

# IgA Eksikliği ve Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

## Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency

**Kadri Kamber, Zuhâl Karalı,  
S. Şebnem Kılıç\***

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Bursa

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İmmunoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Dr. S. Şebnem Kılıç  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Görükle, Bursa, Türkiye  
Tel.: +90 224 295 04 18  
Faks: +90 224 442 81 43  
E-posta: sebnemk@uludag.edu.tr

**Geliş Tarihi/Received:** 07.11.2008

**Kabul Tarihi/Accepted:** 17.04.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

### ÖZET

Selektif IgA eksikliği (slgAE); sekretuar IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 5 mg/dl altında olması ile karakterize, en sık görülen immün yetmezliktir. IgA eksikliğinin patogenezi bilinmemekle birlikte, Ig sınıf değişimi ve sitokinlerinde içinde olduğu izotip değişiminde anormallikler gösterilmiştir. Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), hipogamaglobulinemi, antikor yapımında bozukluk ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon ile karakterize, heterojen bir hastalık grubudur. Defektif T hücre aktivasyonu, tam fonksiyonel B hücre aktivasyonu için gerekli olan T ve B hücreler arasındaki ilişkiyi belirleyen CD40L ekspresyonundaki bozukluk ve/veya T hücre farklılaşmasında ihtiyaç duyulan sitokinlerin üretiminde anormalliklere yol açabilir. Bu da YDİY hastalarında bozulmuş sitokin üretimi açıklamalarından biri olan proliferasyon ve/veya farklılaşma bozukluklarına benzemektedir. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 90-5*)

**Anahtar kelimeler:** Selektif IgA eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik, hipogamaglobulinemi

### SUMMARY

Selective IgA deficiency (slgAD), using 5 mg/dl of serum IgA as the upper limit for diagnosis and concomitant lack of secretory IgA, is the most common form of primary immunodeficiency. The pathogenesis of IgA deficiency is not known, although abnormalities in Ig class switching and the cytokines involved in isotype switching have been implicated. Common Variable Immunodeficiency (CVID) is a heterogenous group of B cell deficiency syndromes characterized by hypogammaglobulinemia, impaired antibody production and recurrent bacterial infections. Defective T-cell activation may lead to an impairment in cognate T-B-cell interaction due to impaired expression of CD40 ligand and/or abnormalities in the production of T-cell-derived cytokines required for fully functional B-cell activation, proliferation and/or differentiation which could indeed explain the impairment in antibody production present in CVID patients. It has been found that cytokines are produced in low levels due to the decreased T cell function which occurs as a result of the defect in CD40L expression in CVID patients. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 90-5*)

**Key words:** Selective IgA deficiency, common variable immunodeficiency, hypogammaglobulinemia

### Selektif IgA Eksikliği

Selektif IgA eksikliği (slgA); sekretuar IgA yokluğu ve serum IgA düzeyinin 5 mg/dl altında olması ile karakterize bir hastalıktır. Primer immün yetersizliklerin en sık görülen formudur. Sıklığı ortalama 1/600-1/700 olarak bildirilmiştir (1). Farklı etnik gruplarda prevalansı değişkenlik gösterir. Örneğin Japonya'da 1/18 000; Çin'de 1/4000 sıklıkta görülmektedir (2).

### Patogenez

IgA eksikliği nedenleri değişkendir. 3 mekanizma tanımlanmıştır (3).

1. İntrinsik B hücre defekti
2. IgA'nın supressör T hücreleri ile baskılanması
3. IgA yapımında T hücre yardımının selektif olarak gerçekleşmemesi

Dolaşımda B hücre sayısı normal olduğundan IgA sentezinde veya salınmasında bir defekt olabileceği düşünülmektedir. Altıncı kromozomun kısa kolunun 21. segmentinde bulunan genin sIgAD eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir (4).

