



Joanna Wielogórska¹, Agata Wielogórska¹, Marcin Milchert²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Reumatologii, Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Immunologii Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

²Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Immunologii Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Leczenie choroby autoimmunologicznej u pacjenta z pierwotnym niedoborem odporności

Treatment of autoimmune disease in a patient with primary immunodeficiency

STRESZCZENIE

Wstęp: Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) jest najczęściej diagnozowanym pierwotnym niedoborem odporności u dorosłych. Obejmuje klinicznie i genetycznie heterogenną grupę zaburzeń z pierwotnym niedoborem przeciwciał, hipogammaglobulinemią i zwiększoną podatnością na infekcje. Występowanie chorób autoimmunologicznych u pacjentów z CVID szacuje się na około 20%.

Opis przypadku: Mężczyzna z ustalonym rozpoznaniem pospolitego zmiennego niedoboru odporności rozwinął objawy masywnego, agresywnego zapalenia wielostawowego z towarzyszącą gorączką powyżej 39°C. Chorobę Stilla dorosłych rozpozna-

no na podstawie spełnionych kryteriów Yamaguchi. W opisywanym przypadku nie zaobserwowano wysypki. Stosowano leczenie cyklosporyną i glikokortykosteroidami. Pomimo intensywnego leczenia immunoglobulinami pacjent zmarł w wyniku powikłań infekcyjnych.

Wnioski: Dysregulacja immunologiczna w pierwotnych niedoborach odporności może się manifestować jako choroba z autoagresji. Wczesne rozpoznanie przed rozwojem trwałych powikłań jest warunkiem wstępnym powodzenia leczenia.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 2: 98–104

Słowa kluczowe: pospolity zmienny niedobór odporności; hipogammaglobulinemia; autoimmunizacja; choroba Stilla dorosłych

WSTĘP

Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID, *common variable immunodeficiency*) jest najistotniejszym klinicznie pierwotnym niedoborem odporności (PNO) u dorosłych. Jest tak, ponieważ przy względnie częstym występowaniu wśród innych PNO daje poważne objawy. Obejmuje on klinicznie i genetycznie heterogenną grupę zaburzeń z pierwotnym niedoborem przeciwciał i — w najczęstszym fenotypie — zwiększoną podatnością na infekcje. Poza wrażliwością na zakażenia choroby wykazują również zwiększoną skłonność do rozwoju chorób autoimmunologicznych, choroby ziarniniako-

wej, chorób jelit oraz chorób nowotworowych, zwłaszcza chłoniaków [1–3]. Częstość występowania klinicznie objawowych autoimmunizacji u chorych na CVID może sięgać 20%. Ich najczęstszymi manifestacjami są pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*) i niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA, *autoimmune hemolytic anemia*). Jednak w przebiegu CVID istotnie częściej niż w populacji występują reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumienionowaty układowy, choroby zapalne jelit oraz pierwotne zapalenie dróg żółciowych [3–6].

Współwystępowanie niedoboru odporności i autoimmunizacji wydaje się być paradok-

Adres do korespondencji:

Marcin Milchert
Klinika Reumatologii,
Chorób Wewnętrznych, Geriatrii
i Immunologii Klinicznej
Pomorskiego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Unii Lubelskiej 1
70–252 Szczecin
e-mail: marcmilc@hotmail.com

salne. Kluczem do zrozumienia tego związku jest uświadomienie sobie, że układ immunologiczny znajduje się w stałej równowadze z czynnikami stymulującymi i hamującymi. Wywierają one wpływ na te same komórki. Patogeneza autoimmunizacji w przebiegu CVID może być związana ze zwiększoną autoreaktywnością komórek B i zredukowaną liczbą komórek T regulatorowych. Mechanizm ten jednak wciąż pozostaje mało zbadany [5–7]. Leczenie często wymaga wzmacniania odporności przeciwniekcyjnej głównie poprzez substytucję immunoglobulinami z jednoczesną immunosupresją. Choroba autoimmunologiczna u pacjenta z CVID stanowi istotne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 32-letni z ustalonym rozpoznaniem pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID), w trakcie leczenia substytucyjnego dożylnymi wlewami immunoglobulin, został skierowany do Kliniki Reumatologii, Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Immunologii Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z powodu utrzymujących się od roku dolegliwości bólowych oraz obrzęków stawów obwodowych z towarzyszącą gorączką powyżej 39°C.

