

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETERSİZLİK

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Orkide KUTLU*, Hasan ERUZUN*, Tufan TÜKEK**

ÖZET

Yaygın değişken immün yetersizlik, erişkinlerde görülen en sık primer immün yetersizlik durumudur. Bozulmuş B hücre diferansiyasyonu sebebiyle immünglobulinlerin sentezinde yetersizlik ile karakterizedir. Yaygın değişken immün yetersizlik tanısı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar gözlenen hastalarda kronik akciğer hastalığı, gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalıkları, çeşitli organlarda granüloamatöz hastalıklar, otoimmünite, lenfoid hiperplazi, splenomegali veya malignitelerin incelenmesi sonucunda konabilir. Serum IgG konsantrasyonu belirgin düşük olup IgA ve/veya IgM konsantrasyonunda da düşüklük saptanır. Tedavide intravenöz immünglobulin verilmesi ilk seçenektir. İmmünglobulin tedavisi sayesinde, başta rekürren enfeksiyonlar olmak üzere pulmoner hasar ve otoimmün hastalıklar gibi eşlik eden komplikasyonlar da büyük ölçüde kontrol altına alınmış olur. İmmünglobulin tedavisi ile yaygın değişken immün yetersizlikli hastaların akut bakteriyel enfeksiyonlardan kaybedilmesi önlenemediği için başlıca ölüm sebebi kronik akciğer hastalıkları veya malignitelerdir.

Anahtar Kelimeler: İmmün yetersizlik; enfeksiyon; intravenöz immünglobulin

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency is the most commonly seen primary immune deficiency condition in adults, characterized by impaired B cell differentiation. The patient is diagnosed with common variable immunodeficiency by recurrent bacterial infections usually accompanied by chronic lung diseases, gastrointestinal/liver diseases, granulomatous diseases, autoimmunity, lymphoid hyperplasia, splenomegaly or malignancies. Serum IgG concentration is significantly low along with low IgA and/or IgM concentrations. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is the first choice of treatment. Immunoglobulin treatment ameliorates recurrent infections and associated complications such as autoimmune diseases and pulmonary injury. The main cause of death in patients with common variable immunodeficiency is chronic lung diseases or malignancies, because acute bacterial infections is usually prevented by IVIG therapy.

Keywords: Immunodeficiency; infection; intravenous immunoglobulin

GİRİŞ

Yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY), bozulmuş B hücre diferansiyasyonu sebebiyle immünglobulin sentezinde yetersizlik ile karakterize bir durum olup çeşitli genetik defektlerden oluşan hipogamaglobulinemi sendromlarının bir bütünüdür. Erişkinlerde rastlanan en sık primer immün yetersizlik tablosudur. Tanımdaki “değişken” ifadesi, rekürren enfeksiyonlar, kronik akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal sistem (GIS) bozuklukları ve

lenfoma gibi hastalıklarla birlikte olması sebebiyle ortaya çıkan heterojen görünümü simgelemektedir.

YDİY tanısı: 1) Serum IgG konsantrasyonunda belirgin düşüklük, IgA ve/veya IgM konsantrasyonunda düşüklük 2) Aşılarla zayıf yanıt veya yanıtsızlık 3) Tanımlanmış başka bir immün yetersizlik durumu olmaması bulguları ile konulur (1,2). YDİY bir dışlama tanısı olup kliniğinde tekrarlayan enfeksiyonlara ek olarak kronik akciğer hastalığı, GIS/karaciğer hastalıkları, çeşitli organlarda granüloamatöz hastalıklar, otoimmünite, lenfoid hiperplazi, splenomegali veya

Date received/Dergiye geldiği tarih: 05.01.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 02.05.2016

* Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü,

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: orkidekutlu@windowlive.com)

maligniteleri olan hastaların uzun süreli değerlendirilmeleri sonrasında tanı konabilir (3,4,5). YDİY hastalığının klinik görünümünün çeşitlilik göstermesi ve hastaların farklı uzmanlık alanları tarafından değerlendirilmeleri sebebi ile tanı genel olarak geç konulmaktadır. Semptomların başlangıcı ile tanının konulması arasında geçen süre ortalama 4.1 yıldır (6).

25.000 kişide 1 bireyin YDİY'li olduğu tahmin edilmektedir. Hastaların çoğuna 20-45 yaşları arasında tanı konulmakta, bir kısım hastalar da çocukluk çağında özellikle ergenlik sonrası tanı almaktadırlar. YDİY'li hastaların fizik muayenesi normal olabileceği gibi nazal akıntı veya konjesyon, timpan zarında skarlaşma, parmaklarda çomaklaşma, lenfadenopati, splenomegali, artrit, konjonktivit ve otoimmün hastalığa bağlı cilt bulguları görülebilir (7).

YDİY'li hastaların %8 ila %10'unda enfeksiyon öyküsü yoktur (7,8). Düşük IgG düzeyleri, bu gruptaki hastalarda eşlik eden otoimmün bozukluklar veya YDİY'nin diğer komplikasyonları durumunda saptanmaktadır (9).

