

CLINICAL AND LABORATORY PARAMETER ANALYSIS IN
PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCYANALIZA KLINIČKO-LABORATORIJSKIH PARAMETARA KOD
PACIJENATA SA HIPOGAMAGLOBULINEMIJOM SA RAZNOLIKIM
POČETKOMDanka Krtinić¹, Maja Stojanović^{1,2}¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za alergologiju i imunologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: dd.krtinic@gmail.com

Abstract

Introduction: Common Variable Immunodeficiency (CVID) is the most prevalent primary immunodeficiency in adult population. The diagnosis is based on low concentration of at least 2 immunoglobulin classes, mostly IgG, with low IgA and/or IgM. Beside recurrent infections, patients with CVID usually suffer from different respiratory, gastrointestinal, autoimmune and malignant diseases. Leading therapeutic approach to managing CVID is regular intravenous (IVIG) and subcutaneous (SCIG) immunoglobulin replacement therapy.

Aim: The aim of the study was to analyze clinical and laboratory parameters in patients with CVID.

Material and methods: The present study included 24 patients with CVID who were treated at Clinic of Allergy and Immunology, University Clinical Center of Serbia from 2012 to 2022. Demographic data, clinical and laboratory parameters were obtained from the patients' medical records. The concentrations of IgG, IgM and IgA were measured by nephelometry. Statistical analysis was performed using descriptive methods, Student t test for independent samples and Fisher exact test.

Results: Respiratory manifestations were found in 70.8% of patients, gastrointestinal in 45.8%, autoimmune in 29.2% and malignancies in 20.8%. The presence of autoimmune diseases was the most common within the patients aged between 20 to 30 years, and it was statistically significantly higher comparing to other age groups ($p = 0.014$). Serum IgG concentration of 7.6 ± 2.7 g/l was measured. Statistically significantly higher IgG concentrations were observed in patients receiving SCIG (10.2 ± 1.6), compared to those receiving IVIG (6.7 ± 2.4) ($t = -3.3$, $p = 0.003$). Premedication was required in 44.4% of patients receiving IVIG.

Conclusion: The most common complication of CVID are chronic lung diseases. Autoimmune diseases are the most frequently diagnosed in patients between the ages of 20 and 30. The use of SCIG is identified as better form of immunoglobulin replacement therapy. Total immunoglobulin serum concentration measuring in patients with recurrent infections and autoimmune diseases can contribute to timely diagnosis.

Keywords:

CVID,
immunoglobulin
replacement
therapy,
IVIG,
SCIG,
immunodeficiency

Sažetak

Uvod: Hipogamaglobulinemija sa raznolikim početkom (engl. *Common Variable Immunodeficiency, CVID*) predstavlja najčešću formu primarnih imunodeficijencija u adultnoj populaciji. Glavna karakteristika ove bolesti jeste snižena koncentracija najmanje dve klase imunoglobulina (Ig) u serumu, najčešće IgG, uz nizak IgM i/ili IgA. Kliničkom slikom dominiraju rekurentne infekcije i različite respiratorne, gastrointestinalne, autoimune i maligne komplikacije. Osnovna terapija CVID podrazumeva redovnu supstituciju intravenskim (IVIG) ili supkutanim (SCIG) imunoglobulinima.

Cilj: Cilj ovog rada je analiza kliničkih i laboratorijskih parametara kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom CVID.

Materijal i metode: U istraživanje su uključena 24 pacijenta sa dijagnozom CVID koji su lečeni na Klinici za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 2012. do 2022. godine. Demografski, klinički i podaci o laboratorijskim nalazima dobijeni su iz medicinske dokumentacije. Koncentracija IgG, IgA i IgM u serumu utvrđena je metodom nefelometrije. Za potrebe statističke analize korišćene su deskriptivne statističke metode, Studentov t-test za nezavisne uzorke i Fišerov test tačne verovatnoće.

