

ОБЩ ВАРИАБИЛЕН ИМУНЕН ДЕФИЦИТ – КЛИНИЧНИ И ПАТОГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ

Н. Гешева, С. Михайлова, С. Лесичкова, А. Михайлова и Е. Наумова

Клиника по клинична имунология, УМБАЛ "Александровска", Медицински университет – София

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY: CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS

N. Gesheva, S. Mihailova, S. Lesichkova, A. Mihaylova and E. Naumova

Clinic of Clinical Immunology, UMHAT "Aleksandrovskia", Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p> <p>Благодарност:</p>	<p>Общият вариабилан имунодефицит (common variable immunodeficiency – CVID) е хетерогенен имунодефицитен синдром, характеризиращ се с хипогамаглобулинемия, рецидивиращи бактериални и по-рядко вирусни инфекции, по-често развитие на автоимунни и малигнени заболявания. Отнася се към групата на редките болести с честота около 1:30 000 в Европа. До момента точните патогенетични механизми, водещи до развитието му, не са установени. Предполага се основно нарушение в диференциацията и функцията на В-лимфоцитите. Ролята на Т-клетъчните субпопулации в механизмите на развитие на заболяването е по-слабо проучена. През последните години се търси отговор на въпроса дали нарушеният антителен синтез е вследствие само на нарушение в диференциацията и/или функцията на В-лимфоцитите, или съществува и дефект в Т-клетъчната активация и регулация, водещ до неефективно взаимодействие между Т- и В-клетките.</p> <p>общ вариабилан имунодефицит, В-лимфоцити, Т-лимфоцити, хипогамаглобулинемия</p> <p><i>Д-р Невена Гешева, Клиника по клинична имунология, УМБАЛ "Александровска", ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 450, e-mail: n_gesheva@hotmail.com</i></p> <p>Публикацията е направена с подкрепата на Проект № 84, Договор № 55/2013 г. към МУ – София</p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p> <p>Acknowledgements:</p>	<p>Common variable immunodeficiency (CVID) is a heterogeneous immunodeficiency syndrome characterized by hypogammaglobulinemia, recurrent bacterial and less frequently viral infections as well as an increased susceptibility to develop autoimmune and malignant diseases. CVID is a part of group of rare diseases with estimated incidence in individuals from Europe around 1:30 000. Precise pathogenetic mechanisms leading to development of CVID have not yet been found. The supposed basic pathophysiologic process in CVID is a simple failure in the differentiation and function of B lymphocytes. The role of T cell subpopulations in the development of the disease is poorly understood. In recent years an answer has been searched whether defective antibody formation is a consequence of failure in both differentiation and function of B lymphocytes or there is a defect in T cell activation and regulation resulting in an ineffective interaction between T and B cells.</p> <p>Common variable immunodeficiency, B-lymphocytes, T-lymphocytes, hypogammaglobulinemia</p> <p><i>Nevena Gesheva, M. D., Clinic of Clinical Immunology, University Hospital Aleksandrovskia, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 450, e-mail: n_gesheva@hotmail.com</i></p> <p>This work was granted by Medical University Sofia, Grant#55/2013 project № 84</p>

Имунната система при човека представлява съвкупност от органи, тъкани, клетки и клетъчни продукти, чиито основни функции са да неутрализират потенциално патогенни организми, субстанции или туморни клетки. Нарушения в развитието и/или функцията на структурите на имунната система водят до първичен имунен дефицит (ПИД). ПИД включва над 130 различни заболявания. Те се отнасят към групата на редките заболявания със средна честота на унаследяване 1:10 000 с изключение на селективния IgA дефицит (1:500). Значително по-висока честота се наблюдава при близкородствени бракове и в генетично изолирани популации.

Класификацията [29] на ПИД е в зависимост от компонентите на имунната система, които са първично засегнати:

- Комбинирани В- и Т-клетъчни имунни дефицити
 - Дефицити с доминиращо засягане на продукцията на антитела
 - Дефекти в лимфоцитната апоптоза
 - Други добре дефинирани имунодефицитни синдроми
 - Дефекти във фагоцитната функция
 - Дефекти на вродената имунна система: на рецепторите и сигналните компоненти
 - Асоциирани с ДНК счупванията и модифицирани епигенетични синдроми
 - Дефекти в протеините на класическия път на активиране на комплемента
 - Дефекти в протеините на алтернативния път на активиране на комплемента
 - Дефекти в комплемент-регулаторните протеини
 - Синдроми на периодичната треска.

