

# 普通变异性免疫缺陷症临床诊疗思维

谢卓君<sup>1</sup>, 肖小敏<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

<sup>2</sup>暨南大学附属第一医院产科, 广东 广州

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月20日

## 摘要

普通变异性免疫缺陷症(CVID)是一种以低免疫球蛋白血症、反复细菌感染为主要特征的异质性免疫缺陷综合征, 临床罕见, 易于漏诊、误诊。大量研究表明, 不同的免疫和遗传缺陷参与了CVID的发病机制。然而, 在大多数情况下, 这种疾病的遗传背景仍未查明。本文对普通变异性免疫缺陷症的临床表现、发病机制、诊断和治疗进行归纳、总结, 为该病的早期诊断、早期治疗提供依据, 以减低误诊、漏诊率。

## 关键词

普通变异性免疫缺陷症, 临床表现, 治疗

# Clinical Diagnosis and Treatment Thinking of Common Variable Immunodeficiency

Zhuojun Xie<sup>1</sup>, Xiaomin Xiao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>Obstetrical Department, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: May 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is a rarely encountered heterogeneous immunodeficiency syndrome characterized mainly by low immunoglobulinemia and repeated bacterial infections, easily to be missed and misdiagnosed. Numerous studies demonstrated that different immunological and genetic defects are involved in the pathogenesis of CVID. However, in most cases, the genetic background of the disease remains unidentified. This review aims to discuss different aspects of CVID including clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis and management of the

\*通讯作者。

文章引用: 谢卓君, 肖小敏. 普通变异性免疫缺陷症临床诊疗思维[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9648-9654.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361350

disease and provide basis for early diagnosis and treatment of the disease, so as to reduce the rate of misdiagnosis and missed diagnosis.

## Keywords

Common Variable Immunodeficiency, Clinical Manifestations, Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

普通变异性免疫缺陷症(common variable immunodeficiency, CVID)是一种以不同程度的低免疫球蛋白血症、反复细菌感染和 B 淋巴细胞向记忆 B 细胞和浆细胞转化功能缺陷为特征的异质性免疫缺陷综合征,由 Sanford [1]等于 1954 年首次提出。据估计, CVID 国外发病率为 1:50,000~1:25,000, 性别之间无明显差异,在我国目前还没有大样本的数据证明其发病率,根据所报道的文献来看,国内的发病情况相对罕见。CVID 的罕见性和临床异质性导致了其诊断和治疗方面的困难。除了复发性和严重感染外, CVID 患者还容易出现自身免疫性和炎症性并发症[2], 患肿瘤的风险增加[3]。并且由于缺乏特异性抗体反应, CVID 患者的实验室检查(如抗核抗体、直接 Coomb 试验和抗血小板抗体)可能呈阴性[4], 在诊断时易忽略导致漏诊、误诊或延迟诊断。本文对 CVID 的临床表现、发病机制、诊断、治疗进行综述,以提高对这一异质性疾病的认识,促进早期诊断和适当管理。

## 2. CVID 临床表现

普通变异性免疫缺陷症为罕见病,国内对此研究甚少,中文期刊检索到的文献几乎均为个案报道[5] [6] [7] [8],并且各个案例患者的首发症状各有不同,文献数量较少,临床表现各异。其中龚胜兰等[9] 2020 年发表在《南方医科大学学报》上的文献曾回顾性的分析了四川大学华西医院的一共 13 例普通变异性免疫缺陷症的患者,其主要的临床表现为感染,其中 10 例患者表现为反复的呼吸道感染。新近一篇关于 CVID 的报道[10],一例新型 STAT3 基因突变所致的 10 月龄 CVID 患儿,却并未表现出反复的呼吸系统感染,而是以慢性腹泻为主要的临床表现。Gathman [11]等曾回顾性地分析了欧洲免疫缺陷协会数据库收集的 28 个医疗中心 2212 例 CVID 患者的资料发现,CVID 的临床表现主要包括:肺炎、自身免疫性疾病、脾大、支气管扩张、肉芽肿性炎、肠病、实体肿瘤、脑炎或脑膜炎、淋巴瘤。同时, Janssen [12]等对 51 项研究共 8521 例患者进行系统性地荟萃分析,确定了 270 项 CVID 诊断前后的临床表现,由此观之, CVID 的临床表现变异性高,笔者查阅相关文献总结 CVID 的临床表现(见表 1):