W wywiadzie nawracające od dzieciństwa infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych. W dotychczasowej diagnostyce potwierdzono rozstrzenia oskrzeli oraz zespół nakładania astma/POCHP. W trakcie wcześniejszej szczegółowej diagnostyki na oddziale hematologii oraz na oddziale chorób zakaźnych wykluczono chorobę rozrostową szpiku i układu chłonnego, choroby zakaźne (w tym infekcje bakteryjne oraz CMV, EBV, HIV, toksoplazma, borelia, *mycobacterium*). Z uwagi na hipogammaglobulinemię oraz substytucję ludzkich immunoglobulin diagnostyka zakażeń oparta była nie tylko na obecności przeciwciał, ale przede wszystkim na metodach molekularnych, posiewach, badaniach obrazowych, obrazie klinicznym i braku odpowiedzi na antybiotykoterapię szerokospektralną. U pacjenta stale utrzymywały się podwyższone parametry stanu zapalnego – pomimo uprzednio stosowanego leczenia glikokortykosteroidami oraz chlorochiną.

Przy przyjęciu pacjent zgłaszał brak możliwości samodzielnego poruszania się, chudnięcie, bóle wielostawowe wymagające podawania opioidowych leków przeciwbólowych. Przedmiotowo stwierdzono cechy kacheksji z zani-

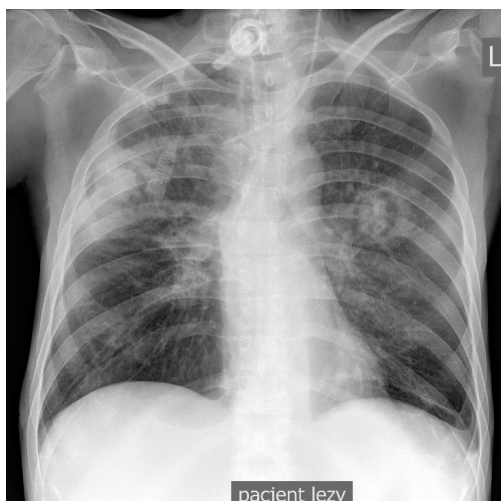
kami mięśni, znaczne osłabienie siły mięśni kończyn, obrzęki stawów kolanowych, drobnych stawów rąk, przykurcz w prawym stawie łokciowym, dyskretne obrzęki podudzi, hepatosplenomegalię, powiększone węzły chłonne pachowe, twarz z cechami zespołu Cushinga.

Badanie ultrasonograficzne zajętych stawów potwierdziło cechy masywnego zapalenia błony maziowej oraz nadżerki drobnych stawów rąk i stóp. Stężenie CRP 307 mg/l, ferrytyny 997 µg/l, w morfologii krwi obwodowej obserwowano leukocytozę z neutrofilią, zwiększenie aktywności aminotransferaz. Pomimo ograniczeń metodologicznych wynikających z hipogammaglobulinemii wykonano panel przeciwciał, otrzymując ujemne wyniki czynnika reumatoidalnego klasy IgM i IgA oraz przeciwciał przeciwdądrowych metodą immunofluorescencji. Pobrano płyn stawowy ze stawu kolanowego, wynik posiewu był ujemny.

Na podstawie całości obrazu klinicznego i dodatkowych badań, przy spełnieniu kryteriów Yamaguchi [8] rozpoznano chorobę Still'a dorosłych (AOSD, *Adult-onset Still's disease*). Z uwagi na typowy wywiad infekcyjny i rozstrzenia oskrzeli nie weryfikowano rozpoznania CVID metodą oznaczania przeciwciał poszczepiennych oraz nie wykonano cytometrii krwi obwodowej.

Z uwagi na współwystępowanie CVID odroczone włączenie leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Rozpoczęto comiesięczne leczenie pulsami metyloprednizolonu (500 mg *i.v.* przez 3 dni) oraz zwiększono dawkę immunoglobulin do leczniczej: 125 g w trakcie 5 dni (25 g immunoglobulin *i.v.* co 24 godz.). Początkowo uzyskano obniżenie parametrów zapalnych. Potwierdzeniem skuteczności leczenia, świadczącym o spadku katabolizmu, było zmniejszenie dolegliwości stawowych, mobilizacja ruchowa i poprawa apetytu.

