



SIK GÖRÜLEN DEĞİŞKEN İMMUN YETERSİZLİK: OLGULARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE İZLEM BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY: CLINICAL, LABORATORY DATA AND OUTCOME OF OUR PATIENTS

Ferah GENEL Güzide AKSU Arzu KÜTÜKÇÜLER Ceyhun DİZDARER Suat ÇAĞLAYAN
Necil KÜTÜKÇÜLER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: sık görülen değişken immün yetersizlik, hipogamaglobulinemi, bronşektazi, inflamatuvar barsak hastalığı

Key Words: common variable immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, bronchiectasis, inflammatory bowel disease

ÖZET

Sık görülen değişken immün yetersizlik (CVID) antikor üretiminde defekt ile karakterize olup yineleyen bakteriyel enfeksiyonlara yol açan bir immün yetmezliktir. Hem B hem de T lenfositlerde anormallikler tanımlanmıştır. Hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün hastalık ve malignite insidensinde artış vardır. Bu çalışmada Ocak 1994 - Ocak 2001 yılları arasında tanı konularak tedaviye alınan 8 CVID'li hastanın klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Enfeksiyonların başlangıç yaşı 3.5 ± 2.67 yıl, tanı anında yaş 8.79 ± 3.23 yıl olup tanı gecikmesi 5.25 ± 2.52 yıl idi. Yineleyen sinüpulmoner enfeksiyonlar (%75) ve kronik ishal (%50) en önemli klinik yakınmalar idi. Bir hastada ise poliartrit ilk başvuru yakınmasıydı. Tüm hastalarda hipogamaglobulinemi ve spesifik antikor (antitetanus) yanıt eksikliği tespit edildi. Beş hastada CD4/CD8 oranında tersine dönme saptandı. Hastalar ortalama 21.5 ± 18.5 ay süreyle izlendi. İzlemede solunum sistemine ait yakınmaları olan 3 hastada (%37.5) bronşektazi gözlemlendi. Bir hastada ise inflamatuvar barsak hastalığı gelişti. Bu hasta düzenli intravenöz immünglobulin replasmanına (IVIG) rağmen bronşektazi, pulmoner fibrozis ve solunum yetmezliği tablosunda kaybedildi. Morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta uygun ve düzenli tedavi ile geri kalan 7 hastada, komplikasyonların en aza indirilmesi sağlandı.

SUMMARY

Common variable immunodeficiency (CVID) is a condition characterized by an impairment in antibody production resulting in recurrent bacterial infections in untreated patients. Abnormalities of both B and T cells have been described. Affected individuals exhibit an increased incidence of inflammatory bowel disease, autoimmunity and malignancy. In this study, the clinical and laboratory data for 8 patients with CVID diagnosed and treated between January 1994 and January 2001 were evaluated. The onset of infectious signs and symptoms were 3.5 ± 2.67 years, the mean age of diagnosis was 8.79 ± 3.23 years and the diagnosis was delayed for 5.25 ± 2.52 years. Recurrent sinopulmonary infections (%75) and chronic diarrhea (%50) were the most significant clinical features. In one patient, polyarthrititis was the initial clinical manifestation. All patients presented with hypogammaglobulinemia and absence of specific antibody (antitetanus) responses. In 5 patients CD4/CD8 ratio was inverted. The patients were followed for a period of 21.5 ± 18.5

Yazışma adresi: Ferah Genel, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir
Makalenin geliş tarihi: 31. 01. 2001, kabul tarihi: 09. 05. 2001

months. Three patients (%37.5) with pulmonary complaints progressed to bronchiectasis, while one patient developed inflammatory bowel disease in follow up. This patient died with bronchiectasis, pulmonary fibrosis and respiratory failure despite adequate immunoglobulin replacement therapy. Minimalization of the complications in such a disease with high mortality and morbidity rates is achieved by adequate treatment on a periodic basis in the remaining seven patients.

