

# Il sospetto di difetto immune in pneumologia

---

**Dr.ssa Rossella Cifaldi**

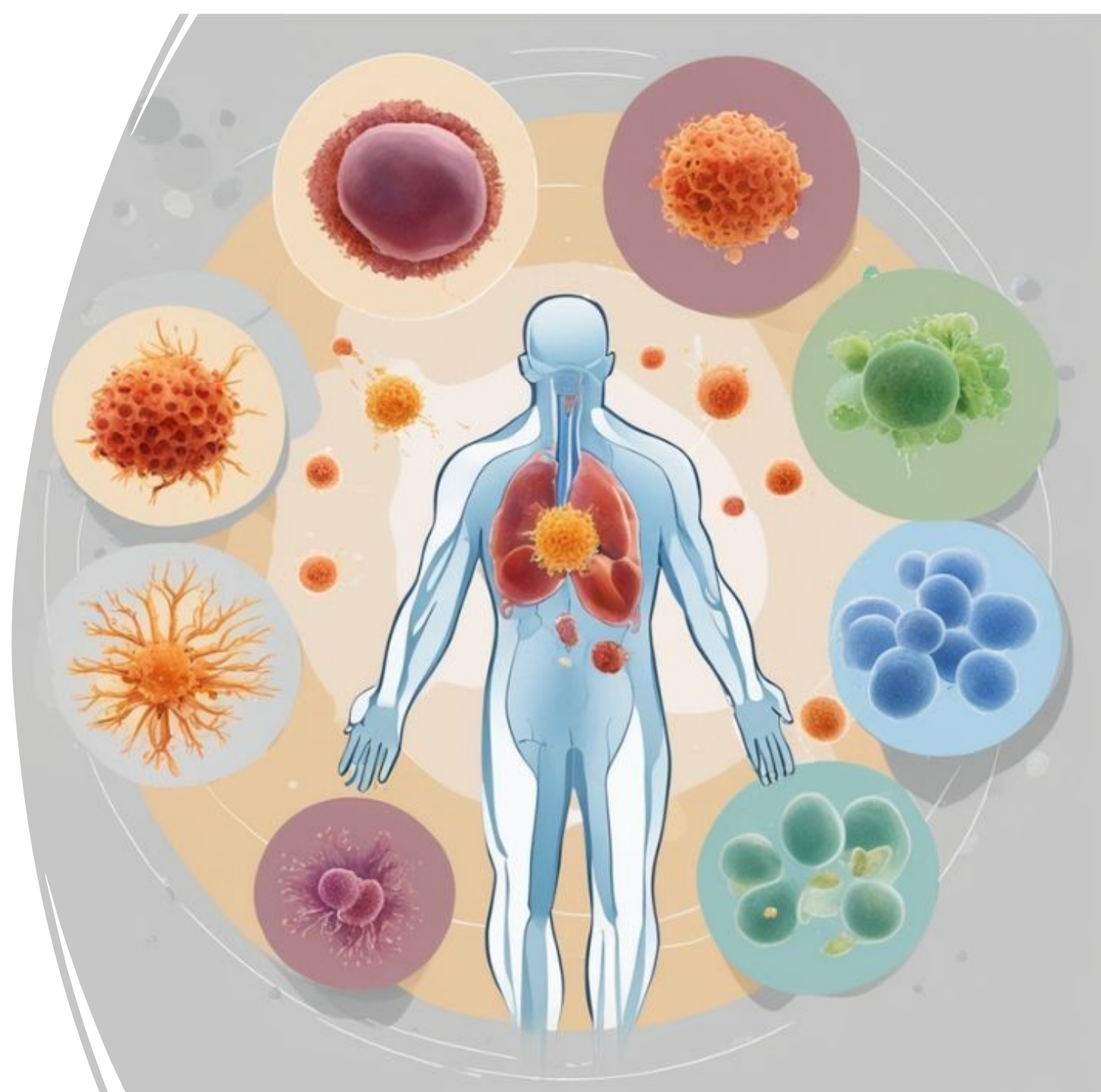
**Malattie dell'apparato respiratorio**

**Allergologia e Immunologia**

[rossella.cifaldi@asugi.sanita.fvg.it](mailto:rossella.cifaldi@asugi.sanita.fvg.it)

**SC Pneumologia**

**ASUGI**



- Il polmone è una barriera verso l'ambiente esterno, non solo fisica.
- Ad ogni respiro tantissime particelle presenti nell'aria vengono respirate (10-12.000 L/die).
- Queste particelle vengono degradate e attivano il sistema immunitario innato che a sua volta induce una complessa risposta del sistema adattativo.
- Il polmone è una componente chiave del sistema immunitario sia in condizioni di salute che di malattia.
- Se disturbi immunitari, il polmone è spesso coinvolto.