### Klinik Bulgular

Hastaların çoğunda sinopulmoner enfeksiyonlar, alerjik ve otoimmün hastalıkların sıklığında artış saptanmıştır. Olguların %85'inde tekrarlayan enfeksiyonlar vardır. Çoğu *H. influenza* ve *S. pneumoniae* gibi kapsüllü mikroorganizmalara bağlı hafif veya orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yakınmalar ile karşımıza çıkmaktadır. IgA eksikliği olan olgularda bronşit, pnömoni ve bronşektazi görülebilir. *Giardia lamblia*'ya bağlı kronik diyare sıklıkla gözlenir. Viral hepatit, meningoensefalit ve septisemi gibi sistemik enfeksiyonlarda gelişebilir. IgA eksikliğinde blokan IgA antikorları olmaması nedeniyle alerjik reaksiyonlar artar ve buna bağlı olarak ağır astım tablosu görülebilir. Sık tekrarlayan enfeksiyon geçiren IgA eksikliği olan hastalarda IgG alt gruplarına da bakılmalıdır. IgG alt gruplarından özellikle IgG2 eksikliğinin eşlik ettiği hastalarda enfeksiyon sıklığı ve ciddiyeti daha da belirgindir (5-7).

Ayrıca sIgA eksikliği olan olgular anti-IgA, IgG veya IgE antikorları oluşturabilirler. Bu hastalarda IgA içeren kan veya plazma transfüzyonu sonucu istenmeyen reaksiyonlar gözlenebilir. Yüksek anti-IgA düzeyi (1:1000'den fazla) olan hastalar anafaksi geçirebilir. Düşük anti-IgA titresi (1:256'dan az) olan hastalarda ise döküntü ve ürtiker ortaya çıkabilir (7). Bu hastalarda salgısal IgA yokluğuna bağlı antijenin fazla miktarda emilimi, antijenle bağlanacak antikor miktarında azalma ve anti IgA antikorlarının oluşmasına bağlı reaksiyonlar meydana gelir (8). sIgA eksikliğinde serum IgA düzeyi 5 mg/dl'nin altında bulunurken serum IgG, IgM, IgD ve IgE düzeyleri normal veya artmıştır.

sIgA eksikliği olan bazı hasta gruplarında HLA B14, DR1, DQW1, C4A2 ve C4B2 allelleri sağlıklı insanlara göre daha yüksek oranda saptanırken, bazı çalışmalar ise bu görüşü desteklememektedir (9).

Bu hastalarda çölyak hastalığı, glomerülonefrit ve romatizmal hastalıkların görülme oranında artış saptanmıştır (10,11). sIgA eksikliği olan hastalarda insüline bağımlı diabetes mellitus, immün trombositopenik purpura (ITP), otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklar normal bireylere göre daha sık görülmektedir (12,13). Ayrıca bu hastalarda retikulum hücreli sarkom, özofagus ve akciğerde skuamöz hücreli sarkom ve timoma gibi malignitelerin görülme olasılığının yüksekliğine dikkat çekilmiştir.

### Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda anormal immünglobulin sentezi ile karakterize hücrel immün yetersizlik, ataksi-telenjektazi, kronik mukokütanöz kandidiyazis, X'e bağlı hiper IgM sendromu düşünülmelidir (14). Ayrıca ACE inhibitörleri (kaptopril), romatizmal hastalıkların tedavisinde (penisilamin, altın, sulfasalazin, fenelofenac) ve epilepsi tedavisinde (fenitoin, karbamazepin, valproat) kullanılan ilaçlara sekonder oluşan edinsel IgA yetersizliği ile ayırıcı tanısının yapılması gereklidir (15,16).

### Tedavi ve Prognoz

IgG2 düşüklüğünün eşlik ettiği sIgA eksikliği olan vakalarda ağır enfeksiyon geçirme öyküsü mevcutsa düşük düzeyde IgA içeren IVIG preparatları dikkatli bir şekilde verilebilir. Eritrosit transfüzyonu uygulanacak sIgA eksikliği olan hastalara, üç kez yıkanmış eritrosit süspanasyonu verilmesi uygundur.

sIgA eksikliği olan hastalar düzenli aralarla izlenmelidir. Çünkü bu hastaların yıllar içinde IgA sentezleyebildikleri, bazılarında ise panhipogammaglobulinemi geliştiği gösterilmiştir.

### Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), antikor yapımında bozukluk ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla karakterize heterojen bir hastalık grubudur (17). Hastalık genellikle 18 aylıktan sonra görülmekte; 1-5 yaşlarında ve 16-20 yaşlarında olmak üzere iki pik yapmaktadır (18). Sıklığı 1/10.000-100.000'dir. Serum IgG düzeyi, yaş grubu ortalamasının 2SD altında seyredir. Hastaların çoğunda serum IgA, yarısında ise serum IgM düzeyi düşük bulunmaktadır. İzohemaglutininler saptanamaz, protein ve polisakarit yapıdaki aşılara karşı antikor yanıtı oldukça düşüktür. Hastaların çoğunda B hücre sayısı normal, ancak az bir kısmında düşük sayıda ya da hiç yoktur (19).

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)'de hem kızlar hem de erkekler eşit seviyede etkilenebilmektedir. Çoğu vaka sporadiktir, ancak ailevi kalıtım %5 vaka görülebilir (20). Hastaların %10'unun birden fazla aile bireyinde, YDİY ya da YDİY geni ile ilişkili bir immün yetmezlik (IgA eksikliği) görülebilir. Birçok aile bireyinin etkilendiği ailelerde, kalıtım şekli katı Mendelien kurallarına uymaz. Bazı ailelerde immün yetmezlik bir kuşakta atlamakta, bazılarında ise bir aile bireyinde IgA eksikliği mevcutken, diğerinde YDİY saptanmaktadır. Bu durum hastalığa yol açan gen ya da gen-

lerin yüksek ifade edilebilirliğini ve penetransını gösterir (21). Monozigot ikizlerde yapılan bir çalışmada ise ikizlerin birinde hipogamaglobulinemi saptanması, kazanılmış faktörlerin de YDİY fenotip gelişiminde etkisinin olduğunu gösterir (22).

## Patogenez

T ve B hücrelerinin detaylı in vitro ve in vivo incelenmesi ile değişik bozukluklar saptanmıştır.

**B Hücre Defektleri:** En sık gözlenen fenotip B hücre farklılaşmasındaki bozukluklara bağlı antikor eksikliğidir. Çoğu hastalarda B hücre sayısı normaldir. Bunun dışında B hücre farklılaşmasında rol oynayan koreseptörler CD27 ve CD134 ligandın ekspresyonunda defektler vardır. Olgun olmayan B hücreleri dışında hafıza B hücre sayı ve aktivasyonunda da sorunlar olabilir (23).

**T Hücre Defektleri:** YDİY'li olguların %25-30'unda CD8+ lenfositleri artmıştır. CD4+ hücre sayısı normal veya azalmıştır ve CD4/CD8 oranı düşük olabilir. Birçok olguda periferik kandaki lenfositler mitojen veya antijenle uyarıldığında çoğalmazlar. Bazılarında ise T hücre reseptöründe bozukluk vardır (23).

**Adezyon/"Switching" Defektleri:** YDİY hastalarında hücre yüzey moleküllerinden adezyonla ilgili olanların ekspresyonu azalmıştır. L-Selektin, attraktin ve CD40L bunların en önemlileridir. Aktive CD4+ lenfositlerin yüzeyinde taşınan CD40L B hücre çoğalması, farklılaşması ve izotip farklılaşması için çok önemlidir.

Yapılan birçok çalışma YDİY'li hastaların immünojenik bozukluğunun B-hücresi ile sınırlı olmadığını; T hücreleri ve monosit-makrofajların da bu hastalıkta rol üstlendiğini, muhtemelen antijen sunumunda ve B hücre yardımında bir bozukluk olduğunu göstermiştir. YDİY'li hastaların B hücreleri invitro uygun şartlarda uyarıldığında, normal immünglobulin üretmeleri, bu hastaların B hücrelerinde intrinsik olarak bir defekt olmadığını düşündürür (17).

YDİY patogenezinde yer alan moleküler bozukluklar henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Gerek başlama yaşı ve klinik, klinik tablonun farklı olması gerekse de laboratuvar anormalliklerinin farklı olması yaygın değişken immün yetersizliğin tek bir genetik defekte bağlı olmadığını düşündürür. Bir alt grubun çoğunluğunda otozomal dominant bir kalıtım şeklinin gösterilebilir olmasına rağmen çoğu vakanın temelde sporadik olduğu görülmüştür (23-25).

