

OBIČNA VARIJABILNA IMUNODEFICIJENCIJA (CVID)

Želimir Erić, Biljana Đurđević-Banjac

*Klinika za dječije bolesti, UKC RS Banjaluka
Bosna i Hercegovina*

Sažetak

Obična varijabilna imunodeficijencija (CVID) je primarni poremećaj imuniteta koga karakteriše smanjena sposobnost proizvodnje imunoglobulina. CVID ima incidenciju od 1:10.000 do 1: 200.000 (odnos muškog i ženskog pola je 1:1) i obično se javlja i dijagnostikuje iza desete godine života. Tačna patofiziologija ovog oboljenja je i dalje nejasna. CVID je povezan sa autoimunim poremećajima, granulomatoznim i gastrointestinalnim oboljenjima, ovi pacijenti imaju predispoziciju za razvoj malignih oboljenja, posebno non-Hodgkin limfoma. Pošto različiti organi i organski sistemi mogu biti zahvaćeni, svi klinički ljekari, posebno pedijatri, trebaju imati na umu ovo oboljenje, kada se sreću sa pacijentima koji imaju recidivirajuće infekcije koje mogu biti praćene autoimunim poremećajima.

Ključne riječi: primarni poremećaji imuniteta, imunoglobulini, autoimuna oboljenja

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY (CVID)

Želimir Erić, Biljana Đurđević-Banjac

*University Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska
Bosnia i Hercegovina*

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is an immunodeficiency disease characterized by diminished ability to produce immunoglobulins. CVID has an estimated incidence of 1:10.000 to 1:200.000 (male and female 1:1) and usually presents in the second and third decade, although it also has a peak of incidence in childhood. The exact pathophysiology remains unclear. CVID can be associated with autoimmune, granulomatous and gastrointestinal diseases and patients have a predisposition to malignancies (especially non-Hodgkin lymphoma). Since different organ systems can be affected, all clinicians need to be aware of this entity, especially when confronted with patients with recurrent infections and/or multiple autoimmune diseases.

Key words: primary immunodeficiency disease, immunoglobulins, autoimmune disease

Uvod

CVID je prvi put opisan 1953. kod pacijentkinje starosti 35 godina (1). Obična varijabilna imunodeficijencija (CVID) je primarni poremećaj koji karakteriše smanjen nivo serumskih imunoglobulina: IgG, IgA i/ili IgM (najmanje dvije standardne devijacije ispod medijane za uzrast djeteta), sa smanjenim nivoom ili pak apsolutnim nedostatkom izohemaglutinina i/ili lošim odgovorom na vakcine kod pacijenta starijih od 2 godine (2,3). CVID je povezan sa povećanim brojem infekcija, najčešće bakterijske infekcije respiratornog trakta. Iako se dijagnoza često postavlja oko 30 godine života, oko 28% pacijenata ima manje od 21 godinu života u vrijeme postavljanja dijagnoze (3,4,5). Obično se dijagnoza postavi 6-7 godina nakon pojave prvih simptoma, zbog kasnijeg početka i činjenice da je CVID fenotipski heterogene prirode (3,5,6). Običnoj varijabilnoj imunodeficijenciji pripada heterogena grupa oboljenja koju karakteriše primarni poremećaj imuniteta praćen recidivirajućim infekcijama zbog smanjene sposobnosti za proizvodnju imunoglobulina, uprkos fiziološkom broju B-limfocita. Najčešća tri poremećaja primarnog imuniteta su deficit IgA, CVID i agammaglobulinemija (2).

Epidemiologija CVID

CVID ima incidenciju od 1:10.000 do 1:200.000, bez diskrepance po polu. Simptomi CVID-a mogu se pojaviti u bilo kojoj starosti (opseg od 0 do 76 godina), obično su prisutni u ranom djetinjstvu, mada se oboljenje može otkriti i iza dvadesete godine života (7,8). Postepen pad imunoglobulina je spor i uglavnom neprimijećen zbog nedostataka specifičnih simptoma ili metahrone prezentacije. Infekcije gornjeg i donjeg respiratornog trakta su najčešća klinička prezentacija, ali gledano retrospektivno dijagnoza se postavlja tek otprilike 4 do 8 godina nakon pojave prvog simptoma moguće imunodeficijencije (9-12).