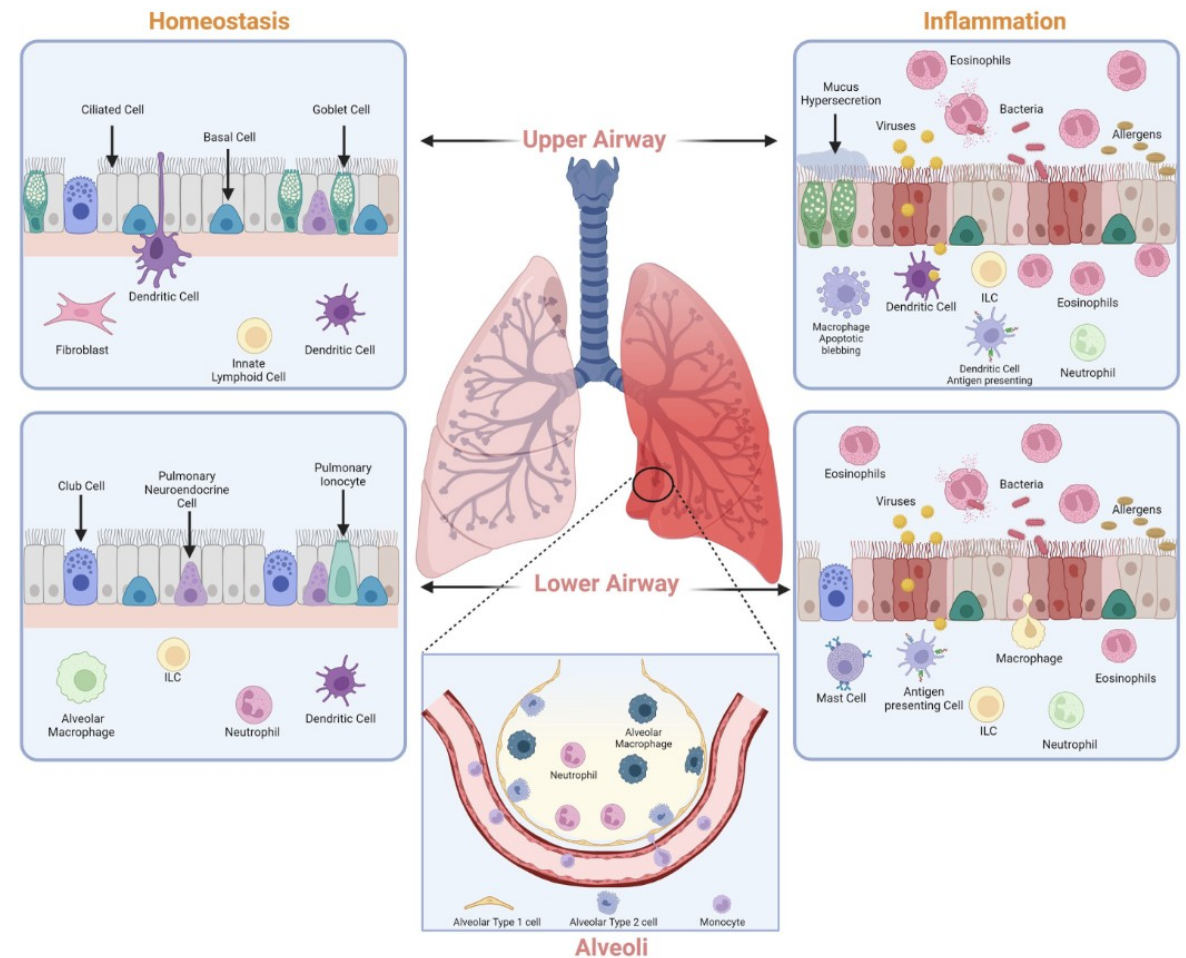
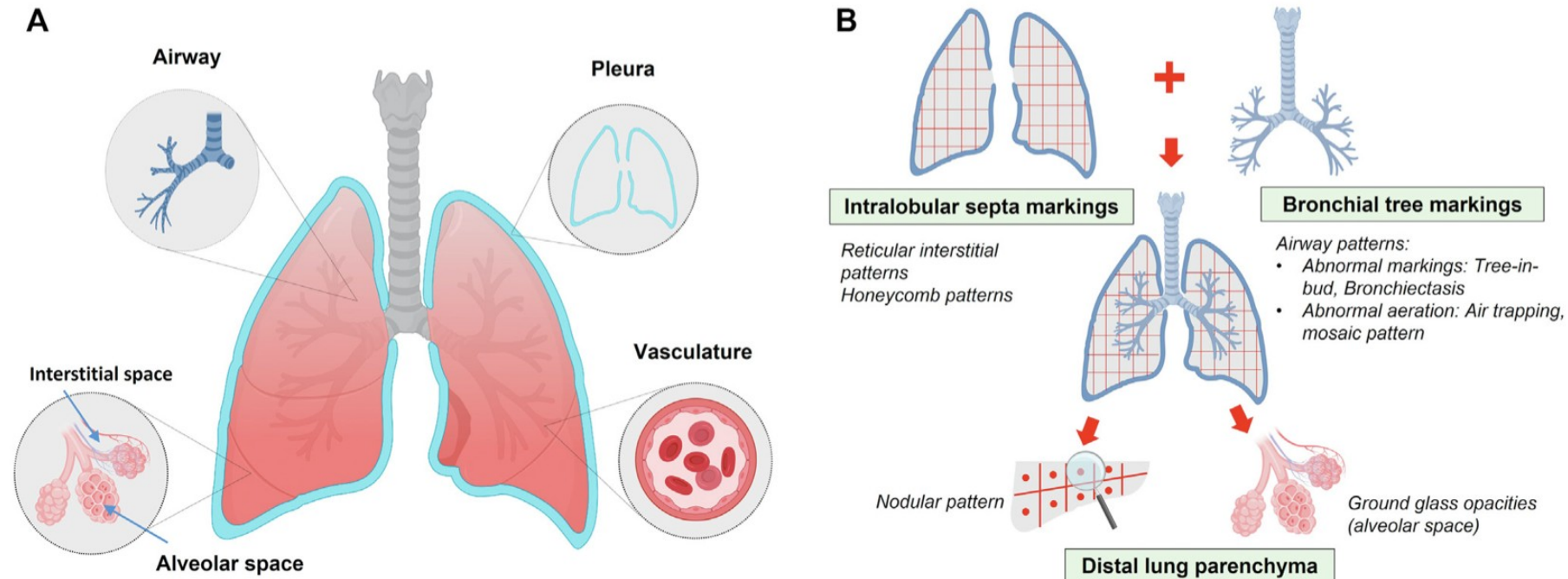


FIGURE 1  
Major cell types of the lung. Cell types that contribute to the maintenance of lung homeostasis (left) and lung inflammation (right) in the upper and lower airways. Image created with [Biorender.com](https://www.biorender.com).