YDİY TANISININ KONULMASI

YDİY'li hastalarda serum immünglobulin düzeyleri belirgin olarak düşük olup IgG genelde 400 mg/dl'nin altındadır. İlave olarak IgA ve/veya IgM de normalin altındadır. 224 YDİY'li hastanın değerlendirilmesinde tanı anında ortalama IgG:258 mg/dl (normal referans aralığı: 768-1728 mg/dl), IgA: 28 mg/dl (normal referans aralığı: 99-396 mg/dl), IgM: 40 (normal referans aralığı: 38-266 mg/dl) saptanmıştır (10). İmmünglobulin düzeyleri laboratuvar hatası olmadığını ve kalıcı düşüklüğü gösterip tanıyı doğrulamak için bir kez daha tekrar edilmelidir.

Hipogamaglobulinemi kanıtlandıktan sonra sıra tanı kıstaslarından biri olan aşuya yanıtı değerlendirmeye gelir. Gerek protein gerek polisakkarit bazlı aşılarla yanıt (IgG<200 mg/dl veya saptanamayacak kadar az olmadıkça) değerlendirilmelidir. Protein bazlı aşılarla cevabın tahmininde tetanoz ve difteri, polisakkarit bazlı aşının değerlendirilmesinde pnömokok aşısı kullanılır. Akut hastalık ve glukokortikoid tedavi (40 mg prednizolondan az) genel olarak aşı cevabını etkilemez. Rutin laboratuvar testlerinde (tam kan sayımı, biyokimyasal tahliller, idrar tahlili) eşlik eden hastalık olmadıkça genellikle bozukluk yoktur. Enfeksiyon durumunda CRP yükselir, albümin/total protein düzeyinde düşüklük, lenfopeni görülebilir. Karaciğer transaminazlarının değişen derecelerde artışı, ciddi artış durumunda idiyopatik non-sirotik portal hipertansiyon (nodüler rejeneratif hiperplazi ile) açısından takip gerekebilir (8,11).

İlave olarak lökositlerin flowsitometrik incelemeleri ve moleküler analizler yapılabilir fakat bunlar tanı için gerekli değildir. YDİY'li hastaların çoğunda dolaşan T ve B lenfositler sayısı normaldir ancak dolaşan memory B (CD27+B) ve özellikle dönüştürülmüş izotipli (isotype switched) memory B hücreleri (CD27+IgD-IgM-) azalmıştır (10,12). Bazılarında T hücre fonksiyonları bozulmuş olup anormal sitokin düzeyleri saptanabilir. Moleküler testler aynı ailede birden çok

YDİY'li hasta olduğunda veya bilinen genetik defektlerden kaynaklanan diğer immün yetersizlikleri (hiperimmünglobulin M sendromu veya agamaglobulinemiler gibi) dışlamak için kullanılabilir (13).

KLİNİK BULGULAR

YDİY'li hastalarda ciddi/rekürren enfeksiyonlar yanında hastalığa çok sayıda otoimmün veya granümatöz bozukluklar eşlik eder. 473 hastanın 40 yıllık takibi süresince hastalara %94 oranında enfeksiyonların, %29 hematolojik veya organ spesifik otoimmünitenin, %29 kronik akciğer hastalığının, %11 bronşektazinin, %15 GIS enflamatuvar hastalıklarının, %6 malabsorpsiyonun, %10 granümatöz hastalıkların, %9 karaciğer hastalıkları/hepatitlerin, %8 lenfomanın ve %7 diğer kanserlerin eşlik ettiği gösterilmiştir (7). Aşağıda YDİY'ye eşlik eden hastalıklar irdelenmiştir:

Enfeksiyonlar

YDİY'li hastaların hemen tamamına yakını bakteriyel enfeksiyonlar geçirirler. Diğer sık enfeksiyon ajanları giardia ve mycoplasma'dır. Viral ve fungal patojenlerle oluşan fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir. YDİY'li hastalarda görülen başlıca enfeksiyonlar şunlardır:

1)Sinopulmoner enfeksiyonlar: YDİY'li hastaların çoğunluğunda akut, kronik veya rekürren pnömoni, bronşit, sinüzit, rinosinüzit/otitis media ve konjonktivit enfeksiyonları görülebilir (4,6,5). Hastalar *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakteriler ve *mycoplasma pneumoniae* gibi atipik bakterilerle enfekte olabilirler (4). YDİY'li hastaların pnömoni tedavisi daha uzun süreli olmalıdır. İyileşmeyen ve ateş yapmaya devam eden enfeksiyon durumunda mikoplazmadan şüphelenilmelidir. Bu organizma YDİY'li hastalarda kemik ve eklem enfeksiyonlarına da yol açabilir. YDİY'li hastalar, uzun süre kortikosteroid veya immünsupresan (methotrexate/azothioprin) almadıkça *pneumocystis carinii* (*p. jiroveci*) riski taşımazlar.

YDİY'li hastaların hepsinde rutin profilaktik antibiyotik uygulanmaz ancak kronik akciğer hastalığı/bronşektazisi olan ve CD4 düzeyi<200 hücre/µl olan hastalarda sık alevlenme ve akciğer fonksiyonlarının azalması durumlarında profilaktik antibiyotik kullanımı faydalı olabilir (14). Bronşektazi patofizyolojisindeki kronik enfeksiyonlar ve skar dokusu gelişimi ile hastalığın progresyonu sinsi olabilir (15). Ciddi bronşektazisi olanlarda cerrahi girişim ihtiyacı olabilir fakat bu tedavi yöntemi yıllar boyunca yoğun antibiyotik ve immünglobulin tedavisine rağmen rahatsız olan hastalara saklanmalıdır. Sonuçta akciğer transplantasyonu da uygulanabilir ancak bu alanda çok az veri mevcut olup immün yetersizliği olanlarda sonuçlar kistik fibrozisli hastalardan daha kötüdür (16). YDİY'li hastalarda genel popülasyona benzer olarak sık etken olan *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *moraxella catarrhalis* ile akut bakteriyel sinüzitler görülebilir. Kronik sinüzitler *staff aureus*, *ps. aeruginosa* ve anaeroblar ile komplike olabilir (14,17). YDİY'li immünglobulin tedavisi altındaki hastaları rekürren sinüzitten korumak için profilaktik antibiyotik yerine tuzlu su ile nazal hijyenin sağlanması ve

enfeksiyon durumunda antibiyotik verilmesi daha uygundur. Kronik sinüzit durumunda cerrahi tedaviden kaçınılmaya çalışılır.