GİRİŞ

CVID her yaşta görülebilen, defektif B hücre maturasyonuna bağlı antikor yapım bozukluğuna değişik derecelerde T hücre disfonksiyonunun eşlik ettiği bir immun yetmezlik tablosudur. Özellikle pulmoner ve gastrointestinal sisteme ait yineleyen bakteriyel enfeksiyonlar ile klinik bulgu vermektedir. Düzenli IVIG replasmanına karşın gelişme geriliği, bronşektazi, malabsorbsiyon tablosu, kronik giardiasis, inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün hastalıklar ve kanser gelişimine karşı artmış bir eğilim vardır (1,2,3).

Bu çalışmada CVID tanısı konarak izleme alınan 8 hastanın, klinik ve laboratuvar verileri ile gözden geçirilerek, izlemde ortaya çıkan komplikasyonların ve prognozunu literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ocak 1994 - Ocak 2001 yılları arasında EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Immunoloji Bilim Dalı tarafından CVID tanısı konarak izleme alınan 8 hasta retrospektif olarak CVID tanısı konulurken "European Society for Immunodeficiencies"nin belirlediği kriterlerden yararlandı (Tablo 1), (4).

Tablo 1. CVID tanısı için "European Society for Immunodeficiencies"nin belirlediği tanı kriterleri

Yüksek Olası CVID

Erkek veya kız hastada IgG, IgM, IgA değerlerinden en az ikisinin belirgin olarak düşük (en az 2 SD) olması ve aşağıdakilerin kriterlerin hepsini taşıması

1. İki yaşından sonra başlayan immun yetmezlik
2. İzohemaglutininlerin olmaması veya aşılara zayıf yanıt
3. Hipogammaglobulinemi yapan diğer nedenlerin dışlanması

Olası CVID

Erkek veya kız hastada IgG, IgM, IgA değerlerinden en az birinin belirgin olarak düşük (en az 2 SD) olması ve buna yukarıdaki üç kriterin eşlik etmesi

Hastalar cinsiyet dağılımı, tanı yaşları, izlem süreleri, semptomların başlangıç yaşı ve niteliği yönünden değerlendirildi. Başvuru anında ayrıntılı öz ve soy geçmişi öyküleri alındı. Fizik bakıları ile ağırlık ve boy persantilleri belirlendi. Tüm hastaların başlangıç tam kan sayımı, rutin idrar bakısı, iyon, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, total protein, albumin, globulin, protein elektroforezleri çalışıldı. Nefelometrik yöntem ile (Dade Behring BNZ Nephelometer) IgG, M, A, anti tetanus ve anti difteri antikorları, flowsitometrik yöntemle (FacScan, Becton Dickinson) CD3, CD19, CD4, CD8 pozitif lenfosit Subgrupları, doğal

öldürücü (NK) ve HLA DR pozitif aktif T lenfositleri yüzdesi belirlendi. PPD testleri yapıldı. İntravenöz immünoglobulin (IVIG) replasmanı sonrası 24. saatte total IgG değerleri çalışılarak IgG kinetikleri değerlendirildi. Tüm hastaların hepatit A, B, C, CMV, HIV serolojileri başlangıçta ve izlemde çalışıldı. İzlem süresince ortaya çıkan komplikasyonlar kaydedildi. İshal izlenen tüm olguların gaitalarının direkt kültür ve parazitolojik tetkiklerinin yanı sıra gastrointestinal sistemleri endoskopik ve baryumlu radyolojik tetkikler ile değerlendirildi. Sinüspulmoner komplikasyonlar yönünden radyolojik değerlendirmeler ve balgam kültürleri ile takip yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 7.0 bilgisayar programında yapıldı, sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Ocak 1994-Ocak 2001 yılları arasında EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İmmunoloji Bilim Dalı tarafından CVID tanısı alarak izlenen toplam 8 hastanın hepsi erkek olup tanı anında yaş ortalaması 8.79 ± 3.23 (dağılım 3.6-12.6 yaş) idi. Hastalar tanı aldıktan sonra ortalama 21.5 ± 18.5 (1-54) ay süreyle izlendi.