Rezultati: Plućne manifestacije u sklopu osnovne bolesti imalo je 70,8% pacijenata, gastrointestinalne 45,8%, autoimune 29,2%, a maligne 20,8%. Prisustvo autoimunih oboljenja je bilo najčešće u starosnoj grupi od 20 do 30 godina, što je statistički značajno više u odnosu na ostale starosne grupe ($p = 0,014$). Srednja koncentracija IgG u serumu pacijenata iznosila je $7,6 \pm 2,7$ g/l. Uočena je statistički značajno viša koncentracija IgG kod pacijenata koji primaju SCIG ($10,2 \pm 1,6$) u odnosu na one koji primaju IVIG ($6,7 \pm 2,4$) ($t = -3,3$, $p = 0,003$). Potreba za premedikacijom postojala je kod 44,4% pacijenata koji su supstituisani primenom IVIG.

Zaključak: Najučestalije komplikacije CVID su hronične bolesti pluća. Autoimune bolesti su najčešće kod pacijenata starosti između 20 i 30 godina. Primenom SCIG postiže se bolja supstitucija serumskih imunoglobulina. Određivanje koncentracije imunoglobulina kod pacijenata sa ponavljajućim infekcijama i autoimunim bolestima može doprineti blagovremenom postavljanju dijagnoze.

Ključne reči:

CVID,
supstitucionna terapija,
IVIG,
SCIG,
imunodeficijencija

Uvod

Hipogamaglobulinemija sa raznolikim početkom (engl. *Common Variable Immunodeficiency, CVID*) predstavlja najčešću formu primarnih imunodeficijencija (PID) u humanoj adultnoj populaciji (1). Prema podacima iz 2019. godine, CVID sa prevalencijom od 1:50.000 do 1:25.000 čini više od 50% svih dijagnostikovanih primarnih imunodeficijencija (2). Glavna karakteristika ove bolesti jeste snižena koncentracija najmanje dve klase imunoglobulina (Ig) u serumu, najčešće IgG, uz nizak IgM i/ili IgA (3). Normalnom koncentracijom IgG u serumu za odrasle osobe oba pola smatra se 6-16 g/l. Pošto su zapažene varijacije u koncentraciji imunoglobulina u odnosu na starosnu dob, rasu i pol, međunarodnim konsenzusom je određena apsolutna donja granica koja iznosi 4,5 g/l (4).

Pri evaluaciji pacijenta, dijagnostičkim kriterijumom se smatra svako smanjenje koncentracije imunoglobulina za 2 standardne devijacije u odnosu na određenu donju granicu. Pored toga, za postavljanje konačne dijagnoze potrebno je da pacijent ispunjava i sledeće kriterijume (4):

1. pojava simptoma imunodeficijencije nakon 2 godine života,
2. odsustvo izohemaglutinina i/ili slab imuni odgovor nakon vakcinacije,
3. isključeni drugi uzroci hipogamaglobulinemije.

Kod većine obolelih dijagnoza se postavlja u periodu od 20. do 40. godine života, iako se prvi simptomi mogu javiti još u ranom detinjstvu (5).

Mehanizam nastanka CVID još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da važnu ulogu u patogenezi ove bolesti ima nedostatak funkcionalnih B-limfocita. Imunofenotipizacijom uzorka periferne krvi detektuju se poremećaji na različitim nivoima produkcije, maturacije, aktivacije i proliferacije, kao i na nivou procesa koji se odvijaju u germinativnom ili pregerminativnom centru (4).

Pored poremećaja B-limfocita, povremeno je prisutan i poremećaj celularnog imuniteta. Imunofenotipizacijom T-limfocita se u tom slučaju može detektovati snižena aktivacija i proliferacija CD4⁺ T-limfocita, što može voditi neadekvatnoj produkciji različitih citokina, poput sniženih koncentracija interleukina 2 (IL-2), interleukina gama (IFN- γ) i IL-10 ili povišenih koncentracija IL-6 i IL-12 (6, 7).

Kliničkom slikom CVID dominiraju rekurentne infekcije. Posledično, očekuje se da bar jedna trećina pacijenata razvije različite respiratorne, gastrointestinalne, autoimune i maligne komplikacije (8).