2)GIS enfeksiyonları: YDİY'li hastalarda *norovirus*, *campylobacter jejuni*, *salmonella* ve *criptosporidia* enfeksiyonlarına bağlı akut, kronik veya rekürren diyareler görülebilir. Kronik norovirus enfeksiyonu nonspesifik enteropati şeklinde görülebilir ve ribavirine cevap verir (18). Ancak GIS semptomları genellikle enfeksiyöz etioloji ile açıklanamamaktadır. İntravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinin de GIS bulguları üzerinde minimal etkisi mevcuttur.

3)Septik artrit: YDİY'li hastalarda streptokok veya mikoplazma ile antibiyotiklere hızlı cevap veren akut monoartritten tedaviye dirençli kronik eroziv poliartrite kadar kemik ve eklem enfeksiyonları görülebilir (5,19).

4)Bakteriyel menenjit/sepsis: YDİY'li hastalar özellikle imunglobulin tedavisinden önce bakteriyel menenjit/sepsis geçirebilirler (3,4).

Pulmoner Hastalıklar

YDİY'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde tanı esnasında kronik akciğer hastalığı olup tekrarlanan hospitalizasyona ihtiyaç oluşturan önemli bir problemdir (4,5,16). Restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları, bronşektazi, nonsarkoid granüloamatöz hastalıklar görülebilir. 224 vakalı bir çalışmada tanı esnasında %34, 11 yıllık takip sonunda %46 hastada kronik akciğer hastalığı saptanmıştır (10). 248 vakalı başka bir çalışmada %27 hastada bronşektazi, restriktif/obstrüktif akciğer hastalığı saptanmıştır. Literatürde farklı yorumlar olsa da pulmoner tutulumun, yüksek doz immünglobulin tedavisinden fayda göreceği bildirilmektedir (4).

Akciğer fonksiyon testlerinde restriktif değişiklikler saptanması hâlinde bu duruma akciğer parankiminde gelişen "granüloamatöz lenfositik interstisyel lung disease (GLILD)" sebep olmuş olabilir. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde (HRCT) hastaların %10 kadarında retiküler, nodüler veya kaba buzlu cam görünimleri saptanabilir (20). GLILD'li hastaların patogenezinde human herpes virus tip 8 (HHV8) olduğu PCR ile gösterilmiştir (21).

Gastrointestinal Hastalıklar

YDİY'li hastaların yaklaşık %10-20'si gastrointestinal bulgularla tanınırlar (4,22). Diyare, malabsorbsion ve kilo kaybı en sık semptomlardır. YDİY'li hastalarda görülen kronik diyare tarzındaki hastalıkların çoğu enfeksiyöz değildir. Spesifik hastalıklar; ülseratif kolite benzer hastalık, ülseratif proktit, Crohn benzeri hastalık veya mikroskobik kolit, düz villuslar saptanan şupru benzeri hastalık, nodüler lenfoid hiperplazi, pernisiyöz anemi, bakteriyel aşırı çoğalma, protein kaybettirici enteropati, nospesifik malabsorbsion ve gastrointestinal lenfomadır (23,24). Bu bozuklukların çoğunun patofizyolojisi net bilinmemekle birlikte, patofizyolojide sadece antikor eksikliğinin değil, selüler immünite defektinin de rol oynadığı düşünülmektedir (25). Avrupa İmmün Yetersizlik Cemiyetinin (European Society for Immunodeficiencies, ESID) kayıtlı verilerinden enteropatinin, otoimmünite ve düşük serum IgM ile ilişkili olduğu fakat düşük serum IgA ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Memory B hücreleri ve akciğer

hastalığı ilişkisine benzer şekilde çok düşük total memory B hücreleri olan hastalarda malabsorbsiyon, kronik diyare gelişimi, normal memory B hücreleri olanlara göre daha fazladır (26). Uzamış diyare; yağda eriyen vitaminler, demir, kalsiyum ve vitamin B12 kaybına sebep olabilir. Vitamin E yetersizliği olan YDİY'li iki hasta duyu kaybı, ataksi, retinitis pigmentoza tarzında nörolojik bulgularla tanımlanmıştır. Ciddi enteropati veya Crohn benzeri koliti olan hastalar antienflamatuar (mesalamin gibi)/immünsupresif ilaçlar (kronik oral budesonid veya kısa süreli sistemik) kortikosteroidler, azotopirin veya 6-merkaptopurin tedavisi alabilirler. Ciddi enteropati ve koliti olan bazı hastalarda infliximab kullanılmış ve belirgin klinik iyileşme gözlenmiştir ancak fungal akciğer enfeksiyonu riski artabilir (27).

