

Anna SZAFŁARSKA
Danuta KOWALCZYK

Autoimmunizacja w pierwotnych niedoborach odporności

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii
Zakład Immunologii Klinicznej
Polsko-Amerykańskiego
Instytutu Pediatrii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Marek Zembala

Pierwotne niedobory odporności charakteryzuje zwiększona skłonność do zakażeń o różnej etiologii (wirusy, bakterie, grzyby i pasożyty). W wielu przypadkach niedobory odporności są związane z objawami autoimmunizacji, które mogą być ważnymi, często pierwszymi symptomami tej grupy chorób. W niniejszej pracy omówiono występowanie i rodzaje schorzeń autoimmunizacyjnych w poszczególnych najczęstszych niedoborach odporności.

Słowa kluczowe:

- pierwotny niedobór odporności
- autoimmunizacja
- autoprzeciwciała

Key words:

- primary immunodeficiency
- autoimmunization
- autoantibodies

Autoimmunization in primary immunodeficiency

Primary immunodeficiencies cause the increased susceptibility to viral, bacterial, fungal and parasitic infections. In many cases they are also correlated with autoimmunization, which is often the main and the first symptom of primary immunodeficiency. In the current paper we discussed the kind and incidence of autoimmune disease in primary immunodeficiencies.

Wstęp

Schorzenia autoimmunizacyjne mogą być jednym z objawów lub nawet pierwszą manifestacją kliniczną pierwotnych niedoborów odporności (PID). Autoimmunizacja w PID najczęściej jest związana z częściowymi defektami limfocytów T z/lub bez towarzyszących zaburzeń limfocytów B. Produkcja autoprzeciwciał może występować również u osób z defektem odporności humoralnej. Mechanizm leżący u podłoża większej zapadalności na choroby autoimmunizacyjne w PID pozostaje nadal nie w pełni wyjaśniony. Uważa się, iż za to zjawisko odpowiada przede wszystkim brak zdolności układu immunologicznego do całkowitej eliminacji bakterii, wirusów oraz ich antygenów, co w efekcie prowadzi do nadmiernego, często przewlekłego procesu zapalnego, niszczącego tkanki [1,2]. W niektórych niedoborach odporności, przyczyną autoimmunizacji jest pierwotna dysfunkcja limfocytów T lub brak rozpoznawania i eliminacji autoreaktywnych limfocytów T w grasicy. Odkryto gen mogący odpowiadać za współwystępowanie niedoboru odporności i autoimmunizacji. Koduje on molekułę Foxp3, która jest czynnikiem inicjującym przekształcanie limfocytów T w komórki regulatorowe (T CD4+CD25+) o dużej aktywności supresorowej [3].

Najczęstszym objawem autoimmunizacji w pierwotnych niedoborach odporności są cytopenie, występujące głównie w grupie niedoborów z przewagą zaburzeń odporności humoralnej. Poniższa praca przedstawia rodzaje schorzeń autoimmunizacyjnych w poszczególnych pierwotnych niedoborach odporności.

Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (choroba Brutona)

Brak kinazy tyrozynowej, niezbędnej do dojrzewania limfocytów B, a w efekcie brak dojrzałych limfocytów B we krwi obwodowej produkujących immunoglobuliny, jest przyczyną ciężkich, nawracających zakażeń bakteryjnych (*Haemophilus influenzae*,

Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*) i wirusowych (ECHO, enterowirusy), które manifestują się najczęściej od 6 miesiąca życia. U pacjentów z chorobą Brutona już w roku 1956 opisano zwiększoną częstość występowania zapaleń stawów z jałowym płynem stawowym [4]. U części z nich wykryto zakażenie mykoplazmatyczne [5]. Opisano również przypadki zapalenia skóro-mięśniowego, anemii autoimmunohemolitycznej, łysienia plackowatego, twardziny [6,7]. Objawy kliniczne przewlekłych infekcji różnymi patogenami mogą imitować choroby z autoagresji. Tak dzieje się w przypadku wspomnianego wyżej zakażenia mykoplazmą, które manifestuje się podobnie do reumatoidalnego zapalenia stawów, jak również w przypadku zakażenia enterowirusem, które przebiega podobnie do zapalenia skóro-mięśniowego [8]. W wielu przypadkach dobre efekty kliniczne przynosi zwiększona dawka immunoglobulin. Przypadki autoimmunizacji w chorobie Brutona nie są tak częste jak opisywanych poniżej defektach odporności humoralnej i wynikają z obecności autoreaktywnych limfocytów T.

