

## УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ/ВРОЖДЕННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В УЗБЕКИСТАНЕ (обзор)

Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Касимова М.С., Хабибулаев Ш.З., Исмаилова З.М., Саидова Д.О.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,  
Самаркандский государственный медицинский университет

### XULOSA

*Birlamch immuntanqislik (BIT) - bu turli xil klinik fenotiplar, atipik namoyishlar va bir-biriga o'xshash klinik xususiyatlarga ega bo'lgan geterogen kasalliklar guruhi. Ushbu kasalliklarning aksariyatini aniq molekulyar tashhislash, davolash, prognoz va tug'ruqdan oldin maslahat berish to'g'risida qaror qabul qilish uchun juda muhimdir. Osiyoda butun dunyo bo'ylab BIT bemor guruhlariga xalqaro vakillik va yordam ko'rsatadigan ko'plab tashkilotlar tashkil etilgan. So'nggi yutuqlar va bir nechta Osiyo mamlakatlarida BIT diagnostikasi va boshqarish vositalarining mavjudligi ortib borayotganiga qaramay, kelajakda takomillashtirish uchun bir qator cheklovlar va imkoniyatlar mavjud. Shifokorlarning ushbu kasalliklar haqida xabardorligi, yaxshilangan va arzonroq diagnostika vositalariga, shu jumladan NGSga bo'lgan ehtiyoj, shuningdek, O'zbekistonda almashtirish terapiyasining mavjudligi BIT bilan og'rigan bemorlarga yordamni yaxshilash uchun shoshilinch zaruratdir. Dunyoning ko'plab mamlakatlarida universal bo'lgan OBIT (og'ir birlashtirilgan immunitet tanqisligi) uchun yangi tug'ilgan chaqaloqlarni skrining qilish Osiyoda amalga oshirilishi kerak. Gen terapiyasi hozirda rivojlangan dunyodagi ko'plab BITlar uchun istiqbolli va tan olingan terapiya hisoblanadi. Xulosa qilib shuni ta'kidlaymizki, hozirgi vaqtda Osiyoda BIT tobora ko'proq tan olinmoqda va e'tiborga olinmoqda. So'nggi o'n yil ichida xabardorlikni oshirish, yaxshiroq diagnostika vositalarining mavjudligi, shu jumladan genetik diagnostika va davolash usullari bo'yicha katta yutuqlarga erishildi. Biroq, bu bemorlarni tez tashhislash va davolashda bir nechta bo'shliqlar va qondirilmagan ehtiyojlar mavjud bo'lib, ular yaqin kelajakda to'ldirilishi mumkin.*

**Kalit so'zlar:** birlamchi / tug'ma immunitet tanqisligi, immunitet, yuqumli va yuqumli bo'lmagan kasalliklar, limfomalar, saraton.

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу гетерогенных генетических нарушений, характеризующихся частыми инфекциями, аутоиммунитетом и злокачественными новообразованиями [1,2,3,7,10]. В этом обзоре мы стремились показать особенности клинической диагностики и клинической характеристики, исходы у детей с раз-

### SUMMARY

*PID is a group of heterogeneous diseases with different clinical phenotypes, atypical manifestations and partially overlapping clinical signs. The final molecular diagnosis of most of these disorders is necessary to make a decision about treatment, prognosis, and to provide prenatal counseling. Many organizations have been established in Asia that provide international representation and support to groups of patients with PID around the world. Despite recent advances and the increasing availability of PID diagnostics and management tools in several Asian countries, there are a number of limitations and opportunities for future improvements. The awareness of doctors about these diseases, the need for improved and more accessible diagnostic tools, including NGS, as well as the availability of substitution therapy, are an urgent need to improve the care of patients with PID in Uzbekistan. Screening of newborns for SCID, which is universal in many countries of the world, needs to be implemented in Asia. Gene therapy is currently a promising and recognized therapy for many PIDs in the developed world. In conclusion, it should be noted that PID in Asia is currently receiving increasing recognition and attention. Over the past decade, major advances have been made in the form of increased awareness and the availability of better diagnostic tools, including genetic diagnosis and treatment options. However, there are several gaps and unmet needs in the rapid diagnosis and treatment of these patients, which are likely to be filled in the near future.*

**Keywords:** primary/congenital immunodeficiency, immunity, infectious and non-communicable diseases, lymphomas, cancer.