Otoimmün Hastalıklar

YDİY'li hastalarının yaklaşık 1/4'ü otoimmün hastalık tanısı alır ve bu durum başlangıç bulgusu olabilir (28,29). Bilinmeyen bir sebeple bu hastalarda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü azdır fakat enteropati, splenomegali, diğer otoimmün durumlar ve lenfoma sıklığı fazladır (6,7,30). Otoimmünite sebebi tam bilinmemekle birlikte immün disregülasyonun bir sonucu olmalıdır. YDİY'li hastalarda en sık tanı alan hastalıklar otoimmün hemolitik anemi (AIHA) ve immün trombositopenik purpuradır (ITP) (28,30,31). Romatoid artrit ve romatoid benzeri artrit (32), Sjögren hastalığı, reaktif artrit (Reiter sendromu), otoimmün hepatit, pernisiyöz anemi (4,8), otoimmün tirodit, vitiligo (33,34), SLE (35) görülebilir. Otoimmün hastalıkların yaklaşık yarısı YDİY tanısından önce veya tanı ile birlikte ortaya çıkar.

Hem ITP hem AIHA'da geleneksel olarak glukokortikoid tedavisi ilk tercihtir. Eğer immünglobulin replasman tedavisi yapılırken ITP saptanmışsa yüksek doz immünglobulin tedavisi (1-2 gr/kg) uygulanabilir (17). Rituximab tedavisi, ITP/AIHA'sı olup glukokortikoide refrakter olan hastalarda kullanılabilir. 33 vakalı bir retrospektif analizde ITP veya AIHA'sı veya birlikteliği olan hastalarda rituximaba %85 yanıt gözlenmiş, relaps gözlenen hastalara tekrar rituximab verilmiş 9 hastanın 7'sinde cevap ortaya çıkmıştır (36). Uygun şekilde immünglobulin replasmanı alan hastalarda ciddi enfeksiyon insidansı artmamıştır. Bu sonuçlara göre rituximab, splenektomiye tercih edilebilir. Splenektomi, refrakter, ITP/AIHA durumunda son çare tedavi olarak düşünülebilir. Önceki çalışmalarda splenektomi sonrası ciddi enfeksiyonlardan bahsedilmiş ancak sonraki çalışmalar daha cesaretlendirici sonuçlar bildirmiştir. Değişik merkezlerden 45 YDİY'li hastanın verilerinin değerlendirilmesinde splenektomili hastalarda hasta başına mortalite hızı %1.6 olup YDİY'li olup otoimmün sitopenili hastalarda tahmini oran %2.3'tür (37). Bu sayede splenektominin dirençli hastalarda bir alternatif olabileceği ve mortaliteyi artırmadığı gösterilmiştir.

Granüloamatöz Bozukluklar

YDİY'li hastalarda akciğerler, lenf nodları, dalak, karaciğer, bağırsak, beyin, gözler veya cilt gibi lenfoid veya solid organlarda nonkazeifiye granüloamalar gelişebilir (38,39). Lenfadenopati, splenomegali ve

pulmoner bulgular sıklığıdır. YDİY’li hastalarda %8-20 oranında bildirilen granüloamatöz hastalık oranının birçok organdan biyopsi alınmadığı için yalancı düşük olduğu söylenebilir (12). YDİY’li hastalarda akciğerler, karaciğer ve lenf nodlarında granüloamatöz infiltrasyonlar ve angiotensin converting enzyme (ACE) artışı ile “sarkoid benzeri hastalık” gösterilmiştir. ACE yükselmesi granüloamatöz hastaların %75’inde görülmekle birlikte spesifik olmayıp granüloamatöz olmayan immün yetersizlikli diğer hastalarda da görülebilir. Bir çalışmada 80 sarkoidozlu hastanın 8’inde YDİY saptanmıştır (40). Bu sebeple sarkoidozlu hastalarda hipogamaglobulinemisi ve rekürren enfeksiyonları olanlar YDİY açısından değerlendirilmelidir.

YDİY’de nonkazeifiye granüloamatöz patogenezi net değildir. Tumor Necrosis Factor (TNF) gen polimorfizmi saptanmış olmakla birlikte bu durumun TNF düzeyleri üzerine etkisi net değildir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan YDİY’lilerde CMV’ye anormal CD8 T hücre cevabı gösterilmiştir (41). Granüloamatöz hastalıklarda antienflamatuvar veya immünomodülatör tedavi gerekebilir ancak standart tedavi protokolü olmayıp cevaplar değişkendir (39). 59 hastadan oluşan bir retrospektif analizde 32 hasta glukokortikoid ile tedavi edilmiş (30-60 mg/gün, ortalama 18 ay süre ile) ve %58 oranında tam veya parsiyel yanıt gözlenmiştir. Lenf nodlarındaki granüloamatöz diğer organ granüloamatözlerine göre daha iyi yanıt vermiş ancak GIS granüloamatözü olan 4 hastanın hiçbirinde yanıt gözlenmemiştir. Diğer ilaçlardan siklofosfamid, hidroksiklorokin, rituximab, azotiyopirin ve metotrexate bazı hastalarda faydalı olabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner granüloamatözü olan birkaç hastada rituximab ve azotiyopirin kombinasyonu başarılı bir şekilde kullanılmıştır (42). TNF-alfa düzeyi yüksek olan YDİY’li az sayıda hastanın granüloamatöz durumlarında TNF inhibitörleri kullanılabilir. Vaka sunumları şeklinde diğer tedavilere dirençli kütanöz granüloamatözü olan durumlarda etanersept (43), pulmoner ve ciddi sistemik granüloamatöz hastalık durumlarında inflixmab tedavilerinin etkinliği bildirilmiştir (44).