Hastaların öyküsü değerlendirildiğinde 3 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, otit ve sinüzit gibi yineleyen solunum sistemi enfeksiyonları, 2 hastada kronik ishal şeklinde yineleyen gastrointestinal sistem enfeksiyonları, 2 hastada ise her iki sisteme ait bulguların birlikte olduğu öğrenildi. Bir hastada ise yineleyen solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra el ve ayak bileklerinde artrit yakınmaları olduğu ve bu nedenle juvenil romatoid artrit tanısı ile hastanemize sevk edildiği görüldü. Öykülerinden yakınmaların başlangıç yaşının ortalama 3.5 ± 2.67 (1-8) yıl olduğu belirlenen hastaların tanı almalarına dek geçen sürenin 5.25 ± 2.52 (2.6-9.5) yıl olduğu belirlendi.

Üç hastanın anne ve babası arasında birinci dereceden akrabalık mevcut olmasına karşın ailede benzer yakınmaları olan birey öyküsü alınmadı. Hastalar fizik bakıları yönünden değerlendirildiğinde 3 hastanın ağırlık ve boy persantillerinin 3'ün altında olduğu ve olguların hepsinin kronik ishal yakınması ile başvuran olgulardan oluştuğu görüldü. Üç hastada splenomegali mevcut idi. Hastaların diğer sistem bakılarında ise patoloji saptanmadı.

Laboratuvar verileri yönünden değerlendirildiğinde ortalama lenfosit sayısı $3804 \pm 2227/\text{mm}^3$ idi. Nefrotik send-
(4.25 ± 0.29 g/L) değerleri tüm hastalarda normal olarak saptandı. Total globulin (1.8 ± 0.27 g/L) ve gamma globulin fraksiyonları ($\% 2.5 \pm 1.1$) ise düşük olarak tespit edildi.

Immunolojik açıdan yapılan değerlendirmelerde IgG ortalaması 229 ± 167.5 mg/dL, IgM ortalaması 37.1 ± 35.4 mg/dL, IgA ortalaması 22.5 ± 36.6 mg/dL olarak bulundu. Bir hastanın IgM ve IgA değerleri normal sınırlarda idi. Bu hastaya IgG değerinin normalin 2 SD değerinin altında olması ile olası CVID tanısı konuldu. IgG değerlerinin IVIG transfüzyonundan 24 saat sonra 1035.6 ± 294.9 mg/dl'ye yükseldiği belirlendi. Flowsitometrik olarak lenfosit subgruplarının değerlendirilmesinde tüm olguların periferik CD19 pozitif B lenfosit sayılarının normal olduğu, 5 hastanın ise CD4/CD8 oranlarının 1'in altında olduğu belirlendi (Tablo 2). Tüm olguların PPD'leri negatif olarak saptandı. Viral serolojileri değerlendirilen olguların birinde tanı anında anti Hbs ve anti CMV IgG pozitif (B hepatit aşısı yapılmış) bulundu, diğerlerinde ise negatif saptandı. İzlemede 2 hastada anti HBs ve anti HAV IgG'nin pozitifleştiği belirlendi. Bu olgulara hepatit B aşısı yapılmış olmakla birlikte IVIG replasmanına bağlı serokonversiyon olasılığı da vardı.

Tablo 2 CVID'li olguların immunolojik değerlendirme sonuçları

	Ortalama	(min-maks)
IgG (mg/dL)	229 ± 167.5	(36.5-535)
IgM (mg/dL)	37.1 ± 35.4	(17-122)
IgA (mg/dL)	22.5 ± 36.6	(5.9-112)
Anti tetanus (mIU/mL)	9.38 ± 12	(0-32.8)
CD3 (%)	64.4 ± 11.4	(47-82)
CD19 (%)	14.6 ± 7.4	(6-28)
CD4 (%)	31.3 ± 11.1	(16-49)
CD8 (%)	35.9 ± 9.14	(21-48)
CD4/CD8	0.98 ± 0.63	(0.44-2.33)
NK (%)	9.67 ± 4	(6-14)
HLA DR (%)	10.8 ± 8.2	(4-24)