Izolowany niedobór IgA (slgAD)

Jest to najczęściej występujący pierwotny niedobór odporności – częstość występowania u rasy białej wynosi 1:500 do 1:700. Jego przebieg w ok. 50% przypadków jest bezobjawowy, u pozostałych pacjentów występują nawracające zakażenia układu oddechowego, choroby przewodu pokarmowego, skóry, schorzenia alergiczne i autoimmunizacyjne. Uważa się, iż u pacjentów z slgAD zjawisko autoimmunizacji występuje w 36-40% przypadków [9]. Osoby z tym niedoborem zapadają częściej na toczeń rumieniowaty trzewny (1-5% pacjentów), reumatoidalne zapalenie stawów (2-4% pacjentów) oraz chorobę Crohna [10-12]. Częstość występowania celiaki w slgAD wynosi 2,6% [13]. Objawy kliniczne choroby trzewnej w slgAD nie różnią się w porównaniu do osób z prawidłową produkcją IgA, aczkolwiek obserwuje się większą częstość występowania postaci ukrytej lub niemej (*silent coeliac disease*) [14,15]. Zwiększone jest również ryzyko narządowo-swoistych chorób autoimmunizacyjnych; np. cukrzyca insulinozależnej, miastonii i zapaleń tarczycy. W surowicy pacjentów nawet bez objawów klinicznych autoimmunizacji, stosunkowo często wykrywane są różne krążące autoprzeciwciała (antykar-diolipinowe, przeciwwądrowe, przeciw tyreoglobulinie, erytrocytom,

Adres do korespondencji:

Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Zakład Immunologii Klinicznej
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CM UJ
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
e-mail: dkowalcz@cm-uj.krakow.pl

mikrosomom tarczycy, błonie podstawnej, mięśniówce gładkiej, komórkom nadnerczy, kolagenowi oraz czynnik reumatoidalny) [16]. W surowicy osób z nieleczoną padaczką i sIgAD znaleziono autoprzeciwciała dla receptora nikotynowego acetylocholin [17]. U 9-44% chorych z całkowitym brakiem IgA występują przeciwciała przeciw IgA w klasie IgG lub IgE, które mogą być przyczyną niekorzystnych reakcji na preparaty krwiopochodne. Zdarzają się one u 1 na 30 pacjentów z sIgAD [18,19]. Nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy mianem przeciwciał przeciw IgA i ciężkością reakcji na przetoczenie preparatów krwiopochodnych [20]. U pacjentów z sIgAD poza wyżej wymienionymi, opisano również przypadki szeregu innych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak: choroba *Stilla*, anemia złośliwa, anemia autoimmunohemolityczna, hemosyderoza płucna, bielactwo, choroba *Addisona*, choroba *Schonleina-Henocha*, plamica małopłytkowa samoistna, wrzodzące zapalenie jelita grubego, niedobór 21-hydroksylazy oraz pierwotna żółciowa marskość wątroby [21-30].

Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)