Allerjik hastalıklar

YDİY’li hastalar özellikle astım ve alerjik rinit gibi alerjik hastalık bulguları gösterebilir. Tanı, klinik bulgular belirgin olmasına rağmen serum IgE düzeyinin ölçülemeyecek derecede düşük olması ve alerji testlerinin negatif olabilmesi sebebiyle kolayca konulamaz (45). Bir çalışmada allerjen ile bronkoprovakasyon testinin semptom oluşturduğu alerjik astım bulguları gösteren hastalarda dahi serum IgE düzeyinin çok düşük ve deri testinin negatif olduğu bildirilmiştir (46).

Lenfadenopati/splenomegali

YDİY’li hastalarda sık görüldüğü hâlde patogenezi belli değildir. 224 YDİY’li hasta, ultrasonografi ile değerlendirildiğinde %26 oranında dalak büyüklüğü saptanmıştır (10). ESID analizlerine göre splenomegali çeşitli organlardaki granüloamatöz hastalık ile ilişkili bulunmuştur.

Karaciğer Hastalığı

Hastaların %10 kadarında bariz karaciğer hastalığı olup alkalen fosfataz yüksekliği sıklığıdır (47). Hepatit B ve C virüs enfeksiyonu, primer biliyer kolanjit, granüloamatöz karaciğer hastalığı bildirilmiştir (4). Karaciğer disfonksiyonu olan YDİY’li hastalardan oluşan bir çalışmada biyopside idiyopatik nonsirotik portal hipertansiyon (nodüler rejeneratif hiperplazi ile) sık olarak saptandı (47,48). Bu hastalarda karaciğer hastalığı olmayanlara göre yüksek oranda otoimmün hastalık ve non-çölyak enteropati saptandı.

Maligniteler

YDİY’li hastalarda en sık Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olmak üzere malignite riski artmıştır. Klinikte ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, lenf nodlarında büyüme ve hepatosplenomegali durumunda hastalar bu açıdan değerlendirilmelidirler. YDİY’li hastalarda gelişen NHL genellikle ekstra-nodal, iyi diferansiyasyon ve B hücre kökenlidir. 248 YDİY’li hastadan oluşan bir klinik çalışmada takiplerin değişen dönemlerinde %8 oranında NHL gelişimi bulundu (4). 334 vakadan oluşan büyük bir Avrupa çalışmasında lenfoid malignite riski 5 kat artmış saptandı (8). Geniş bir Avrupa çalışmasında ise kanser için rölatif risk 1.8 olup akrabalarda kanser riski artışı olmaması risk artışının YDİY’ye bağlı olduğunu düşündürmüştür. Bunun yanında yüksek serum IgM düzeyleri ile poliklonal lenfositik infiltrasyon veya lenfoid malignite gelişimi arasında korelasyon saptandı (49).

YDİY’li hastalarda gastrik kanser riskinin arttığı da bildirilmiştir (4,10,50). Bu durum pernisiyöz anemi veya helikobakter pylori enfeksiyonunun artmış olması ile ilişkili olabilir. 34 YDİY’li dispepsisi olan hastada yapılan bir çalışmada %41 oranında biyopsi ile kanıtlanmış helikobakter pylori enfeksiyonu ve gastrik karsinoma ile ilişkili olabilen multifokal atrofik gastrit mevcuttu. 2010’da 426 YDİY’li hastayla yapılan bir çalışmada gastrik kanser sadece %0.6 oranında saptanarak sıklığının diğer çalışmalara oranla az olduğu görüldü, oysa NHL sıklığı %6.7 olarak bulundu (50,51). Daha yüksek malignite gelişme riski olduğu için YDİY’li hastalar, radyasyon veren görüntülemelerden mümkün mertebe korunmalıdırlar. Kümülatif radyasyon maruziyetini azaltmak için mümkün oldukça azaltılmış radyasyon dozuyla BT çekimi veya MR görüntüleme tercih edilmelidir (52).

AYIRICI TANI

Erişkinde sekonder hipogamaglobulinemi görülmesi, primere göre çok daha sıklığıdır. Sekonder hipogamaglobulinemiler, immünglobulin üretimini azaltan veya kaybını arttıran sebepler ile oluşabilir. Üretimin azalması; ilaçlar (glukokortikoid, immünsupresanlar, rituximab veya entiepileptikler gibi), maligniteler/premalign durumlar (KLL, lenfoma, multipl myeloma veya Waldenstrom makroglobulinemisi), kemik iliği supresyonu yapan sistemik hastalıklar, hipogamaglobulinemili timoma (Good sendromu) gibi sebeplerle olabilir. Artmış kayıp; protein kaybettirici enteropati (intestinal lenfanjiyektazi gibi), nefrotik sendrom, yanıklar veya sıvı kaybına sebep olan diğer travmalar sebebi ile görülebilir.

Belirgin derecede IgG düşüklüğü yapan çok sayıda primer hipogamaglobulinemi sebepleri ve subklas yetersizlikleri de IgA yetersizliği ve kötü aşı cevabıyla beraber görülebilir. IgG1 total serum IgG'sinin %75'ine kadar olan kısmını oluşturduğu için IgG1 bozukluğu, genel hipogamaglobulinemi sebebi olabilir. IgG2 yetersizliği, total serum IgG'sinde hafif bir bozukluğa yol açabilir ve aşıya cevabı düşük oranda etkileyebilir.