личными заболеваниями, в частности, злокачественными новообразованиями, развившимися на фоне ПИД. Следует отметить, что неходжкинские лимфомы по мировым данным наиболее распространенные гистопатологические типы у пациентов со злокачественными новообразованиями, связанными с ПИД. Выживаемость пациентов со злокачественной лим-

фомой, связанной с ПИД улучшилась в последние годы, и для улучшения показателей выживаемости требуются новые таргетные препараты. Заболевания ПИД представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, которые приводят к нарушению различных компонентов адаптивной и врожденной иммунной системы [4-7].

ПИД/ВОИ характеризуются повышенной восприимчивостью к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям и злокачественным новообразованиям. Эти расстройства изначально считались редкими и эзотерическими клиническими проявлениями. Однако с ростом осведомленности и доступности лучших диагностических средств было установлено, что более 450 дефектов одного гена вызывают ВОИ. Сообщается, что распространенность ВОИ достигает 1 на 1200. За последние 3 десятилетия мы значительно продвинулись в понимании патогенеза, диагностики и лечения этих заболеваний. Однако в некоторых развивающихся странах эти расстройства все еще остаются недооцененными. Это происходит главным образом из-за недостаточной осведомленности врачей, а также из-за отсутствия диагностических средств в странах с ограниченными ресурсами.

Азия - самый большой континент, на котором проживает примерно две трети населения мира. Население Азии за последний век увеличилось в 5 раз. Некоторые страны Азии все еще недостаточно развиты, и существует большая разница в доступности медицинской помощи. Смертность от инфекционных заболеваний в Азии намного выше, чем в западном мире [8,11,12,15]. Приблизительно 7% детской смертности в странах Юго-Восточной Азии связано с болезнями, которые можно предотвратить с помощью вакцин [12,13,14,20]. Считается, что заболевания, связанные с иммунодефицитом, более актуальны для специалистов по планированию здравоохранения в данной стране, когда смертность от распространенных инфекций в значительной степени контролируется, а дети с ВОИ выживают достаточно долго, чтобы их можно было идентифицировать. Таким образом, было замечено, что ВОИ с большей вероятностью будут распознаны, когда смертность детей в возрасте до 5 лет ниже 15 на 1000 живорождений [16,17,21,28].

Средства диагностики и лечения ВЗОМТ в Азии хорошо развиты в нескольких азиатских странах, таких как Япония, Тайвань, Гонконг, Иран и Южная Корея, и будут соответствовать стандартам этих средств, доступных в Европе и Северной Америке. Индия и Китай, две крупнейшие страны Азии, продемонстрировали заметные улучшения в уходе за пациентами с ПИД и появилось несколько центров передового опыта в области ПИД [11,22,23,27]. В этом обзоре мы показываем текущее состояние диагностики и ведения ПИД в различных странах Азии, выделяя проблемы, с которыми сталкиваются врачи, занимающиеся лечением ПИД, различия в помощи

ПИД в Азии по сравнению с остальным миром и будущие перспективы лечения ПИД в Азии. Например, в Японии и Корее есть сообщения, что первая система обследования и регистрации пациентов с ПИД в Японии была сформулирована в 1974 году с созданием Всеяпонского центра регистрации иммунодефицитов при кафедре педиатрии Токийского университета [15,18]. В рамках исследовательской программы Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии была создана группа клинических исследований с целью проведения эпидемиологических, патологических, диагностических и терапевтических исследований ПИД. Сеть базы данных первичного иммунодефицита в Японии (PIDJ) была создана в 2008 году с целью расширения исследовательских и информационных возможностей. В 2011 году было опубликовано общенациональное исследование, в котором было зарегистрировано 1240 пациентов с ПИД с оценочной распространенностью 2,3 на 100 000 жителей [2,25,27].