*Review article*

## The lung in inborn errors of immunity: From clinical disease patterns to molecular pathogenesis



Maria J. Gutierrez, MD, MS,<sup>a,\*</sup> Gustavo Nino, MD, MS,<sup>b,c,\*</sup> Di Sun, MD, MPH,<sup>d</sup> Sonia Restrepo-Gualteros, MD,<sup>e,f</sup> Sarah C. Sadreameli, MD, MS,<sup>g</sup> Elizabeth K. Fiorino, MD,<sup>h</sup> Eveline Wu, MD, MS,<sup>i</sup> Timothy Vece, MD,<sup>j</sup> James S. Hagood, MD,<sup>j</sup> Paul J. Maglione, MD, PhD,<sup>k</sup> Geoffrey Kurland, MD,<sup>l</sup> Anastassios Koumbourlis, MD, MPH,<sup>b,c</sup> and Kathleen E. Sullivan, MD, PhD<sup>d</sup>

*Baltimore, Md; Washington, DC; Philadelphia and Pittsburgh, Pa; Bogotá, Colombia; Hempstead, NY; Chapel Hill, NC; and Boston, Mass*

### Segnali di allarme di immunodeficienza primaria nei bambini

1	Quattro o più otiti in 1 anno
2	Due o più sinusiti gravi in 1 anno
3	Due o più mesi di trattamento con antibiotici con scarsi risultati
4	Due o più polmoniti in 1 anno
5	Ritardo di crescita o peso sotto la norma
6	Ricorrenti ascessi profondi della cute o di organi interni
7	Persistente candidosi orale o cutanea
8	Necessità di antibiotici per via intravenosa per eradicare l'infezione
9	Due o più infezioni gravi (inclusa la setticemia)
10	Familiarità per PID

### Segnali di allarme di immunodeficienza primaria negli adulti

1	Due o più otiti in 1 anno
2	Due o più sinusiti gravi in 1 anno, in assenza di allergia
3	Almeno una polmonite all'anno per più di 1 anno
4	Diarrea cronica con perdita di peso
5	Infezioni virali ricorrenti (raffreddori, herpes, verruche, condilomi)
6	Ricorrente bisogno di antibiotici per via intravenosa per eradicare l'infezione
7	Ricorrenti ascessi profondi della cute o di organi interni
8	Persistente candidosi orale o cutanea
9	Infezioni da micobatteri atipici
10	Familiarità per PID



### Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network

- Le immunodeficienze primarie anticorpali (PAD) sono il sottogruppo d'immunodeficienze primarie + frequente (+ del 50%).
- Le PAD sono caratterizzate da difetti nello sviluppo o nella funzione dei linfociti B con conseguente alterata risposta ai patogeni e ricorrenti infezioni e, in alcuni casi, disregolazione a più livelli del sistema immunitario.
- La CVID è il disordine clinicamente più rilevante essendo la deficienza anticorpale sintomatica più frequentemente diagnosticata in età adulta.
- La CVID si caratterizza per bassi livelli sierici di uno o più isotipi di immunoglobuline.
- La CVID ha una prevalenza di 1 su 20.000 individui.
- In molti pazienti la diagnosi avviene tra i 20 e i 40 anni, anche se ci può essere un ritardo diagnostico di 6 o 8 anni dopo l'esordio dei primi sintomi.
- Nei pazienti adulti sono più comuni le bronchiti.

# Diagnosi di CVID

- **Bassi livelli di IgG sieriche associati a bassi livelli sierici di IgM e/o IgA**
- **Scarsa risposta specifica anticorpale ai vaccini proteici e polisaccaridici.**
- **Esclusione di altre cause d'ipogammaglobulinemia (iatrogene e secondarie, neoplasie)**

La valutazione laboratoristica iniziale deve includere:

- emocromo con formula,
- analisi dei sottotipi di linfociti
- misurazione delle immunoglobuline sieriche.

> [J Allergy Clin Immunol Pract.](#) 2019 Jul-Aug;7(6):1763-1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.  
Epub 2019 Feb 15.

**The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity**

*J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 ; 4(1): 38–59. doi:10.1016/j.jaip.2015.07.025.

