

ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY
REVIEW PAPER

Pospolity zmienny niedobór odporności – choroba o wielu obliczach

Common variable immunodeficiency disorders – diseases with many faces

Elżbieta Grześk¹, Anna Dąbrowska¹, Anna Urbańczyk¹, Marlena Ewertowska¹, Barbara Tejza¹, Grzegorz Grześk², Mariusz Wysocki¹, Sylwia Kołtan¹

¹Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

²II Katedra i Klinika Kardiologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

STRESZCZENIE

Jednym z częstszych humoralnych pierwotnych niedoborów odporności jest pospolity zmienny niedobór odporności (CVID). Największym problemem pacjentów obciążonych tym zaburzeniem jest różnorodność objawów klinicznych, co opóźnia postawienie diagnozy, a tym samym wdrożenie prawidłowego leczenia. Celem pracy jest przedstawienie różnych manifestacji klinicznych mogących sugerować CVID oraz narzędzi diagnostycznych, które mogą przyspieszyć postawienie ostatecznej diagnozy.

Pospolity zmienny niedobór odporności może przyjmować różne fenotypy: infekcyjny, autoimmunizacyjny, limfoproliferacyjny, nowotworowy, jednak najczęściej jest kompilacją wszystkich wymienionych manifestacji. Podstawowe badania można wykonać już w gabinecie lekarza POZ. Należą do nich: morfologia krwi z rozmazem, wartości gammaglobulin w proteinogramie oraz stężenia immunoglobulin w klasach głównych. Z uwagi na różnorodność manifestacji klinicznych należy zwrócić uwagę na coraz większe znaczenie czynników epigenetycznych i badań genetycznych, które przyspieszają postawienie ostatecznej diagnozy.

Leczenie CVID jest oparte głównie na substytucji immunoglobulin dożylnych (IVIg) lub podskórnych (SCIg). Czasem wymagana jest także antybiotykoterapia, leczenie immunosupresyjne bądź stosowanie leczenia biologicznego, a nawet przeszczepienia komórek hematopoetycznych szpiku.

Z powodu trudności diagnostycznych rozpoznanie CVID jest opóźnione. Pacjenci często korzystają z wielospecjalistycznej pomocy lekarskiej, nie uzyskując finalnej diagnozy. Tymczasem wczesne rozpoznanie pozwala na wdrożenie prawidłowej terapii i może uchronić pacjentów przed wystąpieniem powikłań.

SŁOWA KLUCZOWE:

niedobór odporności, alergia, autoimmunizacja, choroby nowotworowe, diagnostyka, immunoglobuliny.

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency disorders (CVID) are the most frequent symptomatic primary immunodeficiency condition in children and adults. The main problem of patients suffering from this disorder is the variety of clinical symptoms, which delays the diagnosis and thus institution of appropriate treatment. The authors present varied medical signs that may suggest CVID and diagnostic methods that can facilitate the final diagnosis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Elżbieta Grześk, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz,
e-mail: ellag@cm.umk.pl

CVID can manifest with various phenotypes: infectious, autoimmune, lymphoproliferative, and neoplastic. CVID is the most common compilation of all four clinical pictures. The basic examinations can be made in a Primary Care Physician Clinic: complete blood count with blood smear, proteinogram gammaglobulin levels, and concentration of immunoglobulins in the main classes. The epigenetic factors and genetic studies have become increasingly important due to the variety of clinical manifestations. These examinations speed up the final diagnosis.

The treatment of CVID is based on the intravenous or subcutaneous substitution of immunoglobulins. Antibiotics, immunosuppressive and biological treatment, and even bone marrow stem cell transplantation are sometimes required.

Due to diagnostic difficulties, the diagnosis of CVID is delayed. The patients often need medical and multi-specialist assistance without obtaining a definitive diagnosis. Meanwhile early diagnosis will allow appropriate therapy and will protect the patients against complications.

KEY WORDS:

immunodeficiency, allergy, autoimmunisation, cancer diseases, diagnostics, immunoglobulins.

