

Geç Yaşta Tanı Alan Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Olgusu

A Late-Diagnosed Case of Common Variable Immunodeficiency

Coşkun DOĞAN¹  Nurhan KASAP²  Cihan ÖRÇEN³ **ÖZ**

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY) primer immün yetmezliklerin (PIY) en yaygın formudur. YDİY azalmış serum immüno-globulin seviyeleri, azalmış antikor üretimi veya spesifik antikor üretiminin olmaması ve normal veya düşük B-lenfosit sayımları ile karakterizedir. Sık tekrarlayan enfeksiyonlar ve otoimmünite, gastrointestinal inflamatuvar hastalık, karaciğer hastalığı, lenfoid hiperplazi, granülo-matöz hastalık, sitopeniler, ilerleyici akciğer hastalığı ve kanser gibi enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar dahil olmak üzere geniş bir klinik sunum yelpazesine sahiptir. Temel tedavileri antibiyotik profilaksisi ve immüno-globulin replasman tedavisidir. Bu olgu sunumunda 62 yaşında; ayrıntılı immunoloji sorgulamasında son beş senedir en az altı kere tekrarlamış olan biri yatış gerektiren pnömoni hikayesi, pulmoner tromboemboli öyküsü ile 10 gün yoğun bakım ünitesinde yatışı, lenfoproliferasyonu olan ve ileri tetkikler sonucunda YDİY tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: hipogamaglobulinemi; immüno-globulin eksikliği; immün sistem hastalıkları; primer immünyetmezlik; tekrarlayan pnömoni

ABSTRACT

Common Variable Immunodeficiency (CVID) is the most common form of primary immunodeficiency (PID). CVID is characterized by decreased serum immunoglobulin levels, decreased or absent antibody production, and normal or low B-lymphocyte counts. It has a wide variety of clinical presentations, including recurring infections, inflammatory diseases, gastrointestinal diseases, lymphoid hyperplasia, granulomatous diseases, cytopenias, progressive lung diseases, and non-communicable diseases such as cancer. The main treatments are antibiotic prophylaxis and immunoglobulin replacement therapy. In this case report, a 62-year-old patient with a medical history of pneumonia that had recurred at least six times in the last five years, one of which required hospitalization, a history of pulmonary thromboembolism, and a 10-day intensive care unite stay, lymphoproliferation, and a diagnosis of CVID as a result of further examinations is presented.

Keywords: hypogammaglobulinemia; immunoglobulin deficiency; immune system diseases; primary immunodeficiency; recurrent pneumonia

Gönderilme tarihi: 06.10.2024; Kabul edilme tarihi: 28.01.2025

¹Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.

²Pediyatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.

³İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Coşkun Doğan, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.

e-posta: coskund24@hotmail.com

Makaleye atıf için: Doğan C, Kasap N, Örcen C. Geç yaşta tanı alan bir yaygın değişken immün yetmezlik olgusu. Ahi Evran Med J. 2025;9(1):122-127. DOI: 10.46332/aemj.1562436



GİRİŞ

Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik (YDİY), Primer antikor eksikliği ve antikor cevap yokluğu ile karakterizedir. En sık görülen primer immün yetersizlik (PİY) durumudur. Hipogamaglobulineminin birçok sekonder nedeni vardır (Tablo 1). YDIY tanısı enfeksiyonlara

duyarlılık, otoimmünite, granülo-matöz hastalık, poliklonal lenfoproliferasyon ve etkilenmiş bir aile bireyinin olmasından; en az birinin bulunması ve serum IgG, IgA ve/veya IgM düşüklüğü ve düşük antikor cevabı veya düşük B hücre seviyeleri ve T hücre eksikliğinin olması ile tanı konmaktadır.¹

Tablo 1. Hipogamaglobulinemi nedenleri*.