Tüm hastalara tanı aldıktan sonra 500mg/kg dozdan IVIG uygulandı. Aylık düzenli IVIG replasmanına karşın gelişebilecek enfeksiyonlar ve komplikasyonlar yönünden takip edilen hastalarda kronik otit 1 hastada (%12.5), kronik sinüzit 5 hastada (%62.5), bronşektazi 3 hastada (%37.5) gözlemlendi. Bronşektazi 1 hastada tanı anında mevcut iken diğer olgularda izlemede 3.5 ve 4 yıl sonra tespit edildi. Bronşektazi tespit edilen olgulara TMP-SMX ile profilaktik antibiyotik tedavisi, postural drenaj, bronkodilatatör (her ayın ilk 10 günü) ve mukolitik (her ayın ilk 5 günü) tedavisi düzenlendi.

Kronik ishal 4 hastada tespit edildi. Bu olguların hepsinin endoskopik ve baryumlu radyolojik değerlendirmeleri yapıldı. Üç hastanın hem gaita bakılarında hem de duodenal biopsi incelemelerinde Giardia intestinalis tespit edildi. Bu hastalara metronidazol veya ornidazol ile sağal-

rom, protein kaybettirici enteropati gibi sekonder hipogammaglobulinemi nedenleri yönünden bakılan albumin tım uygulandı. Ancak sağaltıma direnç ve sık rölaps belirlendi. İki hastada hakim olunamayan paraziter enfeksiyonların varlığı nedeniyle IVIG dozu aylık 1gr/kg'a çıktı. Bir hastada ise ilk tanıdan 2.5 yıl sonra kronik ishal nedeniyle yapılan çift kontrastlı baryumlu kolon grafisinde tüm kolonda haustraların düzleşmiş, mukozaların granüler görünümde olduğu ve 2-3 mm çapında yaygın ülserasyonların varlığı tespit edildi. Kolonoskopik bakıda yaygın ülseröz alanlar tespit edilen hastanın alınan biyopsisinde yüzey örtücü epitelinde yer yer kayıp, lamina propriada mikst yangısal hücre infiltrasyonu ve bazı glandlarda polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu tespit edildi. Bu hastaya prednizolon + 5 amino salisilik asit peroral başlandı. Klinik yakınmaların gerilediği belirlendi. Ancak aynı hastada ilk tanıdan 4 yıl sonra bronşektazi, pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon tespit edilerek 4 5 yıllık izlem sonunda solunum yetmezliği tablosunda kaybedildi.

TARTIŞMA

Etnik farklılıklara bağlı olarak CVID insidansı 1/10000 ile 1/100000 arasında değişmektedir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte 1-5 yaş ile 16-20 yaşlar arasında pik yapmaktadır. Cinsiyet dağılımı yönünden farklılık bildirilmemektedir (5). Sunulan hasta grubunda da klinik bulguların ortalama 3.5 ± 2.67 yaşında başladığı belirlenmiştir, ancak ilginç olarak hastaların hepsinin erkek olduğu görülmüştür.

CVID'li olgularda yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar hastaların %80-100, kronik ishal şeklinde gastrointestinal bulgular ise %40-60'ında tanımlanmaktadır (6,7,8). *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catharralis* sinopulmoner enfeksiyonlarda en sık görülen etkenler iken *Giardia* ve *Campylobacter jejuni* gastrointestinal enfeksiyonlarda ön planda bildirilen etkenler olarak görülmektedir. Nadiren ECHO virüsleri ile SSS enfeksiyonları gelişebilmekte ve hastalarda ilk semptom olabilmektedir. Hastaların yaklaşık %5'inde ise eklemlerde ve üriner sistemde mycoplasma enfeksiyonları bildirilmektedir (9,10). Gonzalez-Gay MA ve arkadaşları (11) poliartrit ile başvuran bir hastada hipogammaglobulinemi tespit ederek CVID tanısı koymuşlar ve özellikle yineleyen enfeksiyon öyküsü olan artritli hastalarda bu tanının akıldan tutulması gerektiğini bildirmişlerdir. Sunulan hastaların 6'sında (%75) yineleyen solunum sistemi yakınmaları, 4'ünde (%50) kronik ishal tarif edilmiştir. Bir hasta ise poliartrit ile getirilmiştir. Hastaların yineleyen enfeksiyon öykülerinin başlangıcından ancak 5.29 ± 2.52 yıl sonra tanı alabilmeleri ise tanıdaki gecikmeyi göstermesi yönünden çarpıcı bulunmuştur.