Независимо от вида на подлежащия генен дефект и засягане на съответен компонент на имунната система, за всички ПИД е характерна предразположеност към развитие на инфекции, като видът на инфекциозните причинители зависи от това, кои структури на имунната система са засегнати [1]. При част от ПИД освен предразположеност към инфекции се наблюдава и по-често развитие на автоимунни прояви и злокачествени заболявания. Понастоящем диагностицирането на пациенти с ПИД в световен мащаб, включително и в България [1], се приема за предизвикателство. Спазват се диагностичните критерии на Панамериканската група за имунодефицити (PAGID) и Европейското дружество за имунодефицити (ESID). Диагнозата е дефинитивна, когато се установи мутация в гена или абнормен протеин, за които се знае, че са свързани с проявата на даден ПИД. Диагнозата е вероятна, когато има всички клинични и лабо-

раторни характеристики на даден ПИД, но няма документирана абнормност на гена или протеина. Диагнозата е възможна при наличие на някои, но не на всички клинични и лабораторни характеристики на даден ПИД [7, 13].

Според статистическите данни на ESID за 2014 г. на първо място сред ПИД са дефицитите с преобладаващо засягане на продукцията на антитела. На тях се падат 56,66% от всички ПИД. Общият вариабилен имунен дефицит (CVID) е вторият по честота имунен дефицит от тази група след IgA дефицита [9, 14, 15, 22]. Засяга в еднаква степен мъже и жени с честота около 1:30 000 в европейската популация. Включва група от хетерогенни състояния, обединени от нарушена продукция на имуноглобулини и протективни антитела (дефектен антитялов отговор след ваксинации с протеинови и полизахаридни ваксини), което най-често, но не винаги се манифестира с рекурентни бактериални инфекции.

Клиничните критерии за поставяне на диагноза CVID, ревизирани от ESID [37] през 2014 г., включват значително понижено ниво на IgG и значително понижено ниво на IgA, със или без понижено серумно ниво на IgM (измерено най-малко двукратно; < 2 SD от нормалното ниво за съответната възраст) и наличие на поне едно от следните състояния:

Клинични:

- Повишена възприемчивост към инфекции
- Автоимунни прояви
- Грануломатозни заболявания
- Необяснима поликлонална лимфопролиферация

• Засегнат член на семейството с антителен дефицит.

Параклинични:

- Лош антителен отговор към ваксини (и/или отсъствие на изохемаглутинации)
- Понижени switched паметови В-клетки (< 70% от референтната стойност за съответната възраст)
- Изключване на всички вторични причини за хипогамаглобулинемия, липса на данни за тежък Т-клетъчен дефицит и поставяне на диагнозата след четиригодишна възраст.

Въпреки наличието на дефинирани критерии, поставянето на диагноза CVID често се забавя с години след първата изява на симптоматиката на заболяването, за Европа – средно около 4 год. [19]. По наши данни за България забавянето е около 15 години [2].

Най-често срещаният белег при пациентите с CVID са синопулмоналните инфекции, като почти всички пациенти имат рекурентни синуи-

ти, отити и бронхити [9]. Често е и засягането на долните дихателни пътища с развитието на пневмонии. Най-честите изолирани причинители са екстрацелуларни бактерии – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharalis* [20, 24]. Възможно е да се наблюдават и атипични причинители като *Pneumocystis jiroveci* или *Mycobacteria*. Други регистрирани инфекции при пациенти с CVID са: инфекции на отделителната система с най-чест причинител *Ureaplasma urealyticum*, ставни инфекции обикновено с причинител *Mycoplasma species*, ентеровирусни менингоенцефалити и дерматомиозити. Установена е връзка между възприемчивостта към *Mycoplasma* и ниска продукция на MBL. При около 20% от пациентите с CVID се установяват гастроинтестинални усложнения, изразяващи се в инфекциозна диария с причинители *Salmonella*, *Campylobacter*, *Giardia* и по-рядко с *Cytomegalovirus* и *Cryptosporidium*.

Автоимунните прояви са с различна честота сред различните популации, което предполага различен генетичен терен. Има някои доказателства, че по-често се проявяват при пациенти с ранна изява на болестта. Най-честата автоимунна проява е цитопенията – при около 5-8% от пациентите с CVID, и тя е представена предимно от идиопатична тромбоцитопенична пурпура, автоимунна хемолитична анемия и значително по-рядко от автоимунна неутропения [16]. Орган-специфичните автоимунни заболявания, като пернициозна анемия, щитовидна патология и витилиго, също се наблюдават по-често при болните с CVID спрямо общата популация.