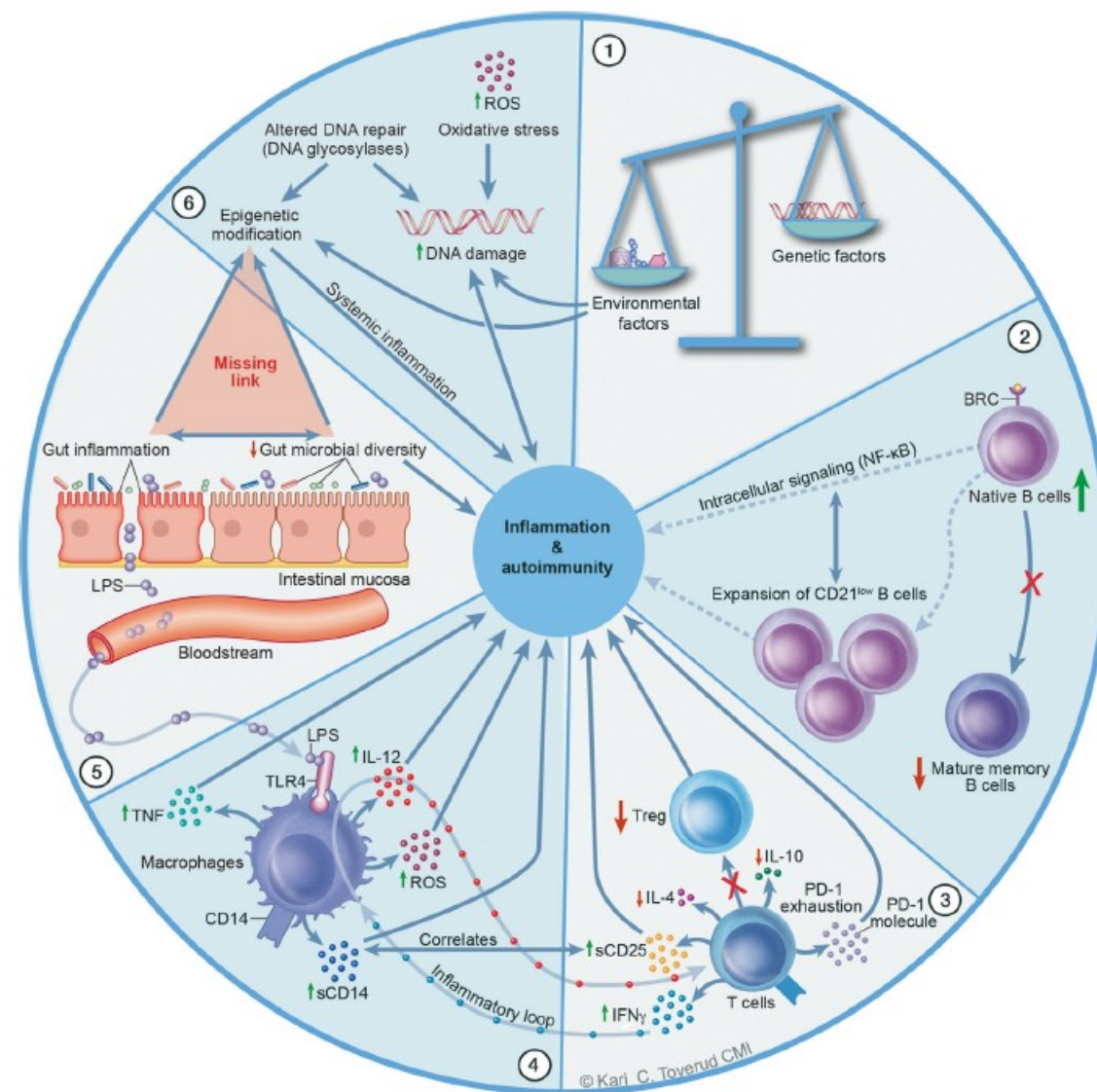
**International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders**

- La CVID è caratterizzata da complicanze sia infettive che non infettive.
- L'introduzione della terapia sostitutiva con Ig per via endovenosa o sottocutanea ha notevolmente ridotto la morbilità e la mortalità dovute a infezioni.
- Al contrario, le complicanze non infettive, come manifestazioni autoimmuni, citopenie, infiammazioni, malattie polmonari, linfoproliferazione e tumori maligni risultano in aumento, coinvolgendo quasi il 70% dei pazienti.
- La presenza di complicanze non infettive è associata a una prognosi più severa e a una ridotta qualità della vita.
- Fino al 90% dei pazienti con CVID può sviluppare complicanze polmonari come malattie correlate alle infezioni, malattie immunomediate e neoplastiche.
- Nella CVID all'immunodeficienza si associano problemi di disfunzione immunitaria ed autoimmunità.

# Meccanismi immunopatogenetici nella CVID

Difetti monogenici fino al 40% di CVID, ma spesso predisposizione genetica che interagisce con fattori ambientali.

Possibile ruolo MICROBIOTA



Journal of Clinical Immunology (2019) 39:30–36  
<https://doi.org/10.1007/s10875-018-0574-z>

ORIGINAL ARTICLE

**Autoimmunity and Inflammation in CVID: a Possible Crosstalk between Immune Activation, Gut Microbiota, and Epigenetic Modifications**

# DEFINIZIONE GLILD

La GLILD è una malattia interstiziale distinta dal punto di vista clinico, radiologico e patologico che si verifica in pazienti con CVID, associata ad un infiltrato linfocitario e/o granulomi nel parenchima polmonare quando altre condizioni sono state considerate e ove possibile escluse

Altro nome CVID-ILD

- Complicanza pneumologica non infettiva della CVID
- 20-30% dei pazienti con CVID
- Esordio solitamente tra i 20 e 50 anni
- Eziologia ignota
- Prognosi peggiore

