

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский
государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.
Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Демко Ирина Владимировна

Руководитель ординатуры:

к.м.н., доц. каф. Мосина Валентина Анатольевна

РЕФЕРАТ на тему:
“Общий переменный
иммунодефицит”

Выполнил:
ординатор 2-го года обучения,
Емельянич В.С.

Красноярск, 2024

Содержание

1. Введение.....	3
2. Генетические аспекты	3-4
3. Клинические проявления и диагностика	4-7
4. Лечение	7-10
5. Выводы	10-11
6. Список литературных источников.....	12-13

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа нозологий, насчитывающая более 450 врожденных заболеваний, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких звеньев иммунной системы. Одним из наиболее часто встречающихся ПИД является общий переменный иммунодефицит (ОВИН) – гуморальный иммунодефицит, характеризующийся снижением уровня иммуноглобулина G (IgG) и иммуноглобулина A (IgA) или иммуноглобулина M (IgM) в сыворотке крови, частыми рецидивирующими респираторными инфекциями, аутоиммунными нарушениями, гранулематозными заболеваниями, повышенным риском злокачественных новообразований и нарушением реакции антител, несмотря на достаточное количество В-клеток.

Распространенность данной формы ПИД неизвестна, по данным разных авторов она составляет от 1:10000 до 1:50000 случаев. В среднем ОВИН поражает примерно 1 из 25 000 человек, известно, что более высокая распространенность наблюдается в Северной Европе. Обычно его диагностируют после полового созревания, в возрасте от 20 до 45 лет, частота встречаемости среди мужчин и женщин примерно одинаковая. [1]

Генетические аспекты

Основная причина ОВИН остается неясной, несмотря на более чем четыре десятилетия изучения в этом направлении. Известно, что в основе лежит генетические нарушения, что косвенно подтверждается частым семейным анамнезом: примерно у 20% пациентов с ОВИН имеется член семьи первой степени родства с селективным дефицитом IgA. Считается, что в результате генетических нарушений формируются дефект развития и функционирования В-клеток (дефицит CD19 из-за мутаций в CD19; 16p11.2), внутренний дефект Т-клеток (дефицит ICOS из-за мутаций в ICOS; 2q33), мутации рецепторов TNF (дефицит трансмембранного активатора и интерактора модулятора кальция и циклофилинового лиганда (TACI) или дефицит фактора активации рецепторов В-клеток (BAFFR) вследствие мутаций в TNFRSF13B и TNFRSF13C соответственно; 17p11.2 и 22q13.1-q13.31). К моногенным дефектам, о которых сообщалось в отдельных клинических случаях, включают дефицит MSH5, CD81 и CD20; однако ОВИН может быть и без установленного генетического дефекта.[2]

Клиническая переменность ОВИН свидетельствует о том, что множественные генетические дефекты иммунорегуляции приводят к общему проявлению в виде гипогаммаглобулинемии.

В результате изменений в геноме нарушаются гуморальные и клеточно-опосредованные лимфоцитарные реакции, в результате чего у некоторых пациентов может наблюдаться дефекты взаимодействия Т-хелперов и В-клеток: неспособность Т-клеточного звена оказывать влияние на В-клетки и/или невосприимчивость В-клеток в ответ на молекулярные сигналы Т-клеток. В результате формируется наиболее распространенное нарушение в иммунной системе при ОВИН - образование дефектных антител. [3]

Дефекты В-клеток

Количество В-клеток нормальное у большинства пациентов, но у многих из них снижен процент В-клеток памяти способных продуцировать иммуноглобулины. Аномалии, которые возникают в стволовых клетках костного мозга, включают aberrantную

перестройку генов, редукцию экспрессии V-гена, уменьшение поликлональности наивных В-клеток.