Patofiziologija i genetika CVID

Tačna patofiziologija ostaje nejasna, uglavnom jer je CVID heterogena grupa bolesti. Šezdeset posto pacijenata sa CVID-om ima oštećenu proliferaciju T-ćelijskog odgovora na stimulaciju sa dokazanim specifičnim defektima T-ćelijskog receptora i/ili poremećene transdukcije signala (13).

Defekti na nivou membranskih receptora i liganda za kostimulaciju odnosno kooperaciju između B i T-limfocita su identifikovani u ovoj grupi oboljenja, ali za sada nije otkriven specifični gen (9).

Dokazano je i postojanje defekta odnosno mutacija TACI-a (transmembranski aktivator i kalcijum-modulator i ciklofilin ligand). Postoji najmanje 6 različitih mutacija TACI-a koji su do sada identifikovani (14). TACI ima ekspresiju na perifernim B-limfocitima i igra važnu ulogu u preživljavanju ćelija. U ovoj grupi genetskih mutacija, proizvodnja imunoglobulina je smanjena. Pacijenti sa nedostatkom TACI takođe imaju tendenciju za pojavu većeg broja autoimunih bolesti (14). Iako su TACI mutacije povezane sa imunodeficientnim stanjima i autoimunošću, kod CVID, pronađene su identične mutacije u zdravim kontrolama i fenotipski "normalnim" srođnicima koji imaju IgA deficijenciju, što upućuje na to da su ove bolesti povezani polimorfizmi (15).

U ovoj grupi oboljenja dokazana je mutacija ICOS-a (inducibilni kostimulator), čije dejstvo se vidi na aktiviranim T-limfocitima, a koji utiču na sekreciju faktora tumorske nekroze (TNF) i interleukina (posebno IL-10). Ova mutacija dovodi do zaustavljanja B-limfocitne diferencijacije, zaustavljanja formiranja memorijskih ćelija i smanjenja proizvodnje imunoglobulina.

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUM ZA CVID (ESID, 2014.)
(<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>)

Najmanje jedan od sledećih kriterijuma:

- Povećan broj infekcija
- Autoimuni poremećaji
- Granulomatozna oboljenja
- Limfoproliferativna oboljenja (poliklonalna)
- Članovi porodice sa deficitom nekog od serumskih imunoglobulina

Sa: Značajno niskom vrijednošću IgG i IgA koji može ali ne mora biti praćen sa niskim vrijednostima IgM (mjenjenih najmanje u dva navrata; <2SD u odnosu na fiziološke vrijednosti za dob)

Uz najmanje jedan od sledećih kriterijuma:

- Slab odgovor na vakcinaciju (udružen ili ne sa odsustvom izohemaglutinina)
- Mali broj memorijskih B limfocita (<70% od referentnih vrijednosti za dob)

Sa: Isključenim mogućim sekundarnim uzrocima hipogammaglobulinemija

Sa: Postavljenom dijagnozom nakon četvrte godine života (simptomi mogu biti prisutni i ranije)

Bez: Dokaza za postojanje T limfocitne deficijencije:

- CD4 limfociti/mikrolitru: 2-6 godina <300; 6-12 godina <250; >12 godina <200
- Procenat naivnih CD4: 2-6 godina <25%; 6-16 godina <20%; >16 godina <10%
- Odsustvo T-limfocitne proliferacije