Special Article

**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**



# CLINICA

Solitamente asintomatici

Dispnea da sforzo

Tosse

Astenia

Sudorazioni notturne

Più raramente può insorgere un declino nelle PFR

Frequente splenomegalia, adenopatie e citopenia autoimmune

# DIAGNOSI GLILD

→ **NO CONSENSUS O EBM GUIDELINE!!!**

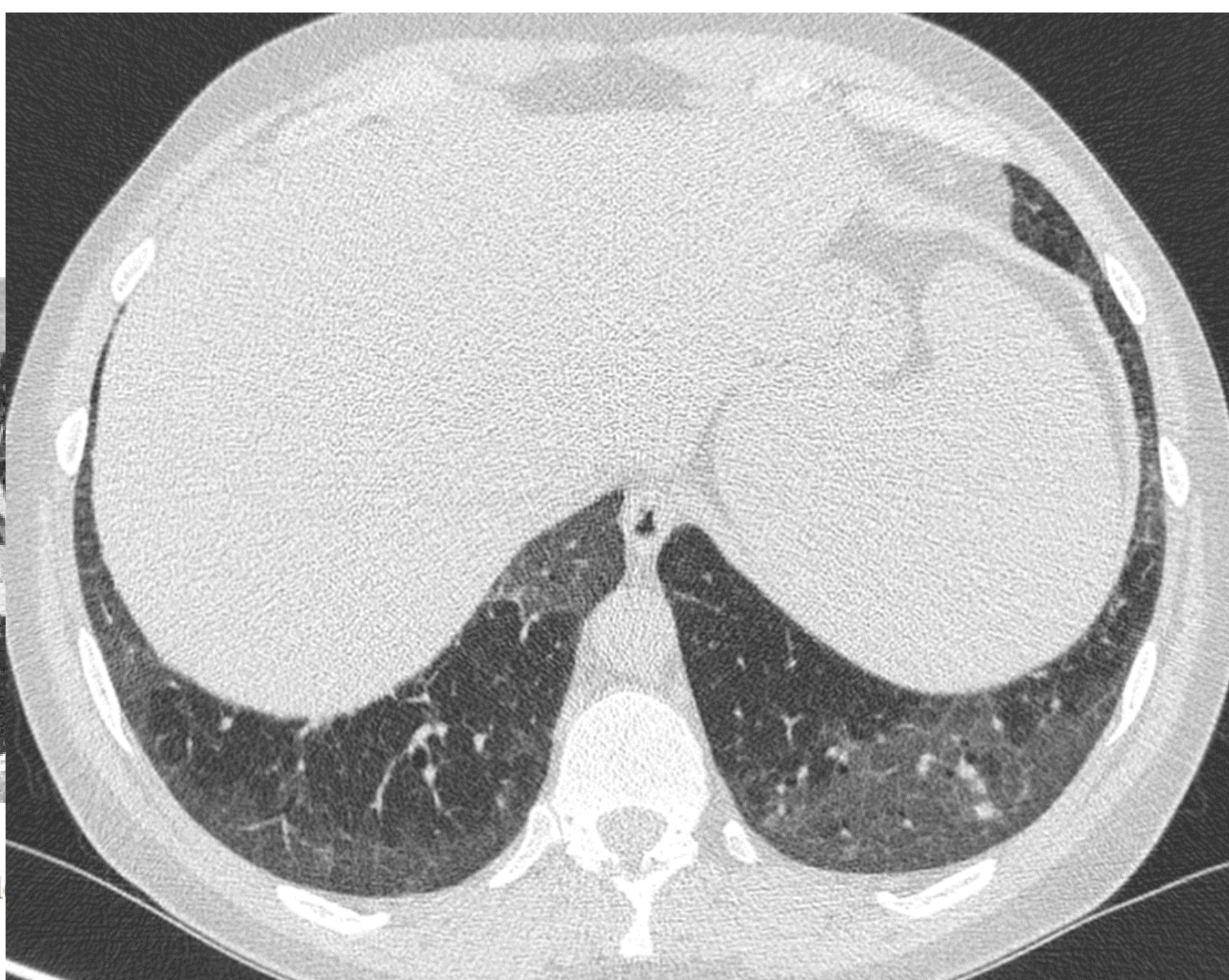
→ **HRCT TORACE:** fondamentale per la diagnosi, sempre patologica

non caratteristiche radiologiche specifiche

- Frequenti noduli solidi o semisolidi (prevalentemente peri-broncovascolari e ai lobi inferiori)
- Opacità ground glass
- Consolidazioni
- Ispessimenti dei setti interlobulari
  
- Linfadenomegalia mediastinica
- Splenomegalia



Left: diffuse nodul



nd-glass opacities.

# DIAGNOSI GLILD

## ALTRE INDAGINI RADIOLOGICHE:

→ **PET-TC**: utile per valutare infiammazione ed eventuale risposta al trattamento

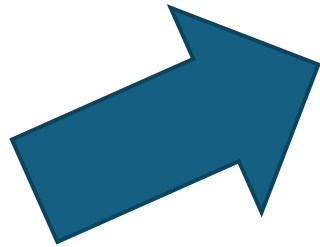
→ **RM**: nel follow-up di pz con COVID, nel sospetto di GLILD, in alternativa alla TC per valutare alterazioni riducendo l'esposizione a radiazioni

→ **PFR**: aspecifiche.

- Nel 57% DLco ridotta
- Nel 50% deficit restrittivo
- Nel 19% deficit ostruttivo
- Nel 3% deficit misto

Nel 28% normali

→ **BRONCOSCOPIA:** BAL, per escludere infezioni (micobatteri o funghi)  
conta cellulare:  
linfocitosi nel 78% dei pz  
(maggiore proporzione di B cells,  
soprattutto CD21low)



## DIFFERENZA CON SARCOIDOSI

→ **TBB:** spesso non conclusiva (o vede granulomi)

→ **CRIOBIOPSIA:** The diagnostic role of transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) in Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) associated to Common Variable Immunodeficiency (CVID)

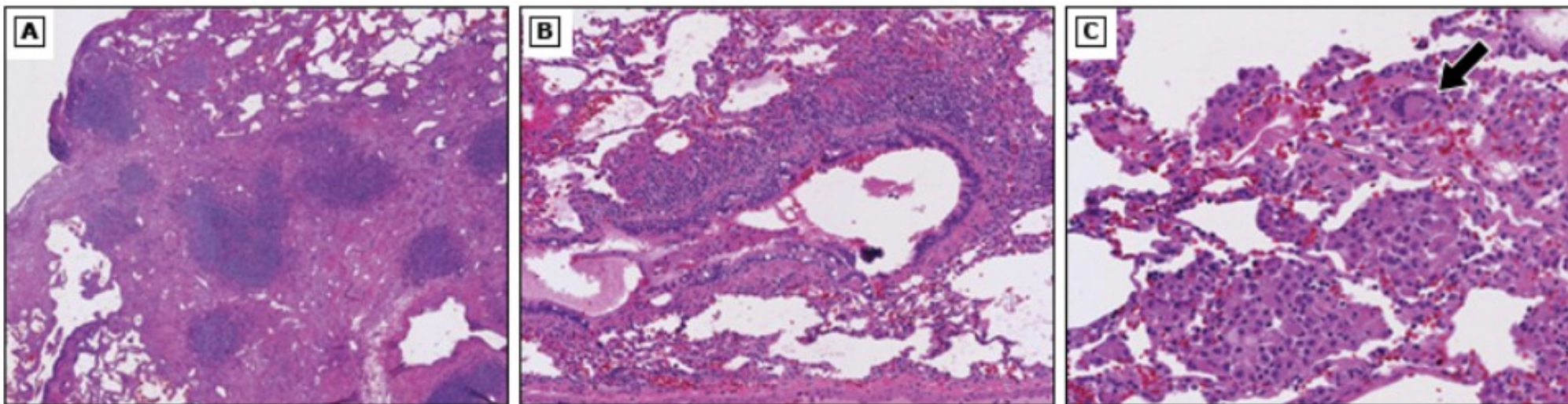
Ilaria Menichini | Claudia Ravaglia | Sara Piciucchi [Show More](#) ▼