Определение количества В-клеток памяти, переключенных на синтез нефункциональных изотипов антител представляет особый интерес, поскольку оно дает информацию о незрелости В-клеток, связано с количеством плазмочитов в костном мозге и дает информацию о прогнозе некоторых больных. [4]

Пациенты, у которых произошло переключение CD27+IgM-IgD-В-клеток памяти, имеют более высокую распространенность спленомегалии и аутоиммунных цитопений. На этом основании была предложена классификация с количественной оценкой незрелых В-клеток с переключением на синтез нефункциональных изотипов иммуноглобулинов с помощью проточной цитометрии. [5]

Кроме того, нарушения иммунной системы более распространены у пациентов с самым низким количеством В-клеток памяти (среди часто встречаемых проявлений у этих больных - спленомегалия, лимфоидная пролиферация, гранулематозная болезнь), а более низкие уровни синтеза IgM В-клетками связаны с развитием хронического заболевания легких (формирование бронхоэктазов).

Одно из наблюдений, которое отразили Ballegaard V, et al. в своей работе, заключалось в том, что процент переключаемых В-клеток памяти у некоторых пациентов со временем меняется. На основании этих данных было предложено оценивать иммунологические характеристики в динамике после постановки диагноза.[6]

Дефекты Т-клеток

Взаимодействие Т-клеточного звена с В-клетками посредством toll-подобных рецепторов 7 и 9 (TLR7 и TLR9) нарушается из-за пока неизвестного механизма. Дефектная передача сигналов TLR7 и TLR9 в В-клетках и дендритных клетках, наряду с дефицитом IFN-а, снижает их активность и предотвращает TLR-опосредованное усиление гуморального иммунитета *in vivo*. Связывание вирусной РНК с TLR7 или бактериальной ДНК с TLR9 приводит к активации В-клеток, секреции цитокинов, пролиферации и реализации иммунного ответа. При ОВИН потеря этих стимулирующих функций может способствовать упомянутым ранее дефектам В-клеток.[7]

К другим патологическим изменениям клеточного звена относят снижение пролиферации Т-лимфоцитов, уменьшение Т-регуляторных клеток, дефекты Т-клеточных рецепторов, которые опосредуют нарушение регуляции функционирования клеток тимуса, поломку передачи сигналов Т-клеточного рецептора, уменьшение количества клеток CD4+ или увеличение количества клеток CD8+, изменяющее ИРИ, повышение уровней CD26 и CD30 (последние связаны со спленомегалией и злокачественными новообразованиями)[8,9].

Клинические проявления и диагностика

Если анамнез пациента и физическое обследование вызывают опасения по поводу возможного диагноза ОВИН, обследование должно начинаться с лабораторного измерения уровня иммуноглобулина, демонстрации нарушения реакции на вакцинацию и исключения других отклонений. Ниже суммированы некоторые диагностические процедуры в соответствии с системами.

Лабораторные анализы. Рекомендовано:

- Развернутый анализ крови (каждые 3–6 месяцев; особенно при аутоиммунной цитопении);
- Прямая и непрямая пробы Кумбса при возникновении анемии (особенно если ранее склонности к её развитию не было, и анемия возникла de novo);
- Биопсия костного мозга + определение бета-2-микроглобулина при подозрении на лимфому или миелодисплазию (при постановке диагноза и/или во время наблюдения)
- Количественный анализ IgG, IgA, IgM в плазме (при постановке диагноза и каждые 6 месяцев у пациентов на терапии внутривенными иммуноглобулинами; каждые 1–3 месяца у пациентов, которым иммуноглобулины вводятся подкожно);
- Проточная цитометрия субпопуляций лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 (первично и в случае подозрения на комбинированный иммунодефицит) и оценка Т и В-клеток;
- Ответ организма на вакцинацию: столбняк, дифтерия, гепатит, пневмококковая инфекция (при постановке диагноза);
- Мокрота: определение возбудителей и их устойчивости к антибиотикам (при возникновении инфекционного заболевания и каждые 6–12 месяцев в случае развития бронхоэктазов);

Поражение легких

Оценка легочного заболевания имеет важное значение. Международных консенсусных рекомендаций по скринингу легочных заболеваний не существует. Тем не менее, существуют некоторые рекомендации, основанные на клиническом опыте, приведенные в некоторых публикациях (Европейский обзор респираторных заболеваний, Архивы болезней детского возраста, Клиническая и экспериментальная иммунология) [10]:

- Следует регулярно при обращении пациента оценивать наличие симптомов бронхолегочных заболеваний и характеристику мокроты (цвет и объем, клеточный компонент);
- Оценка функции легких с помощью спирометрии, диффузионной способности легких и анализа газов крови - контроль каждые 6 или 12 месяцев из-за доказанного ухудшения легочной функции с течением времени даже у бессимптомных пациентов. Рекомендуется повторно проводить исследование респираторной системы после каждого острого заболевания и при развитии бронхоэктатической болезни;
- Оценка нарушений бронхиальной проходимости по рестриктивному типу предназначена для пациентов с прогрессирующим снижением толерантности к физическим нагрузкам или у которых при рентгенологической визуализации обнаруживаются диффузные изменения легких;
- Рентгенограмма органов грудной клетки обязательна к выполнению для всех пациентов, которые предъявляют жалобы на ранее отсутствовавшие респираторные симптомы;
- Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) рекомендуется всем пациентам в качестве первичного диагностического обследования с целью оценки возможного поражения легких (только 6% пациентов имеют картину здоровой, не измененной легочной ткани по результатам КТВР). Повторное исследование каждые пять лет;

- Компьютерная томография органов грудной клетки рекомендуется всем пациентам с рестриктивными изменениями в легких и в случаях, когда рентгенография оказывается мало информативна;
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) легких возможна в качестве альтернативы при необходимости частой оценки легких и уменьшения лучевой нагрузки.
- Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж рекомендуются при подозрении на формирование легочных гранулем;
- Компьютерная томография носовых пазух (при наличии жалоб).

Лимфопролиферативные заболевания

- УЗИ, КТ или МРТ брюшной полости (при подозрении на хроническое лимфопролиферативное заболевание);
- Биопсия самого большого лимфатического узла.

Желудочно-кишечный тракт

- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией для поиска инфекции *Helicobacter pylori* (первично и при появлении клинических симптомов, каждые 24 месяца при повышенном риске развития злокачественных новообразований желудка);
- Колоноскопия (подозрение на поражение кишечника, при повышенном риске развития ЗНО кишечника).

Центральная нервная система

- МРТ, анализ ликвора при неврологической симптоматике, особенно при подозрении на нейроинфекцию (по требованию).

Как правило, в лабораторных анализах наблюдается снижение уровня сывороточного IgG ниже нормы и обычно < 400 мг/дл. Кроме того, уровни IgM и/или IgA должны быть также снижены.

Лабораторный ответ пациента на вакцины на основе белков (антитела IgG к столбняку и дифтерии) и полисахаридов (антитела IgG к антигенам пневмококковой вакцины) требует оценки, если количественного определения антител в сыворотке недостаточно.

Проточная цитометрия может использоваться для определения уровней циркулирующих В-клеток памяти и уровней В-клеток памяти с переключенным изотипом синтезируемых антител (как упоминалось ранее). Данное исследование может быть полезно, если у пробанда есть члены семьи с подозрением на ОВИН.[11]

Биопсия тканей часто проводится для исключения злокачественных новообразований или аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта, при выявлении легочных гранулем и нарушений со стороны системы кроветворения.

В основу дифференциальной диагностики должен быть положен основной лабораторный признак ОВИН - гипогаммаглобулинемия.

Гипогаммаглобулинемия может быть первичной и вторичной. Первичные причины чаще встречаются, начиная с детского возраста. Первичная гипогаммаглобулинемия может

быть обусловлена дефицитом IgG1 и IgG2, синдромами гипериммуноглобулина М и другими комбинированными иммунодефицитами.

Вторичная гипогаммаглобулинемия может быть обусловлена снижением продукции иммуноглобулинов (на фоне приема лекарственных препаратов, заболеваний, вызывающих угнетение функций клеток костного мозга, при синдроме Гудпасчера и злокачественных новообразованиях) или повышенными белковыми затратами (заболевания, связанные с потерей белка, такие как энтеропатии, нефротический синдром, ожоги).

Лечение

Заместительная терапия иммуноглобулинами.

Основой лечения является заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов тех пациентов, у которых наблюдаются существенные нарушения их синтеза (снижение на две лабораторные нормы для IgG) и отсутствие иммунного ответа на белковые и полисахаридные вакцины. Несмотря на высокую стоимость, заместительная терапия иммуноглобулином может значительно уменьшить риск развития рецидивирующих инфекций и их осложнений. Для пациентов с более высоким уровнем сывороточного IgG и небольшим снижением лабораторного ответа на вакцину врач может отсрочить назначение заместительной терапии, но должен внимательно наблюдать за состоянием пациента в динамике. Рекомендуется титровать дозу внутривенного иммуноглобулина и следить за развитием реакций непереносимости, сывороточной болезни.