Do tego niedoboru zaliczane są różne formy pierwotnej hipogammaglobulinemii o niejasnej do końca etiologii. Początek choroby i objawy kliniczne mogą wystąpić w każdym wieku. Właściwe rozpoznanie CVID jest zwykle opóźnione. Jednym z objawów CVID jest skłonność do zakażeń bakteryjnych (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), wirusowych (*Herpes zoster*), pasożytniczych (*Giardia lamblia*) i grzybiczych (*Candida albicans*, *Pneumocystis carini*). Schorzenia autoimmunizacyjne występują u 10-23% pacjentów z CVID z niewielką przewagą płci żeńskiej [31,32]. Najczęściej są to cytopenie (samoistna plamica małopłytkowa, anemia autoimmunohemolityczna) [32]. Niekiedy występują one łącznie, noszą wówczas nazwę zespołu *Evansa*. Uważa się, że u około 5-8% wszystkich pacjentów z CVID wystąpił epizod samoistnej plamicy małopłytkowej i/lub anemii autoimmunohemolitycznej [33]. Niekiedy towarzyszą im limfopenia i neutropenia o podłożu autoimmunizacyjnym [34,35]. W 54% przypadków powyższe zaburzenia hematologiczne wyprzedzają diagnozę CVID o wiele lat [36]. Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące występowania cytopenii autoimmunizacyjnych w CVID. W badaniach *Conley* i wsp. (1986) występowały one u 7 na 8 dzieci z CVID, przy czym w większości przypadków objawy hematologiczne pojawiały się w 1 roku życia [37]. Inne badania kliniczne pacjentów z CVID, nie wykazały większej zapadalności na cytopenie autoimmunizacyjne [38]. Uważa się, iż u chorych z CVID i cytopenią większe jest ryzyko wystąpienia innych objawów autoimmunizacji, takich jak: nieswoiste zapalenia jelit, reumatoidalne zapalenie stawów, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka z anemią złośliwą [39]. U 1% pacjentów z CVID rozpoznawany jest toczń rumieniowaty trzewny. Nieswoiste zapalenie jelit (IBD) występuje u 30% osób z CVID i najczęściej dotyczy jelita grubego. Objawia się przewlekłymi biegunkami, zaburzeniami wchłaniania i w konsekwencji niedoborami masy ciała i wzrostu [40,41]. Obraz histologiczny błony śluzowej jelit może wykazywać cechy celiakii, choroby *Crohna* lub ostrej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvH). Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego mogą być również związane z tworzeniem ziarninaków, które są stwierdzane u ok. 10% pacjentów. Często towarzyszą temu powiększone węzły chłonne i śledziona, zaburzenia hematologiczne i częstsze występowanie innych objawów autoimmunizacji [42,43]. Opisano również pacjentów z CVID, u których rozpoznano pierwotną żółciową marskość wątroby, autoimmunizacyjne choroby tarczycy, zespół *Sjögrena*, łysienie plackowate i całkowite, pierwotne układowe zapalenie naczyń, zespół *Guillaina-Barre'go*, zespół nerzycowy oraz zapalenie skórno-mięśniowe [44,45]. Znany jest także przypadek 6-letniego chłopca z CVID i autoimmunizacyjną poliendokrynopatią typu II (APS II) [46].

W eliminacji kompleksów immunologicznych związanych ze składowymi C2 i C4 bierze udział białko wiążące mannozę. Niedobór tego białka, występujący w skojarzeniu z CVID, związany jest z wyższą zapadalnością na reumatoidalne zapalenie stawów, samoistną plamicę małopłytkową, anemię złośliwą, bielactwo i autoimmunizacyjne choroby jelit [47].

Niedobory składowych dopełniacza

Najczęstszy niedobór składowej C2 rozpoznawany jest z czę-

stością 1:20 000 w całej populacji. Niedobory wczesnych składowych klasycznej drogi aktywacji (C1q, C1r, C1s, C2, C4) są częściej związane ze schorzeniami autoimmunizacyjnymi (48). Ponad 30% chorych z niedoborem składowej C2 i blisko 80% pacjentów z niedoborem składowej C3 i/lub C4 wykazuje objawy autoimmunizacji, które występują u mniej niż 10% osób z niedoborem C5-C9 [49]. Najczęściej niedoborem tym towarzyszy toczń rumieniowaty układowy natomiast u 1% pacjentów z toczniem wykrywany jest niedobór składowych dopełniacza. Najczęściej (w 92% przypadków) jest to niedobór C1r. Toczń z towarzyszącymi niedoborami składowych C1r i C2 występuje częściej u płci męskiej, cechuje się wczesnym początkiem (mediana – 7 rok życia) i cięższym przebiegiem klinicznym [50]. U pacjentów z niedoborami C1, C2, C3 lub C4 często występuje choroba toczniopodobna z dominującymi objawami skórnymi [51]. Innymi chorobami autoimmunizacyjnymi związanymi z niedoborami dopełniacza są: kłębuszkowe zapalenie nerek, twardzina i zapalenie skórno-mięśniowe [52]. Jedynie u homozygot z niedoborem składowych dopełniacza obserwuje się objawy autoimmunizacji.