European Respiratory Journal 2023 62(suppl 67): PA430; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA430>

## → BIOPSIA CHIRURGICA

→ **ISTOLOGIA**: sufficiente per la diagnosi in pz con CVID,

- granulomi non necrotizzanti
- LIP
- Iperplasia linfocitaria



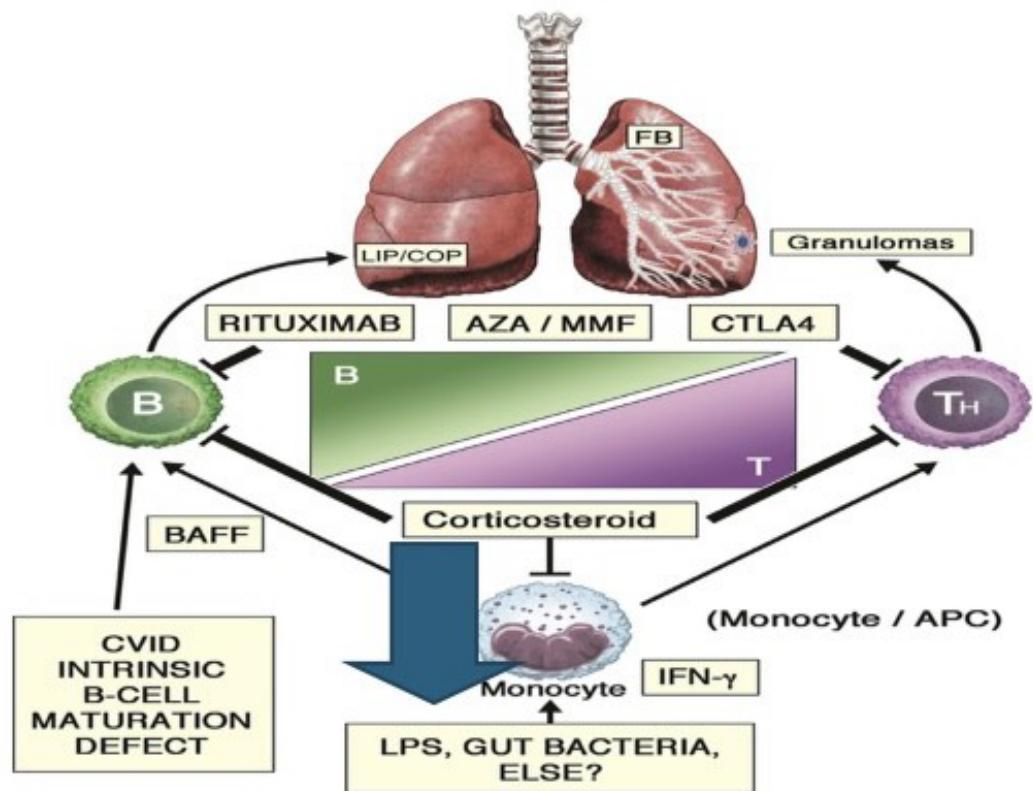
# Diagnosi differenziale

- Sarcoidosi
- Infezioni
- Polmonite organizzativa
- Polmonite interstiziale linfocitaria (LIP)
- Linfoma

## Common causes of granulomatous lung disease

<b>Exposures/toxins</b>
Drugs (eg, methotrexate, etanercept)
Foreign body granulomatosis (eg, intravenous drug use)
Hypersensitivity pneumonitis
Pneumoconioses (eg, beryllium, cobalt, talc, zirconium)
<b>Immunodeficiency</b>
Chronic granulomatous disease
Common variable immunodeficiency
<b>Inflammatory</b>
Bronchocentric granulomatosis
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (eosinophilic granulomatosis)
Lymphoid interstitial pneumonia
Sarcoidosis
<b>Infections</b>
Bacteria (eg, tuberculous/nontuberculous mycobacteria, <i>Brucella</i> )
Fungi (eg, <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Blastomyces</i> )
Parasites (eg, <i>Leishmania</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Echinococcus</i> , <i>Schistosoma</i> )
<b>Malignancy</b>
Lymphoma
Lymphomatoid granulomatosis
<b>Vasculitis</b>
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)

## Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD)



**FIG 1.** GLILD in CVID seems to be driven by increased IFN- $\gamma$  production. This stimulates macrophages, via STAT1 signaling, to secrete more BAFF. Together with CVID-intrinsic B-cell maturation defects, nuclear factor- $\kappa$ B2-mediated inhibition of apoptosis of B cells (B) seems to lead to pulmonary lymphoproliferation. Although the role of local T cells (T) in the exact etiopathogenesis of GLILD remains obscure, a short course

Editorial

## Glimpses into treating GLILD

Check for updates

Timi Martelius, MD, PhD,<sup>a,b</sup> and Mikko R. J. Seppänen, MD, PhD<sup>a,b,c,d</sup> Helsinki, Finland

- IL TRATTAMENTO SI BASA GENERALMENTE SULL'OPINIONE DEGLI ESPERTI

- La terapia sostitutiva con immunoglobuline deve essere ottimizzata prima di iniziare la terapia per GLILD

