolatorie cutanee nelle IDP

Il trattamento di queste complicanze prevede l'applicazione locale di lozioni idratanti e unguenti steroidei direttamente sul sito interessato. Se i sintomi non rispondono a questo trattamento e non sono controllati, possono essere applicati unguenti contenenti steroidi più potenti e/o farmaci topici specifici quali infliximab ed etanercept. In rari casi di evoluzione grave della ma-

lattia cutanea, è necessario procedere con l'uso di farmaci IS per via orale o endovena <sup>107,113</sup>. Buone risposte si sono ottenute ultimamente con l'utilizzo del dupilumab nei casi di dermatite secondarie a un'eccessiva risposta TH2 con aumento di IL-4.

## Gestione della malattia polmonare interstiziale granulomatosa linfocitica (GLILD) nelle IDP

A oggi non è disponibile un consenso univoco per il trattamento della GLILD. La terapia antinfiammatoria o immunomodulante, con dosi elevate di IGEV, può essere utile per la GLILD associata a CVID sebbene non ci siano protocolli di trattamento standardizzati e le risposte al trattamento siano variabili <sup>113</sup>. I corticosteroidi sono gli IS usati più frequentemente. AZA, rituximab, MMF hanno trovato consenso come trattamento di seconda linea, da soli o in associazione agli steroidi. Altri possibili farmaci efficaci nel trattamento della GLILD sono abatacept, agenti anti-TNF, ciclosporina, idrossiclorochina, metotrexato, sirolimus, o tacrolimus <sup>114</sup>.

### Abbreviazioni

AEA: anemia emolitica autoimmune; ALPS: sindrome autoimmune linfoproliferativa; AN: neutropenia autoimmune; APECED: autoimmune *polyendocrinopathy, dermal, dystrophy*; CA: citopenia autoimmune; CGD: malattia cronica granulomatosa; CMC: candidiasi mucocutanea cronica; CVID: immunodeficienza comune variabile; DGS: sindrome DiGeorge; ES: sindrome di Evans; GLILD: granulomatosi linfocitica interstiziale polmonare; TCSE: trapianto cellule staminali ematopoietiche; IAA: anticorpi antinsula; MICI: malattia infiammatoria intestinale cronica; IPEX: sindrome da immunodisregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia; AIG: artrite idiopatica giovanile; OS: sindrome di Omenn; PTI: porpora trombocitopenica immune; AR: artrite reumatoide; SlgAD: difetto selettivo di IgA; LES: lupus sistemico eritematoso; T1D: diabete mellito tipo 1; WAS: sindrome di Wiskott-Aldrich; XLA: agammaglobulinemia X-linked; XLP: malattia linfoproliferativa X linked.

### Bibliografia

- Fischer A, Provot J, Jais J-P, et al., members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1388-1393.e8
- Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood* 2019;134:9-21.
- Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, et al. Thymic epithelium abnormalities in DiGeorge and Down Syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. *Front Immunol* 2019;10:447.
- Notarangelo LD, Kim M-S, Walter JE, et al. Human RAG mutations: biochemistry and clinical implications. *Nat Rev Immunol* 2016;16:234-246.
- Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol* 2017;17:281-294.
- von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol* 2010;11:14-20.
- Montin D, Marolda A, Licciardi F, et al. Immunophenotype anomalies predict the development of autoimmune cytopenia in 22q11.2 Deletion syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2369-2376.
- Giardino G, Radwan N, Koletsis P, et al. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood* 2019;133:2586-2596.
- Cassani B, Poliani PL, Moratto D, et al. Defect of regulatory T cells in patients with Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:209-216.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057-1061.