Najčešće zastupljena respiratorna oboljenja su ponavljajuće upale sinusa, srednjeg uha, bronhitis i pneumonije. U kasnijem stadijumu bolesti se kod jedne petine pacijenata javljaju bronhiektazije i hronična opstruktivna

bolest pluća (9).

Gastrointestinalna simptomatologija može biti infektivnog i neinfektivnog porekla. Akutna i hronična dijareja javljaju se kao posledica infekcije različitim mikroorganizmima: *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* i *Salmonella*. Nešto ređe infekciju izazivaju *Clostridium difficile* i *Cytomegalovirus* (5). Neinfektivna enteropatija nalazi se kod 10% pacijenata sa CVID. Odlikuje je trijas - vilozna atrofija, malapsorpcija i dijareja. Histološki je slična celijačnoj bolesti (10).

Najzastupljenije autoimuno oboljenje jeste idiopatska trombocitopenijska purpura (ITP) (11). Kod pacijenata sa CVID se javlja i autoimuna hemolizna anemija, samostalno ili udružena sa ITP u sklopu Evansovog sindroma (12). Pored toga, dokazana je i povećana učestalost pojave organ specifičnih (Grejvsova bolest, insulin zavisni dijabetes melitus) i sistemskih autoimunih bolesti (reumatoidni artritis, sistemski lupus) (2, 11).

Značajan broj pacijenata sa CVID razvija limfoproliferativne bolesti. Najčešće je u pitanju benigna limfadenopatija, ali je značajno povećan rizik i od maligniteta - limfoma i leukemija (7, 12).

Osnovna terapija CVID podrazumeva supstituciju imunoglobulinima, koji se daju u intravenski (IVIG) ili supkutano (SCIG). Obe forme imunoglobulina su efikasne i bezbedne. Prema međunarodnim preporukama, početna doza imunoglobulina iznosi 0,4-0,5 g/kg mesečno za IVIG i 0,4-0,6 g/kg mesečno za SCIG. Doze se najčešće primenjuju u intervalima od 2 do 4 nedelje (4). Međunarodne preporuke za izbor vrste supstitucione terapije još uvek nisu precizno definisane. Na osnovu dosadašnjeg iskustva, na Klinici za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije se svim pacijentima na početku lečenja ordinira IVIG. Nakon toga, kao kriterijumi za prelazak na SCIG uzimaju se dužina trajanja supstitucije imunoglobulinima, komorbiditeti (bronhiektazije i enteropatije), kao i postignuta vrednost IgG u prethodnom lečenju.

Cilj rada

Cilj ovog rada jeste analiza kliničkih i laboratorijskih parametara kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom CVID.

Materijal i metode

Studijska populacija

U istraživanje su uključena 24 pacijenta sa dijagnozom CVID, koji su lečeni na Klinici za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 2012. do 2022. godine. Dijagnoza je postavljena na osnovu važećih dijagnostičkih kriterijuma koji uključuju kliničke i laboratorijske parametre (4). Lečenje se sprovodi u redovnim vremenskim intervalima na Klinici za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije ili u kućnim uslovima, shodno vrsti ordinirane supstitucije (IVIG, SCIG).

Iz dostupne medicinske dokumentacije (istorije bolesti, ambulantni izveštaji) prikupljeni su sledeći podaci: starost u momentu postavljanja dijagnoze i sprovođenja istraživanja, pol, godina postavljanja dijagnoze, prisustvo autoimunih, gastroenteroloških i plućnih manifestacija bolesti i razvoj malignih oboljenja na osnovu sprovedene kliničke i laboratorijske dijagnostike. Koncentracija IgG, IgA i IgM u serumu utvrđene su metodom nefelometrije u Centru za visokospecijalizovanu imunološku laboratorijsku dijagnostiku Klinike za alergologiju i imunologiju. Za potrebe izrade ovog rada korišćene su vrednosti koje su evidentirane na poslednjem kontrolnom pregledu ordinirajućeg lekara.

Statistička analiza

Za potrebe analize učestalosti korišćene su deskriptivne statističke metode. Podaci koji su imali normalnu distribuciju predstavljeni su kao srednja vrednost \pm standardna devijacija, dok su podaci koji nisu imali normalnu distribuciju predstavljeni kao medijana i interkvartilni opseg. Za procenu statističke značajnosti korišćeni su Studentov t-test za nezavisne uzorke i Fišerov test tačne verovatnoće.