Hastaların %10'unun birden fazla aile bireyinde YDİY ya da YDİY geni ile ilişkili bir immün yetmezlik (IgA eksikliği) görülebilir. slgA eksikliği ve YDİY arasında yakın bir genetik ilişki mevcuttur. Vaka çalışmaları sonucu YDİY ve slgA eksikliği olan hastaların, 6. kromozomda MHC bölgesinde, sınıf 2 ve 3 alelleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (26). Büyük ve çok sayıda etkilenen bireyleri olan bir ailede 3 kuşak boyunca yapılan genetik incelemeler sonucunda MHC sınıf 3 bölgesinde YDİY geni için potansiyel bir bölge bulunmuştur (27).

Şu anda YDİY'li hastalarda birçok monojenik defektin varlığı gösterilmiştir (28,29). Moleküler patolojiler aşağıda sıralanmıştır.

1- Aktive T- hücrelerinin indüklenebilir co-stimülatörü (ICOS) (30,31).

2- Transmembran aktivatörü ve Ca-modülatörü ve siklofilin ligand (TACI) (32,33).

3- Tümör nekrozis faktör aile reseptörünün B-hücre aktive edici faktörü veya reseptörü. (BAFF), (BAFF-R) (34).

4- CD19 eksikliği: İlk kez 2006 yılında Türkiye ve Kolombiya'dan 2 aileden 4 vakada tanımlanmış olan bu bozukluk otozomal resesif geçiş göstermektedir (35). CD19 akım sitometrisinde B hücresinin tanımlanmasında kullanılan yüzey işaretliyecisidir. CD19 molekülü CD21, CD81 ve CD225 ile B hücre reseptör kompleksi oluşturarak antijen bağlanması sonrası B hücre reseptör sinyallerini kuvvetlendirir. CD19 eksikliği klinik olarak YDİY'ye benzeyen antikor yapım defektine neden olur (35,36).

Biyolojik önemi açık olmamasına rağmen YDİY'li hastalarda TACI, BAFF ve bir proliferasyon indükleyici ligand olan APRIL'in (B hücrelerini aktive eden ve izotip sınıf işaretlenmesini etkileyen) serum düzeylerinin belirgin olarak yüksekliği bildirilmiştir (37). Bu proteinlerdeki yükselmeler aynı zamanda birçok romatolojik hastalıkta, hematolojik malignitede ve aktif graft versus host hastalığında da görülmektedir (38).

Son yıllarda YDİY'li hastalarda primer T-hücre defekti olduğu görüşü benimsenmiştir ve bu görüş T ve B hücre lenfosit alt gruplarının ve fonksiyonlarının in vitro analizine dayanır. Her ne kadar YDİY'li hastaların çoğu normal T-hücre sayısına sahipse de, lenfositlerin in vitro mitojen ya da spesifik antijen ile uyarıya yanıt vermesi sonucu T-lenfositlerde fonksiyonel defekt olduğu düşünülmüştür (39,40). Ayrıca YDİY'li hastaların lenfosit kültürleri in vitro çeşitli ajanlarla uyarıldığında; IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gama gibi bazı interlökin salınımlarında belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (41,42).

CD40 ligand (CD40L) aktive CD4+ lenfositlerde ekspres edilir. B-hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli bir rolü vardır. CD40-CD40L sinyalindeki bir bozukluğun YDİY'li hastalarda B-hücre farklılaşmasını engelleyebileceği bildirilmiştir (43). YDİY'li hastaların B hücreleri anti-CD40 ve IL-4 varlığında in vitro kültür ortamında normal proliferasyon gösterip, normal miktarlarda IgE salgılayabilmektedir (44). Bu durum YDİY'li hastaların çoğunun normal fonksiyona sahip B hücrelerine sahip olduğu hipotezini desteklemektedir. Ayrıca başka bir çalışmada anti-CD40 ve IL-10 ile kültür edilen YDİY'li hastaların B hücrelerinin immünglobulin üretebildikleri gösterilmiştir (45).