Zespół hiper-IgM (HIGM)

Niezależnie od sposobu dziedziczenia (zespół hiper-IgM sprzężony i nie sprzężony z chromosomem X), w obrazie klinicznym tego niedoboru dominują nawracające zakażenia bakteryjne dróg oddechowych i przewodu pokarmowego oraz zakażenia oportunistyczne (*Pneumocystis carini*, *Cryptosporidium*, BCG). Zjawisko autoimmunizacji w HIGM występuje często. W 60% przypadków jest to neutropenia, rzadziej inne cytopenie oraz zapalenie stawów. Najczęstszą przyczyną zgonów jest niewydolność wątroby spowodowana stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych [53,54]. Jedną z przyczyn tego schorzenia jest brak zdolności limfocytów T do niszczenia komórek zakażonych *Cryptosporidium parvum* lub wirusem cytomegalii i w konsekwencji przewlekły stan zapalny prowadzący do destrukcji i zwężenia dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych [55,56].

Zespół DiGeorge

Objawy autoimmunizacji występują u ponad 30% dzieci z zespołem *DiGeorge*, częściej w przypadkach znacznych zaburzeń limfocytów T [57]. Opisano przypadki cytopenii, głównie samoistnej plamicy małopłytkowej, zapalenia stawów jak również występowanie szeregu autoprzeciwciał w surowicy chorych bez towarzyszących objawów klinicznych [58].

Zespół Wiskott-Aldrich

W rzadkim zespole *Wiskott-Aldrich* (dziedziczonym w sprzężeniu z chromosomem X), schorzenia autoimmunizacyjne występują u 25% chorych. Należą do nich: anemia autoimmunohemolityczna, układowe zapalenie naczyń, choroby nerek, zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, zapalenie błony naczyńniowej oka i zapalenie mięśni [59]. Uważa się, iż występująca u 81% chorych eczema ma również podłoże autoimmunizacyjne [60].

Idiopatyczny niedobór limfocytów CD4 (ICL)

W idiopatycznym niedoborze limfocytów CD4 (ICL) występuje szereg schorzeń z autoagresji. Należą do nich: zespół *Sjögrena*, zapalenie stawów, układowe zapalenie naczyń, zespół *Behceta* oraz choroby skóry, w tym łuszczyca i bielactwo [61-65]. Opisano również przypadki sarkoidozy oraz idiopatycznego zarostowego zapalenia oskrzelików [66,67].

Ciężki skojarzony niedobór odporności (SCID)

Ciężki skojarzony niedobór odporności stanowi wspólną nazwę dla kilku różnych najcięższych niedoborów odporności o różnej patogenezie, które charakteryzują się ciężkimi, nawracającymi, trudnymi do opanowania zakażeniami, prowadzącymi z reguły do zgonu w pierwszym roku życia, jeśli nie są odpowiednio wcześniej rozpoznane i prawidłowo leczone. Zespół *Omenna*, spowodowany mutacją typu missense (zmiany sensu) genów kodujących białka aktywujące rekombinację genów VDJ w limfocytach T i B (RAG1, RAG 2), zaliczany jest do grupy chorób z zaburzoną równowagą Th1 i Th2. Polioklonalna aktywacja limfocytów T prowadzi do przewlekłego procesu zapalnego w różnych tkankach.

U 19% pacjentów z niedoborem antygenów zgodności tkankowej klasy II występują cytopenie autoimmunizacyjne [68]. Nie-

dobór ten, podobnie jak HIGM, usposabia do przewlekłego zakażenia *Cryptosporidium*, a tym samym do stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (16% chorych) [68].

Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)

Przewlekła choroba ziarniniakowa należy do grupy zaburzeń fagocytozy, a precyzyjnie, do grupy zaburzeń zabijania wewnątrzkomórkowego. Zakażenia w CGD wywoływane są przede wszystkim przez bakterie katalazo-dodatnie oraz grzyby. Z najczęstszych czynników etiologicznych należy wymienić *Staphylococcus aureus* oraz *Aspergillus spp.* Często przyczynę uogólnionych zakażeń stanowi *Salmonella spp.* Niemożność eliminacji patogenów bakteryjnych i grzybiczych prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego niszczącego tkanki sąsiadujące z ogniskiem zakażenia [69]. W związku z przewlekłymi zakażeniami, w surowicy pacjentów z CGD występują zwykle wysokie poziomy immunoglobulin oraz różnorodne autoprzeciwiactwa. Spośród tych chorych tylko 15% dzieci ma równocześnie objawy kliniczne charakterystyczne dla choroby *Crohna* (wraz z typowym obrazem histopatologicznym) oraz dla tocznia obrączkowego [70]. Proces zapalny z tworzeniem ziarniniaków i włóknieniem może obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego, płuca, wątrobę i inne narządy. Zwykle nie udaje się w tych przypadkach izolować patogenów, które by mogły odpowiadać za obserwowane objawy.