Podaci su obrađeni u SPSS 26.0 softverskom paketu (IBM Corporation, Chicago, IL).

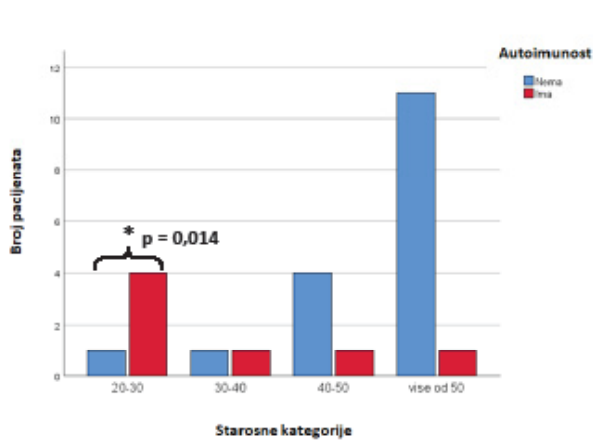
Statistički značajnom smatrana je p vrednost manja od 0,05.

Rezultati

Istraživanjem su obuhvaćena 24 pacijenta, od kojih 9 ženskog (37,5%), a 15 muškog pola (62,5%). Prosečna starost pacijenata u trenutku analize iznosila je $47,0 \pm 13,9$ godina, a prosečna starost pri postavljanju dijagnoze $31,5 \pm 16,3$ godina. Medijana praćenja pacijenata iznosila je 12,0 godina (interkvartilni opseg 7,5-21,0). Kod svih pacijenata su inicijalno, prema anamnestičkim podacima i medicinskoj dokumentaciji, postojale učestale i rekurentne infekcije, najčešće gornjeg i donjeg respiratornog sistema i/ili otorinolaringološke (ORL) regije. Hronične opstruktivne bolesti pluća nalik emfizemima i bronhiektazijama imalo je 17 pacijenata (70,8%). Najčešće gastrointestinalne manifestacije bile su hronične dijareje, nastale kao posledica enteropatija nalik gluten senzitivnoj enteropatiji ili zapaljenjske bolesti debelog creva nalik inflamatornim bolestima creva. Ispoljilo ih je 11 pacijenata (45,8%). Najčešće detektovane autoimune bolesti kod 7 pacijenata (29,2%), bile su autoimuna hemolizna anemija, ITP i autoimuni hronični tireoiditis. Maligne bolesti, poput limfoma, hronične limfocitne leukemije i adenokarcinoma Vaterove papile prisutne su kod 5 pacijenata (20,8%).

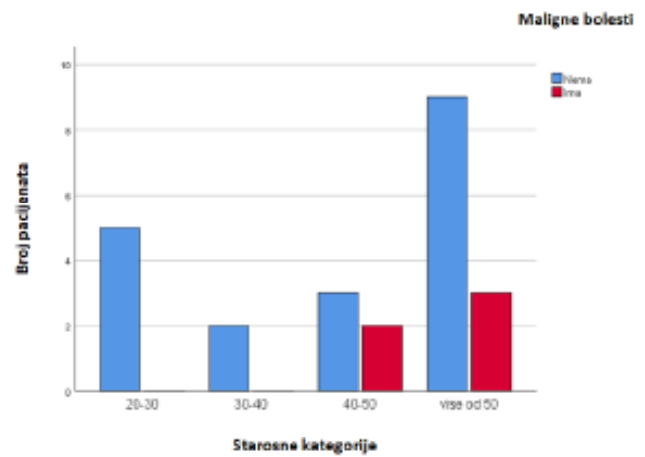
Prisustvo autoimunih oboljenja je bilo najčešće u starosnoj grupi od 20 do 30 godina, što je bilo statistički značajno više u odnosu na ostale starosne grupe ispitanika ($p = 0,014$) (**grafikon 1**).