Национальный реестр ПИД также доступен в Корее. По данным регистра, в 2001–2005 гг у 152 детей были диагностированы ПИД. Распространенность ПИД оценивается в 1,1 на 100 000 детей в возрасте до 19 лет. Дефицит антител был наиболее частым ПИД, за которым следовала хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) [2,6]. Самые ранние отчеты о ПИД из Китая были опубликованы в 1960-х годах. Интерес к ПИД в Китае стал более очевидным в 1980-х годах. Секция детской иммунологии была сформирована при Китайском педиатрическом обществе Китайской медицинской ассоциации в 1981 году. Совместная сеть и реестр пациентов для ПИД были созданы на 5-й Национальной конференции по детской иммунологии в 1998 году. Самая большая когорта пациентов с ПИД была зарегистрирована из Детской больницы Медицинского университета Чунцина, где в период с 2005 по 2011 год были диагностированы 352 пациента. Результаты генетического анализа были доступны для 203 из этих 352 пациентов [1,2,6,18].

По оценкам, заболеваемость ПИД на Тайване составляет 2,17 на 100 000 живорождений. Тайвань - первая страна Юго-Восточной Азии, которая в 2012 году внедрила общенациональный скрининг новорожденных на ТКИН. Университет Гонконга создал специализированную службу для детей с ПИД в 1988 году, а средства молекулярной диагностики ПИД были впервые созданы в 1995 году. В настоящее время Университет Гонконга предлагает средства для генетической диагностики нескольких ПИД включая полное секвенирование экзома [2,17]. Конечно следует отметить, что ввиду высоких показателей кровного родства на Ближнем Востоке, большое количество ПИД было зарегистрировано в Турции и Иране. В Турции есть два крупных центра детской иммунологии в Анкаре и Стамбуле. Первое отделение детской иммунологии было создано в детской больнице Университета Хаджеттепе в 1972 году.

Аутосомно-рецессивные состояния чаще встречаются в этих странах. Турецкое общество иммунологии было основано в 1974 году. Имеются также возможности для ТГСК, и на сегодняшний день сообщалось, что примерно 80 пациентов с ТКИД перенесли трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в Турции. Недавно в Турции были открыты два центра иммунодефицитов Фонда Джеффри Моделла (JMF): факультет детской аллергии и иммунологии Университета Мармара в Стамбуле и Центр JMF в университете Хаджеттепе [1,2,6,8]. Первый центр клинической иммунологии и аллергии в Иране был основан в 1977 году профессором Аболхасаном Фархуди при Детском медицинском центре Тегеранского университета медицинских наук в Тегеране [4,5,11,13]. База данных для регистрации иранских пациентов с ПИД, Иранский регистр ПИД была создана в 1999 году. Она находится в Детском медицинском центре и охватывает основные больницы по всему Ирану. Согласно отчету этого реестра, к 2018 году было зарегистрировано 3056 (с 1395 новыми случаями) пациентов [1,2,3,7,10]. Иранская ассоциация ПИД была основана в 1998 году и нацелена на улучшение диагностических услуг, совершенствование управления и лечебных учреждений, а также на содействие исследованиям и обучению в области ПИД. Услуги для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с ПИД также доступны в нескольких центрах.