CVID'li hastaların fizik bakılarında spesifik bulgu yoktur. X'e bağlı agammaglobulinemide genellikle izlenmeyen lenfadenopati ve splenomegali CVID'de %20-40 hastada bildirilmektedir. Diğer primer lenfosit bozukluklarında tanımlanmayan granümatöz lezyonlar akciğer, dalak ve karaciğerde görülebilmektedir. Akciğerde olması durumunda sarkoidozla karışabilmekte, splenomegaliye, karaciğere yayılım göstererek presinüzoidal venöz konjesyona ve siroza yol açabilmektedir (10,12). Hastaların 3'ünde (%37.5) fizik bakıda splenomegali saptanmıştır, ultrasonografik değerlendirmede parankimal patoloji tespit edilmemiştir. Kronik ishal yakınması ile getirilen 3 (%37.5) hastada ise büyüme geriliği saptanmıştır.

CVID patogenezi açık değildir ve birden fazla mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. CVID'nin selektif IgA eksikliği olan kişilerin birinci dereceden akrabalarında görülmesi ve IgA eksikliği olan olgularda zaman içinde CVID gelişmesi nedeniyle benzer genetik temele sahip olduğu düşünülmektedir. CVID ve IgA eksikliği olan olguların %25'inde ailevi kalıtım gözlenmiştir (13,14). Dolaşımdaki B hücre sayısının normal olması immunglobulin sentez ve salınımında bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Bu defektin ise B hücre maturasyonu için gerekli olan uygun T hücre sinyallerinin eksikliğinden olabileceği bildirilmektedir. IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 ve IFN- γ üretiminde defekt saptanan çalışmalar mevcuttur (15-18). Rump JA ve arkadaşları (19) CVID'li hastalarda subkutan rekombinant IL-2 kullanmışlar, IVIG gereksinimi yönünden farklılık saptanmaz iken infeksiyon sıklığında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Son yıllarda CVID'li hastalarda CD8(+) CD28(-) T hücrelerde artış bildirilmiş ve bunun T hücre reseptör repertuarında kısıtlanmaya yol açtığı belirtilmiştir (20,21). Aspalter RM ve arkadaşları (22) NK hücrelerinde azlık saptayarak bunun kanser gelişimine yakınlık yaratabileceğini ileri sürmüşlerdir. Laboratuvar incelemelerinde genellikle IgG (<3g/L), IgA (<0.05g/L) belirgin düşük, IgM ise olguların %50'sinde düşüktür. Periferik B lenfosit sayısı X'e bağlı agammaglobulineminin aksine normaldir. Ancak son yıllarda CVID'li olguların B lenfosit serilerinde apoptozu indükleyen CD95 ekspresyonunda artış, buna karşın apoptozu önleyen CD38 ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalarda CVID'li olguların B ve T hücrelerinde normal olgulara oranla artmış spontan apoptoz bildirilmiştir (23,24,25). CVID'li olgularda izohemaglutinin titreleri yok veya çok düşük, difteri, tetanoz gibi aşı antijenlerine karşı spesifik antikor yanıtları yetersizdir. Olguların %30'unda lenfopeni vardır. CD4 (+) T hücrelerinde ve CD4/CD8 oranında düşüklük görülebilir. PHA'ne yanıt azalabilir (26,27,28). Hipogammaglobulinemi saptanan hastalarda periferik B lenfosit sayıları normal, spesifik antikor yanıtları yetersiz bulunarak tanıya gidildi. Beş (%62.5) hastada CD4/CD8 oranı düşük bulundu. İlaç kullanımına, infeksiyöz hastalıklara, kromozomal anormalliklere, malignitelere, sistemik

hastalıklara ve diğer immun yetmezlik sendromlarına bağlı hipogammaglobulinemi nedenleri ile öykü, fizik bakı ve laboratuvar verileri ile ayırıcı tanı yapıldı.