- 11 Wuest TY, Willette-Brown J, Durum SK, et al. The influence of IL-2 family cytokines on activation and function of naturally occurring regulatory T cells. *J Leukoc Biol* 2008;84:973-980.
- 12 Schwartz JC, Zhang X, Fedorov AA, et al. Structural basis for co-stimulation by the human CTLA-4/B7-2 complex. *Nature* 2001;410:604-608.
- 13 Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015;349:436-440.
- 14 Ju ST, Panka DJ, Cui H, et al. Fas(CD95)/FasL interactions required for programmed cell death after T-cell activation. *Nature* 1995;373:444-448.
- 15 Kischkel FC, Hellbardt S, Behrmann I, et al. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J* 1995;14:5579-5588.
- 16 Deau M-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest* 2015;125:1764-1765.
- 17 Jung S, Gámez-Díaz L, Proietti M, et al. "Immune TOR-opathies," a novel disease entity in clinical immunology. *Front Immunol* 2018;9:966.
- 18 Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity* 2019;50:907-923.
- 19 Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol* 2014;14:36-49.
- 20 Barrat FJ, Crow MK, Ivashkiv LB. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat Immunol* 2019;20:1574-1583.
- 21 Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs* 2017;77:521-546.
- 22 Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:125-136.
- 23 Lee-Kirsch MA, Wolf C, Kretschmer S, et al. Type I interferonopathies – an expanding disease spectrum of immunodysregulation. *Semin Immunopathol* 2015;37:349-357.
- 24 Liszewski MK, Atkinson JP. Complement regulators in human disease: lessons from modern genetics. *J Intern Med* 2015;277:294-305.
- 25 Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2007;40:560-566.
- 26 Carroll MC. The role of complement in B cell activation and tolerance. *Adv Immunol* 2000;74:61-88.
- 27 Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2843-2850.
- 28 Capalbo D, De Martino L, Giardino G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: insights into genotype-phenotype correlation. *Int J Endocrinol* 2012;2012.
- 29 Bérczi B, Gerencsér G, Farkas N, et al. Association between AIRE gene polymorphism and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sci Rep* 2017;7:14096.
- 30 Laakso SM, Laurinoli T-T, Rossi LH, et al. Regulatory T cell defect in APECED patients is associated with loss of naive FOXP3(+) precursors and impaired activated population. *J Autoimmun* 2010;35:351-357.
- 31 Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001;27:20-21.
- 32 Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:708-714.
- 33 Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, et al. Clinical, Immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol* 2018;9:2411.
- 34 Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 2003;33:388-391.
- 35 Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016;127:3154-3164.
- 36 Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. A novel heterozygous mutation in the STAT1 SH2 domain causes chronic mucocutaneous candidiasis, atypically diverse infections, autoimmunity, and impaired cytokine regulation. *Front Immunol* 2017;8:274.
- 37 Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015;125:591-599.
- 38 Haapaniemi EM, Kaustio M, Rajala HLM, et al. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3. *Blood* 2015;125:639-648.
- 39 Kanai T, Jenks J, Nadeau KC. The STAT5b pathway defect and autoimmunity. *Front Immunol* 2012;3:234.
- 40 Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014;20:1410-1416.
- 41 Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, et al. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1089-100.
- 42 Lee YH, Harley JB, Nath SK. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE): a meta-analysis. *Hum Genet* 2005;116:361-367.
- 43 Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1932-1946.
- 44 Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:223-230.
- 45 Serwas NK, Kansu A, Santos-Valente E, et al. Atypical manifestation of LRBA deficiency with predominant IBD-like phenotype. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:40-47.
- 46 Alkhairy OK, Abolhassani H, Rezaei N, et al. Spectrum of phenotypes associated with mutations in LRBA. *J Clin Immunol* 2016;36:33-45.
- 47 Meynier S, Rieux-Laucat F. FAS and RAS related Apoptosis defects: from autoimmunity to leukemia. *Immunol Rev* 2019;287:50-61.
- 48 Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Res* 2017;6:1928.
- 49 Rao VK. Approaches to managing autoimmune cytopenias in novel immunological disorders with genetic underpinnings like Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Front Pediatr* 2015;3:65.
- 50 Magerus-Chatinet A, Stolzenberg M-C, Loffredo MS, et al. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. *Blood* 2009;113:3027-3030.
- 51 Notarangelo LD, Uzel G, Rao VK. Primary immunodeficiencies: novel genes and unusual presentations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019:443-448.
- 52 Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011;117:53-62.
- 53 Pachlöpnick Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011;117:1522-1529.
- 54 Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:65.
- 55 Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, et al. Characterization of T and B cell repertoire diversity in patients with RAG deficiency. *Sci Immunol* 2016;1.
- 56 Rigoni R, Fontana E, Guglielmetti S, et al. Intestinal microbiota sustains inflammation and autoimmunity induced by hypomorphic RAG defects. *J Exp Med* 2016;213:355-375.
- 57 Speckmann C, Doerken S, Aiuti A, et al. A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1302-1310.e4.
- 58 Moulding DA, Record J, Malinova D, et al. Actin cytoskeletal defects in immunodeficiency. *Immunol Rev* 2013;256:282-299.
- 59 Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, et al. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994;125:876-885.
- 60 Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008;111:439-445.
- 61 Zaki-Dizaji M, Akrami SM, Azizi G, et al. Inflammation, a significant player of Ataxia-Telangiectasia pathogenesis? *Inflamm Res* 2018;67:559-570.
- 62 Lacruz RS, Feske S. Diseases caused by mutations in ORAI1 and STIM1. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1356:45-79.
- 63 Giardino G, Borzacchiello C, De Luca M, et al. T-cell immunodeficiencies with congenital alterations of thymic development: genes implicated and differential immunological and clinical features. *Front Immunol* 2020;11:1837.
- 64 Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2014;164:1475-1480.e2.