İlaçlara bağlı YDIY

- Antimalaryal ajanlar
- Kaptopril
- Karbamazepin
- Glukokortikoidler
- Fenklofenak
- Altın tuzları
- Penisilamin
- Fenitoin
- Sülfasalazin
- Rituksimab

Genetik defektler (Tek gen)

- Ataksi telenjektazi
- SCID'nin otozomal resesif formları / diğer combine immün yetmezlik formları
- Hiper-IgM sendromları
- Transkobalamin II eksikliği ve hipogamaglobulinemi
- X'e bağlı agamaglobulinemi
- X'e bağlı lenfoproliferatif bozukluk (EBV ile ilişkili)
- X'e bağlı SCID
- Bazı metabolik bozukluklar

Kromozom Anomalileri

- Kromozom 18q sendromu
- Monozomi 22
- Trizomi 8
- Trizomi 21

Enfeksiyon Hastalıkları

- HIV
- Kızamıkçık virüsü ile konjenital enfeksiyon
- Sitomegalovirüs ile konjenital enfeksiyon
- Toxoplasma gondii ile konjenital enfeksiyon
- EBV

Malign Hastalıklar

- Kronik lenfositik lösemi
- Timoma ile immün yetmezlik
- Hodgkin olmayan lenfoma
- Monoklonal gamopati (Mutipl miyelom, Waldenstrom makroglobulinemisi)

Diğer Sistemik Hastalıklar

- Aşırı immünoglobulin kaybının neden olduğu immün yetmezlik (nefrozu, ciddi yanıklar, lenfanjektazi, protein kaybettiren enteropati)

YDIY: Yaygın değişken immün yetmezlik, EBV: Epstein Bar Virüsü, HIV: Human Immunodeficiency Virus, SCID: Şiddetli kombine immünyetmezlik

*1 Numaralı kaynaktan adapte edilmiştir

Klinik olarak sadece tekrarlayan enfeksiyonlar ile seyredebileceği gibi (infection-only phenotype), olgularda otoimmün, granülo-matöz, gastro-intestinal sistem (GİS) hastalıkları, lenfoma gibi hematolojik maligniteler, lenfoid hiperplazi, kronik akciğer hastalığı da eşlik edebilmektedir.²⁻³

Bu yazıda tekrarlayan pnömoni atakları ve mükerrer hastane yatışları olmasına rağmen ileri yaşta tanı alan, bir YDIY olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşında erkek olgu göğüs hastalıkları polikliniğine ateş, öksürük, balgam çıkarma şikayetleri ile başvurdu. Çekilen posterio-anterior (PA) akciğer grafisinde (AG) bilateral alt zonlarda non-homojen opasite izlenen olgu bilgilendirilmiş onam formu alınarak pnömoni ön tanısı ile ileri tetkik ve tedavi amacı ile hastaneye yatırıldı (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sağ üst lob posterior, orta lob ve alt lob'da sol alt lob'da konsolide alanlar izlendi (Resim 2). Olgunun anamnezinde sık tekrarlayan pnömoni nedeni ile çok kez, farklı sağlık

kurumlarında hastane yatışı ve tedavi öyküsü olduğu (Son 5 yılda 6 kez tekrarlayan pnömoni öyküsü), bir kez ampiyem nedeni ile Göğüs Cerrahisi kliniğinde operasyon öyküsü olduğu öğrenildi. Olgunun laboratuvar tetkikleri tablo 2’de sunulmuştur. Gönderilen balgam kültüründe *Haemophilus influenza* üremesi olan olguya intra-

venöz seftriakson+oral klaritromisin tedavisi başlandı. Tam kan sayımında dikkat çekici olarak nötropeni ve lenfopenisi olan olgunun çok sık enfeksiyon geçirme ve hastane yatışlarının olmasından dolayı immünoloji ve alerji hastalıkları bilim dalına danışıldı.

Tablo 2. Olgunun laboratuvar değerleri.