Самые ранние зарегистрированные случаи ПИД в Индии относятся к концу 1960-х годов. В первую очередь были представлены истории болезни пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича (СВО), агаммаглобулинемией и атаксией-телеангиэктазией [7,10]. В 2012 году Гупта и др. опубликовали исследование, в котором в клиническом профиле пациентов ПИД в двух крупных педиатрических центрах (Центр передовой педиатрии, Институт последиplomного медицинского образования и исследований (PGIMER), Чандигарх и Национальный институт иммуногематологии (НИИ) и детской больницы VJ Wadia, Мумбаи) в Индии. Было обнаружено, что профиль пациентов с ПИД различается в двух центрах. Дефицит антител был наиболее частым ПИД в Чандигархе, в то время как семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) был наиболее частым ПИД, диагностированным в Мумбаи. Другими распространенными ПИД, диагностированными в Чандигархе, были WAS, синдром гипер-IgE, атаксия, телеангиэктазия и наследственный ангионевротический отек. Мумбаи, однако, сообщил о большем количестве случаев нейтропении, дефицита адгезии лейкоцитов (LAD), нарушенный пути IFN $\gamma$ -IL12 и аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома [1,2,10,15,21,24]. По мере роста осведомленности, в настоящее время в Мумбаи диагностируется больше случаев ВЗОМТ, которые диагностируются по всей стране. Индийский совет медицинских исследований (ICMR) профинансиро-

вал 2 центра передовых исследований ПИД: Центр передовой педиатрии, PGIMER, Чандигарх, и НИИ, Мумбаи. Услуги по диагностике и лечению пациентов с ПИД доступны в ограниченных центрах по всей стране. Эти центры в настоящее время активно участвуют в оказании помощи пациентам с ПИД с 2010 г. С 2011 г. наблюдается экспоненциальный рост количества опубликованной литературы по ПИД в Индии. Это объясняется несколькими причинами: повышение осведомленности лечащих врачей; лучшие возможности для диагностики и лечения этих расстройств. Правительства нескольких штатов предоставили бесплатную заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином (IVIg) для пациентов с ПИД, оборудование для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) теперь также доступно во многих центрах; Индийское общество первичного иммунодефицита (ISPID) и Фонд первичных иммунодефицитов (FPID) сыграли важную роль в повышении осведомленности о ПИД в Индии и создании диагностических и лечебных учреждений в нескольких центрах; курсы постдокторской подготовки по детской клинической иммунологии были начаты в 2014 году в PGIMER, Чандигарх, Индия. Несколько педиатров, прошедших обучение в этом центре, сейчас работают в разных частях страны, чтобы улучшить уход за пациентами с ПИД. Существуют уникальные паттерны ПИД в Азии. Распространенность ПИД варьируется в разных странах Азии. Из-за высокого уровня кровного родства в странах Ближнего Востока аутосомно-рецессивные заболевания встречаются относительно чаще [21,26,27,29]. В некоторых других азиатских странах все еще более распространены X-сцепленные формы болезни. В исследованиях, проведенных в Японии и Китае, было обнаружено, что X-сцепленные формы SCID и CGD встречаются чаще, чем формы AR [23,29,31]. Хотя кровное родство может быть редкостью, эндгамные браки распространены во многих странах. В результате аутосомно-рецессивные заболевания также очень распространены в некоторых странах Юго-Восточной Азии, таких как Индия, Пакистан и Бангладеш [11,15]. Генотип может определять клинический профиль наследственных заболеваний и может быть изменен множеством факторов окружающей среды, а также может определять окончательный фенотип. Факторы окружающей среды включают микробиоту кишечника, воздействию которой подвергается человек, социально-экономические стандарты и набор доступных медицинских учреждений. В дополнение к разнице в спектре ПИД, наблюдаемой в Азии по сравнению с остальным миром, пациенты с ПИД в Азии также имеют уникальную и иную картину инфекций. Некоторые из этих инфекций вносят свой вклад в основную заболеваемость и смертность этих пациентов. Среди этих инфекций преобладают *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Burkholderia pseudomallei* и *Talaromyces marneffeii*