У пациентов, склонных к аллергическим реакциям, в качестве премедикации можно использовать димедрол и ацетаминофен (а иногда и преднизолон или гидрокортизон). Подкожный способ введения является альтернативой поддерживающей терапии иммуноглобулином (обычно, еженедельно или раз в две недели). Начальная доза внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) составляет от 300 до 600 мг/кг каждые три-четыре недели, поддерживающая доза препарата определяется индивидуально. Мониторинг уровня IgG следует проводить каждые шесть месяцев. Таким образом, дозировка может корректироваться в зависимости от изменяющихся веса пациента и количества IgG в сыворотке. [12]

Побочные реакции на введение ВВИГ можно наблюдать у 20–50% пациентов, чаще всего во время первой или второй инфузии. Вероятность развития реакции зависит от вводимой дозы, скорости инфузии, органной дисфункции, склонности системы свертывания к гиперкоагуляции и препарата. Во время введения ВВИГ могут возникать воспалительные реакции. Их возникновение не является абсолютным противопоказанием к отмене препарата, достаточно проведения симптоматической терапии.

Анафилаксия встречается редко, но является опасным для жизни состоянием. В основе лечения лежат общие протоколы (обеспечение проходимости дыхательных путей, введение адреналина, системных глюкокортикостероидов, кислородотерапия, назначение антигистаминных препаратов и проведение ингаляции КДБА по мере восстановления проходимости ВДП).

Системные реакции при введении подкожного иммуноглобулина встречаются значительно реже, что является его преимуществом. Наиболее частыми являются местные проявления, такие как боль и отек в месте инъекции.

Риск тромбозмболических осложнений (таких как инфаркт миокарда, инсульт и венозная тромбозмболия) можно уменьшить за счет адекватной гидратации, избегания длительной иммобилизации, увеличения интервалов между введением иммуноглобулина, замедления скорости инфузии, коррекции показателей свертывающей системы крови антикоагулянтами/дезагрегантами.

Головная боль является распространенным побочным эффектом терапии и поддается лечению обычными обезболивающими из группы НПВП.

Риск острого повреждения почек можно свести к минимуму за счет адекватной гидратации и отказа от продуктов с высоким содержанием сахарозы у лиц с существующим заболеванием почек.

Гемолитическая анемия может возникнуть из-за связывания некоторых пассивных антител препарата с эритроцитами. Лабораторные реакции могут варьироваться от положительного прямого теста Кумбса до легкого внесосудистого гемолиза и реже - внутрисосудистого гемолиза.

В результате лечения может возникнуть проходящая нейтропения, которая требует динамического наблюдения, обычно устраняется самостоятельно.

Инфекции и противомикробные препараты

Обычно острые бактериальные инфекции лечатся более длительными курсами антибиотиков (иногда в 2 или 3 раза дольше, чем рекомендовано).

Исследование мокроты или бронхоальвеолярный лаваж обязательны у всех пациентов с синопульмональными инфекциями перед началом лечения антибиотиками с целью определения антибиотикорезистентности возбудителей.

Профилактическое применение противомикробных препаратов не является рутинной практикой. В индивидуальных случаях частоту обострений респираторных инфекций можно снизить или устранить при применении 250 мг азитромицина три раза в неделю у лиц восприимчивых к развитию заболеваний легких (особенно при наличии диффузных изменений в легких), получающих заместительную терапию.

Пациентов с выраженным, тяжелым иммунодефицитом следует рассматривать как группу высокого риска в период сезонных инфекций (грипп, ОРВИ, пневмококковые пневмонии). Профилактическое лечение может включать противовирусную и антибактериальную терапию.

Аутоиммунные заболевания

Глюкокортикоиды являются препаратами первой линии лечения аутоиммунных форм тромбоцитопении и анемии. Более высокие дозы сГКС следует назначать пациентам, которые в настоящее время получают заместительную терапию иммуноглобулинами.[13] В случаях развития стероидорезистентности следует рассмотреть возможность назначения ритуксимаба [14] с сохранением заместительной терапии иммуноглобулинами. Крайним подходом при резистентности к другим видам терапии является спленэктомия, не рекомендуется к рутинному применению.