Parametre	Sonuç	ND	Parameter	Sonuç	ND
WBC (10 ³ U/L)	2.9	4.00-10.00	CRP (µg/L)	122.28	0-5
Nötrofil sayısı (10 ³ U/L)	1.87	2.00-7.00	Prokalsitonin (mg/dL)	0.035	<0,5
Nötrofil (%)	65.1	40.00-80.00	IgG (mg/dL)	33 / 37	913-1884
Lenfosit sayısı (10 ³ U/L)	0.7	0.80-4.00	IgA (mg/dL)	1 / 3	139-378
Lenfosit (%)	28.2	10.00-50.00	IgM (mg/dL)	13 / 16	88-322
Hemoglobin (g/dL)	10.3	13-17	IgG-1 (mg/L)	<9.4	366-1196
Hematokrit (%)	32	40.00-54.00	IgG-2 (mg/dL)	<39	236-605
Üre (g/dL)	26	16.6-48.5	IgG-3 (mg/dL)	5.4	24-282
Kreatinin (mg/dL)	0.6	0.7-1.2	CMV PCR (lu/mL)	790	20-190000
ALT (U/L)	12	0-40	EBV DNA IgG (U/mL)	1.65	Negative
AST (U/L)	7	0-41	EBV DNA IgM (U/mL)	0.004	Negative
LDH (U/L)	141	135-225	Galaktomannan Antijeni	0.163	0.5-15
Sedim. mm/saat	14	0-15			

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: Serum Reaktif Protein, EBV: Epstein Bar Virüsü, mm: Milimetre, Ig: İmmün globulin, Sedim: Sedimantasyon, WBC: Lökosit, LDH: Laktat Dehidrogenaz

Ayrıntılı immünoloji sorgulamasında son beş senedir en az altı kere tekrarlamış olan biri yatış gerektiren pnömoni hikayesi, pulmoner tromboemboli öyküsü ile 10 gün yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı, lenfoproliferasyonu olan (hepatosplenomegali, multiple lenfadenopati öyküsü) hastanın, özgeçmişinde bilinen ishal, egzema, abse, pamukçuk, mollusum, otit, sinüzit yok. Soy geçmiş sorgulamasında 4. derece akraba evliliği mevcut, ailede PİY öyküsü, kanser öyküsü, kemik iliği transplant öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde splenomegali, hepatomegali, bilateral servikal, aksiller ve inguinal multiple lenfadenopatileri var. Cildi doğal. İmmünoloji önerisi ile IgG alt tipleri, CMV PCR, EBV DNA, tüm aşı yanıtları, Galaktomannan antijeni, detaylı immün fenotipleme, olası lenfoproliferatif hastalık açısından Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ile hematoloji takibi ve periferik LAP örneklenmesi ayrıca belirgin hipogamaglobulinemi nedeni 0.5gr/kg/3 hafta intravenöz immünoglobulin (İVİG), 4 saatte infüzyon şeklinde başlanması önerildi. Bakılan hemogramlarında belirgin lenfopeni, nötropeni, anemi mevcuttu. Kesin tanı için tekrarı gönderilen IgG, IgA, IgM değerleri hipogamaglobulinemi (IgG: 37 mg/dL (913-), IgM: 16 mg/dL (88-), IgA: 3 mg/dL (108-)) yaşa göre bakılan referans değerlerine göre yine belirgin düşük geldi (Tablo 1). CMV PCR pozitifliği tespit edildi. Detaylı lenfosit alt grup analizinde CD3⁺T, CD4⁺T ve CD8⁺T lenfosit sayıları normal, ancak CD4⁺/8⁺T oranı ters