CVID'li hastalarda kontamine immunglobulin preparatlarının kullanımı ile hepatit C virüs infeksiyonları bildirilmiştir. Bu olguların uzun süreli izlemlerinde prognozlarının kötü olduğu ve 10 yıllık izlemde 1/3'de siroz geliştiği görülmüştür. Hepatit C ve HIV ile enfekte hastalarda immunglobulin üretiminde geçici düzelmeler görülmüş ve bu bulgu immunoregülatuar disfonksiyonun patogenezi-deki rolünü desteklemiştir (5,29). Hastaların viral serolojilerinin izleminde hepatit A, B, C, HIV, CMV ile infeksiyon saptanmamıştır.

Son yıllarda erken tanı, düzenli IVIG replasmanı ve antibiyoterapi ile bronşektazi, pulmoner fibrozis ve solunum yetmezliği gelişen hasta sayısında belirgin azalma olmuştur. Bununla birlikte düzenli IVIG replasmanına karşın solunum sistemi ve gastrointestinal sisteme ait inatçı infeksiyonların devam ettiği bildirilmektedir (8,10). Hasta grubumuzda da tanı anında bronşektazi saptanan olgunun yanısıra düzenli sağaltım alan 2 olguda izlemde bronşektazi gelişmiştir. Üç olguda ise sağaltıma dirençli Giardia intestinalis infeksiyonu tespit edilmiştir.

Yineleyen infeksiyonlara ek olarak inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün hastalık ve malignite insidensında artış mevcuttur. SLE, JRA, Sjögren sendromu, dermatomyozit, tirodit, ITP, otoimmün hemolitik anemi, çölyak, pemisyöz anemi ve addison gibi otoimmün hastalıklar hastaların %20'sinde bildirilmiştir. Malign lenfoma ve gastrik karsinom ise insidansı artmış olarak tespit edilen malign hastalıklardır. Sıklıkla kolonda olmak üzere CVID'li hastalarda histolojik olarak lenfositik mukozal infiltrasyon görülmektedir. Selektif IgA eksikliği ve CVID olan olgularda Crohn ve ülseratif kolit sıklığında normal popülasyona göre 24 kat artış tanımlanmaktadır ve CVID'li olguların yaklaşık %20'sinde bildirilmektedir. İntestinal flora kontrolünde sekrete edilen antikorların etkisi olduğu ve yokluğunda kronik inflamatuvar reaksiyonu başlatan ve sürdüren patojen mikroorganizmaların proliferasyonu düşünülmektedir (5,10). Hastaların hiçbirinde malignite ve otoimmün hastalık saptanmamış olmakla birlikte bir olguda ilk tanıdan 2.5 yıl sonra inflamatuvar bağırsak hastalığı tabloya eklenmiştir.