YDİY'de IgM düzeyleri düşük, normal veya yüksek olabilir. Ancak çok belirgin IgM yüksekliği "hiperimmünglobulin M sendromu" düşündürmelidir. Hiperimmünglobulin M sendromu, IgM'den IgA veya IgG'ye izotip dönüşümünü engelleyen CD40 ligand defektinden oluşan X'e bağlı kalıtılan bir hastalıktır. Nükleik asit modifiye eden, aktivasyonla uyarılmış sitinin deaminaz/urasilnükleozid glukozilaz enzim defektinden oluşan nadir bir genetik bozukluktur. Sınıf dönüşümleri bu iki enzim olmadan gerçekleşemez. Böylece B hücreler sadece IgM salgılamış olurlar. Bu enzim defektlerine sahip hastalarda kapsüllü bakterilerle oluşan rekürrent ve ciddi sinopulmoner, giardiya gibi GIS enfeksiyonları, bakteriyel menenjit, viral ensefalit ve ciddi hepatit B enfeksiyonu görülebilir. Hastalarda lenf nodu hiperplazisi ve otoimmün hastalıklar da görülebilir. CD40 ligand ve enzimlerdeki eksikliği olan hastalarda IgG düzeyi genel olarak 200 mg/dl, IgA<20 mg/dl iken IgM 100'den 3700 mg/dl'ye kadar saptanabilir. Dolaşımdaki T ve B hücre sayısı normaldir ve T hücre fonksiyonları korunmuştur (2).

Kombine immün yetersizlikler grubu hastalıklardan adenoindeaminaz eksikliğinin hafif formları, hipomorfik rekombinasyon aktive eden gen mutasyonları, artemis defekti gibi klinik veya laboratuvar bulguları YDİY'i taklit eder.

TEDAVİ

İmmünglobulin Tedavisi

YDİY antikor düşüklüğüne yol açtığı için esas tedavisi immünglobulin replasmanıdır. Tipik yaklaşımda, immünglobulin ile tedaviye intravenöz (IVIG) olarak başlayıp 2-3 ay sonra subkutan yola geçilebilir. IVIG uygulaması, başlangıç dozu 300-400 mg/kg olmak üzere 3 ile 4 hafta aralarla yapılır. İmmünglobulinin yarı ömrü kişilere göre değişse de yaklaşık 30 gündür. İstenen düzeye genellikle 3 ile 6 aylık bir sürede ulaşılır, bu sebeple tedaviye başladıktan 6 ay sonra immünglobulin düzeylerinin normal aralığın ortalarına yaklaştırılmış olduğu ve majör enfeksiyonların belirgin olarak azaldığı gözlemlenmelidir (53,54). IVIG tedavisinin en sık yan etkileri sırt ağrısı, bulantı, kusma, titreme, hafif ateş, miyalji, hâlsizliktir. Yan etkiler genellikle infüzyonun ilk 30 dakikasında ortaya çıkar ve birkaç saatte düzeler. İnfüzyonu kısa süre için durdurmak veya hızını yavaşlatmak bulguları kontrol etmede faydalıdır. Yan etki gelişen kişilere ve yatkınlığı olan bireylere difenhidramin/asetaminofen, gerektiğinde glukokortikoid (IV hidrokortizon) ile tedavi/premedikasyon verilebilir. IVIG uygulaması esnasında aktif enfeksiyonu olan hastalarda infüzyon süresince yan etki riski artacağı için mümkün oldukça, önce enfeksiyonun tedavi edilmesi sonra immünglobulin verilmesi tercih edilmelidir (55).

Subkutan immünglobulin replasman tedavisi (SCIG), genel olarak vücut ağırlığına ve immünglobulin ihtiyacına göre haftada veya iki haftada bir uygulanır. Hyaluronidazlı preparat yüksek dozlarda infüzyona müsaade ederek uygulamanın 3 ila 4 hafta aralıklarla yapılmasına imkân sağlar. SCIG, IVIG reaksiyonu olan hastalarda, intravenöz yol bulma zorluğu durumunda veya hızlı immünglobulin kaybı durumlarında (hızlı katabolizma, nefrotik sendrom veya protein kaybettirici enteropati gibi) faydalı olup evde hasta tarafından uygulanabilir olması ile yaşam kalitesini artırır.

İmmünglobulin tedavisi sayesinde başta rekürren enfeksiyonlar olmak üzere pulmoner hasar ve otoimmün hastalıklar gibi eşlik eden komplikasyonlar büyük ölçüde kontrol altına alınmış olur (56). Tedavinin etkisi, verildikten hemen sonra ortaya çıkmakta ve geçirilen enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış sayısı belirgin olarak azalmaktadır. 50 hastanın IVIG ile tedavi edildiği retrospektif bir çalışmada yıllık pnömoni insidansı tedavi öncesinde %81'den %35'e ve hastanede yatış sıklığı %89'dan %46'ya inmiştir (4). Standart dozda IVIG tedavisi alan 24 hastanın prospektif incelendiği bir çalışmada Forced Expiratory Volume 1 (FEV1) ve HRCT skorunda belirgin düzelme gösterilmiştir (58). ESID kayıtlarında 2212 hastadan oluşan geniş bir çalışmada IVIG tedavisi alan hastalarda serum düzeyi daha yüksek olanın, düşük olana kıyasla ciddi enfeksiyonlarının ve hastanede yatışının daha az olduğu görülmüştür (6). Bununla birlikte immünglobulin tedavisi, birçok hastada enfeksiyonları tamamen ortadan kaldıramamaktadır. GIS enfeksiyonları ve/veya komplikasyonları IVIG tedavisinden sebebi bilinmeyen bir şekilde yeterince fayda görmez (58,59).