Se coinvolgimento polmonare

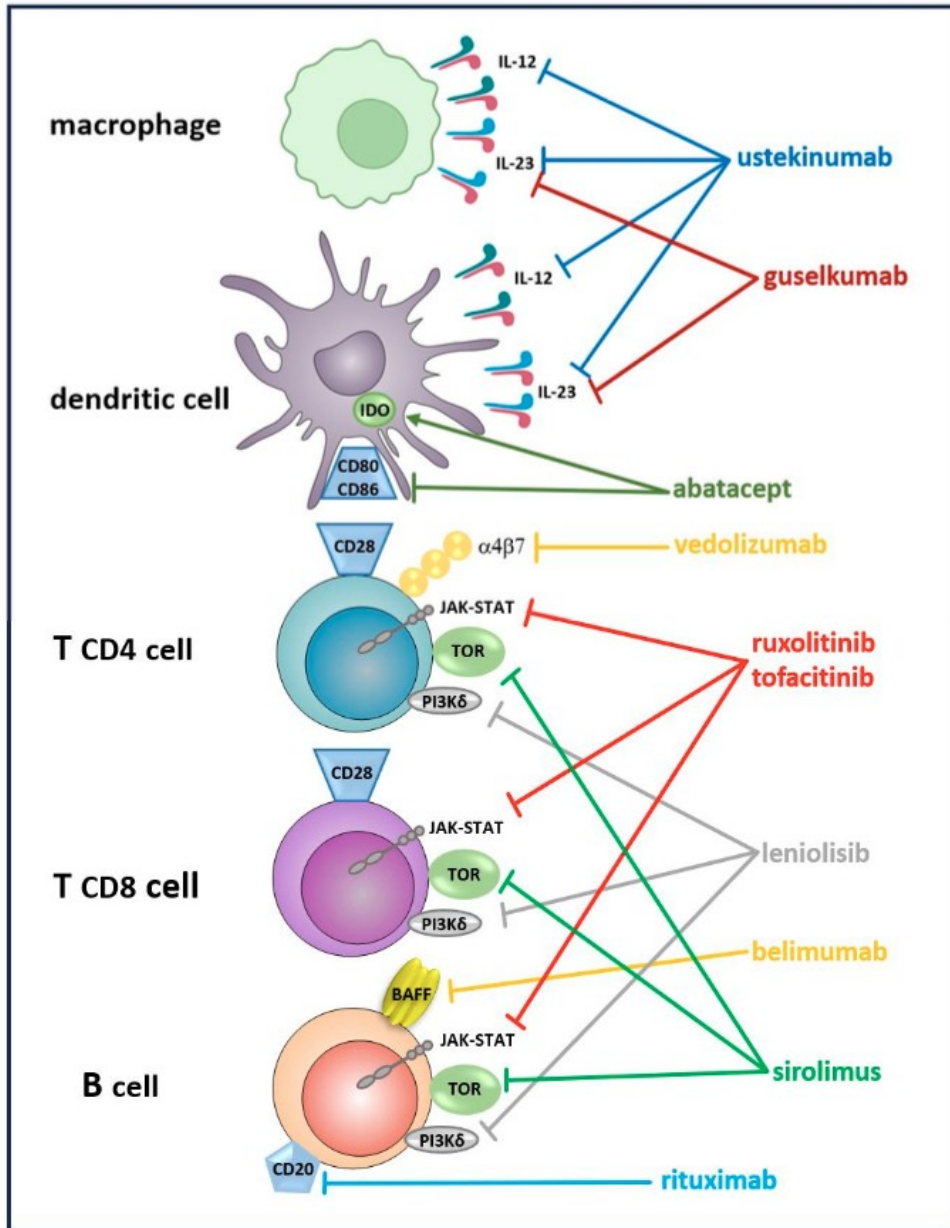
(sintomi o peggioramento funzionale):

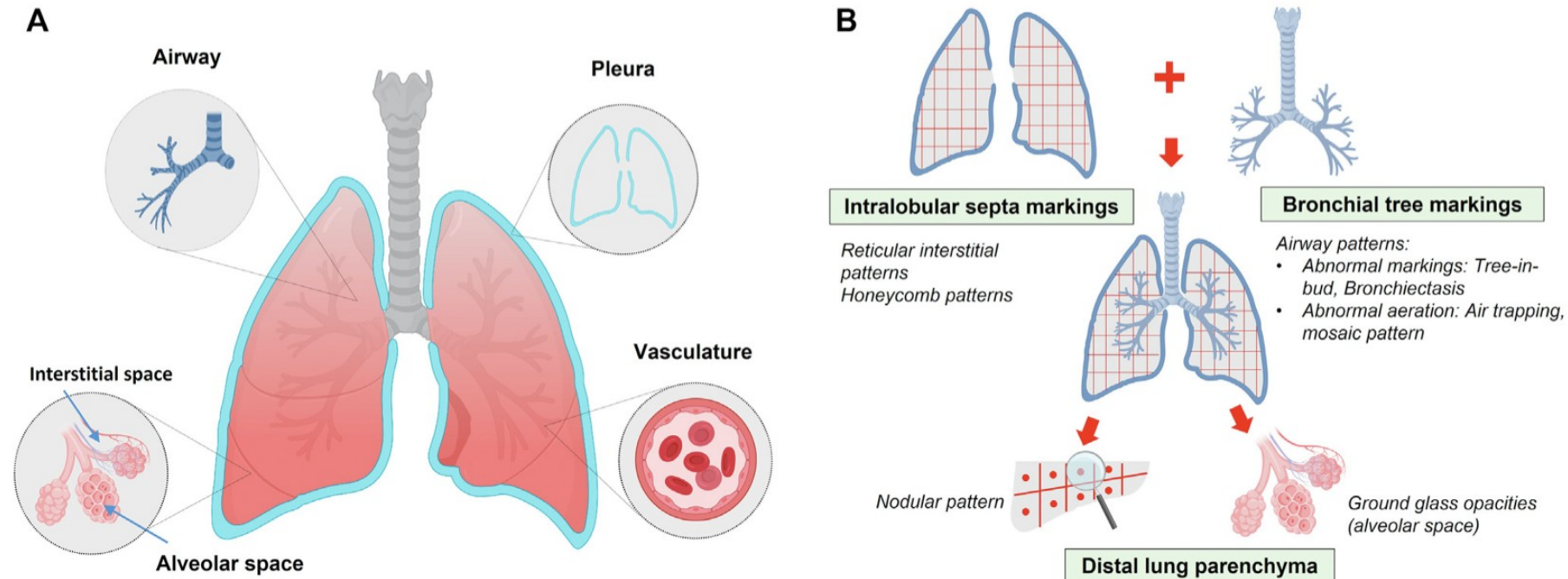
- terapia steroidea
- Rituximab
- Azatioprina
- Rituximab + azatioprina/micofenolato
- altri immunosoppressori (micofenolato, ciclosporina, idrossiclorochina, anti-TNF, sirolimus, tacrolimus)
- trapianto di midollo