Razlike u ispoljavanju gastrointestinalnih, plućnih i malignih oboljenja u različitim starosnim grupama nisu bile statistički značajne ($p > 0,05$) (**grafikon 2,3,4**).



Grafikon 1. Prisustvo autoimunih oboljenja u različitim starosnim grupama pacijenata sa postavljenom dijagnozom CVID

* statistički značajna razlika



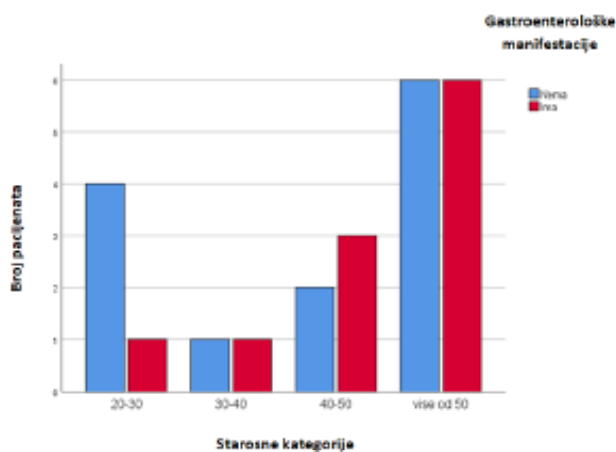
Grafikon 4. Prisustvo malignih bolesti u različitim starosnim grupama pacijenata sa postavljenom dijagnozom CVID

Razlike u ispoljavanju gastrointestinalnih, plućnih, autoimunih i malignih oboljenja u odnosu na pol nisu statistički značajne ($p > 0,05$).

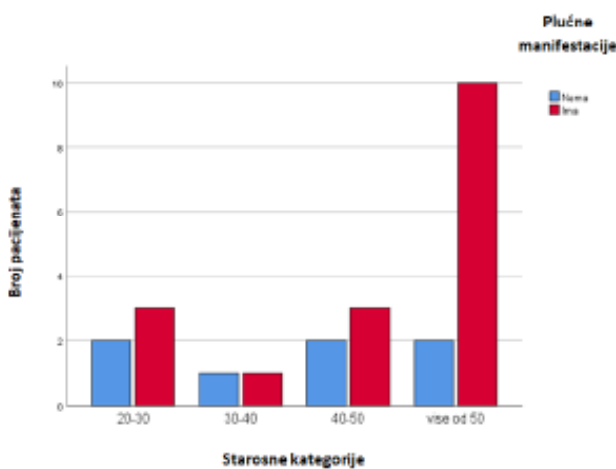
Supstituciju IVIG dobijalo je 18 (75%), a SCIG 6 pacijenata (25%). Od pacijenata koji primaju IVIG, kod 8 (44,4%) je bilo potrebe za davanjem premedikacije (metilprednizolon uz antihistaminik) (**grafikon 5**).

Prosečna koncentracija IgG u serumu pacijenata iznosi $7,6 \pm 2,7$ g/l. Kod četvero pacijenata (16,7%) zabeležene su vrednosti IgG niže od 4,5 g/l, pri čemu su svi dobijali IVIG uz premedikaciju i imali izražene plućne manifestacije bolesti. Uočena je statistički značajno viša koncentracija IgG kod pacijenata koji primaju SCIG ($10,2 \pm 1,6$) u odnosu na one koji primaju IVIG ($6,7 \pm 2,4$) ($t = -3,3$, $p = 0,003$) (**grafikon 6**).

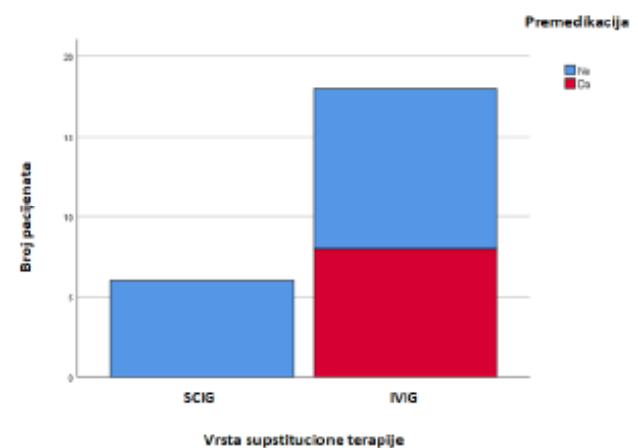
Prosečna koncentracija IgM iznosi 0,33 g/l. Od 24 pacijenta, samo troje (12,5%) je imalo vrednosti IgM u referentnom opsegu. Prosečna koncentracija IgA iznosi 0,15 g/l. Od 24 pacijenta, dvoje (8,3%) je imalo vrednosti IgA u referentnom opsegu.