[7,10]. Было обнаружено, что пациенты с ХГБ в Азии имеют удивительно высокую распространенность туберкулезной инфекции по сравнению с пациентами с ХГБ из остального мира. Из-за более высокой эндемичности туберкулеза во многих странах Азии вакцина против *Bacillus Calmette Guerin* вводится при рождении. Следовательно, во многих азиатских странах диссеминированная инфекция БЦЖ является клиническим проявлением многих ПИД, таких как тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), ХГБ, синдром гипер-IgM и дефекты пути оси ИЛ-12-ИФН- $\gamma$ . Также сообщалось о высокой заболеваемости артритом у пациентов с ХЛА из азиатских стран. Вероятно, это связано с поздней диагностикой и, как следствие, задержкой начала заместительной иммуноглобулиновой терапии у этих пациентов. *Chromobacterium violaceum* был зарегистрирован как характерный организм для фагоцитарных дефектов (например, CGD) во многих азиатских странах. Первоначально он был зарегистрирован у пациентов из Малайзии, а позже был зарегистрирован также во Вьетнаме, Таиланде, Шри-Ланке, Тайване, Гонконге и Индии [7,10]. Сообщается о смертности до 50% от инфекции. Точно так же мелиоидоз, вызываемый *Burkholderia pseudomallei*, также эндемичен во многих странах и является серьезной проблемой среди пациентов с ПИД в Азии [31,32]. В недавнем прошлом был выявлен ряд ПИД, связанных с предрасположенностью к эндемическим микозам (например, *Talaromyces marneffeii*, диссеминированный кокцидиомикоз, гистоплазмоз и паракокцидиомикоз) в этом регионе. Эти грибковые инфекции особенно связаны с дефектом оси ИЛ-12 / ИФН- $\gamma$ , усилением функции STAT1 и другими заболеваниями, опосредованными T-helper 17 [21,27,34,35].

Большинство ПИД являются наследственными заболеваниями, поэтому необходима легкая доступность генетического подтверждения с помощью соответствующих тестов. Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии взяло на себя ведущую роль в этом отношении и поддержало инициативы по созданию исследовательских и лечебных учреждений для пациентов с ПИД. Правительство Японии создало центр RIKEN (Rikagaku Kenkyūjo) в Йокогаме для интегративных медицинских наук в 2001 году, целью которого является сотрудничество с сетью из 13 других учреждений по всей Японии для генетических исследований ПИД. Исследовательский институт ДНК Казуса также предоставляет средства генетической диагностики в Японии для ПИД [29,30].

ПИД - это группа разнородных заболеваний с различными клиническими фенотипами, атипичными проявлениями и частично совпадающими клиническими признаками. Окончательная молекулярная диагностика большинства этих расстройств необходима для принятия решения о лечении, прогноза и для предоставления дородового консультирования.

NGS произвела революцию в диагностическом арсенале ПИД. Снижение стоимости этих тестов вместе с оборудованием для получения более стабильной ДНК сделало NGS широко используемым инструментом для диагностики сложных ПИД. С помощью NGS были идентифицированы несколько новых заболеваний, а также расшифрованы необычные фенотипы. В основном используются три разные категории технологий NGS. К ним относятся: секвенирование всего генома (WGS), то есть секвенирование всего генома конкретного пациента; секвенирование всего экзона, т.е. секвенирование всей кодирующей области белка, которая составляет 2% от всего генома, и целевые генные панели, т.е. секвенирование фиксированного количества гена на основе клинического профиля пациентов. Для пациентов с предсказуемым клиническим профилем целевые генные панели более рентабельны. Некоторые азиатские страны сейчас предлагают возможности для проведения NGS.

ВВИГ является стандартом лечения многих ПИД, особенно ХЛА и CVID. Однако доступность и стоимость ВВИГ являются серьезным ограничением для его использования во многих развивающихся странах. Он предоставляется бесплатно пациентам с ПИД в государственных больницах многих азиатских стран, таких как Малайзия. В других странах ситуация не слишком оптимистичная. В отсутствие государственной поддержки и страхового покрытия длительное лечение ИГВВ может быть чрезвычайно сложной задачей для семей. Заместительная иммуноглобулиновая терапия подкожным путем (п / к) стала стандартом лечения пациентов с множеством ПИД в США и европейских странах. Преимущества использования SCIG перед IVIg включают меньшие системные побочные эффекты, домашнюю терапию, устраняет необходимость венозного доступа и улучшает общее качество жизни. Доступность SCIG в Азиатско-Тихоокеанском регионе постепенно улучшалась. Тем не менее, препараты для подкожного введения по-прежнему недоступны во многих странах Азии. В Индии SCIG недоступен, и внутривенный иммуноглобулин остается основой заместительной иммуноглобулиновой терапии [17,19,27,28].