Yüksek Doz İmmünglobulin Tedavi Uygulama Endikasyonları

a)Majör enfeksiyonların devamı: Refrakter sinüzit gibi majör enfeksiyonların devamı 400 mg/kg ile başlangıç dozundan sonra 500 ila 600 mg/kg aylık doza yükselmeyi gerektirir (54). Yüksek dozlara geçme ile enfeksiyonlar ve/veya antibiyotik ihtiyacı azaltılmış olur.

b)Kronik akciğer hastalığı: Kronik akciğer hastalığı, bazı hastalarda yüksek doz immünglobulin tedavisi için bir endikasyon oluşturur (54). Bir çalışmada 600 mg/kg doz alan 12 YDİY hastasının 4'ünde kronik akciğer hastalıklarında belirgin radyografik iyileşme olduğu halde 200 mg/kg doz alanların hiçbirinde radyografik iyileşme gösterilememiş, tedavisi yüksek doza çevrilen 6 hastanın hepsinde zorlu vital kapasitede (FVC) ve FEV1'de iyileşme gösterilmiştir (15).

c)Standart tedavi altında olan hastalarda otoimmün hastalık gelişimi durumunda: Çok yüksek doz IVIG (≥ 1 gr/kg) tedavisi tek dozda veya 3, 4 haftalık periyotlarda tekrarlanarak kullanılabilir. Etkili dozu arttırmanın bir diğer yolu, doz aralığını her 4 haftadan 3 haftaya indirmektedir (17).

Araştırılan Tedaviler

Aşılama, İnterlökin 2 (IL-2) tedavisi ve allojenik kemik iliği nakli, araştırılan tedavi yöntemleridir, fakat YDİY'li hastaların aşılmasının faydaları konusunda yoğun araştırmalar yapılmamıştır. YDİY'li hastaların aşıya kötü cevabı olduğu tanımlıdır ancak aşı ile viral

ajanlara karşı T hücre bilgisi oluşur ve bu durum spesifik antikor formasyonu oluşmasına fayda sağlayabilir. YDİY'li hastalara canlı aşılar verilmemelidir (60). Endemik bölgelere seyahat etmeyi planlayan hastalara enfeksiyonu önlemek amacıyla ölü aşılar verilmelidir. YDİY'li hastaya inaktive influenza aşısı parsiyel etki görüldüğü bildirildiği için verilebilir (61).

YDİY'li T hücre defekti görülen bazı hastalarda IL-2 eksikliği saptanmış olduğu için IL-2 tedavisi araştırılmış, düşük doz IL-2 T hücre fonksiyonunu iyileştirmiş ve aşılama sonrası antikor üretimini arttırdığı gösterilmiş ancak klinik parametreler üzerinde az bir katkısı olmuştur (62). IL-2 T hücre disfonksiyonu olan YDİY'li hastalarda refrakter enfeksiyonların tedavisinde gelecekte kullanılabilir.

Allojenik kemik iliği nakli, YDİY'li hematolojik malignitesi veya ciddi bulguları olan az sayıda hastada denenmiştir. 25 hastanın değerlendirilmesinde sağkalım %48 olup başlıca ölüm sebebi graft versus host hastalığıdır. Yaşayan hastaların yarısının immünglobulin tedavisi almaya ihtiyaçları yoktur. Allojenik kemik iliği nakli, malignitesi olan ve diğer tedavilere dirençli ciddi hastalığı olan kişilerde kâr-zarar hesaplaması iyi yapılarak düşünülebilir (63).

PROGNOZ

İmmünglobulin tedavisi ile YDİY'li hastalarda akut bakteriyel enfeksiyonlara bağlı ölümler çok belirgin olarak azalmaktadır. Bu sebeple başlıca ölüm sebebi kronik akciğer hastalıkları veya malignitelere (64). 473 hastadan oluşan geniş çaplı bir çalışmada 401 kişinin uzun dönem (40 yılın üzerinde takiple) sonuçları alınmış (7), bu süre içinde ölen % 19.6 hastada ortalama yaş kadınlarda 44, erkeklerde 42; başlıca ölüm sebebi kronik akciğer hastalığına bağlı akciğer yetersizliği (%36), lenfoid ve diğer maligniteler (%29) ve karaciğer hastalığı (%9) olarak saptanmıştır.

Sadece enfeksiyon komplikasyonu olan hastalarda uzun süre yaşam çok iyi olup GIS, kronik akciğer hastalığı, karaciğer hastalığı veya lenfoma gibi nonenfeksiyöz komplikasyonları olanlarda belirgin olarak daha düşük (40 yaşta sırasıyla %95'e karşı %42) saptanmıştır. Yüksek mortalite ile ilişkili olan immünojenik parametreler serum IgG düzeyinde düşüklük, serum IgM artışı ve dolaşan B hücre oranında düşüklüktür (7). Başka bir merkezde 353 hasta 40 yıl takip edilmiş, mortalite benzer şekilde %19.5, ortalama ölüm yaşı kadında 54, erkekte 53 olarak saptanmıştır. Başlıca ölüm sebepleri %30 ile kronik akciğer hastalığı, benzer oranlarda lenfoma ve diğer malignitelere (64). 334 hastadan oluşan bir diğer çalışmada mortalitenin bronşektazi, enteropati, poliklonal lenfositik infiltrasyonlar ve otoimmünitesi olan hastalarda en yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yaşam süresi ile cinsiyet ve başlangıç serum IgG, IgA, IgM düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (18).