Характерен възпалителен фенотип при CVID пациентите е наличието на мултисистемна гранулома, като етиологията на тези лезии все още остава неизяснена. Предполага се, че инфекциозен причинител може да доведе до възпалителен отговор, който да персистира поради нарушена имунологична регулация и след елиминирания му. Поради асоциацията на грануломите с автоимунни прояви, възможно е тя също да бъде автоимунен феномен. В някои проучвания е установено повишено ниво на серумния TNF и асоциация между грануломите и TNF 488A алела [3]. В други проучвания се съобщава за асоциация с определен IL10 промоторен хаплотип [26]. Освен това пациентите с CVID са с висок риск от развитие на грануломатозни инфилтрации и лимфоиден интерстициален пневмонит, означавани като GLILD (грануломатозна/лимфоцитна интерстициална белодробна болест), отново с неясна етиология [27].

Причината за гастроинтестинални прояви (необяснима ентеропатия) също остава неизяс-

нена. Около половината от болните притежават хистологична картина, наподобяваща тази при цьолиакия [18]. При част от тях се установяват грануломи. При около 20% се наблюдава нодуларна лимфоидна хиперплазия, а при около 30% възпалителни чревни заболявания. Спленомегалия се установява при около 30% от болните с CVID, като при част от тях се описва и хепатомегалия с различна генеза.

При 2-8% от пациентите с CVID се диагностицират предимно В-клетъчни неходжкинови лимфоми (НХЛ) [21]. Тези лимфоми са обикновено екстранодални, с тенденция да се локализируют в мукозните области. Намерена е сигнификантна корелация между серумното ниво на IgM при изявата на заболяването (at presentation) и развитието на лимфоидна злокачествена неоплазия и поликлонална лимфоцитна инфилтрация. Също така BCL6 мутация е установявана често при CVID пациентите с лимфом [4]. Сега връзката на CVID със стомашен карцином не се потвърждава и се приема, че неговото развитие е следствие на съществуваща пернициозна анемия.

Въпреки че повечето случаи на CVID са спорадични, е установено, че в около 10-20% има фамиленост, като в около 80% от случаите става въпрос за автозомно-доминантно унаследяване. В семействата, в които има няколко случая на ИД, често CVID се диагностицира при един от родителите, а IgA дефицит се установява в поколението [32]. Около 15% от пациентите с CVID имат родственици от първа линия или с IgA дефицит, или с CVID. В опит да се идентифицират гените, отговорни за тази хетерогенна група заболявания, няколко проучвания върху HLA региона и linkage анализ са фокусирани върху 6-ата хромозома, като са идентифицирани вероятни локуси близо до клас II и клас III областите [32]. Предполага се, че DR/DQ локусите имат предразполагаща роля [25]. Още локуси, които могат да имат отношение за развитието на CVID, са локализиращи върху 4, 5, 12, 14, 16 и други хромозоми [5, 10]. Според някои проучвания дефекти в гените за TAC1, BAFF-R и MSH5 са свързани с развитието на CVID.

До момента няма определено обяснение за молекулярната основа на CVID. Счита се, че основният дефект е в късната В-клетъчна диференциация, но природата му е неясна. При част от болните има значително намаление на продукцията на високоафинитетни антитела поради нарушение в соматичните хипермутации, като такова е установено при 77% от болните с CVID с чести тежки инфекции на респираторния тракт. В допълнение нивото на мутациите в леките вериги е директно свързано с относителния

брой паметови В-клетки при CVID болните и може да се счете като прогностичен фактор за респираторните усложнения. Децата с CVID с понижени class-switched паметови В-клетки, имат значително повече компликации [6]. Освен нарушенията в диференциацията на В-клетките и нарушената продукция на имуноглобулини, при тези пациенти са описани и редица други дефекти в структурите и функцията на имунната система. В литературата се съобщава, че при около 10% от пациентите с CVID *in vitro* лимфоцитната пролиферация, особено след стимулация с PHA/ConA, е понижена. В някои от случаите се наблюдава понижена пролиферация и след стимулация с анти-CD3 и анти-CD28. При тези пациенти обикновено се установяват понижен брой циркулиращи CD4 Т-лимфоцити за сметка на понижените наивни CD4+CD45RA+ клетки, съответно понижен CD4/CD8 индекс и в повечето случаи липса на експресия на CD28 от CD8 клетките. В две проучвания е оценявана тимопоезата с различни резултати. По данни на едните изследователи се наблюдава повишена тимопоеза (оценена чрез повишено ниво на TRECs – Т-клетъчно рецепторни ексцизионни кръгове), докато другите съобщават за понижена тимопоеза като резултат от намаления брой CD31+ Т-клетъчни тимусни емигранти [11]. Други наблюдавани нарушения в Т-клетъчната хомеостаза са [35]: повишен брой на CD8 клетки при около 25-30% от болните, понижена експресия на CD40L върху Т-клетките след активация, нисък брой експресиращи атрактин и L-селектин клетки [36], нарушен CD4/CD8 TCR репертоар, липсваща популация на антиген-специфични Т-клетки след ваксинация, намалени Т-reg клетки при пациентите с CVID и автоимунни прояви, нарушена цитокинова продукция и други. Хронична експанзия на ефекторно-цитотоксични CD8+DR+ Т-лимфоцити се наблюдава при CVID пациенти с компликации като спленомегалия, лимфоидна хиперплазия, автоимунни болести и/или грануломатозна болест. CVID пациенти с активирани CD8+Т-клетки имат редуциран TCR репертоар, по-тежко изразен при пациенти с усложнения [31].