### Klinik Bulgular

Klinik bulgularda ön planda tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün hastalık, lenfoid hiperplazi, granümatöz hastalık ve malignite görülmektedir.

#### a) Tekrarlayan Enfeksiyonlar

Solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına yatkınlık, YDİY'li hastaların en sık başvurma nedenidir (46,47). Solunum yolu enfeksiyonlarının etiolojisinde *Haemophilus Influenza*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* (48,49) sıklıkla yer alırken; gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında ise en sık rastlanan patojenler *Giardia lamblia* ve *Campylobacter jejuni*'dir (48). Her ne kadar intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi ağır enfeksiyonların insidansını azaltsa da bazı hastalarda İVİG tedavisine rağmen kronik sinopulmoner hastalık gelişebilmektedir (20,50,51). Viral enfeksiyonlarla genellikle başarılı bir şekilde savaşılır. Tekrarlayan herpes enfeksiyonları ve *Varicella zoster* virüs enfeksiyonları ortaya çıkabilir (52). *Echovirüs 11* ile meydana gelen santral sinir sisteminin enteroviral enfeksiyonları dikkat edilmesi gereken bir durumdur (53,54).

#### b) Otoimmün Hastalıklar

İdiyopatik trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, otoimmün tiroidit, vitiligo ve primer bilier siroz gibi otoimmün bozukluklar YDİY'li hastalarda görülebilir (46). YDİY'li hastaların %20'sinde ağır malabsorbsiyon vardır (55).

#### c) Lenfoid Hiperplazi ve Granümatöz Hastalık

Yine bu hastalarda aynı zamanda akciğerlerde, karaciğerde, dalakta ve konjunktiva da sarkoid benzeri granümatöz oluşumlar saptanabilir (56).

#### d) Neoplazm Gelişme Riski

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)'li hastalarda malignansi riski artmıştır. Çoğunluğu YDİY olan 377 hipogamaglobulinemili hastada yapılan bir çalışmada malign lenfoma için risk 23 kat, gastrik kanser için ise 50 kat artmış bulunmuştur (57). Aynı zamanda yapılan başka bir çalışmada 98 YDİY'li hastanın 13 yıl izleminde lenfoma riskinin 100 kat arttığı gösterilmiştir (58).

### Ayırıcı Tanı

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)'i tanımlayan hipogamaglobulinemi ve antikor yapım bozukluğu immün yetmezliklerin bulgusu olduğundan, ayırıcı tanının dikkatli yapılması gereklidir. Agamaglobulinemi varyantları, X'e bağlı lenfoproliferatif sendromun hipogamaglobulinemisi YDİY ile benzer immün fenotipe sahip olabilir. Süt çocukluğu döneminde ise YDİY'i düşündürecek bir immün fenotipe sahip hastada öncelikle ağır kombine immün yetersizlik (SCID), X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) ve hiperimmünglobulin M sendromu ekarte edilmelidir. YDİY'e benzer şekilde klinik ve immunolojik profil sergileyen primer immün yetersizliklere ek olarak çeşitli kromozomal ve kalıtsal metabolik hastalıklarda da hipogamaglobulinemi görülebilir. Tablo 1'de YDİY'li hastaların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hümorale immün yetmezlikler verilmiştir (59).

### Tedavi

YDİY'li hastalar için küratif bir tedavi yoktur. Buna rağmen hastaların büyük çoğunluğunda eksik olan immünglobulin replasmanı etkili bir tedavi yoludur (60). İmmünglobulin tedavisi 300-600 mg/kg dozunda 3-4 haftalık aralarla intravenöz olarak uygulanabilir (61). Ayrıca maliyeti az ve zaman kaybına yol açmayan, ev-

**Tablo 1. Yaygın değişken immün yetmezliğin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bazı hümorale immün yetmezlikler (59)**