Niedobór molekuł adhezyjnych (LAD)

W obrębie zespołu LAD wyodrębnia się dwa typy: u podłoża pierwszego typu (LAD-1) leży nieprawidłowa ekspresja integryny, zaś typ drugi (LAD-2), o łagodniejszym przebiegu klinicznym, zależy jest od defektu metabolizmu fukozy. LAD-1 manifestuje się nawracającymi zakażeniami, głównie bakteryjnymi (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) rzadziej grzybiczymi (*Candida albicans*). Brak zdolności migracji leukocytów obojętnochłonnych przez ściany naczyń krwionośnych do ogniska zakażenia i przewlekła obecność antygenów bakteryjnych w tkankach może prowadzić do leukocytoklastycznego zapalenia naczyń krwionośnych (71).

IPEX (sprzężony z chromosomem X zespół dysregulacji immunologicznej, poliendokrynopatii i enteropatii)

Jest to rzadki dziedziczny recesywnie defekt immunoregulacji, charakteryzujący się wczesnym początkiem objawów autoimmunizacji u płci męskiej). U podłoża tego zespołu leży mutacja genu dla czynnika transkrypcyjnego *Foxp3* (patrz: wstęp) [73,74]. Zidentyfikowano 13 mutacji genu dla *Foxp3*, jednak rodzaj mutacji nie ma wpływu na przebieg kliniczny schorzenia [75]. Pacjenci mogą rozwinąć cukrzycę insulinozależną, enteropatie, eczemę. U chorych w starszym wieku występuje sarkoidoza, zapalenia stawów, kłębkowe zapalenia nerek, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jak również neuropatia [72].

ALPS (autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny)

U podłoża ALPS leży mutacja genów odpowiedzialnych za proces apoptozy indukowanej przez Fas, co w rezultacie prowadzi do przewlekłej, niezłośliwej, poliklonalnej proliferacji limfocytów oraz autoimmunizacji obejmującej głównie komórki hematopoetyczne. Większość chorych ma heterozygotyczną mutację w genie cząsteczki Fas, rzadziej spotykane są mutacje w genach kaspazy-8, kaspazy-10 lub ligandu dla Fas (elementy szlaku apoptozy zależnego od Fas). Cechami klinicznymi tego zespołu są: limfadenopatia, splenomegalia, niekiedy hepatomegalia, cytopenie autoimmunizacyjne oraz większe ryzyko wystąpienia chłoniaków. W badaniach laboratoryjnych charakterystyczna jest podwyższona liczba tzw. podwójnie ujemnych limfocytów T z receptorem $\alpha\beta$ (DNTs, *double negative T cells*) o fenotypie CD3+ CD4- CD8- oraz podwyższony poziom γ -globulin w surowicy.

U pacjentów z PID leczonych dożylnymi preparatami immunoglobulin opisano przypadki postępującej neuropatii, u podłoża której może leżeć mechanizm autoimmunizacyjny [76].

Piśmiennictwo

1. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood* 2002; 8: 2694-2702.
2. Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR, Lawson CM, Rose NR. From infection to autoimmunity. *J Autoimmun* 2001; 16: 175-186.