Kliničke karakteristike CVID

Najveća studija vezana za CVID obuhvatala je demografske, kliničke i imunološke podatke, za period od četrdeset godina i sadrži podatke za 473 pacijenta (16). Prosječna starost u vrijeme postavljanja dijagnoze je značajno manja za muškarce (30 godina) u odnosu za žene (33,5 godina). Skoro jedna trećina pacijenata imala je manje od 21 godine starosti u vrijeme postavljanja dijagnoze. Pacijentkinje u ovoj studiji su imale znatno veći serumski nivo IgM i veći broj izotipova memorijskih B limfocita. Preko 90% pacijenata oba pola imala je podatke o klinički značajnim infekcijama. Neinfektivne komplikacije imalo je 68% pacijenata: hematološke ili autoimune poremećaje 28,6%, hroničnu opstruktivnu bolest pluća 28,5%, bronhiektazije 11,2%, inflamatorne bolesti crijeva 15,4%, malapsorptivni sindrom 5,9%, granulomatoznu bolest 9,7%, bolesti jetre/hepatitis 9,1%, limfome 8,2% ili druga maligna oboljenja 7,0%. Iako se najveći broj primarnih poremećaja imuniteta karakteriše sa klinički manifestnim infekcijama koje ugrožavaju život, prva klinička prezentacija CVID se može javiti u bilo kojoj dobi sa infektivnim ili neinfektivnim komplikacijama.

Prema nekim studijama smrtni ishod najčešće je nastupao kod žena u 44. godini starosti, a kod muškaraca u 42. godini (16). Rizik od smrtnog ishoda bio je skoro 11 puta veći kod pacijenata sa jednom ili više neinfektivnih komplikacija, nego kod osoba koje su imale samo infekcije. Imunološki parametri koji se mogu koristiti kao biomarkeri za predikciju lošeg ishoda oboljenja su: niži nivo serumskog IgG, manji broj perifernih B limfocita i povećan nivo serumskog IgM. Sva tri biomarkera povezana su sa povećanom stopom smrtnosti kod pacijenata sa CVID (16).

Simptomi CVID

Infekcije u CVID

Kod najvećeg broja pacijenata (37-90%) ponavljajuće infekcije (respiratornog trakta) su osnov za postavljanje sumnje na ovu imunodeficijenciju. Bronhiektazije su čest nalaz kod ovih pacijenata (4-52%). Veoma niski nivoi IgG (<1,5g/L) obično nisu povezani sa ozbiljnijim infekcijama (17). Dok su Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae i Streptococcus pyogenes tri najčešća respiratorna patogena. Giardia lamblia, Campylobacter spp. i Salmonella spp. su najčešće pronađeni uzroci infektivne dijareje (17,18). U velikim multicentričnim prospektivnim studijama hronična opstruktivna bolest pluća je identifikovana kod 34,2% pacijenata pri postavljanju dijagnoze CVID. Uprkos terapiji imunoglobulinima kod ove grupe pacijenata dolazi do dalje progresije respiratornih komplikacija (46,4%). U terapijskom algoritmu nedostatak serumskih IgA i IgM nije tretiran zamjenskom terapijom. IgA i IgM su glavna antitijela koja se izlučuju na površinama sluznica, čime se objašnjava dalja progresija hronične respiratorne i gastrointestinalne inflamacije (17). Kod ovih pacijenata često se javljaju infekcije kostiju i zglobova, u poređenju sa drugim imunodeficijencijama. Septični artritis je uglavnom uzrokovan istim patogenom koje uzrokuju respiratorne infekcije (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae), dok je kod manjeg broja pacijenata uzrokovana sa Mycoplasma ili Ureaplasma spp (10).

Autoimuni poremećaji u CVID

CVID je povezan sa razvojem autoimunih bolesti i javlja se kod 8 do 25% pacijenata. I to često predstavlja prvi korak ka sumnji za postavljanje dijagnoze CVID. Najčešće autoimune manifestacije su idiopatska trombocitopenična purpura (ITP) i autoimuna hemolitička anemija (AHA), sarkoidoza se javlja kod 20% pacijenata, a aseptični poliartikularni artritis koji imitira reumatoidni artritis pojavljuje se u 10-30% slučajeva (17,19).