WSTĘP

Pierwotne niedobory odporności (PNO) są związane ze znaczną zachorowalnością i mogą doprowadzać do przedwczesnej śmierci, jeśli pozostaną niezdiagnozowane i nieleczone [1]. Jednym z częstszych humoralnych PNO jest zmienny pospolity niedobór odporności (*common variable immunodeficiency*, CVID). Największym problemem pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności, w tym z CVID, jest brak rozpoznania lub duże opóźnienie w stosunku do wystąpienia pierwszych objawów, a w konsekwencji nieprawidłowe leczenie. Wynika to z ogromnej zmienności obrazów klinicznych. W niniejszej pracy zaprezentowano najnowszą wiedzę na temat CVID – „niepospolitego” i bardzo zmiennego zespołu chorobowego.

WYSTĘPOWANIE I ETIOLOGIA

Częstość występowania CVID szacuje się na od 1 : 10 tys. do 1 : 50 tys., średnio 1 : 25 tys. ludności [2], chociaż wg Coopera choroba jest rzadsza, rozpoznawana u ok. 1 : 50 tys. do 1 : 200 tys. osób [3]. Dotyka obydwu płci. Ujawnia się od 4. roku życia (niekiedy wcześniej) do późnej starości, ze szczytem rozpoznań pomiędzy 5. a 10. rokiem życia i w trzeciej dekadzie życia, stąd czasami bywa określana jako hypogammaglobulinemia o opóźnionym początku lub hipogammaglobulinemia o dwóch szczytach występowania [4, 5].

Na występowanie CVID mają wpływ czynniki genetyczne i epigenetyczne. Dotychczas zidentyfikowano mutacje monogenowe u ok. 3–10% chorych z pospolitym zmiennym niedoborem odporności, kolejne są wciąż poszukiwane [4, 6]. Dzięki nowoczesnym i coraz bardziej dostępnym metodom genetycznym wykorzystującym sekwencjonowanie nowej generacji (*next generation sequencing* – NGS) częściej są odkrywane warianty genów, które skutkują powstawaniem wadliwych receptorów powierzchniowych, cząstek kostymulujących lub czynników transkrypcyjnych, odpowiedzialnych za prawidłową funkcję limfocytów B i/lub ich kooperację z limfocytami

T. Przykładami są zidentyfikowane mutacje w genach: *FANK*, *ICOS*, *TACI*, *BAFF-R*, *MSH5*, *LRBA*, *CD28*, *CD86*, *CD20*, *CD19*, *CD81* [2, 5, 7–11].

OBRAZ KLINICZNY

Pospolity zmienny niedobór odporności może przyjmować różny fenotyp: infekcyjny, autoimmunizacyjny, limfoproliferacyjny, ale najczęściej jest kompilacją wszystkich trzech.

FENOTYP INFEKCYJNY

W CVID występuje zwiększone ryzyko występowania poważnych infekcji, zarówno bakteryjnych, jak i wirusowych, pasożytniczych oraz grzybiczych. Infekcyjna manifestacja CVID to przede wszystkim nawracające zakażenia bakteryjne górnych i dolnych dróg oddechowych, zatok obocznych nosa, często wywołane przez bakterie otoczkowe (*Haemophilus influenzae* t. B, *Streptococcus pneumoniae*), a także atypowe, np. przez *Mycoplasma pneumoniae*. Przewlekłe i nawracające choroby płuc są głównym powodem częstych hospitalizacji, zachorowalności i śmiertelności [3, 12, 13]. Powikłaniem częstych zakażeń jest występowanie rozstrzeni oskrzeli i zwłóknienie płuc [3].

Drugim układem najczęściej dotkniętym infekcjami jest przewód pokarmowy. Najbardziej typowe w CVID są zakażenia wywołane *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* sp., *Cryptosporidium parvum*, *CMV*, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*. U chorych z CVID częściej występują również zakażenia wirusami hepatotropowymi, np. HBV i HCV [10]. Choroby przewodu pokarmowego skutkują zaburzeniami odżywienia, zarówno ilościowymi, jak i jakościowymi [14].