Mimo leczenia w czasie kolejnych przyjęć utrzymywały się cechy wyniszczenia, obrzęki wielostawowe, trudności z samodzielnym poruszaniem się, powiększone węzły chłonne pachowe oraz hepatosplenomegalia. Leczenie powikłane było infekcją górnych dróg oddechowych oraz grzybicą jamy ustnej z następczym zaostreniem zapalenia stawów wymagającym intensyfikacji leczenia doustnymi glikokortykosteroidami. Podczas kolejnej hospitalizacji, pomimo podawania pulsów metyloprednizolonu, nie uzyskano istotnego obniżenia stężenia CRP ani istotnego zmniejszenia objawów zapalenia stawów. W kolejnych dobach stan



Rycina 1. Zdjęcie RTG klatki piersiowej: jama w płucu lewym odpowiadająca aspergilloma

pacjenta pogarszał się. Wystąpiła pancytopenia o niejasnej przyczynie — WBC 2,04 tys./ μl , RBC 2,55 mln/ μl , Hb 6,0 g/dl, HCT 18,6%, PLT 39,0 tys./ μl , dodatni odczyn Coombsa. Wykonano trepanobiopsję, nie stwierdzając hemofagocytozy. Przed uzyskaniem wyników włączono deksametazon i cyklosporynę, uzyskując poprawę morfologii i poprawę stanu ogólnego pacjenta. Chory nie spełniał kryteriów rozpoznania zespołu hemofagocytarnego, wobec poprawy klinicznej stanu chorego zdecydowano o kontynuacji leczenia.

Przy kolejnym zaplanowanym przyjęciu stan chorego pogorszył się. Nad płucami osłuchowo stwierdzono wcześniej nieobecne tarcie opłucnowe, nasiliły się cechy zapalenia wielostawowego. W badaniach laboratoryjnych znaczne obniżenie stężenia IgG — 1,98 g/l w porównaniu z wartościami sprzed wypisu, znaczny wzrost CRP — 664,53 mg/l, ferrytyna — 4291,00 $\mu\text{g/l}$, OB — 133 mm/h, prokalcytonina — 3,7 ng/ml oraz pojawienie się hipertriglicydemii — 1498,70 mg/dl i hipercholesterolemii — 251,50 mg/dl oraz hiperglikemii. W drugiej dobie hospitalizacji w godzinach wieczornych stan pacjenta gwałtownie się pogorszył. Wystąpiła wcześniej nieobecna duszność, pojawiły się nowe zmiany obustronne nad płucami. Wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej, w którym opisano zapalenie płatowe prawego płuca. Podano interwencyjnie 25 g immunoglobulin dożylnie, włączono empiryczną antybiotykoterapię skojarzoną, nie uzyskując poprawy stanu pacjenta. W trybie pilnym pacjenta przekazano do leczenia na OIOM, gdzie stwierdzono progresję zmian w płucach z wytworzeniem jam. Potwierdzono

aspergilozę płucną (ryc. 1). Pomimo intensyfikacji leczenia chory zmarł.

CHOROBA STILLA DOROSŁYCH

Choroba Stilla dorosłych jest układową jednostką chorobową, z bardzo silną komponentą odpowiedzi autozapalnej. Istotą AOSD jest hiperaktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, często dominującej nad odpowiedzią nabytą. Dlatego też choroba Stilla częściej niż u dorosłych występuje u dzieci. Niedobory odpowiedzi humoralnej, takie jak CVID, nie upośledzają odporności wrodzonej, a wręcz w mechanizmie kompensacyjnym stwarzają korzystne środowisko do rozwoju odpowiedzi autozapalnej. Klasyczne objawy AOSD zebrano na podstawie obserwacji klinicznej, obejmującej: gorączkę o septycznym przebiegu, zapalenie stawów i wysypkę plamisto-grudkową. W opisywanym przypadku nie zaobserwowano wysypki, której częstość szacuje się na ponad 50% [9].