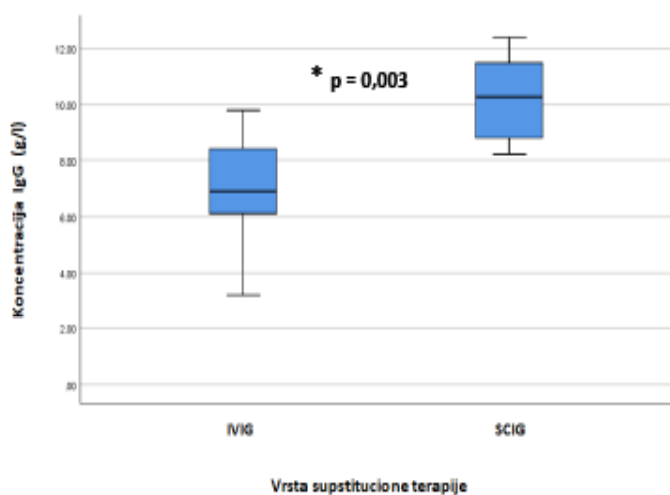
Grafikon 2. Prisustvo gastroenteroloških manifestacija u različitim starosnim grupama pacijenata sa postavljenom dijagnozom CVID



Grafikon 3. Prisustvo plućnih manifestacija u različitim starosnim grupama pacijenata sa postavljenom dijagnozom CVID



Grafikon 5. Primena premedikacije pri aplikaciji supstitucione terapije intravenskim (IVIG) i supkutanim (SCIG) imunoglobulinima



Grafikon 6. Koncentracija IgG kod pacijenata koji su lečeni intravenskim (IVIG) i supkutanim (SCIG) imunoglobulinima
* statistički značajna razlika

Diskusija

Prema podacima iz istraživanja Bosfiha (*Bousfiha*) i saradnika, procenjeno je da preko 6 miliona ljudi u svetu ima PID. Suprotno očekivanim učestalostima PID, veći broj obolelih zabeležen je u Evropi u odnosu na Afriku (15). Ovi podaci ukazuju na izražene razlike u izboru i primeni dijagnostičkih kriterijuma, ali i razlike u stepenu razvijenosti zdravstvenih sistema (16).

Primećeno je i da postoje dva pika u ispoljavanju simptoma bolesti: jedan u ranom detinjstvu, a drugi u mladosti. Rezultati našeg istraživanja u skladu su sa zaključcima evropske kohortne studije i pokazuju da se dijagnoza najčešće postavlja u drugom piku, tj. u periodu od 20. do 40. godine života (17). Smatra se da prosečno kašnjenje u postavljanju dijagnoze iznosi više od 5 godina u razvijenim zemljama. Jedan od glavnih ciljeva jeste smanjenje ovog parametra, koji je direktno povezan sa učinkom terapije, ali i morbiditetom i mortalitetom bolesti (18).

Najčešće pridružene manifestacije CVID u različitim studijama, kao i u našoj, jesu plućne. Na početku bolesti se ispoljavaju ponavljajući sinuzitisi i infekcije gornjeg i donjeg respiratornog trakta, a procenjuje se da više od 30% pacijenata tokom života kao komplikaciju razvije hroničnu opstruktivnu bolest pluća (16, 17, 19). Kako se komplikacije najadekvatnije sprečavaju redovnom primenom terapije, smatra se da je dozu supstitucione terapije neophodno prilagoditi incidenciji infekcija, kao i koncentraciji IgG u serumu (20).