Cechą wspólną zakażeń, niezależnie od ich lokalizacji, jest cięższy przebieg, nawrotowość, przewlekanie się lub charakter przewlekły, zwłaszcza u chorych przed postawieniem prawidłowej diagnozy i wdrożeniem substytucji ludzkich immunoglobulin.

MANIFESTACJE AUTOIMMUNIZACYJNE I ALERGICZNE

U ok. 50% pacjentów z CVID występują objawy autoimmunizacji, co jest oczywistą konsekwencją zaburzonej regulacji immunologicznej prowadzącej do nieprawidłowego funkcjonowania mechanizmów autotolerancji. Najczęstszymi objawami są cytopenie: autoimmunologiczna małopłytkowość (ITP) jest rozpoznawana u ok. 14% wszystkich chorych z CVID, natomiast autoimmunologiczna niedokrwistość występuje u ok. 7% pacjentów. Może też wystąpić zespół Evansa (równoczesowe lub sekwencyjnie po sobie występujące niedokrwistość autoimmunohemolityczna z immunologiczną małopłytkowością i/lub neutropenią) [4]. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy czy nieswoiste stany zapalne przewodu pokarmowego są innymi typowymi problemami zdrowotnymi osób z CVID [10]. U chorych obserwuje się ponadto częstsze występowanie chorób alergicznych, ich przebieg jest znacznie poważniejszy, a odpowiedź na leczenie gorsza w porównaniu z osobami bez PNO [15, 16].

LIMFOPROLIFERACJA

Łagodna nienowotworowa limfoproliferacja jest znajdowana u ok. 40–50 % pacjentów z CVID. Manifestuje się powiększeniem śledziona i/lub wątroby oraz węzłów chłonnych. U ok. 30% pacjentów z CVID rozwija się rozlana lub guzkowa hiperplazja przewodu pokarmowego, dlatego mogą u nich występować przewlekłe biegunki nieinfekcyjne, ze wszystkimi ich konsekwencjami (np. niedobór masy ciała, zaburzenia wzrastania u dzieci). Nacieki limfocytarne mogą dotyczyć również płuc. U ok. 20% chorych rozwijają się ziarniniaki, a także typowe w przebiegu tej choroby limfocytarne, śródmiąższowe zapalenia płuc. Klasycznym rozpoznaniem w CVID jest *granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease* (GLILD) [4, 10].

CHOROBY NOWOTWOROWE

Pospolity zmienny niedobór odporności cechuje się większą niż w ogólnej populacji predyspozycją do występowania chorób nowotworowych, głównie chłoniaków [10], często związanych z zakażeniem wirusem EBV, ale także raka żołądka [4, 17]. Powodami transformacji nowotworowych w przebiegu CVID jest zaburzony nadzór immunologiczny, a w konsekwencji wtórne mutacje i wadliwe mechanizmy identyfikacji oraz eliminacji zmienionych komórek, zakażenia wirusami onkogennymi, jak i długotrwała stymulacja układu immunologicznego w przebiegu zakażeń bakteryjnych [18].

ZŁOŻONE FENOTYPY CVID

U chorych z CVID może dominować jeden z przedstawionych powyżej fenotypów, jednak najczęściej stwier-

dza się u nich kilka różnych manifestacji klinicznych. Heterogenność obrazu klinicznego pospolitego zmiennego niedoboru odporności nasuwa zatem porównanie do Światowida, który patrzy na różne drogi, o różnym stopniu trudności, z nie do końca znanym celem.