**Table 1.** Clinical manifestations of CVID

**表 1.** CVID 的临床表现

分类

1. 反复细菌感染	呼吸道感染(上呼吸道感染、下呼吸道感染、鼻窦炎、肺炎、支气管炎、咽炎、中耳炎) 胃肠道感染(主要表现为急性或慢性腹泻) 泌尿系统感染(尿路感染) 其他系统感染(乳突炎、脑膜炎、骨髓炎、败血症等)
-----------	--

## Continued

2. 自身免疫性疾病	特发性血小板减少性紫癜 自身免疫性溶血性贫血 自身免疫性中性粒细胞减少症 系统性红斑狼疮、系统性硬化症等
3. 胃肠道疾病	炎症性肠病(克罗恩病、溃疡性结肠炎) 不明原因的急性或慢性腹泻 消化道出血 结节性淋巴组织增生
4. 恶性肿瘤	淋巴瘤(主要为非霍奇金 B 细胞淋巴瘤) 胃癌等
5. 过敏性疾病	哮喘、过敏性鼻炎、过敏性湿疹、过敏性结膜炎、特应性皮炎、荨麻疹、食物过敏和药物过敏等
6. 其他	肝脏异常(原发性胆管炎、肉芽肿性肝病、结节性再生性增生等) 支气管扩张 肉芽肿性/淋巴细胞性间质性肺疾病 淋巴肿大/脾肿大

CVID 是一种异质性疾病, 以反复细菌感染、自身免疫性疾病、非恶性淋巴细胞增生为主[13] [14], 呼吸道感染是最常见的临床表现, Zainaldain [15]等人所报告的系统性荟萃分析是卫生系统第一次对 CVID 的感染进行系统评价, 研究结果表明了呼吸道感染是最常见的感染性并发症, 肺炎的患病率为 67.7%, 其次为上呼吸道感染, 发病率为 59%; 根 Jolles [16]的研究, 90%的 CVID 患者会出现反复的细菌性呼吸道感染, 最常见的诊断是肺炎(超过 70%的患者); 同时, 在伊朗患者中, 最常诊断的也为肺炎 (31.9%) [17]。肺炎链球菌、嗜血杆菌、卡他莫拉菌、脑膜炎奈瑟菌和葡萄球菌是引起 CVID 的细菌感染的主要病原体群[18]。胃肠道感染表现为慢性或急性腹泻[19], 蓝氏贾第鞭毛虫、空肠弯曲杆菌和沙门氏菌是最常见的病原体。约 10%的严重病例可能引起营养吸收不良和体重减轻[20], 但 CVID 患者的幽门螺杆菌(Hp)感染率与普通人相当。然而, 感染 Hp 的 CVID 患者更容易发生胃炎、胃异型增生和胃癌[21]。非感染性胃肠道疾病发生在 10%至 12%的 CVID 患者中, 例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、乳糜泻、结节性淋巴组织增生[22]。有研究表明, 高达 30%的 CVID 患者会经历自身免疫过程。CVID 中的自身免疫最常表现为自身免疫性血细胞减少症, 见于 4%~20%的患者, 如免疫性血小板减少性紫癜(ITP)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)和自身免疫性中性粒细胞减少症(AIN), CVID 患者自身免疫过程的另一个特征是在肺部[23]、胃肠道[22]、肝脏[24]或其他器官中存在肉芽肿浸润[4] [25]。但 I 型糖尿病、甲状腺功能减退等常见的自身免疫性疾病的发生率在 CVID 患者中并没有增多。CVID 患者发生各种恶性肿瘤的发病率为 1.5%~20.7%, 发生实体或血液恶性肿瘤的风险增加 10 倍, 淋巴瘤患者通常在童年时期发病, 而胃癌则出现在成年后期, 尤其是生命的第四十年。CVID 患者中最常见的恶性肿瘤类型是非霍奇金淋巴瘤, 其次是胃、乳腺、膀胱和子宫颈的上皮肿瘤[26] [27]。CVID 肝脏受累的患病率从 5%到 79%不等, 结节性再生性增生(NRH)是 CVID 中最常见的肝脏受累形式, NRH 患者可表现出门静脉高压、脾肿大、腹水、静脉曲张和肝合成功能障碍。值得注意的是, NRH 可能与肉芽肿的形成有关, 强调肝脏 NRH 可能是免疫驱动所引起[28]。CVID 合并自身免疫性肝炎[28]、肝肉芽肿病、原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎在临床中也可见[29]。