Poliklonalna limfocitna infiltracija u CVID

Poliklonalna limfocitna infiltracija je u CVID predstavljena u vidu intersticijalnog pneumonitisa, neobjašnjivih granuloma (multisistemska granulomatozna bolest), neobjašnjivih hepatomegalija, splenomegalija i ekstenzivnih limfadenopatija. Pronađena je korelacija između serumskog nivoa IgM i razvoja poliklonalne limfocitne infiltracije ili limfoidne maligne bolesti (17). Pacijenti sa granulomatoznom bolešću imaju veći serumski nivo faktora tumorske nekroze alfa (TNF-a) u odnosu na pacijente bez granulomatoznih bolesti, što ukazuje na veći stepen proinflatornih reakcija (19,20). Od svih oblika poliklonalne limfocitne infiltracije, intersticijalni pneumonitis ima najlošiju prognozu (njegova pojava smanjuje preživljavanje za 50%). Nodularna limfoidna hiperplazija gastrointestinalnog trakta je takođe česta u CVID. Gastrointestinalna granulomatoza u CVID, često je predstavljena sa dijarejom, malapsorpcijom i gubitkom u tjelesnoj masi (5,17).

Maligne bolesti u CVID

Pacijenti sa CVID imaju predispoziciju za maligne bolesti (16% pacijenata), posebno adenokarcinom želuca i non-Hodgkin limfomi (NHL) (17,19). Utvrđeno je da pacijenti sa poliklonalnom limfocitnom infiltracijom imaju veći rizik od razvoja NHL (6,16). Većina limfoma imunodeficientnih pacijenata su slabo diferentovani, dok su limfomi kod CVID porijekla B-limfocita i dobro diferentovani (10,21). Rizik od razvoja NHL-a se pripisuje hroničnoj antigenoj stimulaciji. Kod CVID, hronične okultne infekcije poput *Helicobacter pylori*, Herpes virus tip 8 (HHV8) i Citomegalovirus (CMV) povećavaju rizik od razvoja maligniteta (21). Pacijenti sa CVID su osjetljiviji na zračenje, te radiološke dijagnostičke procedure treba koristiti sa oprezom (22).

Infektivne komplikacije CVID:

Salzer i sar. 2012.(23)

-rekurentne respiratorne infekcije	(94%)
-pneumonije (predominantno bakterijske)	(40%)
-meningitisi	(nepoznato)
-virusni hepatitis	(3.4%)
-enteritisi izazvani sa <i>Giardia lamblia</i>	(2.3%)
-rekurentni Herpes zoster	(2.5%)
-infekcije sa <i>Pneumocystis jiroveci</i>	(1.3%)
-infekcije <i>Salmonelom</i>	(<1%)
-infekcije <i>Mycoplasmom</i>	(<1%)
-kandidijaze	(<1%)
-infekcije <i>Mycobakterijom</i>	(<1%)
-infekcije <i>Papilloma virusom</i>	(<1%)