ROZPOZNANIE I OPÓŹNIENIE DIAGNOZY CVID

Ze względu na taką różnorodność manifestacji klinicznych oraz różny wiek występowania choroby rozpoznanie zmiennego pospolitego niedoboru odporności jest trudne i opóźnione w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów. Jak podają Mohammadinejad i wsp. [14], średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do diagnozy wynosił 4,4 lata, w badaniach brytyjskich opóźnienie w rozpoznaniu CVID wynosiło 2,5 roku, zaś w USA 4–6 lat [14]. Na podstawie analizy klinicznej 2212 pacjentów przedstawionych w pracy Gathmanna i wsp. opóźnienie w postawieniu rozpoznania było różne w różnych krajach, natomiast dla wszystkich pacjentów łącznie mediana opóźnienia wynosiła 4,1 lat. Najkrótsze opóźnienie w rozpoznaniu obserwowano u dzieci z Polski; wynosiło ono 1,8 lat [6]. W naszej opinii te dane wskazują jednak raczej na fakt, że wielu polskich pacjentów wciąż nie ma postawionej prawidłowej diagnozy i rzeczywiste opóźnienie nie jest znane.

Według analizy Maarschalka-Ellebroucka najdłuższe opóźnienie obserwowano u pacjentów z izolowanym fenotypem autoimmunologicznym i wynosiło ono aż 17 lat [2]. Jest to zgodne z naszymi własnymi, jeszcze niepublikowanymi obserwacjami.

DIAGNOZA CVID

Późna diagnoza skutkuje brakiem prawidłowego leczenia, a to z kolei jest powodem wystąpienia zazwyczaj nieodwracalnych powikłań infekcyjnych i nieinfekcyjnych [19]. Ważne jest więc wczesne rozpoznanie choroby, co mają ułatwić opracowane kryteria diagnostyczne.

Kryteria kliniczne, a także laboratoryjne opracowane przez *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) czy też Unię Towarzystw Immunologicznych są zbliżone [20]. Dotychczas CVID był rozpoznawany na poziomie prawdopodobnym lub pewnym zgodnie z kryteriami ESID [3]. W 2014 r. kryteria te zaktualizowano i choroba może zostać rozpoznana w sytuacji:

- 1) wystąpienia co najmniej jednego z następujących problemów: zwiększona wrażliwość na zakażenia, objawy autoimmunizacji, występowanie chorób z tworzeniem ziarniniaków, niewyjaśniona poliklonalna limfoproliferacja, dodatni wywiad rodzinny oraz
- 2) obniżonego stężenia IgG i IgA, z lub bez obniżenia wartości IgM (wartość uzyskana co najmniej dwa razy, niższa niż dwa odchylenia standardowe poniżej dolnej granicy normy), oraz

- 3) stwierdzenia przynajmniej jednej z następujących cech: nieprawidłowa, słaba odpowiedź na zastosowane szczepienia i/lub brak izohemaglutynin, brak ochronnego poziomu przeciwciał swoistych pomimo stosowania szczepień, obniżenie odsetka limfocytów B *switched memory* poniżej 70% zależnej od wieku dolnej granicy normy, oraz
- 4) wykluczenia innych przyczyn hipogammaglobulinemii, oraz
- 5) postawienia rozpoznania powyżej czwartego roku życia, choć objawy kliniczne mogą występować wcześniej, oraz
- 6) wykazania braku głębokiego niedoboru limfocytów T.

Wstępne badania laboratoryjne w CVID nie są ani drogie, ani niedostępne. Są to podstawowe analizy, które można wykonać w ramach działalności lekarskiej nawet w POZ, choć niektóre są niestety odpłatne dla pacjenta. W pierwszej kolejności będzie to morfologia krwi z określeniem odsetka i liczby bezwzględnej granulocytów i limfocytów, stężenia gammaglobulin w proteiogramie. Kolejnym etapem jest ocena stężenia immunoglobulin w klasach głównych. Te badania wystarczą do wysunięcia podejrzenia CVID. Dalsze analizy pozwolą potwierdzić lub wykluczyć CVID: pomiar stężenia podklas IgG1–4, ocena odpowiedzi swoistej poszczepiennej, miano izohemaglutynin, subpopulacje limfocytów. Coraz ważniejszym aspektem diagnostyki CVID są badania genetyczne metodą NGS. Pozwalają one na identyfikację pacjentów z chorobami monogenowymi o fenotypie CVID, u których konieczna bywa niekiedy inna strategia terapeutyczna, np. specyficzne terapie biologiczne lub przeszczepienie komórek macierzystych [5, 21]. Oddzielnym zagadnieniem jest diagnostyka chorób towarzyszących i powikłań CVID.