Naši rezultati pokazuju da su autoimune bolesti statistički najzastupljenije kod pacijenata starosti između 20 i 30 godina, što ukazuje na mogućnost pojave autoimunosti kao prve manifestacije CVID. U skladu sa tim podacima, potekle su i ideje o uvođenju rutinskog određivanja koncentracije ukupnih imunoglobulina kod pacijenata sa ispoljenim autoimunim bolestima (21, 22).

Analizom vrednosti IgG, IgM i IgA praćen je efekat primenjene supstitucione terapije. Smatra se da se izuzetno niske vrednosti IgM i IgA kod gotovo svih pacijenata mogu objasniti karakteristikama samih formulacija imunoglobulina, u čijem se sastavu nalazi oko 97% IgG (23, 24). Postoje i formule obogaćene IgA i IgM, ali one još uvek nisu našle primenu u lečenju CVID (25, 26).

Potreba za premedikacijom je, kao i u našoj studiji, veoma česta kod pacijenata koji primaju IVIG. Smatra se da je verovatnoća nastanka alergijske reakcije posebno visoka kod pacijenata koji imaju izuzetno niske vrednosti IgA jer u tom slučaju mogu postojati IgG anti-IgA antitela (27). Shodno tome, postoje preporuke da se pre prve aplikacije IVIG kod pacijenata sa niskim ili odsutnim IgA uradi kožni PRICK test sa konkretnom formulacijom koja će se terapijski primeniti (28).

U našem istraživanju se aplikacija SCIG pokazala kao bezbednija, ali i efikasnija terapija. Nijedan pacijent nije zahtevao premedikaciju, a koncentracija IgG pri korišćenju ovog vida terapije bila je statistički značajno viša u odnosu na koncentracije zabeležene kod pacijenata koji su primili IVIG. Ovi podaci su u skladu sa poslednjim istraživanjima, koji supkutano supstituciju predstavljaju kao terapiju prvog izbora u lečenju CVID (29, 30). S druge strane, postoje i studije koje pokazuju da nema razlike u efikasnosti ova dva načina aplikacije imunoglobulina. Stoga se IVIG preporučuje kod pacijenata koji zahtevaju brži porast koncentracije IgG i praćenje komplikacije, a glavnom prednošću SCIG se smatra jednostavniji način aplikacije (31).

Glavno ograničenje naše studije predstavlja mali broj ispitanika, kao i tip studije. Iz navedenih razloga, podaci dobijeni u našem uzorku ispitanika ne moraju oslikavati klinički fenotip i laboratorijske parametre kod pacijenata sa CVID dobijene u velikim kohortnim studijama. Ipak, smatramo da je izuzetno važno misliti na ovu retku bolest, određivati koncentracije imunoglobulina kod pacijenata sa ponavljajućim infekcijama, hroničnim respiratornim i autoimunim bolestima i pratiti kliničke i laboratorijske parametre kod pacijenata sa CVID u cilju pravovremenog prepoznavanja komplikacija i otpočinjanja odgovarajućeg lečenja.

Zaključak

Hipogamaglobulinemije sa raznolikim početkom, pored učestalih infekcija, odlikuje i pojava hroničnih bolesti respiratornog i gastrointestinalnog sistema, autoimunih i malignih bolesti. Najučestalije komplikacije su hronične bolesti pluća, a autoimune bolesti su najčešće kod pacijenata starosti između 20 i 30 godina.

Primenom supkutanih imunoglobulina postiže se bolja supstitucija serumskih imunoglobulina. Određivanje koncentracije imunoglobulina kod pacijenata sa ponavljajućim infekcijama i autoimunim bolestima može doprineti blagovremenom postavljanju dijagnoze. Praćenje kliničkih i laboratorijskih parametara kod pacijenata sa CVID

ima za cilj pravovremeno prepoznavanje komplikacija i otpočinjanje odgovarajućeg lečenja.