由于 CVID 临床表现各异, 涉及到呼吸系统、消化系统、血液系统、自身免疫系统, 从而容易导致漏诊、误诊。因此, 对于反复出现呼吸系统、消化系统感染症状, 并合并低免疫球蛋白血症, 出现非特异性临床表现、累积多系统的患者要考虑到 CVID 的可能。

### 3. CVID 发病机制

目前关于 CVID 的发病机制仍不明确, 主要有以下几点: 1) B 细胞缺乏或 B 细胞功能障碍导致抗体产生减少[30] [31]; 2) T 细胞功能缺陷导致 T 细胞对 B 细胞辅助不足[32]; 3) 遗传变异[33]; 4) 自身免疫失调[34] (包括体液免疫、细胞免疫); 5) 表观遗传调控异常[35], (例如致病性核因子 kappa b 亚基 1 (NF- $\kappa$ B1)是美国和欧洲 CVID 同源群中最常见的缺陷[36] [37], 也包括组蛋白和染色质修饰、DNA 甲基化与去甲基化[38]等); 6) 单基因的缺陷[39] (例如 STAT3 基因、IKAROS、诱导型 T 细胞共刺激因子(ICOS)、IKAROS 转录因子等)。

### 4. CVID 诊断

CVID 具有广泛的表型, 一般来说, 低丙种球蛋白血症和反复感染是诊断 CVID 的标志[40], CVID 的诊断标准由欧洲免疫缺陷学会(ESID)于 1999 年提出[41], 并在随后几年里根据实验室检查发现和临床症状重新定义, 目前 CVID 诊断的多采用最新 ESID 标准[42]为(见表 2):

**Table 2.** ESID criteria (2014)

**表 2.** ESID 标准(2014 年)

数量	质量
A 组(需满足以下全部内容)	① 低丙种球蛋白血症 IgG < 5 g/L; ② 没有发现其他原因引起的免疫缺陷; ③ 年龄 > 4 岁
B 组: 存在免疫系统缺陷 (符合以下 1 项或多项)	① 经常性、严重的和不寻常的感染; ② 对抗生素反应不佳; ③ 尽管使用了抗生素仍发生严重感染; ④ 尽管已经接种疫苗仍出现感染, 例如人乳头瘤病毒病; ⑤ 支气管扩张和(或)慢性鼻窦炎; ⑥ 炎症性疾病或自身免疫性疾病
C 组: 支持性的实验室证据 (符合以下 3 项或多项)	① 伴随 IgA (<0.8 g/L)和(或) IgM (<0.4 g/L)减少或缺乏; ② 通过流式细胞计数查的 B 细胞存在但记忆 B 细胞子集减少和(或) CD21 子集增加; ③ IgG3 < 0.2 g/L; ④ 与年龄匹配的对照组相比, 疫苗不良反应难以控制; ⑤ 与年龄匹配的对照组相比, 疫苗效果相对短暂; ⑥ 血球凝集素缺乏(非 AB 血型); ⑦ 有显著的自身免疫缺陷的血清学证据, 例如 Coombs 试验; ⑧ 易感基因例如 TAC1、BAFFR、MSH5 的序列变异
D 组: CVID 相对特异性的组织学标志	① 淋巴间质性肺疾病; ② 肉芽肿性疾病; ③ 肝脏结节性再生性增生; ④ 胃肠道结节性淋巴样增生; ⑤ 消化道活检未见浆细胞