Dokładne podłoże patofizjologiczne AOSD wciąż pozostaje niejasne. Rolę w rozwoju choroby przypisuje się IL-1 β i IL-18, cytokinom związanym z aktywowanym kompleksem inflamasyonu. Interleukina 1 β może regulować swoją transkrypcję oraz transkrypcję IL-6 odpowiedzialnej za układową odpowiedź zapalną, a także pobudzenie destrukcji chrząstki i kości [10]. Interleukina 18 inicjuje odpowiedź limfocytów Th1 oraz indukuje sekrecję IFN- γ przez limfocyty Tc i komórki NK. Przypisuje jej się przez to znaczącą rolę w zapoczątkowaniu zespołu hemofagocytowego, który często współistnieje z chorobą Stilla u dorosłych. Kolejną cytokiną o istotnym znaczeniu w patogenezie choroby wydaje się być IL-17, która stymuluje wytwarzanie chemokin (m.in. CXCL-8) oraz pobudza granulocytopozę [11]. Warto zwrócić uwagę, że aktualnie kryteria kliniczne choroby Stilla, a szczególnie zaproponowane przez Crispina i wsp. [9], kładą nacisk właśnie na leukocytozę z neutrofilią. Stężenie IL-17 można aktualnie obniżać dzięki celowanej terapii biologicznej [12], jednak według wiedzy autorów pracy brak opublikowanych badań z zastosowaniem tej terapii w AOSD.

Cenna w diagnostyce AOSD ferrytyna nie tylko odzwierciedla ostrą fazę odpowiedzi, ale pełni też istotną funkcję prozapalną [13]. Interleukina 1 β , IL-18, TNF- α , IFN- γ i IL-6 mogą stymulować jej produkcję. Co ciekawe, każda z tych cytokin ma swój udział w patogenezie choroby Stilla dorosłych, a ich stężenia korelują

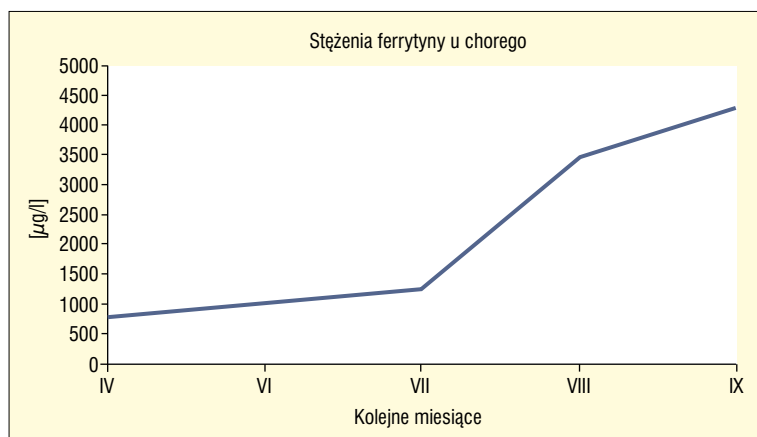
z aktywnością choroby, tak jak stężenie ferrytyny [11]. Stężenia ferrytyny oznaczane przy każdorazowej hospitalizacji opisywanego pacjenta korelowały z nasileniem choroby (ryc. 2), chociaż największe zwiększenie stężenia obserwowano przy powikłaniu infekcyjnym (tab. 1).

DIAGNOSTYKA SEROLOGICZNA CHOROÓB REUMATYCZNYCH W CVID

Większość testów serologicznych opartych na wykrywaniu przeciwciał jest niemiarodajna w CVID z uwagi na hipogammaglobulinemię. Nie mogą więc one być używane do wykluczania chorób. U części chorych istnieje jednak możliwość częściowej odpowiedzi humoralnej lub też teoretyczna możliwość obecności autoprzeciwciał związanych z rozwojem autoimmunizacji przed rozwojem CVID. Najrzadziej dochodzi w CVID do niedoboru klasy IgM. Badania oparte na oznaczaniu przeciwciał w klasie IgM mają teoretycznie większą szansę na poprawny wynik.