BADANIA PRZY ROZPOZNANIU I W TRAKCIE MONITOROWANIA CHOROBY

Propozycję badań – zarówno tych podstawowych, jak i szczegółowych, wykonywanych krok po kroku, a także badań kontrolnych, które są wymagane do monitorowania pacjentów, zamieszczono w tabeli 1 [22].

LECZENIE W CVID

Leczenie defektu humoralnego odporności w CVID jest zawsze oparte na substytucji immunoglobulin podawanych dożylnie w dawce 0,4–0,8 g/kg m.c. raz w miesiącu [4, 6, 23, 24] lub podskórnie w równoważnej dawce podzielonej, w odstępach co 1–2 tygodnie. Stała substytucja immunoglobulin bardzo skutecznie zabezpiecza chorego przed nawrotami ciężkich i częstych zakażeń w układzie oddechowym oraz każdym innym. Mimo to u wybranych chorych konieczne jest stosowanie dodatkowej profilaktyki antybiotykowej [5]. Skuteczna kontrola zakażeń jest najlepszym sposobem prewencji wtórnych

do infekcji zaburzeń strukturalnych w różnych narządach, np. rozstrzeni oskrzeli [5].

Prawidłowe i wczesne leczenie CVID przetoczeniami ludzkich immunoglobulin może również opóźnić wystąpienie lub złagodzić przebieg chorób autoimmunologicznych, alergicznych, a także transformacji nowotworowych. Patomechanizm ich występowania nie wynika jednak tylko z niedoboru immunoglobulin, dlatego powyższe manifestacje kliniczne mogą być problematyczne nawet u prawidłowo prowadzonych chorych [16].

U chorych z objawami autoimmunizacji stosowana jest immunosupresja. Dobór leków jest zależny od rodzaju procesu autoimmunologicznego i jego natężenia. Leczenie odbywa się według obowiązujących standardów dla danego schorzenia. U pacjentów z CVID efekty standardowej terapii są niekiedy niezadowalające i konieczne bywa użycie terapii alternatywnych, w tym leków biologicznych. W tych sytuacjach dość często sięga się po przeciwciała monoklonalne, także jak infliksimab czy rituksimab [5, 25, 26]. Coraz częściej u chorych z ciężkimi, niekontrolowanymi leczeniem powikłaniami autoimmunologicznymi rozważa się i stosuje przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych [5].

W leczeniu opornych cytopenii w przeszłości chętnie stosowano splenektomię. Ze względu na duże ryzyko rozwoju zagrażających życiu zakażeń bakteriami otoczkowymi obecnie unika się tej procedury, traktując ją jako ostateczność w szczególnych sytuacjach klinicznych, przy braku poprawy po wyżej przedstawionym leczeniu [3].

ROKOWANIE

W rokowaniu ważnym aspektem są strukturalne uszkodzenia płuc, ciężka autoimmunizacja oraz transformacje nowotworowe. Niewydolność oddechowa, serce płucne są najczęstszymi przyczynami zgonu w przebiegu CVID, jednakże w ostatnich 10 latach obserwacji śmiertelność z powodu powikłań w CVID spadła z 20–40% do 5–10%.

Ważnym aspektem dla rokowania jest czas, w jakim dochodzi do postawienia ostatecznej diagnozy. Jest on ciągle zbyt długi i może prowadzić do groźnych i nieodwracalnych powikłań przed postawieniem ostatecznego rozpoznania. Wczesne rozpoznanie i leczenie z zastosowaniem IVIg lub SCIg to przede wszystkim szansa na zmniejszenie liczby i stopnia powikłań narządowych. Wcześniejsze rozpoznanie i czujność immunologiczna to także oszczędność w diagnostyce, nienarażanie pacjenta na długotrwałe hospitalizacje, a ponadto zmniejszenie frustracji lekarza, pacjenta i jego rodziny.