3. Chang X, Zheng P, Liu Y. FoxP3: a genetic link between immunodeficiency and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2006; 399-402.
4. Janeway CA, Gitlin I, Craig JM, Grice DS. Collagen disease in patients with congenital agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Phys* 1956; 69: 93-97.
5. Ochs HD, Winkelstein J. Disorders of the B-cell system. In: Stiem ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children* 4th Ed. Philadelphia: Saunders WB, 1996: 296-338.
6. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2003; 2: 354-369.
7. Cunningham-Rundles C, Ponda P. Molecular defects in T and B cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 880-890.
8. Bardelas JA, Winkelstein JA, Seto DS, Tsai T, Rogol AD. Fatal ECHO 24 infection in a patient with hypogammaglobulinemia: relationships to dermatomyositis-like syndrome. *J Pediatr* 1977; 90: 396-399.
9. Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 16-21.
10. Santaella ML, Cox PR, Colon M, Ramos C, Disdier OM. Rheumatologic manifestation in patients with selected primary immunodeficiencies evaluated at the University Hospital. *P R Health Sci J* 2005; 24: 191-195.
11. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in celiac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on celiac Disease. *Gut* 1998; 42: 362-365.
12. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (slgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-231.
13. Cunningham-Rundles C. Selective IgA deficiency and the gastrointestinal tract. *Immunol Allergy Clin North Am* 1988; 8: 435-449.
14. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR. IgG1 antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency. *Gut* 2000; 47: 366-369.
15. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131: 306-308.
16. Cunningham-Rundles C. Selective IgA deficiency. In: Stiem ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children* 5th Ed. Philadelphia: Saunders WB, 2004: 427-446.
17. Fontana A, Joller H, Skvaril F, Grob P. Immunological abnormalities and HLA antigen frequencies in IgA-deficient patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 593-597.
18. Munks R, Booth JR, Sokol RJ. A comprehensive IgA service provided by a blood transfusion center. *Immunohaematology* 1998; 14: 155.
19. Pindea AA, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion* 1975; 15: 10-15.
20. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after g-globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986; 314: 560-564.
21. Bluestone R, Goldberg LS, Katz RM, Marchesano JM, Calabro JJ. Juvenile rheumatoid arthritis: a serologic survey of 200 consecutive patients. *J Pediatr* 1970; 77: 98-102.
22. Odgers RJ, Wangel AG. Abnormalities in IgA-containing mononuclear cells in gastric lesions of pernicious anemia. *Lancet* 1968; 2: 844-849.
23. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 1970; 7: 833-838.
24. Sandler SC, Zlotnick A. IgA deficiency and autoimmune hemolytic disease. *Arch Intern Med* 1976; 136: 93-94.
25. Francois R, Rosenberg D, Bertrand J, Manuel Y. Adrenal insufficiency and immunological deficiency. Apropos of a case. *Minerva Pediatr* 1967; 31: 584-589.
26. Martini A, Raveli A, Notarangelo LD, Burgio VL, Plebani A. Henoch-Schönlein syndrome and selective IgA deficiency. *Arch Dis Child* 1985; 60: 160-162.
27. Ozsoylu S, Karabent A, Irken G. Selective IgA deficiency in childhood ITP. *Eur J Haematol* 1988; 41: 95.
28. Claman HN, Merrill DA, Peakman D, Robinson A. Isolated severe gamma-A deficiency: immunoglobulin levels, clinical disorders, and chromosome studies. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 307-315.
29. Cobain TJ, Stuckey MS, McCluskey J, Wilton A, Gedeon A, Garlepp MJ, Christiansen FT, Dawkins RL. The coexistence of IgA deficiency and 21-hydroxylase deficiency marked by specific supra types. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 458: 76-84.
30. James SP, Jones EA, Schafer DF, Hoofnagle JH, Varma RR, Strober W. Selective immunoglobulin A deficiency associated with primary biliary cirrhosis in a family with liver disease. *Gastroenterology* 1986; 283-288.
31. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
32. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* 2002; 16: 61-64.
33. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.
34. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 254-263.
35. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2006; 5: 465-470.
36. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmunity* 2005; 25: 57-62.