- 65 Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics* 2009;123:e871-e877.
- 66 Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1115-1117.e1-3.
- 67 Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF- $\kappa$ B pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2013;93:812-824.
- 68 Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF-kappaB signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene* 2006;25:6831-6843.
- 69 Klemann C, Camacho-Ordóñez N, Yang L, et al. Clinical and immunological phenotype of patients with primary immunodeficiency due to damaging mutations in NFKB2. *Front Immunol* 2019;10:297.
- 70 Lorenzini T, Fliegau M, Klammer N, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:901-911.
- 71 Barmettler S, Otani IM, Minhas J, et al. Gastrointestinal manifestations in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2017;37:287-294.
- 72 Bonami RH, Sullivan AM, Case JB, et al. Bruton's tyrosine kinase promotes persistence of mature anti-insulin B cells. *J Immunol* 2014;192:1459-1470.
- 73 Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, et al. The hyper IgM syndromes: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol* 2019;198:19-30.
- 74 Odineal DD, Gershwin ME. The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;58:107-133.
- 75 Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2019;99:52-72.
- 76 Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:448.
- 77 Gilliam BE, Wolff AE, Moore TL. Partial C4 deficiency in juvenile idiopathic arthritis patients. *J Clin Rheumatol* 2007;13:256-260.
- 78 Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:424-432.e8.
- 79 Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-99.
- 80 Yamazaki-Nakashimada M, Zaltzman-Girshovich S, Garcia de la Puente S, et al. Hyper-IgE syndrome and autoimmunity in Mexican children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1200-125.
- 81 Minegishi Y, Karasuyama H. Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int Immunol* 2009;21:105-112.
- 82 Yu H-H, Yang Y-H, Chiang B-L. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;Jun 20. [Epub ahead of print]
- 83 Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood* 2014;124:2337-2344.
- 84 Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev* 2009;8:332-336.
- 85 Allenspach E, Torgerson TR. Autoimmunity and primary immunodeficiency disorders. *J Clin Immunol* 2016;36(Suppl 1):57-67.
- 86 Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:415-421.
- 87 Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831-1838.
- 88 Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018:568-575.
- 89 Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, et al. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol* 2019;185:647-655.
- 90 Michel M, Chanut V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:254-263.
- 91 Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:851-862.
- 92 Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:101-115.
- 93 Seidel MG. Treatment of immune-mediated cytopenias in patients with primary immunodeficiencies and immune regulatory disorders (PIRDs). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020:673-679.
- 94 Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, et al. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. *Front Pediatr* 2019;7:353.
- 95 Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol* 2011;155:498-508.
- 96 Arays R, Goyal S, Jordan KM. Common variable immunodeficiency, immune thrombocytopenia, rituximab and splenectomy: important considerations. *Postgrad Med* 2016;128:567-572.
- 97 Khandelwal P, Davies SM, Grimley MS, et al. Bortezomib for refractory autoimmunity in pediatrics. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1654-169.
- 98 Shah S, Wu E, Rao VK, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:462.
- 99 Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, et al. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2790-2800.e15.
- 100 Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, et al. Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1452-1463.
- 101 Damlaj M, Séguin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2014;100:494-497.
- 102 Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1665-1669.
- 103 Chaimowitz NS, Ebenezer SJ, Hanson IC, et al. STAT1 gain of function, type 1 diabetes, and reversal with JAK inhibition. *N Engl J Med* 2020;383:1494-1496.
- 104 Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood Adv* 2019;3:1907-1915.
- 105 Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:454-4561.
- 106 Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, et al. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. *Clin Rheumatol* 2006;25:92-94.
- 107 Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the management of autoimmunity in primary immunodeficiency. *Scand J Immunol* 2017;85:13-29. <https://doi.org/10.1111/sji.12506>
- 108 Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1050-1063.
- 109 Chua I, Standish R, Lear S, et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2007;150:306-311.
- 110 Uzel G, Orange JS, Poliak N, et al. Complications of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010;51:1429-1434.
- 111 Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1036-1049.e5.
- 112 Azizi G, Abolhassani H, Yazdani R, et al. New therapeutic approach by sirolimus for enteropathy treatment in patients with LRBA deficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49:235-239.
- 113 Rizvi FS, Zainaldain H, Rafiemanesh H, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:1227-1235.
- 114 Hurst JR, Verma N, Lowe D, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:938-945.
- 115 Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2019;99:52-72.