Tretman i liječenje pacijenata sa CVID

U svim primarnim imunodeficijencijama pa i CVID, terapija imunoglobulinima smanjuje frekvenciju i ozbiljnost infekcija i povećava kvalitet i dužinu života (7,22,23). Cilj zamjenske imunoprofilaktičke terapije je sprečavanje infekcija, a ne normalizacija laboratorijskih vrijednosti. Povećana doza imunoglobulina ima tendenciju da smanji frekvenciju i ozbiljnost infekcija. Preporučena minimalna doza je 400 mg/kg tjelesne mase mjesečno. Veće doze intravenskih imunoglobulina (IVIG) smanjuju još više broj bakterijskih infekcija, zato mnogi centri koriste veće doze (600-800 mg/kg TM) ili frekvencije (tri do četiri puta nedeljno) (18,19). Subkutana aplikacija imunoglobulina se sve više praktikuje (0,1 g/kg TM/sedmično). Neželjeni efekti kod intravenske primjene javljaju se u oko 28% pacijenata, uglavnom ograničenih reakcija kao što su glavobolja, groznica i mučnina (24). Teške neželjene reakcije (javljaju se u oko 5% slučajeva) kao što su hipotenzija i angioedem zahtijevaju prekid tretmana. Pokazalo se da sporija aplikacija (0,04 ml/kg/min) smanjuje učestalost i intenzitet neželjenih reakcija u poređenju sa većom brzinom infuzije (0,08 ml/kg/min). Intravenska aplikacija izaziva oslobađanje brojnih citokina i inflamatornih proteina (25). Smatra se da je subkutana primjena apsolutno sigurna kod pacijenata koji su imali teške neželjene reakcije na intravenoznu primjenu (26). Neke multicentrične prospektivne studije pokazale su da i kod subkutane primjene može doći do teških neželjenih reakcija (27). Za sada nema dokaza o korisnim efektima od profilaktičke upotrebe antibiotika kod pacijenata sa CVID. Kod izvjesnog broja pacijenata sa ponovljenim bakterijskim infekcijama primjenjuje se kontinuirana antibiotska profilaksa, uprkos primjeni IVIG, kako bi se sprečio razvoj bronhiektazija. *Haemophilus influenzae* je najčešći respiratorni patogen, te je liječenje ovih pacijenata sa hinolonskim antibioticima terapija izbora (17). Fizikalna terapija je od velikog značaja za prevenciju staze sekreta i superinfekcija. Terapija imunoglobulinima smanjuje učestalost ITP i AHA, ali nema terapijskog efekta u pojavi multisistemskih granulomatoznih oboljenja. Dugotrajna imunosupresivna terapija (ciklosporinom, metotreksatom) može povećati rizik od maligniteta i oportunističkih infekcija, te treba biti oprezan u primjeni ove terapije (10). Rituksimab (anti-CD20 monoklonalno antitijelo) se uspješno koristi kod pacijenata sa CVID i refrakternom ITP. Glavna prednost Rituksimaba je činjenica da on nema imunosupresivni efekat (28).

Preporučeni monitoring i procedure za pacijente sa CVID su:

Dean i sar. 2009.(29)

CT grudnog koša	na dijagnozi i svakih 5 godina
Ezofagogastroduodenoskopija	na dijagnozi i svake 2 godine
Stolica na H. pylori	jednom godišnje
UZ abdomena	jednom godišnje
Spirometrijski funkcionalni testovi	jednom godišnje
Biohemijske analize krvi	svakih 3-6 mjeseci
Nivo serumskih IgG	svakih 3-6 mjeseci
Vakcinacija inaktivisanom influenza vakcinom	jednom godišnje
Vakcinacija inaktivisanim-mrtvim vakcinama	prema kalendaru vakcinacija
Žive virusne vakcine	su kontraindikovane
Kompletna krvna slika	svakih 3-6 mjeseci
Ambulantni pregled imunologa	svakih 6-12 mjeseci

Neki autori preporučuju rutinske periodične kompjuterske tomografije (CT) grudnog koša na svakih 12-24 mjeseca radi evaluacije ili utvrđivanja progresije plućnih komplikacija (30,31,32). Međutim sve je veća zabrinutost od mogućeg razvoja jatrogenih malignih bolesti sa rastućom upotrebom kompjuterske tomografije i kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata. Pogotovo što pacijenti sa CVID imaju veći stepen radio-osjetljivosti (33). Neke ustanove (i istraživačke grupe) zato rade monitoring CT grudnog koša u intervalima od 4-5 godina sa češćim funkcionalnim ispitivanjima plućnog parenhima (34).

Skrining za komplikacije digestivnog trakta kod pacijenata sa CVID obuhvata endoskopske procedure jednom u dvije godine i jednom godišnje ultrazvučni pregled abdomena. Prevalencija gastrointestinalnih komplikacija povećana je uprkos upotrebi intravenskih imunoglobulina (35). Skrining za hematološke komplikacije nema jasne preporuke. Preporučuje se interval od 3-6 mjeseci, za praćenje pacijenata na tretmanu intravenskim imunoglobulinima (35).

Pacijenti sa CVID imaju veliki rizik za nastanak malignih oboljenja. Neke maligne bolesti mogu biti detektovane ranije ukoliko se koriste predviđene procedure za skrining pacijenata sa CVID. Standardni skrining protokoli prema starosnim grupama za zdravu populaciju, preporučuju se i za pacijente sa CVID (36).