dönüştü. Double negatif T hücreleri normal sınırlardaydı. CD16⁺56⁺ NK hücreleri ile CD4⁺T ve CD8⁺T hücre alt grupları, CD4⁺T CD45 RA⁺/RO⁺ hücrelerin oranları normaldi. CD8⁺T CD45 RO⁺T (hafıza CD8⁺T) hücreleri belirgin yükselmişti, geçirilmiş sık enfeksiyonlara bağlandı. Timustan ilk çıkış gösteren T hücreleri (Recent timik hücre) normal sınırlardaydı. CD19⁺B hücreleri normal sınırlarda ancak alt grupları olan sınıf çevrimi yapmış B hücreleri (CSB) %0 olarak hiç gözlemlenmedi ve sınıf çevrimine uğramamış B hücreleri (UCSB) %2.6 olarak yaşa göre belirgin düşüktü. Otoimüniteyi gösteren otoreaktif B hücreleri anlamlı olarak yüksekti (Resim 3). Öykü, klinik ve laboratuvar bulguları YDİY tanı kriterlerini sağlayan hastaya immünoloji tarafından YDİY tanısı konuldu. Hastaya azitromisin profilaksisi ve rutin IVIG tedavisi ile immünoloji poliklinik takibi önerildi. YDİY monogenik bir PİY’dir. Bu hastalarda malignite dahil birçok komplikasyon gelişme olasılığı olduğu için hastaların prognozunu belirleyebilmek için ileri takip ve hedefe yönelik tedavileri için genetik tanı koyabilmek hayati öneme sahiptir. Hastadan klinik ekzom sekanslama olarak genetik analiz istendi, sonuç beklenmektedir.

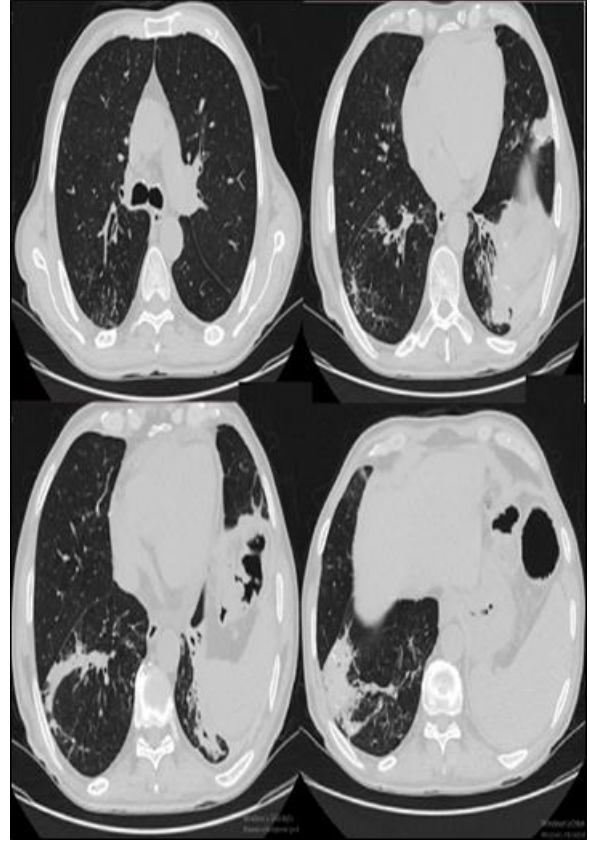
Olguya Hematoloji önerisi ile; Periferik yayma, tüm batin Ultrasonografisi (USG), boyun ve yüzeysel doku USG, Hemoglobin elektroforezi istendi. Batin USG’de hepatosplenomegali raporlanan olgunun periferik yaymada atipik hücre izlenmedi. Protein elektroforezi: hipogamag-

lobulinemi gözlenen hastanın serum protein elektroforezinde M-protein piki gözlenmedi şeklinde raporlandı. Boyun ve yüzeysel doku USG'de her iki servikal zincirde en büyüğü 11x6 mm, her iki aksiller bölgede en büyüğü 10x5 mm, her iki inguinal bölgede en büyüğü 19x6mm multipl lenfadenopatileri (LAP) olan olguda YDİY'e eşlik edebilecek granüloamatöz, otoimmün, lenfoproliferatif ve malign hastalıklar açısından hematoloji, önerisi ile PET/CT çekildi, olası gastrointestinal sistem maligniteleri ekarte etmek için gastroenteroloji önerisi ile gastroskopi ve kolonoskopi yapıldı sonuçlarında malignite düşündürücü bulguya rastlanmadı. PET/BT'si bilateral servikal zincirde, paraaortik, interaortakaval, parakaval alanlarda, bilateral common iliak, internal ve eksternal iliak lodja, bilateral inguinal, mediastinal, hiler, supra-infra diyafragmatik, aksiller ve inguinal alanlarda en büyüğü 12 mm ve SUDmax: 3.9 olan yaygın lenfadenopatiler şeklinde raporlandı (Resim 4). Sol aksiller LAP eksizyonel biyopsisi; Germinal merkez organizasyonu gösteren sekonder lenfoid foliküller, malignite düşündürür bulguya rastlanmadı şeklinde raporlandı.