В Азии было создано множество организаций, которые обеспечивают международное представительство и поддержку групп пациентов с ПИД по всему миру. Основные организации включают Индийское общество пациентов с первичным иммунодефицитом (IPSPI); Общество благосостояния пациентов с первичным иммунодефицитом (PiDPWs) из Индии Тайская организация пациентов с первичными иммунодефицитами (ThaiPOPI); ПИД Care China; Perhimpunan Pasien Immunodefisiensi Primer Indonesia (PPIPI); ПИД Корея; ПИД Цубаса-но-Кай в Японии; Persatuan Pesakit Immunodefisiensi Primer Malaysia (Малайзийская организация пациентов с ПИД).

Несмотря на недавние достижения и увели-



чивающуюся доступность средств диагностики и управления ПИД в нескольких азиатских странах, существует ряд ограничений и возможностей для будущих улучшений. Осведомленность врачей об этих заболеваниях, потребность в улучшенных и более доступных диагностических средствах, включая NGS, а также наличие заместительной терапии SC1g и HSCT являются неотложной необходимостью для улучшения ухода за пациентами с ПИД в азиатских странах. Скрининг новорожденных на ТКИД, который является универсальным в США и многих странах Европы, необходимо внедрить в Азии. Генная терапия в настоящее время является перспективной и признанной терапией для многих PIDS в развитом мире. Однако эта терапия в основном недоступна в Азии. Ожидается, что в ближайшем будущем в нескольких азиатских странах появятся лучшие диагностические и терапевтические возможности для пациентов с ПИД. В заключение отметим, что в настоящее время ПИД в Азии получают все большее признание и внимание. За последнее десятилетие были достигнуты серьезные успехи в виде повышения осведомленности, доступности более качественных диагностических средств, включая генетическую диагностику и варианты лечения. Однако есть несколько пробелов и неудовлетворенных потребностей в быстрой диагностике и лечении этих пациентов, которые, вероятно, будут восполнены в ближайшем будущем.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary Immunodeficiency and Autoimmunity: A Comprehensive Review. *J Autoimmun* (2019) 99:52–72. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011
- Arruga F, Gyau BB, Iannello A, Vitale N, Vaisitti T, Deaglio S. Immune Response Dysfunction in Chronic Lymphocytic Leukemia: Dissecting Molecular Mechanisms and Microenvironmental Conditions. *Int J MolSci* (2020) 21(5):1825.
- Bausch-Jurken MT, Verbsky JW, Gonzaga KA, Elms NP, Hintermeyer MK, Gauld SB, et al. The Use of Salmonella Typhim Vaccine to Diagnose Antibody Deficiency. *J ClinImmunol* (2017) 37(5):427–33.
- Bomken S, van der Werff Ten Bosch J, Attarbaschi A, Bacon CM, Borkhardt A, Boztug K, et al. Current Understanding and Future Research Priorities in Malignancy Associated With Inborn Errors of Immunity and DNA Repair Disorders: The Perspective of an Interdisciplinary Working Group. *Front Immunol* (2018) 9:2912.
- Cagdas D, Halaçlı SO, Tan Ç, Lo B, Çetinkaya PG, Esenboğa S, et al. A Spectrum of Clinical Findings From ALPS to CVID: Several Novel LRBA Defects. *J ClinImmunol* (2019) 39(7):726–38.
- Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of Hypogammaglobulinemia in Patients Receiving Rituximab and the Use of Intravenous Immunoglobulin for Recurrent Infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* (2013) 13(2):106–11.
- Cepika AM, Sato Y, Liu JM, Uyeda MJ, Bacchetta R, Roncarolo MG. Tregopathies: Monogenic Diseases Resulting in Regulatory T-Cell Deficiency. *J Allergy ClinImmunol* (2018) 142(6):1679–95.
- Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common Variable Immunodeficiency Disorders: Division Into Distinct Clinical Phenotypes. *Blood* (2008) 112(2):277–86.
- Chinen J, Shearer WT. Secondary Immunodeficiencies, Including HIV Infection. *J Allergy ClinImmunol* (2010) 125 (2 Suppl 2): S195–203.
- Engel ER, Walter JE. Rituximab and Eculizumab When Treating Nonmalignant Hematologic Disorders: Infection Risk, Immunization Recommendations, and Antimicrobial Prophylaxis Needs. *Hematol Am SocHematolEduc Program* (2020) 2020(1):312–8.
- Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F. Secondary Immunodeficiency in Lymphoproliferative Malignancies. *HematolOncol* (2016) 34(3):121–32.
- Gámez-Díaz L, Seidel MG. Different Apples, Same Tree: Visualizing Current Biological and Clinical Insights Into CTLA-4 Insufficiency and LRBA and DEF6 Deficiencies. *Front Pediatr* (2021) 9:662645.
- Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, Zainaldain H, SadaatRizvi F, Alizadeh M, et al. Malignancy in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev ClinImmunol* (2019) 15(10):1105–13.
- Kralickova P, Milota T, Litzman J, Malkusova I, Jilek D, Petanova J, et al. CVID-Associated Tumors: Czech Nationwide Study Focused on Epidemiology, Immunology, and Genetic Background in a Cohort of Patients With CVID. *Front Immunol* (2019) 9:3135.
- Labrosse R, Barmettler S, Derfalvi B, Blincoe A, Cros G, Lacombe-Barrios J, et al. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infection Risk in Pediatric Patients. *J Allergy ClinImmunol* (2021) 148(2):523–532.e8.
- Leeksa OC, de Miranda NF, Veelken H. Germline Mutations Predisposing to Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood Cancer J* (2017) 7(2):e532.
- Maffei M, Notarangelo LD, Schumacher RF, Soncini E, Soresina A, Lanfranchi A, et al. Primary Immunodeficiencies and Oncological Risk: The Experience of the Children's Hospital of Brescia. *Front Pediatr* (2019) 7:232.
- Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in Primary Immunodeficiency Diseases: Cancer Incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy ClinImmunol* (2018) 141(3):1028–35.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* (2019) 10:33.