1. X'e bağımlı agamaglobulinemi
2. Otozomal resesif geçişli agamaglobulinemi
3. Ig ağır-zincir gen delesyonları
4. κ zincir eksikliği
5. Hiper IgM sendromu (AID ve UNG eksikliği)
6. IgA eksikliğinin eşlik ettiği ya da etmediği IgG alt gruplarının selektif eksikliği
7. IgA eksikliği
8. Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi
9. Otozomal resesif alfa zincir eksikliği
10. Spesifik antikor yapım bozukluğu

de uygulanabilen her 7 günde bir 100 mg/kg dozunda subkutan immünglobulin tedavi yöntemi de vardır (62,63). Bakteriyel enfeksiyonlar uygun tedavi edilmeli ve sık görülen patojenleri kapsamalıdır. İmmünglobulin verilmesine ek olarak antimikrobiyal profilaksi gerekebilir. Amoksisilin, kotrimaksozol ve makrolid, kinolon grubu ilaçlar bu amaç için uygundur (64-66). Otoimmün hastalıklar eşlik ettiğinde steroid veya immün baskılayıcı ilaç verilebilir (67).

### Kaynaklar

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group WHO. *Clin Exp Immunol* 1997;159:6236-41.
2. Hammarström L, Smith CIE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs H, Smith CIE, Puck J. Primary immunodeficiency disease a molecular and genetic approach. Oxford: Oxford University Press 2007;313-25.
3. Cuningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.
4. Quartier P. IgA deficiency. *Arch Pediatr* 2001;8:629-33.
5. Aittoniemi J, Koskinen S, Laippala P, Laine S, Miettinen A. The significance IgG subclasses and manan-binding lectin (MBL) for susceptibility to infection in apparently healthy adults with IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* 1999;116:505-8.
6. De Laat PCJ, Weermaes CMR, Gonnera R et al. Clinical manifestations in selective IgA deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:798-804.
7. Taylor B, Normal AP, Orgel HA et al. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy, *Lancet*, 1973:111-3.
8. Ferreira A, Garcia Rodriguez MC, Lopez-Trascasa M et al. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47:199-207.
9. Cuccia-Belvedere M, Monafa V, Martinetti M et al. Recurrent extended HLA haplotypes in children with selective IgA deficiency. *Tissue Antigens* 1989;34:127-32.
10. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *C Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
11. Camilleri JP, Moore RH, Griffiths DF, Williams BD. Selective IgA deficiency associated with glomerulonephritis and oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:123-5.
12. Cerutti F, Urbino A, Sacchetti C, Palomba E, Zoppo M, Tovo PA. Selective IgA deficiency in juvenile-onset insulin dependent diabetes mellitus. *Pediatr Med Chir* 1988;10:197-201.
13. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 2002;16:61-4.
14. Chapel HM, Webster ADB, Asesment of the immune system. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. Oxford: Oxford University Press 1999;419-31.
15. Truedsson L, Baskin B, Pan Q, Rabbani H, Vorechovsky I, Smith CIE et al. Genetics of IgA deficiency. *APMIS* 1995;103:833-42.
16. Hammarström L, Smith CIE, Berg U. Captopril induced IgA deficiency. *Lancet* 1991;336:436.
17. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992;119:598-620.
18. Hermaszewski RA, Webster ADB. Primary hypogammaglobulinemia: A survey of clinical manifestations and complications. *QJ Med* 1993;86:31-42.
19. Ricardo U, Sorenson MD, Cleveland Moore MD. Antibody deficiency syndromes. 2000;47:1225-52.
20. Fasano MB. Risk and benefit of intravenous immunoglobulin treatment in children. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:688-94.
21. Lewkonja RM, Gairdner D, Doe WF. IgA deficiency in one of identical twins. *Br Med J* 1976;1:311-3.
22. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine* 1996;75:251-61.
23. Cuningham-Rundles C. Common Variable immunodeficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5th ed. Elsevier; 2004, 374-80.
24. Nijenhuis T, Klasen I, Weemaes CM, et al. Common Variable immunodeficiency (CVID) in a family: an autosomal dominant mode of inheritance. *Neth J Med* 2001;59:134-9.
25. Jin H, Webster AD, Vihinen M, et al. Identification of Btk mutations in 20 unrelated patients with X-linked agammaglobulinemia (XLA). *Hum Mol Genet* 1995;4:693-700.
26. Spriggs MK, Armitage RJ, Stockbine L, Clifford KY, Macduff BM, Sato TA et al. Recombinant human CD40 ligand Stimulates B cell proliferation and immunoglobulin E secretion. *J Exp Med* 1992;176:1543-50.
27. Clark EA, Ledbetter JA. Activation of human B cells mediated through two distinct cell surface differentiation antigens, Bp35 and Bp50. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4494-8.
28. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:740-6.
29. Kopecky O, Lukesova S. Genetic defects in common variable immunodeficiency. *Int J Immunogenet* 2007;34:225-9.
30. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003;4:261-8.
31. Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004;113:234-40.
32. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005;37:820-8.
33. Garibyan L, Lobito AA, Siegel RM, et al. Dominant-negative effect of the heterozygous C104R TACI mutation in common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Invest* 2007;117:1550-7.
34. Goldacker S, Warnatz K. Tackling the heterogeneity of CVID. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:504-9.
35. Van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD 19 gene. *N Engl J Med* 2006;354:1901-12.
36. Kanegane H, Agematsu K, Futatani T et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun* 2007;8:663-70.