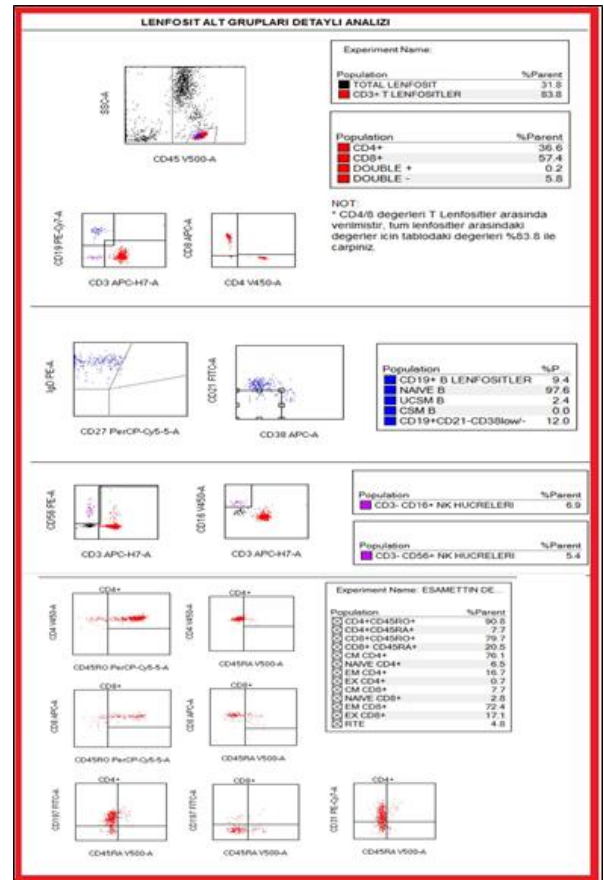
Olgu YDİY tanısı ile immünoloji polikliniğinden takip edilmesi planlanarak taburcu edildi. Olgunun 6.ay kontrollerinde klinik, radyolojik ve laboratuvar değerlerinde belirgin düzleşme gözlemlendi. Kontrol AG belirgin regresyon gözlemlendi (Resim 5). Kontrol tam kan sayımında WBC:7,9 $10^3/uL$, Nötrofil: 5,71 $10^3/uL$, Nötrofil %77, Lenfosit: 1,4 $10^3/uL$, Lenfosit %:18.6, Ig G: 692 mg/dL, IgA: 4 mg/dL, IgM: 42 mg/dL saptandı.



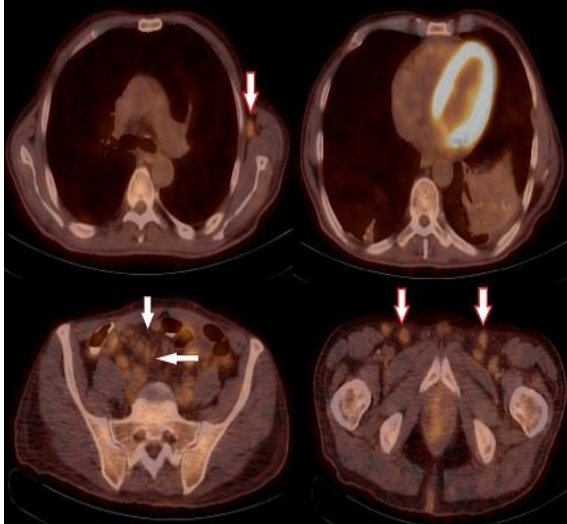
Resim 1. Akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda non homojen opasite artışı, sol diyafragma elevasyonu.