Лечение системных заболеваний такое же, как и у пациентов без ОВИН, с добавлением заместительной терапии иммуноглобулином.

Злокачественные новообразования

К сожалению, не существует стандартизированных протоколов мониторинга риска развития рака у пациентов с ОВИН, поэтому процедуры скрининга, углубленной диагностики и лечения должны соответствовать поло-возрастным и клиническим особенностям в соответствии с рекомендациями каждой страны. Тем не менее, все пациенты при постановке диагноза должны быть проверены на наличие инфекции *Helicobacter pylori* и лабораторных признаков пернициозной анемии из-за их связи со злокачественными новообразованиями желудка. [15]

Профилактика заболеваний с помощью вакцинации

Рекомендован рутинный график вакцинации инактивированными или субъединичными вакцинами при легком дефиците. Рекомендуемые вакцины:

- АКДС (дифтерийный, столбнячный анатоксин, бесклеточная коклюшная вакцина);
- НАV (вирус гепатита А);
- HBV (вирус гепатита В);
- H1V (*Haemophilus influenzae* типа В);
- ВПЧ (вирус папилломы человека);
- Ежегодная вакцинация против возбудителей гриппа;
- Противоменингококковая вакцина;
- Противопневмококковая вакцина;
- Вакцинопрофилактика полиомиелита;
- Сибиреязвенная вакцина;
- Вакцинопрофилактика ЯЭ (японский энцефалит);
- Вакцинопрофилактика брюшного тифа;
- Антирабическая вакцина;

При тяжелом иммунодефиците рекомендуется введение инактивированных или субъединичных вакцин к возбудителям:

- ВПЧ;
- Вирус гриппа;
- Сибирская язва;
- Вирус бешенства;
- Допускается применение живых аттенуированных вакцин при легком антительном дефиците (рекомендуется в индивидуальных случаях оценивать вероятную пользу, но возможный вред):
- Вакцинация от кори, краснухи и паротита;
- Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции;
- Профилактика ветряной оспы;
- Вакцинопрофилактика опоясывающего герпеса
- БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена);

Живые аттенуированные вакцины строго противопоказаны при тяжелом иммунодефиците. [16]

Другие рекомендации

Легочные заболевания следует лечить индивидуально, поскольку специфических показаний у пациентов с ОВИН нет.

Пациентам не следует проводить трансфузии крови или ее компонентов без результатов анализа на цитомегаловирусную инфекцию.

Обязателен регулярный уход за зубами и соблюдение гигиены полости рта. Профилактический прием антибиотиков показан перед инвазивными стоматологическими процедурами.

Обращать внимание на нарушения слуха, учитывая тот факт, что нейросенсорная тугоухость часто развивается на фоне рецидивирующего бактериального среднего отита, вирусных инфекций, периодического применения ототоксических антибиотиков и инфекций центральной нервной системы.

Родители пациента в обязательном порядке должны получить генетическую консультацию при планировании последующей беременности.

Прогноз

Основой статистики медицинских осложнений и смертности является крупнейшая выборка из 473 пациентов с ОВИН, за которыми наблюдали более 40 лет в Нью-Йорке.

Прогноз у этих пациентов определялся наличием легочных осложнений (дыхательная недостаточность вследствие хронического заболевания легких) и злокачественных новообразований (особенно лимфом), при которых своевременная профилактика и ранняя терапия могут предотвратить или замедлить их развитие.

Распространенность неинфекционных осложнений составила около 60–70%, а риск смерти от них в 11 раз выше.

Смертность от бактериальной инфекции резко сократилась с появлением терапии иммуноглобулинами. Риск смерти на 95% ниже среди пациентов только с инфекционными осложнениями.