PODSUMOWANIE

Pospolity zmienny niedobór odporności jest chorobą o wielu obliczach, której podejrzenie powinni stawiać lekarze wielu specjalności.

TABELA 1. Schemat badań przy podejrzeniu pospolitego zmiennego niedoboru odporności oraz w trakcie leczenia [26]

Układ/narząd	Badania	Jak często
układ krwiotwórczy	morfologia krwi obwodowej z rozmazem manualnym, LDH	przy rozpoznaniu, a następnie co trzy miesiące; częściej, gdy występuje autoimmunologiczna cytopenia
	test Coombsa	w przypadku pojawienia się niedokrwistości o niejasnej przyczynie
	biopsja szpiku	w razie podejrzenia rozrostu układu krwiotwórczego/ chłoniaka
układ odpornościowy	IgG, IgA, IgM, podklasy IgG1–4 pacjenci z substytucją IVIg pacjenci z substytucją SCIg	przy rozpoznaniu, a następnie: raz w miesiącu raz na trzy miesiące
	immunofiksacja	przy rozpoznaniu
	subpopulacje limfocytów	przy rozpoznaniu oraz w przypadku podejrzenia złożonego niedoboru odporności*
	panel dojrzewania limfocytów B	przy rozpoznaniu
	poziom przeciwciał poszczepiennych tężcowych, błoniczych, anti-HBs	przy rozpoznaniu
	miano izohemaglutynin	przy rozpoznaniu
	wykluczenie innych przyczyn hipogammaglobulinemii	przy rozpoznaniu
płuca	gazometria, badanie czynnościowe (spirometria, DL CO)	przy rozpoznaniu, potem raz w roku
	RTG klatki piersiowej	raz na rok–dwa lata – do rozważenia USG płuc alternatywnie (radiowrażliwość)
	HRCT klatki piersiowej	w przypadku podejrzenia choroby śródmiąższowej płuc – do rozważenia MRI płuc alternatywnie (radiowrażliwość) – co dwa lata lub w razie potrzeby
	bronchoskopia + BAL	w przypadku podejrzenia choroby śródmiąższowej płuc, a po rozpoznaniu w razie potrzeby
układ chłonny – limfoproliferacja	USG jamy brzusznej	przy rozpoznaniu i co trzy miesiące
	MRI jamy brzusznej	raz w roku
	biopsja węzłów chłonnych	w przypadku podejrzenia chłoniaka
przewód pokarmowy	gastroskopia, kolonoskopia	w przypadku objawów klinicznych
	posiewy stolca w kierunku bakterii, grzybów, wirusów, giardia lamblia	w przypadku biegunki, spadku masy ciała, objawów zespołu złego wchłaniania itd. należy pamiętać o przewlekłym zakażeniu norowirusem
	ocena funkcji wątroby – zagrożenie: <i>nodular regenerative hiperplasia</i> i związane z tym nadciśnienie wrotne; należy pamiętać o hipersplenizmie w przypadku pojawienia się PLT,	przede wszystkim PA, GGTP, ale też AsPAT, AIAT – co trzy miesiące; USG Doppler układu wrotnego – raz na 6–12 miesięcy; częściej, gdy występują objawy
centralny układ nerwowy	MRI głowy, PMR	w przypadku objawów klinicznych należy pamiętać o neuroinfekcji enterowirusowej

*Pojawienie się objawów dysregulacji immunologicznej (autoimmunizacja, np. cytopenie, zapalenie tarczycy, zapalenie jelit (IBD), zapalenie skóry, limfoproliferacja, ziarniniaki, transformacja nowotworowa) – zawsze do różnicowania CVID z CID (złożonym niedoborem odporności)