ZAPALENIE STAWÓW A POSPOLITY ZMIENNY NIEDOBÓR ODPORNOŚCI

Zapalenie stawów może być objawem CVID. Manifestacje stawowe przypominające reumatoidalne zapalenie stawów lub młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów występują u 1–10% pacjentów z CVID [15]. Obejmuje ono na ogół symetryczne zajęcie kilku lub wielu stawów — zwykle kolanowych, skokowych i nadgarstkowych — rzadko prowadząc do ich destrukcji. Przeciwciała przeciwjądrowe oraz czynnik reumatoidalny są zazwyczaj nieobecne [16, 17]. W opisywanym przypadku zapalenie stawów cechowało się masywnym zapaleniem błony maziowej, a także zmianami osteolitycznymi — nadżerkami. Zmiany destrukcyjne oraz zarośnięcie szpar stawowych świadczą o wysokiej aktywności choroby Still'a u pacjenta. Takie nasilenie zmian nie jest charakterystyczne dla najczęściej spotykanych autoimmunologicznych zapaleń stawów w przebiegu CVID. W diagnostyce różnicowej należy



Rycina 2. Stężenia ferrytyny u chorego

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID) według ESID z 2016 roku [14]

<p>Co najmniej jeden z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> — podwyższona podatność na zakażenia, — objawy autoimmunizacji, — obecność ziarniników, — poliklonalna limfoproliferacja (bez uchwytej przyczyny), — występowanie defektu produkcji przeciwciał w rodzinie oraz znaczny spadek stężenia IgG i IgA bez lub z niskim stężeniem IgM (mierzone co najmniej 2-krotnie, < 2 SD wartości odpowiedniej dla wieku) oraz co najmniej jeden z objawów: — słaba produkcja przeciwciał w odpowiedzi na szczepienia i/lub brak izohemaglutynin, — obniżona liczebność limfocytów B pamięci (<i>switched memory B cells</i> < 70% wartości prawidłowej dla wieku pacjenta) oraz wykluczenie wtórnych przyczyn hipogammaglobulinemii, oraz ukończony 4. rok życia (aczkolwiek objawy mogą występować wcześniej), oraz brak głębokiego defektu limfocytów T, diagnozowanego jako jeden z poniższych: — obniżona liczba limfocytów CD4+ (2–6 lat < 300/µl; 6–12 lat < 250/µl; > 12 lat < 200/µl), — obniżony odsetek dziewiczych limfocytów CD4+ (2–6 lat < 25%, 6–16 lat < 20%, > 16 lat < 10%), — brak proliferacji limfocytów T w odpowiedzi na stymulację
--

rozważyć septyczne zapalenie stawów, ponieważ pacjenci ci cechują się zwiększoną zapadalnością na zakażenia bakteriami, zwłaszcza otoczkowymi (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Staphylococcus aureus*). Należy również wziąć pod uwagę zapalenie stawów spowodowane przez atypowe patogeny (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma salivarium* i *Ureaplasma urealyticum*) oraz enterowirusy. Zapalenia stawów w CVID po wykluczeniu tła infekcyjnego określa się niekiedy jako aseptyczne, prawdopodobnie autoimmunologiczne zapalenie stawów [16, 17].

LECZENIE AUTOIMMUNIZACJI W CVID

Podstawą leczenia objawowego pospolitego zmiennego niedoboru odporności jest substytucyjna terapia immunoglobulinami, która znacznie zmniejsza obciążenie związane z epizodami infekcyjnymi [18]. Immunoglobuliny podaje się drogą dożylną lub podskórną, zazwyczaj w dawkach 400–800 mg/kg mc./miesiąc. Dawka ta jest zwykle podzielona na jedną lub dwie w tygodniu lub jedną na dwa tygodnie w przypadku substytucji podskórnej oraz podaż co 3 lub 4 tygodnie w substytucji dożylniej [19].

Wykazano, że liczba nawracających epizodów ITP i/lub AIHA jest wyższa przed rozpoczęciem terapii substytucyjnej immunoglobulinami niż po jej wprowadzeniu, co wskazuje na ochronne działanie immunoglobulin w dawkach substytucyjnych [20]. Podanie większej dawki Ig (1–2 g/kg mc.) w krótszych odstępach niż w substytucji można wykorzystać nie tylko jako terapię podstawową, lecz także jako uzupełnienie leczenia u pacjentów z utrzymującą się chorobą autoimmunologiczną.