Общая смертность пациентов с ОВИН от всех причин, по данным контрольной группы населения соответствующего возраста и пола, составляет около 20%. [17]

Клетки злокачественных опухолей у этих пациентов не проявляют большей резистентности к стандартным протоколам лечения, но имеют большую вероятность метастазирования и, следовательно, определяют необходимость как можно более ранней и агрессивной терапии, которая сама по себе может довольно плохо переноситься пациентами ввиду множества побочных эффектов, в частности ожидаемой постцитостатической панцитопении и иммуносупрессии.[18]

Повышенное количество сывороточного иммуноглобулина М (IgM) может быть использовано для прогнозирования риска летального исхода от осложнений аутоиммунных заболеваний.

Выводы

Пациенты с ОВИН требуют комплексного терапевтического подхода для улучшения краткосрочных и долгосрочных результатов и динамического наблюдения врачами смежных направлений. Им необходимы частые осмотры специалистами, в том числе инфекциониста и иммунолога. При постановке диагноза медицинские работники должны

проинформировать пациента, а также его семью о потенциальных осложнениях и симптомах, которые необходимо контролировать. Клинический фармаколог должен помочь в подборе дозировки ВВИГ, а также оценить необходимость профилактической антибиотикотерапии, соответствующую дозировку и продолжительность приема антимикробных препаратов при инфекциях. Как упоминалось ранее, внимания требует профилактическая помощь с осуществлением вакцинопрофилактики (избегание живых вакцин, таких как пероральная вакцина против полиомиелита; вакцины против возбудителей оспы, гриппа, желтой лихорадки, брюшного тифа), периодическая консультация стоматологом, сурдологом и психиатром. Тесная взаимосвязь и последовательность действий между членами мультидисциплинарной команды жизненно важны для обеспечения хороших результатов и достижения благоприятного прогноза у пациентов с ОВИН.

Источники литературы:

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jan-Feb;4(1):38-59.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, Roifman CM, Seger R, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54.
3. Rezaei N, Wing JB, Aghamohammadi A, Carlring J, Lees A, Asgarian-Omran H, Pourpak Z, Sarrafnejad A, Kardar GA, Shahrestani T, Masoumi F, Zare A, Saghafi S, Sarrafzadeh S, Foster RA, Heath AW, Read RC. B-cell-T-cell activation and interaction in common variable immunodeficiency. *Hum Immunol*. 2010 Apr;71(4):355-62.
4. Ochtrop ML, Goldacker S, May AM, Rizzi M, Draeger R, Hauschke D, Stehfest C, Warnatz K, Goebel H, Technau-Ihling K, Werner M, Salzer U, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency. *Blood*. 2011 Jul 14;118(2):309-18.
5. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002 Mar 01;99(5):1544-51.
6. Ballegaard V, Permin H, Katzenstein TL, Marquart HV, Schejbel L. Long-term follow-up on affinity maturation and memory B-cell generation in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2013 Aug;33(6):1067-77.
7. Escobar D, Pons J, Clemente A, Iglesias J, Regueiro V, Bengoechea JA, Matamoros N, Ferrer JM. Defective B cell response to TLR9 ligand (CpG-ODN), *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* extracts in common variable immunodeficiency patients. *Cell Immunol*. 2010;262(2):105-11.
8. Mahmoudi M, Hedayat M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Soluble CD26 and CD30 levels in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(2):120-4.
9. Serana F, Airò P, Chiarini M, Zanotti C, Scarsi M, Frassi M, Lougaris V, Plebani A, Caimi L, Imberti L. Thymic and bone marrow output in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2011 Aug;31(4):540-9.
10. Cinetto F, Scarpa R, Rattazzi M, Agostini C. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev*. 2018 Sep 30;27(149)
11. Orange JS, Glessner JT, Resnick E, Sullivan KE, Lucas M, Ferry B, Kim CE, Hou C, Wang F, Chiavacci R, Kugathasan S, Sleasman JW, Baldassano R, Perez EE, Chapel H, Cunningham-Rundles C, Hakonarson H. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1360-7.e6.
12. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1354-1360.e4.
13. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun*. 2005 Aug;25(1):57-62.
14. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, et al. European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):116-26.

15. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M, Travis S, Chapel H. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol*. 2011 Jul;165(1):1-7.
16. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Nov-Dec;4(6):1066-1075.
17. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1650-7.
18. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, Ehl S, Mahlaoui N, Van Wilder P, Bogaerts K, de Vries E., Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) Taskforce. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Nov 12;13(1):201.