Różnorodność manifestacji klinicznych w CVID powoduje, że chorzy muszą korzystać z pomocy lekarskiej w podstawowej opiece zdrowotnej, a stamtąd kierowani są do różnych specjalistów. Najczęściej wymagają opieki wielospecjalistycznej: alergologicznej, reumatologicznej, gastroenterologicznej, hematologicznej, laryngologicznej czy też onkologicznej. Już sam fakt występowania

u pacjenta wielu problemów zdrowotnych powinien być sygnałem alarmowym sugerującym pierwotny niedobór odporności. Oznaczenie proteinogramu i stężenia immunoglobulin w klasach głównych może wskazać na występowanie CVID. Jeśli nie ma możliwości wykonania tych badań, należy skierować pacjenta do immunologa. Wczesna diagnoza pozwoli na wdrożenie prawidłowej

terapii i uchroni chorych przed wystąpieniem powikłań infekcyjnych lub nieinfekcyjnych bądź je opóźni.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S i wsp. The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J Clin Immunol* 2015; 35: 273-279.
- Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman ALM, van Montfrans JM i wsp. The Spectrum of Disease Manifestations in Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Partial Antibody Deficiency in a University Hospital. *J Clin Immunol* 2012; 32: 907-921.
- Cooper CJ, Said S, Quansah R i wsp. Pneumococcal meningitis in a young adult female with common variable immunodeficiency. *Am J Case Rep* 2013; 14: 471-475.
- Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 545-556.
- Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T i wsp. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 561-574.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L i wsp. European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party: Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116-126.
- Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K i wsp. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol* 2017; 37: 434-444.
- Azizi G, Abolhassani H, Mahdavi SA i wsp. Clinical, immunologic, molecular analyses and outcomes of iranian patients with LRBA deficiency: A longitudinal study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 478-484.
- Warnatz K, Bossaller L, Salzer U i wsp. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood* 2006; 107: 3045-3052.
- Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 301-305.
- Ameratunga R, Brewerton M, Slade C i wsp. Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder. *Front Immunol* 2014; 5: 415.
- Conaway E. Novel variant of common variable immunodeficiency. *BMJ Case Rep* 2017 May 27. doi: 10.1136/bcr-2017-219655.
- Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E i wsp. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev* 2016; 15: 877-882.
- Mohammadinejad P, Aghamohammadi A, Abolhassani H i wsp. Pediatric patients with common variable immunodeficiency: long-term follow-up. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 208-214.
- Roliński J, Grywalska E. Alergia czy zmienny pospolity niedobór odporności? Manifestacje płucne, skórne i pokarmowe CVID. *alergia.org.pl* (dostęp: 10.08.2017).
- Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H i wsp. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 1099-1106.
- Dhalla F, da Silva SP, Lucas M. 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: 1-7.
- Tak Manesh A, Azizi G, Heydari A i wsp. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017 Apr 12. doi: 10.1016/j.aller.2017.01.006.
- Szczawinska-Poplonyk A, Tapolska-Jozwiak K, Samara H. The B-cell compartment in antibody-deficient infants and young children – developing common variable immunodeficiency or transient immune maturation? *Ital J Pediatr* 2016; 42: 71.
- <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria> (dostęp: 25.04.2017).
- Rae W. Indications to Epigenetic Dysfunction in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017; 65: 101-110.
- Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency: an update. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 223.
- Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C i wsp. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol* 2011; 155: 498-508.
- Pac M, Bernatowska E. Comprehensive activities to increase recognition of primary immunodeficiency and access to immunoglobulin replacement therapy in Poland. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 1099-1105.
- Prieto Elordui J, Arreba Gonzalez P, Ortiz de Zarate Sagastagoitia J i wsp. Infliximab as treatment of severe enteropathy in a patient with common variable immunodeficiency and cytomegalovirus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2017 May 2. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.03.002.
- Akazawa Y, Takeshima F, Yajima H i wsp. Infliximab therapy for Crohn's-like disease in common variable immunodeficiency complicated by massive intestinal hemorrhage: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 382.