Leczenie autoimmunizacji w CVID obejmuje glikokortykosteroidy. Szerokie spektrum działania, skuteczność i względne bezpieczeństwo stanowią o ich nadrzędnej roli w leczeniu autoimmunizacji w CVID. Niektórzy autorzy

w leczeniu opornych lub nawracających ITP i/lub AIH z powodzeniem u 11 pacjentów z CVID stosowali rytuksymab w standardowych dawkach. Zaleca się unikanie splenektomii u chorych na CVID z ITP ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji, choć nie zostało to potwierdzone we wszystkich badaniach obserwacyjnych [1, 19].

Trudnością w prowadzeniu pacjenta z CVID i chorobą z autoagresji jest konieczność stosowania jednocześnie substytucji immunoglobulin z immunosupresją. Lekami pierwszego rzutu w chorobie Stilla u dorosłych powinny być glikokortykosteroidy — prednizon 0,5–1,0 mg/kg mc./dobę lub metyloprednizolon w dożylnych pulsach przez 3–5 dni [21]. W przypadku braku ich skuteczności można zastosować deksametazon [22]. Przy objawach niepożądanych lub dużym prawdopodobieństwie ich wystąpienia — metotreksat 7,5–20 mg/tydzień [23]. U chorych z powikłaniami — cyklosporynę A, cyklofosamid, plazmaferezę. W ciężkim przebiegu należy zastosować leki biologiczne — inhibitory TNF- α , IL-1, IL-6 [21].

Leczenie chorób autoimmunologicznych w niedoborze odporności może być wyjątkowo trudne i ryzykowne. Świadomość możliwości powikłań infekcyjnych leczenia nie może być jednak powodem zaniechania leczenia immunosupresyjnego. Jest ono warunkiem leczenia przyczynowego, zahamowania procesu zapalnego prowadzącego do wyniszczenia chorego.

PODSUMOWANIE

Dysregulacja immunologiczna w pierwotnych niedoborach odporności może się manifestować jako choroba z autoagresji. W opisywanym przypadku u pacjenta wystąpiły dwie choroby rzadkie — pospolity zmienny niedobór odporności oraz choroba Stilla dorosłych. Kombinacja leczenia immunosupresyjnego i immunoprotekcyjnego jest warunkiem powodzenia leczenia, które jest trudne.

ABSTRACT

Introduction: Common variable immunodeficiency (CVID) is the most frequent clinically diagnosed primary immunodeficiency disorder in adults. It comprises a clinically and genetically heterogeneous group of disorders with primary antibody deficiency, hypogammaglobulinemia and increased susceptibility to infections. The prevalence of autoimmune diseases is estimated to be approximately 20% in patients with CVID.

Case report: A male patient diagnosed with common variable immunodeficiency developed symptoms of massive, aggressive polyarthritis with accompanying fever of at least 39°C. Adult-on-

set Still's disease (AOSD) was diagnosed on the basis of Yamaguchi's criteria. The rash was not observed in this case. Cyclosporin and glucocorticoid therapy was provided. Although the intensive treatment with immunoglobulins patient died as a result of infectious complications.

Conclusion: Dysregulation of the immune system in primary immune deficiencies may lead to auto-aggressive conditions. An early diagnosis before the development of persistent complications is a prerequisite for successful therapy.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 2: 98–104

Key words: common variable immunodeficiency; hypogammaglobulinemia; autoimmunity; Adult-onset Still's disease