SONUÇ

YDİY, rekürren enfeksiyon kliniği olan hastalarda kronik akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal sistem bozuklukları ve lenfoma gibi

hastalıklarla birlikte ortaya çıkan, heterojen bir klinik sergileyen hastalarda akla getirilmesi gereken bir tanıdır. YDİY düşünüldüğünde immünglobulin düzeyleri ölçülmeli ve aşıya yanıtızlığın değerlendirilmesi ve diğer hipogamaglobulinemi sebeplerinin dışlanması için hasta gereğinde bir klinik immünoloğa yönlendirilmelidir. İmmünglobulin replasman tedavisi ile YDİY'li hastaların yaşam kalitesinde çok belirgin iyileşme olur hatta hastaların seyahat özgürlüğü bile kısıtlanmayabilir. Tedavide elde edilen başarılarla rağmen yeni tedavi araştırmaları sürmektedir ve buna gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol 2009;145:709.
3. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2000;120:225.
4. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92:34.
5. Webster ADB. Common Variable Immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2001;21:1.
6. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014;134:116.
7. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012;119:1650.
8. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008;112:277.
9. Glaum MC, Levinson AI. Asymptomatic long-standing panhypogammaglobulinemia with impaired antibody responses. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:396.
10. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2007;27:308.
11. Notarangelo LD, Fischer A, et al. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1161.
12. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. Blood 2008;111:77.

13. Orange JS, Glessner JT, Resnick E, et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1360.
14. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:13.
15. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1:1075.
16. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:1.
17. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005;25:57.
18. Woodward JM, Gkrania-Klotsas E, Cordero-Ng AY, et al. The role of chronic norovirus infection in the enteropathy associated with common variable immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 2015;110:320.
19. Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:661.
20. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010;134:97.
21. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005;202:479.
22. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:658.
23. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Oldenburg B, Mombers IM, et al. Outcome of screening endoscopy in common variable immunodeficiency disorder and X-linked agammaglobulinemia. *Endoscopy* 2013;45:320.
24. Bayraktar Y, Ersoy O, Sokmensuer C. The findings of capsule endoscopy in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1034.
25. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, et al. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1800.
26. Detková D, de Gracia J, Lopes-da-Silva S, et al. Common variable immunodeficiency: association between memory B cells and lung diseases. *Chest* 2007;131:1883.
27. Aslam A, Misbah SA, Talbot K, et al. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency. *Clin Immunol* 2004; 112:24.
28. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev* 2006; 5:156.
29. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun* 2011;36:25.
30. Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynaud F, et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:177.
31. Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:254.
32. Giannouli S, Anagnostou D, Soliotis F, Voulgarelis M. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Clin Rheumatol* 2004;23:449.
33. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, et al. Autoimmune disease in primary antibody deficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:69.
34. Arunachalam M, Sanzo M, Lotti T, et al. Common variable immunodeficiency in vitiligo. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145:783.
35. Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:238.
36. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol* 2011;155:498.
37. 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; 130:1197.
38. Artac H, Bozkurt B, Talim B, et al. Sarcoid-like granulomas in common variable immunodeficiency. *Rheumatol Int* 2009;30:109.
39. Boursiquot JN, Gérard L, Malphettes M, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol* 2013;33:84.
40. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:251.
41. Marashi SM, Raeiszadeh M, Workman S, et al. Inflammation in common variable immunodeficiency is associated with a distinct CD8(+) response to cytomegalovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1385.
42. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung

- disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol* 2013;33:30.
43. Lin JH, Liebhaber M, Roberts RL, et al. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:878.
44. Thatayatikom A, Thatayatikom S, White AJ. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:293.
45. Agondi RC, Barros MT, Kokron CM, et al. Can patients with common variable immunodeficiency have allergic rhinitis? *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:79.
46. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, et al. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy* 2010;65:510.
47. Ward C, Lucas M, Piris J, et al. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clin Exp Immunol* 2008;153:331.
48. Malamut G, Ziol M, Suarez F, et al. Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol* 2008;48:74.
49. Mellekjær L, Hammarström L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002;130:495.
50. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M, et al. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol* 2011;165:1.
51. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116:7.
52. van de Ven AA, de Jong PA, Terheggen-Lagro SW, et al. High-resolution computed tomography in pediatric common variable immunodeficiency: risks and benefits. Reply. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:451.
53. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435.
54. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354.
55. Ellis EF, Henney CS. Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J Allergy* 1969;43:45.
56. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165.
57. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001.
58. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745.
59. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031.
60. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:961.
61. Sewell WA. CVID patients may not respond to influenza immunization. *Clin Immunol* 2005;114:210; author reply 211.
62. Cunningham-Rundles C, Bodian C, Ochs HD, et al. Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2001;100:181.
63. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:988.
64. Quinti I, Agostini C, Tabolli S, et al. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood* 2012;120:1953.