Sonuç olarak yineleyen enfeksiyonlar ile klinik bulgu veren CVID'li olgular nadiren artrit gibi atipik bulgular ile başvurabilmektedir. Ayırıcı tanıda düşünülmemesi durumunda tanı gecikmekte, buna bağlı olarak büyüme geriliği ve bronşektazi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bronşektazi ve pulmoner fibrozis ise prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Eisenstein EM, Sneller MC. Common variable immunodeficiency: diagnosis and management. *Ann Allergy* 1994; 73: 285-292.
2. Silvestris N, Silvestris F, Russo S, Dammacco F. Common variable immunodeficiency. *Recenti Prog Med* 1996; 87: 616-622.
3. Sole D, Leser PG, Hilario MO, et al. Common variable immunodeficiency: a clinical and laboratory evaluation of 15 cases. *Rev Paul Med* 1992; 110: 42-48.
4. European Society for Immunodeficiencies. Common variable immunodeficiency. *ESID Newsletter* 10, 2000: 5.
5. Hammarström L, Smith CIE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary Immunodeficiency Diseases*. New York: Oxford University Press. 1999: 250-262.
6. Kus J, Maziarka D. Common variable immunodeficiency analysis of the clinical aspects and results of substitution treatment. *Pneumonol Alergol Pol* 1997; 65: 187-197.
7. Masieri S, Orlando MP, Ciofalo A, et al. Screening patients affected by common variable immunodeficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 830: 322-325.
8. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, et al. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 96-104.
9. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic studies of common variable immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 676-681.
10. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SigAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-231.
11. Gonzalez-Gay MA, Cereijo MJ, Alonso MD, et al. Common variable immunodeficiency and polyarthritis: a case report. *An Med Interna* 1993; 10: 75-76.
12. Curtin JJ, Murray JG, Aptherp LA, et al. Mediastinal lymph node enlargement and splenomegaly in primary hypogammaglobulinaemia. *Clin Radiol* 1995; 50: 489-491.
13. Carvalho Neves Forte W, Ferreira De Carvalho Junior F, Damaceno N, et al. Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28: 18-20.
14. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, et al. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol* 2000; 164: 4408-4416.
15. Eisenstein EM, Jaffe JS, Strober W. Reduced interleukin-2 (IL-2) production in common variable immunodeficiency is due to a primary abnormality of CD4+ T cell differentiation. *J Clin Immunol* 1993; 13: 247-258.
16. Zhou Z, Huang R, Danon M, et al. IL-10 production in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86: 298-304.
17. North ME, Webster AD, Farrant J. Primary defect in CD8 lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN-gamma) in CD28(cytotoxic) and CD28-(suppressor) CD8 subsets. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 70-75.
18. Thon V, Wolf HM, Sasgary M, et al. Defective integration of activating signals derived from the T cell receptor (TCR) and costimulatory molecules in both CD4 and CD8 T lymphocytes of common variable immunodeficiency (CVID) patients. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 174-181.
19. Rump JA, Jahreis A, Schlesier M, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover therapy study with natural human IL-2 (nhuIL-2) in combination with regular intravenous gammaglobulin (IVIg) infusions in 10 patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 167-173.
20. Serrano D, Becker K, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of the T cell receptor repertoire in patients with common variable immunodeficiency: oligoclonal expansion of CD8(+) T cells. *Clin Immunol* 2000; 97: 248-258.
21. Werwitzke S, Drescher B, Schmidt RE, Witte T. CD8+ T cell populations in common variable immunodeficiency. *Immunobiology* 2000; 202: 168-171.
22. Aspalter RM, Sewell WA, Dolman K, et al. Deficiency in circulating natural killer cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 506-514.
23. Saxon A, Keld B, Diaz-Sanchez D, Guo BC, Sidell N. B cells from a distinct subset of patients with common variable immunodeficiency (CVID) have increased CD95 (Apo-1/fas), diminished CD38 expression, and undergo enhanced apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 17-25.
24. Guo BC, Saxon A. B cell lines from a subset of patients with common variable immunodeficiency undergo enhanced apoptosis associated with an increased display of CD95 (Apo-1/fas), diminished CD38 expression, and decreased IgG and IgA production. *Cell Immunol* 1995; 166: 83-92.
25. Iglesias J, Matamoros N, Raga S, Ferrer JM, Mila J. CD95 expression and function on lymphocyte subpopulations in common variable immunodeficiency (CVID); related to increased apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 138-146.

26. Di Renzo M, Zhou Z, George I, et al. Enhanced apoptosis of T cells in common variable immunodeficiency (CVID): role of defective CD28 co-stimulation. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 503-511.
27. Farrant J, Spickett G, Matamoros N, et al. Study of B and T cell phenotypes in blood from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Immunodeficiency* 1994; 5: 159-169.
28. Kaczmarek RS, Webster AD, Moxham J, et al. CD4 lymphocytopenia due to common variable immunodeficiency mimicking AIDS. *J Clin Pathol* 1994; 47: 364-366.
29. Bjoro K, Skaug K, Haaland T, Froland SS. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. *QJM* 1999; 92: 433-441.