20. Peled A, Sarig O, Sun G, Samuelov L, Ma CA, Zhang Y, et al. Loss-Of-Function Mutations in Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 14 (CARD14) Are Associated With a Severe Variant of Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* (2019) 143(1):173–181.e10.
  21. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of Cancer in Patients With Primary Immunodeficiencies. *Anticancer Res* (2008) 28(2B):1263–9.
  22. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LL, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* (2019) 10:586.
  23. Srivastava S, Wood P. Secondary Antibody Deficiency - Causes and Approach to Diagnosis. *Clin Med (Lond)* (2016) 16(6):571–6.
  24. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification From the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* (2020) 40(1):24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
  25. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial Presenting Manifestations in 16,486 Patients With Inborn Errors of Immunity Include Infections and Noninfectious Manifestations. *J Allergy Clin Immunol* (2021) 148(5):1332–41.e5.
  26. Wehr C, Houet L, Unger S, Kindle G, Goldacker S, Grimbacher B, et al. Altered Spectrum of Lymphoid Neoplasms in a Single-Center Cohort of Common Variable Immunodeficiency With Immune Dysregulation. *J Clin Immunol* (2021) 41(6):1250–65.
  27. Yakaboski E, Fuleihan RL, Sullivan KE, Cunningham-Rundles C, Feuille E. Lymphoproliferative Disease in CVID: A Report of Types and Frequencies From a US Patient Registry. *J Clin Immunol* (2020) 40(3):524–30.
  28. ZurHausen H. The Search for Infectious Causes of Human Cancers: Where and Why. *Virology* (2009) 392(1):1–10.
-