Piśmiennictwo

1. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999; 92(1): 34–48, doi: [10.1006/clim.1999.4725](https://doi.org/10.1006/clim.1999.4725), indexed in Pubmed: [10413651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10413651/).
2. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13(2): 101–115, doi: [10.1080/1744666X.2016.1224664](https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1224664), indexed in Pubmed: [27636680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27636680/).
3. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007; 27(3): 308–316, doi: [10.1007/s10875-007-9075-1](https://doi.org/10.1007/s10875-007-9075-1), indexed in Pubmed: [17510807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17510807/).
4. Agarwal S, Cunningham-Rundles C, Agarwal S, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(5): 347–352, doi: [10.1007/s11882-009-0051-0](https://doi.org/10.1007/s11882-009-0051-0), indexed in Pubmed: [19671377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671377/).
5. Xiao X, Miao Qi, Chang C, et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity--an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(8): 858–864, doi: [10.1016/j.autrev.2014.04.006](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.006), indexed in Pubmed: [24747700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24747700/).
6. Gupta S, Louis AG. Tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 45(2): 162–169, doi: [10.1007/s12016-012-8345-8](https://doi.org/10.1007/s12016-012-8345-8), indexed in Pubmed: [23296947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296947/).
7. Carter CRD, Aravind G, Smalle NL, et al. CVID patients with autoimmunity have elevated T cell expression of granzyme B and HLA-DR and reduced levels of Treg cells. *J Clin Pathol.* 2013; 66(2): 146–150, doi: [10.1136/jclinpath-2012-201046](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201046), indexed in Pubmed: [23172556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172556/).
8. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19(3): 424–430, indexed in Pubmed: [1578458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1578458/).
9. Crispin JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84(6): 331–337, doi: [10.1097/01.md.0000188009.47085.76](https://doi.org/10.1097/01.md.0000188009.47085.76), indexed in Pubmed: [16267408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16267408/).
10. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(6): 1141–9; quiz 1150, doi: [10.1016/j.jaci.2009.11.016](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.016), indexed in Pubmed: [20004775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004775/).
11. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, et al. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res.* 2015; 61(1-2): 53–62, doi: [10.1007/s12026-014-8561-9](https://doi.org/10.1007/s12026-014-8561-9), indexed in Pubmed: [25388963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25388963/).
12. Wasilewska A, Winiarska M, Olszewska M, et al. Interleukin-17 inhibitors. A new era in treatment of psoriasis and other skin diseases. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016; 33(4): 247–252, doi: [10.5114/ada.2016.61599](https://doi.org/10.5114/ada.2016.61599), indexed in Pubmed: [27605893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605893/).
13. Mehta B, Efthimiou P. Ferritin in adult-onset still's disease: just a useful innocent bystander? *Int J Inflamm.* 2012; 2012: 298405, doi: [10.1155/2012/298405](https://doi.org/10.1155/2012/298405), indexed in Pubmed: [22536541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536541/).
14. Edgar D, Ehl S. ESID Registry—working definitions for clinical diagnosis of PID. 2016:10. . <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>.
15. Agarwal S, Cunningham-Rundles C, Agarwal S, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(5): 347–352, doi: [10.1007/s11882-009-0051-0](https://doi.org/10.1007/s11882-009-0051-0), indexed in Pubmed: [19671377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671377/).
16. Lee AH, Levinson AI, Schumacher HR. Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 22(4): 252–264, doi: [10.1016/0049-0172\(93\)80073-o](https://doi.org/10.1016/0049-0172(93)80073-o), indexed in Pubmed: [8484132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8484132/).
17. Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, et al. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. *Clin Rheumatol.* 2006; 25(1): 92–94, doi: [10.1007/s10067-005-1141-6](https://doi.org/10.1007/s10067-005-1141-6), indexed in Pubmed: [15940551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15940551/).
18. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneu-

- monia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(6): 1001–1004, doi: [10.1067/mai.2002.124999](https://doi.org/10.1067/mai.2002.124999), indexed in Pubmed: [12063531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12063531/).
19. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010; 116(1): 7–15, doi: [10.1182/blood-2010-01-254417](https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-254417), indexed in Pubmed: [20332369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332369/).
 20. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun*. 2005; 25(1): 57–62, doi: [10.1016/j.jaut.2005.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2005.04.006), indexed in Pubmed: [15994061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994061/).
 21. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, et al. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 33–43, doi: [10.2147/TCRM.S64951](https://doi.org/10.2147/TCRM.S64951), indexed in Pubmed: [25653531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25653531/).
 22. Koizumi R, Tsukada Y, Ideura H, et al. Treatment of adult Still's disease with dexamethasone, an alternative to prednisolone. *Scand J Rheumatol*. 2000; 29(6): 396–398, doi: [10.1080/030097400447624](https://doi.org/10.1080/030097400447624), indexed in Pubmed: [11132211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11132211/).
 23. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1999; 26(2): 373–378, indexed in Pubmed: [9972972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9972972/).