# Nuovi possibili trattamenti nella GLILD

Nuovi e vecchi agenti immunosoppressori ed immunomodulatori possono rappresentare strategie di trattamento più efficaci per proteggere i pazienti dalla disregolazione immunitaria multisistemica e dall'insufficienza d'organo:

- Sirolimus e gli inibitori mTOR
- Belimumab, anti-BAFF potrebbe essere un'alternativa o un supplemento al rituximab nelle forme guidate dalle cellule B
- Agenti anti-TNF come infliximab e adalimumab
- Abatacept, modulatore della costimolazione T-cell



*Review article*

## The lung in inborn errors of immunity: From clinical disease patterns to molecular pathogenesis



Maria J. Gutierrez, MD, MS,<sup>a,\*</sup> Gustavo Nino, MD, MS,<sup>b,c,\*</sup> Di Sun, MD, MPH,<sup>d</sup> Sonia Restrepo-Gualteros, MD,<sup>e,f</sup> Sarah C. Sadreameli, MD, MS,<sup>g</sup> Elizabeth K. Fiorino, MD,<sup>h</sup> Eveline Wu, MD, MS,<sup>i</sup> Timothy Vece, MD,<sup>j</sup> James S. Hagood, MD,<sup>j</sup> Paul J. Maglione, MD, PhD,<sup>k</sup> Geoffrey Kurland, MD,<sup>l</sup> Anastassios Koumbourlis, MD, MPH,<sup>b,c</sup> and Kathleen E. Sullivan, MD, PhD<sup>d</sup>

*Baltimore, Md; Washington, DC; Philadelphia and Pittsburgh, Pa; Bogotá, Colombia; Hempstead, NY; Chapel Hill, NC; and Boston, Mass*

Suspect IEI-associated lung disease

- Respiratory Features**
- Early age of onset
  - Recurrent, severe, atypical or persistent respiratory infections
  - Dyspnea, cough, need for mechanical ventilation
  - Crackles, tachypnea, hypoxemia, persistent wheezing
  - Stigmata of CLD (eg, FTT (children), weight loss, clubbing)
  - Unexplained bronchiectasis or parenchymal lesions
  - Early-onset pulmonary hemorrhage

**IEI Features**

Testing

- Respiratory Evaluation**
- Images (Chest XR, HRCT)
  - Bronchoscopy and BAL analysis with special stains
  - Pulmonary function tests (spirometry, DLCO capacity, pletismography, impulse oscillometry, lung clearance index)
  - Sweat chloride test, nasal nitric oxide
  - Lung biopsy

- Immunological Evaluation**
- Blood cell counts, lymphocyte phenotyping
  - Immunoglobulin levels, antibody responses
  - Inflammatory markers
  - Autoantibodies
  - Others (complement, serum cytokines, disease-specific biomarkers)
  - Functional tests

- Genetic Testing**
- Targeted gene panel
  - Whole-exome Sequencing
  - Whole-genome Sequencing
  - Copy number variations
  - Interferon signature

Treatment

- Respiratory Treatment**
- Pulmonary clearance
  - Antibiotic prophylaxis
  - Inhaled therapies (eg, corticosteroids, bronchodilators, hypertonic saline)
  - Nebulized antibiotics
  - Disease-specific (eg, GM-CSF for alveolar proteinosis)

- Immunological Treatment**
- Antibiotic prophylaxis
  - Immunoglobulin replacement
  - Immunomodulation
  - Hematopoietic cell transplantation
  - Others (eg, gene therapy)

# CONCLUSIONI

- Dal punto di vista degli pneumologi, internisti, MMG:
  - **SOSPETTARE UN SOTTOSTANTE DIFETTO IMMUNITARIO SE:**
    - Tante infezioni, da germi atipici, di lunga durata o molto gravi
    - Occorsi antibiotici di secondo livello per debellarle
    - insorgenza precoce dei sintomi
    - Presenza di neoplasie dell'infanzia
    - Familiarità
- Dal punto di vista degli immunologi:
  - Non escludere la presenza di un immunodeficit perché il paziente è in età adulta
  - Diventare confidenti con le manifestazioni da disregolazione immunologica presenti nelle immunodeficienze

# SI OTTIENE IL SUCCESSO SE:

## GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE



- **SPECIALISTA**
  - **PNEUMOLOGO**
  - **IMMUNOLOGO**
  - **GENETISTA**
  - **INFETTIVOLOGO**
  - e tutti gli altri...
- **MMG**



An aerial photograph of a large regatta on a body of water. The water is filled with hundreds of sailboats, mostly with white sails, scattered across the scene. In the foreground on the right, a stone tower with a green dome and a bird sculpture on top is visible. The text "Grazie dell'attenzione" is overlaid on a white banner at the bottom of the image.

Grazie dell'attenzione