Zaključak

CVID je genotipski i fenotipski heterogeni imunološki poremećaj, raznovrsnih kliničkih karakteristika. Savremene metode molekularne dijagnostike doprinjele su boljem razumjevanju kompleksnog oboljenja kao što je CVID. Primjena imunoglobulinske terapije značajno je poboljšala prognozu za ove pacijente. Kod ovih pacijenata potrebno je doživotno kliničko praćenje i odgovarajući tretman komplikacija.

Literatura

1. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1953; 66:200-202.
2. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
3. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93:190-97.
4. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277-86.
5. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
6. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116:7-15.
7. Lopes da Silva S, Rizzo LV. Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008;28(Suppl 1):S46-S55.
8. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1547-54.
9. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):740-6.
10. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev* 2006;5(2):156-9.
11. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007;149(3):410-23.

12. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997;109(Suppl 1):1-28.
13. Kopecký O, Lukesová S. Genetic defects in common variable immunodeficiency. *Int J Immunogenet* 2007;34(4):225-9.
14. Zhang L, Radigan L, Salzer U, et al. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunologic outcomes in heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1178-85.
15. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Report of a very large cohort of CVID patients focusing on complications, morbidity, mortality, and potential biomarkers that may predict outcomes. *Blood* 2012; 119:1650-57.
16. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C et al. Long-Term Follow-Up and Outcome of a Large Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27(3):308-16.
17. Hammarström L, Vorechovský I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000;120(2):225-31.
18. Bloom KA, Chung D, Cunningham-Rundles C. Osteoarticular infectious complications in patients with primary immunodeficiencies. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(4):480-5.
19. Giannouli S, Anagnostou D, Soliotis F, Voulgarelis M. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Clin Rheumatol* 2004;23(5):449-52.
20. Chua I, Quinti I, Grimbacher B. Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Curr Opin Hematol* 2008;15(4):368-74.
21. Vorechovský I, Scott D, Haeney MR, Webster DAB. Chromosomal radiosensitivity in common variable immune deficiency. *Mutat Res* 1993;290(2):255-64.
22. Salzer U, Warnatz K, Peter H. Common variable immunodeficiency-an update. *Arthritis Research & Therapy* 2012;14:223. doi:10.1186/ar4032.
23. Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U, Group tVCS. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol* 2008;126(1):81-8.
24. Primary Immune Deficiency Diseases in America. The second national survey of patients (2002). Available at www.primary-immune.org/survey_research/surveyshtm.
25. Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, Mamidi R, Uemura Y. IVIG Adverse Reactions: Potential Role of Cytokines and Vasoactive Substances. *Vox Sang* 1998;74(2):74-82.
26. Eijkhout HW, van den Broeck PJ, van der Meer JWM. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003;61(6):213-7.
27. Quinti I, Soresina A, Agostini C, Spadaro G, Matucci A, Sfika I et al. Prospective Study on CVID Patients with Adverse Reactions to Intravenous or Subcutaneous IgG Administration. *J Clin Immunol* 2008;28(3):263-7.
28. Carbone J, Escudero A, Mayayo M, Ballesteros M, Perez-Corral A, Sanchez-Ramon S et al. Partial Response to Anti-CD20 Monoclonal Antibody Treatment of Severe Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Common Variable Immunodeficiency. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:666-71.
29. Dean S, Selmi C, Naguwa S, Teuber S, Gershwin M. Common variable immunodeficiency: Etiological and treatment issue. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:311-24.
30. Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care* 2008;35:159-73.
31. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031-36.
32. Bates CA, Brown K, Routes J. Pulmonary disease associated with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S188.
33. FDA public health notification: reducing radiation risk from computed tomography for pediatric and small adult patients. *Pediatr Radiol* 2002;32:314-16.
34. Yong PFK, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R. Common variable immunodeficiency: an update on etiology and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:367-86.
35. Weston SA, Prasad ML, Mullighan CG, Chapel H, Benson EM. Assessment of male CVID patients for mutations in the Btk gene: how many have been misdiagnosed? *Clin Exp Immunol* 2001;124:465-69.
36. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008;372:489-502.