上述四项内容中, 满足 ABC 或 ABD 可拟诊为 CVID, 应静脉输注免疫球蛋白/皮下注射免疫球蛋白进行替代治疗, 若仅符合 A 标准、AB 或 AC 或 AD 但不符合 B 标准的患者则被称为疑似 CVID, 其中一些患者可能需要静脉输注免疫球蛋白/皮下注射免疫球蛋白治疗。除了 ESID 诊断标准, 2013 年, Ameratunga 等人提出了一套 CVID 的替代诊断标准[43]。2016 年, Bonilla 等人发表了关于 CVID 的国际共识文件[44]。3 项诊断标准均要求血清 IgG 水平较低, 但低 IgG 的定义各不相同, 这反映了认可 IgG 生成受损是 CVID 的基本特征的一致性, 但对所需损伤程度存在分歧。除此之外, 对于年龄、IgM 缺乏、IgA 缺乏、额外的实验室检查、组织学表现、基因检测的要求不同[45]。标准之间的这些差异突出了目前在 CVID 诊断共识方面存在的挑战。

### 5. CVID 治疗

CVID 的标准治疗是免疫球蛋白替代疗法, 通过静脉滴注或皮下注射的途径[46], 指南建议免疫球蛋白

白替代疗法的起始剂量为 0.4~0.6 g/kg 体重, 每个月输注 1 次[47], 免疫球蛋白的使用可以大大减少患者细菌感染的数量, 降低自身免疫性细胞减少的频率, 从而显著改变 CVID 的临床病程, 延长 CVID 患者的寿命[48]。但是, 免疫球蛋白并不能预防或改善大多数炎症和自身免疫性疾病[49]。在针对某些患者合并呼吸系统、消化系统感染等相关症状时, 单纯的免疫球蛋白并不能发挥良好的作用, 仍需要在急性期使用抗生素, 或在慢性期进行预防[49], 抗生素种类的选择应根据患者的临床药敏试验来确定, 选择相对敏感的药物可以尽早控制感染, 使病情得到更大程度的好转; 在针对其他并发症例如肉芽肿性疾病、淋巴瘤或癌症的发展时, 还需要考虑额外使用皮质类固醇激素或免疫调节剂[13]。

临床工作中, 遇到反复发生以咳嗽、腹泻为主的症状, 且抗感染治疗效果较差时, 需要高度怀疑并非单纯的呼吸系统相关疾病, 应该警惕 CVID 的可能性, 并注意和其他疾病相鉴别, 避免漏诊或仅诊断为低免疫球蛋白血症而停止进一步的病因探讨, 以致患者不能得到及时、正确的诊断及治疗。CVID 缺乏特异性的症状, 具有异质性的临床表现和免疫学特征, 临床医生对此病认识度不够, 难以早期发现, 易漏诊、误诊, 从而延误病情, 导致治疗效果不佳, 花费较多, 医疗资源的浪费, 所以我们应该加强对 CVID 的认识。

综上, CVID 患者常表现为反复的感染, 也可并发自身免疫性疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、肉芽肿性疾病及恶性肿瘤等, 由于临床医生认识不足, 常因漏诊、误诊导致延误诊断。因此, 强化对本病的认识有助于早期诊断和治疗, 改善预后, 节约医疗资源。