Някои автори съобщават за повишено серумно ниво на IL7 при болни с CVID, асоциирано с повишени циркулиращи CD8+ Т-клетки с понижено ниво на апоптоза и доминиране на ефекторни паметови (CCR7-) Т-клетки. Предполага се също, че относителен дефицит на TGF- β 1, произвеждан от костномозъчните стромални клетки, който регулира IL7-продукцията, може да е причина за повишеното ниво на IL7 в тази

подгрупа пациенти [23]. Описани са още повишена експресия на IL12R и IL18R при някои пациенти с CVID. Нарушенията в цитокиновата продукция насочват към Th1 поляризация на имунния отговор. Все още обаче не е изяснено дали част от описаните Т-клетъчни дефекти са резултат от хронична инфекция, или са израз на първични Т-клетъчни нарушения. При подгрупа пациенти с CVID е установен понижен брой на NK клетките. Някои проучвания са показали нарушение в развитието на дендритните клетки при болни с CVID. Повечето от описаните аномалии са свързани с невъзможността на моноцитонидните дендритни клетки да узреят напълно, което може да е една от причините за развитието на CVID при някои болни [8, 30]. Напоследък са установени и TLR9 активационни дефекти при болни с CVID [17]. Тези дефекти могат да доведат до нарушен отговор на плазмоцитонидните дендритни клетки и до загуба на В-клетъчна функция.

За по-доброто разбиране, проследяване и прогнозиране на пациентите с CVID от 80-те години на миналия век са правени опити за тяхното класифициране. Първите класификации се основават на способността на В-клетките да секретират различни класове имуноглобулини *in vitro* след подходяща стимулация. Пациентите се разделят на три групи: група А включва пациенти, чиито В-клетки след стимулация не продуцират имуноглобулини; група В – пациенти, чиито В-клетки след стимулация продуцират само IgM, но не и IgG, и група С – пациенти, чиито В-клетки след стимулацията продуцират и IgM, IgG и IgA [12]. На базата на фенотипизирането на установените в периферната кръв различни В-клетъчни субпопулации са обособени следващите две класификации – Фрайбургска [33] и Парижка [28]. Понастоящем се използва EUROclass класификацията, при която има асоциация на изследваните субпопулации от В-клетки и клиничната изява [34]. Установено е още, че ниският брой на наивните CD4+45RA+62L+ Т-клетки корелира с тежестта на клиничната изява. Въз основа на това някои групи изследователи предлагат изработване на класификация, която освен нарушенията в В-клетъчните субпопулации да включва и Т-клетъчни популации.

Ролята на Т-клетъчните субпопулации в механизмите на развитие на заболяването е по-слабо проучена, като на този етап съществува сериозно основание да се предполага, че те биха могли да имат ключова функция в нарушенията при CVID.