Literatura

1. Hwangpo T, Wang Z, Ghably J, Bhatt SP, Cui X, Schroeder HW. Use of FEF25-75% to Guide IgG Dosing to Protect Pulmonary Function in COVID. *J Clin Immunol.* 2020; 40(2):310-20.
2. Gereige JD, Maglione PJ. Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019; 10:2753.
3. Christiansen M, Offersen R, Jensen JMB, Petersen MS, Larsen CS, Mogensen TH. Identification of Novel Genetic Variants in COVID Patients With Autoimmunity, Autoinflammation, or Malignancy. *Front Immunol.* 2020; 10:3022.
4. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(1):38-59.
5. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18(4):17.
6. Mannon PJ, Fuss IJ, Dill S, Friend J, Groden C, Hornung R, et al. Excess IL-12 but not IL-23 accompanies the inflammatory bowel disease associated with common variable immunodeficiency. *Gastroenterology.* 2006; 131(3):748-56.
7. Yu JE, Knight AK, Radigan L, Marron TU, Zhang L, Sanchez-Ramón S, et al. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(2):349-56.e3563.
8. Moise A, Nedelcu F, Toader M, Sora S, Tica A, Ferastraoaru D, et al. Primary immunodeficiencies of the B Lymphocyte. *J Med Life.* 2010; 3(1):60-3.
9. Yakoboski E, Fuleihan RL, Sullivan KE, Cunningham-Rundles C, Feuille E. Lymphoproliferative Disease in CVID: a Report of Types and Frequencies from a US Patient Registry. *J Clin Immunol.* 2020; 40(3):524-30.
10. Shulzhenko N, Dong X, Vyshenska D, Greer RL, Gurung M, Vasquez-Perez S, et al. CVID Enteropathy is Characterized by Exceeding Low Mucosal IgA Levels and Interferon-Driven Inflammation Possibly Related to the Presence of a Pathobiont. *Clin Immunol.* 2018; 197:139-53.
11. Tinazzi E, Osti N, Beri R, Argentino G, Veneri D, Dima F, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia in common variable immunodeficiency. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(9):102616.
12. Lenti MV, Savioli J, Achilli G, Di Sabatino A. Autoimmune diseases associated with common variable immune deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 26:60-2.
13. Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, USIDNET Consortium, Bingham CO. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 48(2):318-26.
14. Smith T, Cunningham-Rundles C. Lymphoid malignancy in common variable immunodeficiency in a single-center cohort. *Eur J Haematol.* 2021; 107(5):503-16.
15. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013; 33(1):1-7.
16. Selenius JS, Martelius T, Pikkarainen S, Siitonen S, Mattila E, Pietikäinen R, et al. Unexpectedly High Prevalence of Common Variable Immunodeficiency in Finland. *Front Immunol.* 2017; 8:1190.
17. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(1):116-26.
18. Cinetto F, Scarpa R, Rattazzi M, Agostini C. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev.* 2018; 27(149):180019.
19. garwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123(5):454-60.
20. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):201.
21. Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012; 3:210.
22. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31(6):851-62.
23. Ballow M, Pinciario PJ, Craig T, Kleiner G, Moy J, Ochs HD, et al. Flebogamma® 5 % DIF Intravenous Immunoglobulin for Replacement Therapy in Children with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2016; 36(6):583-9.
24. Jorquera JI. Flebogamma® 5% DIF development: rationale for a new option in intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol.* 2009; 157 Suppl 1:17-21.
25. Kakoullis L, Pantzaris N-D, Platanaki C, Lagadinou M, Papachristodoulou E, Velissaris D. The use of IgM-enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis. *J Crit Care.* 2018; 47:30-5.
26. Nierhaus A, Berlot G, Kindgen-Milles D, Müller E, Girardis M. Best-practice IgM- and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1):132.
27. Rachid R, Castells M, Cunningham-Rundles C, Bonilla FA. Association of anti-IgA antibodies with adverse reactions to gamma globulin infusion. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(1):228-230.e1.
28. Gharib A, Caperton C, Gupta S. Anaphylaxis to IGIV in immunoglobulin-naïve common variable immunodeficiency patient in the absence of IgG anti-IgA antibodies: successful administration of low IgA-containing immunoglobulin. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:23.
29. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J.* 2019; 12(10):100068.
30. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12(5):595-602.
31. Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy.* 2014; 6(10):1113-26.