37. Knight AK, Radigan L, Marron T, et al. High serum levels of BAFF, APRIL, and TACI in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2007;124:182-9.
38. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, et al. High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res* 2007;13:6107-14.
39. Jaffe JS, Eisenstein E, Sneller MC, Strober W. T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *Pediatr Res* 1993;33:24-8.
40. North ME, Webster ADB, Farrant J. Defects in proliferative responses of T cells from patients with common variable immunodeficiency on direct activation of protein kinase C. *Clin Exp Immunol* 1991;85:198-201.
41. Kruger G, Welte K, Ciobanu N, Cunningham-Rundles C, Ralph P, Venuta S, et al. Interleukin-2 correction of defective in vitro T-cell mitogenesis in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1984;4:295-303.
42. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1990;144:3762-9.
43. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, Fischer SH, Hollenbaugh D, Ledbetter JA, et al. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1099-1103.
44. Gordon J, Millsum MJ, Guy GR, Ledbetter JA. Synergistic interaction between interleukin 4 and anti-Bp50 (CDw40) revealed in a novel B cell re-stimulation assay. *Eur J Immunol* 1987;17:1535-8.
45. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Rousset F, Pene J, De Vries JE. Interleukin-4 suppresses immunoglobulin production by peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVI) induced by supernatants of T cell clones. *Clin Exp Immunol* 1989;78:341-7.
46. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9:22-33.
47. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D. Common variable hypogammaglobulinemia in children: Clinical and immunologic observations in 30 patients. *Am J Dis Child* 1983;137:833-7.
48. Dukes RJ, Rosenow EC, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinemia. *Thorax* 1978;33:603-7.
49. Samuelson A, Borelli S, Gustafson R. Characterization of Haemophilus influenzae isolates from the respiratory tract of patients with primary antibody deficiencies: Evidence for persistent colonizations. *Scand J Infect Dis* 1995;27:303-13.
50. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 1997;109:468-72.
51. Sicheer SH, Winkelstein JA. Primary immunodeficiency diseases in adults. *JAMA* 1998;279:58-61.
52. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005;202:479-84.
53. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency. *Clin Exp Allergy* 2001;31:536-42.
54. Rudge P, Webster AD, Revesz T, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinemia. *Brain* 1996;119:1-15.
55. Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. New insights in to common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993;118:720-30.
56. Kinlen LJ, Webster ADB, Bird AG. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1985;1:263-6.
57. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S. Incidence of cancer in 98 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987;7:294-9.
58. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
59. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:5571-81.
60. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:525-53.
61. Thambakul S, Bellow M. Replacement intravenous immune serum globulin therapy in patients with antibody immune deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:165-84.
62. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995;345:365-9.
63. Radinsky S, Bonagura V. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:630-3.
64. Jansen WT, Verel A, Beitsma M, et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of Haemophilus influenzae. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:873-7.
65. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:485-90.
66. Johnson DW, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN. Emergence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:69-74.
67. Longhurst HJ, O'Grady C, Evans G, De Lord C, Hughes A, Cavenagh J et al. Anti-D immunoglobulin treatment for thrombocytopenia associated with primary antibody deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55:64-6.