Библиография

1. Наумова, Е. и Д. Балтаджиева. Диагностични критерии за първични имунодефицити (ПИД). – Педиатрия, 1, 2005, Suppl., 3-6.
2. Наумова, Е. и А. Михайлова. Имунодефицити с преобладаващ недостиг на антитела. Национална конференция по клинична имунология “Първични имунодефицити. ПИД и аутоимунитет”, 8-9 юни 2012, Цигов Чарк, Резюме.
3. Aukrust, P. et al. Persistent activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency – possible immunologic and clinical consequences. – *Blood*, 87, 1996, 674-681.
4. Ariatti, C. et al. Common-variable immunodeficiency-related lymphomas associate with mutations and rearrangements of BCL-6: pathogenetic and histogenetic implications. – *Human Pathol.*, 31, 2000, 871-873.
5. Alejandro, A. S. et al. Analysis of families with common variable immunodeficiency (CVID) and IgA deficiency suggests linkage of CVID to chromosome 16q. – *Hum. Genet.*, 118, 2006, № 6, 725-729.
6. Annick, A. J. M. et al. Lymphocyte characteristics in children with common variable immunodeficiency. – *Clin. Immunol.*, 135, 2010, 63-71.
7. Baltadjieva, D., K. Penkova, A. Mikaylova, M. Ivanova, P. Perenovska et E. Naumova. Diagnostic algorithm for primary immunodeficiency – a single center experience. – *Acta Med. Bulg.*, 33, 2006, № 2, 7-18.
8. Bayry, J. et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. – *Blood*, 104, 2004, № 8, 2441-2443.
9. Bonilla, F. A. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. – *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 94, 2005, S1- S63.
10. Braig, D. U. et al. Linkage of autosomal dominant common variable immunodeficiency to chromosome 5p and evidence for locus heterogeneity. – *Hum. Genet.*, 112, 2003, 369-378.
11. Bateman, E. A. L. et al. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. – *Clin. Exp. Immunol.*, 170, 2012, 202-211.
12. Bryant, A. et al. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. – *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 56, 1990, № 2, 239-248.
13. Conley, M. E., L. D. Notarangelo et A. Etzioni. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). – *Clin. Immunol.*, 93, 1999, 190-197.
14. Castigli, E. et R. S. Geha. TACI, isotype switching, CVID and IgAD. – *Immunol. Res.*, 38, 2007, 102-111.
15. Cunningham-Rundles, C. Clinical and immunologic studies of common variable immunodeficiency. – *Curr. Opin. Pediatr.*, 6, 1994, 676-681.
16. Cunningham-Rundles, C. et C. Bodian. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. – *Clin. Immunol.*, 92, 1999, 34-48.
17. Cunningham-Rundles, C. et al. TLR9 activation is defective in common variable immune deficiency. – *J. Immunol.*, 176, 2006, № 3, 1978-1987.
18. Daniels, J. A. et al. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. – *Am. J. Surg. Pathol.*, 31, 2007, 1800-1812.
19. Eades-Perner, A. M. et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-2006. – *Clin. Exp. Immunol.*, 147, 2007, 306-312.
20. Finocchi, A. et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. – *Pediatr. Allergy Immunol.*, 13, 2002, 442-446.
21. Gompels, M. et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. – *Clin. Exp. Immunol.*, 134, 2003, 314-320.
22. Hammarstrom, L., I. Vorechovsky et D. Webster. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). – *Clin. Exp. Immunol.*, 120, 2000, 225-231.
23. Holm, A. M. et al. Abnormal interleukin-7 function in common variable immunodeficiency. – *Blood*, 105, 2005, № 7, 2887-2890.
24. Kainulainen, L. et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. – *J. Allergy Clin. Immunol.*, 104, 1999, 1031-1036.
25. Kralovicova, J. et al. Fine-Scale mapping at IGAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. – *J. Immunol.*, 170, 2003, 2765-2775.
26. Mullighan, C. G. et al. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. – *J. Immunol.*, 159, 1997, 6236-6241.
27. Park, J. H. et A. I. Levinson. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). – *Clin. Immunol.*, 134, 2010, № 2, 97-103.
28. Piqueras, B. et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. – *J. Clin. Immunol.*, 23, 2003, № 5, 385-400.
29. Smith, C. I. E., H. D. Ochs et J. M. Puck. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. – In: Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. Second ed. C. I. E. Smith, H. D. Ochs et J. M. Puck (Eds.). Oxford University Press, 2007, 4-10.
30. Scott-Taylor, T. H. et al. Monocyte derived dendritic cell responses in common variable immunodeficiency. – *Clin. Exp. Immunol.*, 138, 2004, № 3, 484-490.
31. Viillard, J. F. et al. Perturbations of the CD8 + T-cell repertoire in CVID patients with complications. – *Res. Immunol.*, 3, 2013, 122-128.
32. Vorechovsky, I. et al. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allelic segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. – *Am. J. Hum. Genet.*, 64, 1999, 1096-1109.
33. Warnatz, K. et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)/IgM(-)/IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. – *Blood*, 99, 2002, № 5, 1544-1551.
34. Wehr, C. et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. – *Blood*, 111, 2008, № 1, 77-85.
35. Webster, A. D. et al. Clinical and Immunological Spectrum of Common Variable Immunodeficiency (CVID). – *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 3, 2004, № 3, 103-113.
36. Zhang, J. G., L. Morgan et G. P. Spickett. L-selectin in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a comparative study with normal individuals. – *Clin. Exp. Immunol.*, 104, 1996, № 2, 275-279.
37. ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID, 2014.