## 参考文献

- [1] Sanford, J.P., Favour, C.B. and Tribeman, M.S. (1954) Absence of Serum Gamma Globulins in an Adult. *The New England Journal of Medicine*, **250**, 1027-1029. <https://doi.org/10.1056/NEJM195406172502403>
- [2] Ameratunga, R., Longhurst, H., Steele, R., et al. (2021) Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) in the New Zealand CVID Cohort Study. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **61**, 236-244. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08860-7>
- [3] Mayor, P.C., Eng, K.H., Singel, K.L., et al. (2018) Cancer in Primary Immunodeficiency Diseases: Cancer Incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1028-1035. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.024>
- [4] Chawla, S., Barman, P., Tyagi, R., et al. (2022) Autoimmune Cytopenias in Common Variable Immunodeficiency Are a Diagnostic and Therapeutic Conundrum: An Update. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 869466. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.869466>
- [5] 曲翠云, 刘葳, 付荣凤, 等. 脾切除治疗普通变异型免疫缺陷病合并血细胞减少一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(10): 846-850.
- [6] 陈雨莎, 袁梦鑫, 梁斌苗, 等. 普通变异性免疫缺陷病并细胞免疫功能缺陷致支气管扩张、肝硬化一例并文献复习[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019(2): 169-173.
- [7] 熊文中. 普通变异型免疫缺陷病 1 例及文献复习[J]. 中国民康医学, 2019, 31(7): 43-45.
- [8] 章秀, 蔡后荣, 赵婷婷, 等. 成人普通变异型免疫缺陷病 2 例并文献复习[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 960-963.
- [9] 龚胜兰, 蒲银, 谢伶俐, 等. 成人普通变异型免疫缺陷病 13 例并文献复习[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(8): 1213-1219.
- [10] 徐梅先, 刘刚, 曹利静, 等. 新型 STAT3 基因突变致普通变异性免疫缺陷综合征一例报道及文献复习[J]. 中国全科医学, 2020, 23(20): 2599-2603.
- [11] Gathmann, B., Mahlaoui, N., Gérard, L., et al. (2014) Clinical Picture and Treatment of 2212 Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **134**, 116-126. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>
- [12] Janssen, L.M.A., van der Flier, M. and de Vries, E. (2021) Lessons Learned from the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **12**, 620-709. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620709>
- [13] Cunningham-Rundles, C. (2019) Common Variable Immune Deficiency: Case Studies. *Blood*, **134**, 1787-1795.

- <https://doi.org/10.1182/blood.2019002062>
- [14] Azizi, G., Abolhassani, H., Asgardoost, M.H., *et al.* (2017) Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Expert Review of Clinical Immunology*, **13**, 101-115. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1224664>
- [15] Zainaldain, H., Rizvi, F.S., Rafiemanesh, H., *et al.* (2020) Infectious Complications Reporting in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oman Medical Journal*, **35**, e157. <https://doi.org/10.5001/omj.2020.64>
- [16] Jolles, S. (2013) The Variable in Common Variable Immunodeficiency: A Disease of Complex Phenotypes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **1**, 545-556. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.015>
- [17] Mohammadinejad, P., Aghamohammadi, A., Abolhassani, H., *et al.* (2012) Pediatric Patients with Common Variable Immunodeficiency: Long-Term Follow-Up. *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, **22**, 208-214.
- [18] Yazdani, R., Abolhassani, H., Asgardoost, M.H., *et al.* (2017) Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients with Primary Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, **27**, 213-224. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0166>
- [19] Oksenhendler, E., Gérard, L., Fieschi, C., *et al.* (2008) Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 1547-1554. <https://doi.org/10.1086/587669>
- [20] Pecoraro, A., Nappi, L., Crescenzi, L., *et al.* (2018) Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: A Case Series and Review of the Literature. *Journal of Clinical Immunology*, **38**, 67-76. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0461-z>
- [21] Andersen, I.M. and Jørgensen, S.F. (2022) Gut Inflammation in CVID: Causes and Consequences. *Expert Review of Clinical Immunology*, **18**, 31-45. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.2008241>
- [22] Uzzan, M., Ko, H.M., Mehandru, S., *et al.* (2016) Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Current Gastroenterology Reports*, **18**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0491-3>
- [23] Matson, E.M., Abyazi, M.L., Bell, K.A., *et al.* (2020) B Cell Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 622114. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622114>
- [24] Pollock, G., Sharma, A. and Gy, M. (2020) Autoimmune Hepatitis in a Patient with Common Variable Immunodeficiency. *ACG Case Reports Journal*, **7**, e00467. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000467>
- [25] Agarwal, S. and Cunningham-Rundles, C. (2019) Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **123**, 454-460. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.014>
- [26] Tak Manesh, A., Azizi, G., Heydari, A., *et al.* (2017) Epidemiology and Pathophysiology of Malignancy in Common Variable Immunodeficiency? *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, **45**, 602-615. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.01.006>
- [27] Kiaee, F., Azizi, G., Rafiemanesh, H., *et al.* (2019) Malignancy in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Review of Clinical Immunology*, **15**, 1105-1113. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1658523>
- [28] Pecoraro, A., Crescenzi, L., Varricchi, G., *et al.* (2020) Heterogeneity of Liver Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 338. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00338>
- [29] Martin-Blondel, G., Camara, B., Selves, J., *et al.* (2010) Etiology and Outcome of Liver Granulomatosis: A Retrospective Study of 21 Cases. *La Revue de Médecine Interne*, **31**, 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.10.430>
- [30] Pescador Ruschel, M.A. and Vaqar, S. (2023) Common Variable Immunodeficiency. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [31] Roskin, K.M., Simchoni, N., Liu, Y., *et al.* (2015) IgH Sequences in Common Variable Immune Deficiency Reveal Altered B Cell Development and Selection. *Science Translational Medicine*, **7**, 302ra135. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab1216>
- [32] Salzer, U. and Grimbacher, B. (2021) TACI Deficiency—A Complex System out of Balance. *Current Opinion in Immunology*, **71**, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.004>
- [33] Bisgin, A., Sonmezler, O., Boga, I., *et al.* (2021) The Impact of Rare and Low-Frequency Genetic Variants in Common Variable Immunodeficiency (CVID). *Scientific Reports*, **11**, Article No. 8308. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87898-1>
- [34] Fernando, S.L., Jang, H.S. and Li, J. (2021) The Immune Dysregulation of Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Immunology Letters*, **230**, 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.12.002>