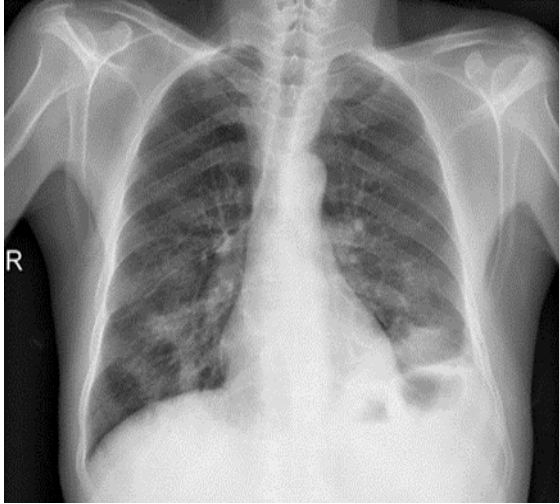
Resim 2. Her iki akciğer alt loblarda belirgin, içerisinde hava bronkogramları da izlenen konsolide alanlar.



Resim 3. Olguya ait detaylı lenfosit alt grup analizi raporu



Resim 4. PET-BT’de aksiller bölgede, inguinal bölgede ve batında lenfadenoptiler (Kırmızı ok ile işaretlenmiştir).



Resim 5. Kontrol akciğer grafi konsolide alanlarda regresyon.

TARTIŞMA

Altmış iki yaşında, ateş öksürük balgam yakınması ile polikliniğimize başvuran, öyküsünde tekrarlayan pnömoni ve çok kez hastane yatış olan ve ileri incelemeler sonucu hipogamaglobulinemi ile karakterize edilen bir primer antikor yetmezliği sendromunu olan YDİY tanısı alan olgu ileri tetkik ve tedavilerde anamnezin önemine dikkat çekilmek için sunulmuştur.

Hipogamaglobulinemiye sebep olan çok fazla neden olduğu için ve YDİY tanısı da bir ekartasyon tanısı olduğu için hastalığın tanısı erken çocukluktan yaşlılığa kadar her yaşta koyulabilmektedir. Olguların büyük çoğunluğu genellikle 20-40 yaş arasında tanı almaktadır. Bizim olgumuzda olduğu gibi YDİY’in ileri yaşlarda tanı alması nadir bir durumdur. Resnick ES ve ark² 40 yıl boyunca

takip ettikleri 473 YDİY olgusu ile yaptıkları çalışmalarıda tanı anında olguların %28’nin 21 yaşının altında olduğunu ve ortalama tanı yaşını 33.5 olduğunu bildirmişlerdir. Dahl C ve ark⁴ 128 YDİY olgusundan oluşan çalışmalarında >60 yaş olgu oranını %25.8 olarak bildirmişlerdir.

Hipogamaglobulinemi (IgG ve IgA ve/veya IgM düşüklüğü) YDİY tanı kriterleri arasındadır. Bunun dışında zayıflamış aşı yanıtı ve/veya memory B Lenfosit sayısında azalma tanımlanmış diğer kriterlerdir. IgG serum seviyelerinin normal aralığı farklı yaş gruplarında ve farklı ırk veya etnik kökene göre de değişiklik gösterir. YDİY’in kesin tanısı için düşük IgG düzeyine ek olarak IgA ve/veya IgM düzeyinin de düşük olması ve en az 3 hafta arayla tekrarlanan ölçümlerde de düşüklüğün devam etmesi tanı için önemli bir kriterdir.⁵ Bizim olgumuzda da literatür ile uyumlu olarak başlangıç ve kontrol IgG, A, M düşüklüğü mevcuttu.