37. Conley ME, Park CL, Douglas SD. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. *J Pediatr* 1986; 108: 915-922.
38. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C. Common variable hypogammaglobulinemia in children. Clinical and immunologic observations in 30 patients. *Am J Dis Child* 1983; 137: 833-837.
39. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Antibody deficiencies In: Stiem ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children* 5th Ed. Philadelphia: Saunders WB, 2004: 357-426.
40. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1240-1252.
41. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (slgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-231.
42. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, Wood RA, Jones SM, Johns C et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 251-261.
43. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127: 613-617.
44. Notarangelo LD, Durandy A. Common variable immunodeficiency In: Stiem ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children* 5th Ed. Philadelphia: Saunders WB, 2004: 427-446.
45. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmunity Rev* 2006; 5: 156-159.
46. Topaloglu AK, Yuksel B, Yilmaz M, Mungan NO, Guneser S, Ozer G. Coexistence of common variable immunodeficiency and autoimmune polyglandular syndrome type 2. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 565-566.
47. Mullighan CG, Marshall SE, Welsh KI. Mannose binding lectin polymorphisms are associated with early age of disease onset and autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 2000; 51: 111-122.
48. Walport MJ, Davies KA, Morley BJ, Botto M. Complement deficiency and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 815: 267-281.
49. Sullivan KE, Winkelstein JA. Genetically determined deficiencies of the complement system. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM editors. *Primary Immunodeficiency diseases*. Oxford University Press: New York; 1999: 397-418.
50. Sullivan KE, Winkelstein JA. Deficiencies of the complement system. In: Stiem ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children* 5th Ed. Philadelphia: Saunders WB, 2004: 427-446.
51. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microb Rev* 1991; 4: 359-395.
52. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of Neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine* 1984; 63: 243-273.
53. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.
54. Notarangelo LD, Hayward AR. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 399-405.
55. Cosyans M, Tsirkin S, Jones M, Flavell R, Kikutani H, Hayward AR. Requirement of CD40-CD40 ligand interaction for elimination of *Cryptosporidium parvum* from mice. *Infect Immun* 1998; 66: 603-607.
56. Mieli-Vergani G. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best practice and Research Clinical Gastroenterology* 2001; 15: 681-690.
57. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86: 422-425.
58. Etzioni A, Pollack S. Autoimmune phenomena in Di George syndrome. *Israel J Med Sci* 1994; 30: 853.
59. Hernandez-Molina G, Svyryd Y, Sanchez-Guerrero J, Mutchinick OM. The role of the X chromosome in immunity and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2007; 6: 218-222.
60. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876-885.
61. Kirtava Z, Blomberg J, Bredberg A, Henriksson G, Jacobsson L, Manthorpe R. CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection: increased prevalence among patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 609-616.
62. Bordin G, Ballaré M, Paglino S, Ravanini P, Dulio D, Malosso MC, Boldorini R, Monteverde A. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia and systemic vasculitis. *J Intern Med* 1996; 240: 37-41.
63. Hardman CM, Baker BS, Lortan J, Breuer J, Suretheran T, Powles A, Fry L. Acyive psoriasis and profound CD4+ lymphocytopenia. *Br J Dermatol* 1997; 136: 930-932.
64. Yamauchi PS, Nguyen NQ, Grimes PE. Idiopathic CD4+T-cell lymphocytopenia associated with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 779-782.
65. Venzor J, Hua Q, Bressler RB, Miranda CH, Huston DP. Behcet's-like syndrome associated with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia, opportunistic infections, and a large population of TCR alpha beta+ CD4-CD8- T cells. *Am J Med Sci* 1997; 313: 236-238.
66. Sinicci A, Maiello A, Raiteri R, Sciandra M, Dassio G, Zamprogna C, Mecozzi B. *Pneumocystis carinii* in a patient with pulmonary sarcoidosis and idiopathic CD4+T lymphocytopenia. *Thorax* 1996; 51: 446-447.
67. Pohl W. A patient with idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and idiopathic CD4+T lymphocytopenia. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 473-477.
68. Griscelli C, Lisowska-Grospierre B, Match B. Combined immunodeficiency with defective expression in MHC class II genes. *Immunodeficiency Rev* 1989; 1: 135-153.
69. Bratt J, Palmblad J. Cytokine-induced neutrophil-mediated injury of human endothelial cells. *J Immunol* 1997; 159: 912-918.
70. Johnston RB. Clinical aspects of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 17-22.
71. Etzioni A. Adhesion molecules - their role in health and diseases. *Pediatr Res* 1996; 39: 191-198.
72. O'Shea JJ, Holland S, Candotti F. Primary immunodeficiencies and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 15: 413-416.
73. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, poly-endocrinopathy, enteropathy and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 430-435.
74. Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, Kyvik K, Orstavik KH, Hegedus L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5949-5953.
75. Wildin RS, Freitas A. IPEX and Foxp3: clinical and research perspectives. *J Autoimmunol* 2005; 25: 56-62 (supl.)
76. Zienger UHM, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, Espanol, Fasth A, Huttenlocher A, Krogstad P, Marthinsen L, Notarangelo LD, Pasic S, Rieger CHL, Rudge P, Sankar R, Shigeoka AO, Stiehm ER, Sullivan KE, Webster AD, Ochs HD. Progressive neurodegradation in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment. *Clin Immunol* 2002; 1: 19-24.