- [35] Rae, W. (2017) Indications to Epigenetic Dysfunction in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)*, **65**, 101-110. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0414-x>
- [36] Tuijnburg, P., Lango Allen, H., Burns, S.O., *et al.* (2018) Loss-of-Function Nuclear Factor  $\kappa$ B Subunit 1 (NFKB1) Variants Are the Most Common Monogenic Cause of Common Variable Immunodeficiency in Europeans. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 1285-1296. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.039>
- [37] Maffucci, P., Filion, C.A., Boisson, B., *et al.* (2016) Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article No. 220. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00220>
- [38] Yazdani, R., Habibi, S., Sharifi, L., *et al.* (2020) Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, **30**, 14-34. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0388>
- [39] Ho, H.E. and Cunningham-Rundles, C. (2020) Non-Infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 149. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00149>
- [40] Ameratunga, R., Brewerton, M., Slade, C., *et al.* (2014) Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article No. 415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00415>
- [41] Conley, M.E., Notarangelo, L.D. and Etzioni, A. (1999) Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clinical Immunology*, **93**, 190-197. <https://doi.org/10.1006/clim.1999.4799>
- [42] Ameratunga, R., Woon, S.T., Gillis, D., *et al.* (2014) New Diagnostic Criteria for CVID. *Expert Review of Clinical Immunology*, **10**, 183-186. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.875274>
- [43] Ameratunga, R., Woon, S.T., Gillis, D., *et al.* (2013) New Diagnostic Criteria for Common Variable Immune Deficiency (CVID), Which May Assist with Decisions to Treat with Intravenous or Subcutaneous Immunoglobulin. *Clinical & Experimental Immunology*, **174**, 203-211. <https://doi.org/10.1111/cei.12178>
- [44] Bonilla, F.A., Barlan, I., Chapel, H., *et al.* (2016) International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **4**, 38-59. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
- [45] Wang, L.A. and Abbott, J.K. (2022) Common Variable Immunodeficiency: Challenges for Diagnosis. *Journal of Immunological Methods*, **509**, Article ID: 113342. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2022.113342>
- [46] Orange, J.S., Hossny, E.M., Weiler, C.R., *et al.* (2006) Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **117**, S525-S553. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.015>
- [47] Jolles, S., Chapel, H. and Litzman, J. (2017) When to Initiate Immunoglobulin Replacement Therapy (IGRT) in Antibody Deficiency: A Practical Approach. *Clinical & Experimental Immunology*, **188**, 333-341. <https://doi.org/10.1111/cei.12915>
- [48] Lucas, M., Lee, M., Lortan, J., *et al.* (2010) Infection Outcomes in Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders: Relationship to Immunoglobulin Therapy over 22 Years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **125**, 1354-1360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.040>
- [49] Resnick, E.S., Moshier, E.L., Godbold, J.H., *et al.* (2012) Morbidity and Mortality in Common Variable Immune Deficiency over 4 Decades. *Blood*, **119**, 1650-1657. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>