Klinik olarak YDİY’in prezantasyonu enfeksiyonların şiddetinin veya sıklığının arttığı enfeksiyöz tip, immün disregülasyon benzeri semptomlar ile seyreden otoimmün-otoenflamatuvar hastalıkların (otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, otoimmün tiroidit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı) eşlik ettiği tip ve malignitelerin eşlik ettiği tip olarak üç ana sınıfa ayrılabilir. Kesin nedeni tam olarak bilinmese de otoimmün-granüloamatöz hastalık ve maligniteler de genel popülasyonla karşılaştırıldığında YDİY hastalarında daha yüksek prevalansta görülmektedir.⁶ Çoğu zaman tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu tanı koyulan enfeksiyöz tip YDİY’de antikor üretimi her zaman bozulmuştur. Bu genellikle B ve T hücresi fonksiyon bozukluğundan, T hücresi fonksiyonunun bozulması ve antikor üretimi için yeterli yardımın olmamasından da kaynaklanabilir. YDİY olgularında etken genellikle solunum yollarındaki kapsül-lü hücre dışı bakterilerdir.⁷⁻⁸ Yapılan çalışmalarda en sık görülen enfeksiyonun pnömoni olduğunu bildirilmektedir. Bizim olgumuzun da kliniğimize başvuru durumu ve daha önceki yatış nedenleri pnömoniydi. Esmailzadeh ve ark⁹ 383 YDİY olgusunda en sık görülen enfeksiyonun %36.8 olguda pnömoni olduğunu, Zainaldain ve ark¹⁰ tarafından yapılan sistematik bir incelemede, YDİY’li olguların üçte ikisinden fazlasının pnömoni ile başvurdu-

ğunu bildirmişlerdir. Olgumuz eşlik eden granülomatöz, otoimmün hastalık ve maligniteler açısından multidisipliner olarak değerlendirilmiş ve patoloji saptanmamıştır. Balgam kültüründe *Haemophilus influenza* üremiş ve pnömoni tedavisi almıştır.

Tedavide bugün için en etkili yöntem immünoglobulin replasman tedavisidir. Özellikle tekrarlayan enfeksiyonlar ve bunlara bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesinde dramatik yanıt sağlar. İmmünoglobulin replasman tedavisinde standart doz 0.4 ila 0.5 g/kg'dır ve düzenli aralıklarla Ig G düzeyleri kontrol edilir.¹¹ Olgumuzda da 0.5 gr/kg dozunda intravenöz immünoglobulin tedavisi başlanmış ve klinik fayda sağlanmıştır.

Sonuç olarak sık tekrarlayan enfeksiyon nedeni ile başvuran erişkin yaştaki olgularda YDİY'in akılda tutulması, hastalığın sadece tekrarlayan enfeksiyonlarla değil aynı zamanda eşlik edebilecek otoimmün durumlar ve malignitelerin de olabileceği göz önünde tutulmalı, mümkün ise olguların tanı, tarama ve tedavi süreçleri multidisipliner yürütülmelidir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Hastadan yazılı ve sözlü onamı alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: CD. Veri toplama/İşleme: NK. Veri analizi ve yorumlama: CO. Literatür taraması: NK. Ya-

zım: CD. Gözden geçirme ve düzeltme: CO. Danışmanlık: CD, NK

KAYNAKÇA

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38.
2. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-1657.
3. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, et al. DEFI Study Group. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1329-1338.
4. Dahl C, Petersen I, Ilkjær FV, et al. Missed Opportunities to Diagnose Common Variable Immunodeficiency: a Population-Based Case-Control Study Identifying Indicator Diseases for Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2023;43(8):2104-2114.
5. Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol.* 2010;137(3):374-383.
6. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1763-1770.
7. Chapel H, Lucas M, Patel S, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1197-1198.
8. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(5):347-352.
9. Esmailzadeh H, Jokar-Derisi A, Hassani AH, et al. Assessment of the first presentations of common variable immunodeficiency in a large cohort of patients. *BMC Immunol.* 2023;24(1):9.
10. Zainaldain H, Rizvi FS, Rafiemanesh H, et al. Infectious Complications Reporting in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oman Med J.* 2020;35(4):157.
11. Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol.* 2013;33(5):984-990.