

## 'Common-variable immunodeficiency': What's in a name? Een praktische samenvatting

'Common-variable immunodeficiency': What's in a name?  
A practical overview

dr. K. de Leeuw<sup>1</sup>, dr. A. Rutgers<sup>1</sup>

### Samenvatting

'Common-variable immunodeficiency' (CVID) is de meest voorkomende primaire afweerstoornis bij volwassenen. Het wordt gekenmerkt door een verminderde productie van specifieke antistoffen. Hierdoor treden vaker dan normaal infecties op, vooral van de luchtwegen en de tractus digestivus. Naast infecties komen er auto-immuunziekten en inflammatoire beelden voor, zoals interstiële longafwijkingen en enteropathie. De behandeling is gericht op het voorkómen van infecties en het behandelen van deze complicaties. CVID-patiënten met veel schade door frequente infecties, zoals bronchiëctasieën en/of met deze ziekte geassocieerde inflammatoire beelden, hebben een slechtere prognose. De slechtere prognose wordt tevens bepaald door een verhoogde incidentie van maligniteiten. Vroege herkenning en behandeling van CVID en deze geassocieerde beelden zijn dus van groot belang. In dit artikel wordt een praktische samenvatting van dit ziektebeeld gegeven.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:155-162)*

### Summary

Common-variable immunodeficiency (CVID) is the most common primary immunodeficiency in adults and is characterized by a decreased production of immunoglobulines resulting in frequent infections, especially of the pulmonary and gastro-intestinal tract. Besides infections patients also suffer from a range of inflammatory and autoimmune disorders such as interstitial lung disease or enteropathy. The aim of the treatment is to prevent infections and to treat such complications. CVID patients with more damage, for example bronchiectasis, and/or these auto-immune or inflammatory disorders have a worse prognosis. So, early recognition and treatment of CVID and its associated disorders are very important. In this article a practical overview of this disease will be given.

### What's in a name?

'Common-variable immunodeficiency' (CVID) is de meest voorkomende ('common') primaire immuundeficiëntie (PID). PID's zijn aangeboren afwijkingen die optreden in één of meer componenten van het immuunsysteem. Op basis hiervan en in combinatie

met de klinische manifestaties worden de PID's gecategoriseerd in:

- gecombineerde T- en B-celdefecten;
- goed gedefinieerde syndromen met immuundeficiënties (zoals hyper-IgE-syndroom);

<sup>1</sup>internisten-klinisch immunologen, afdeling Reumatologie en klinische immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

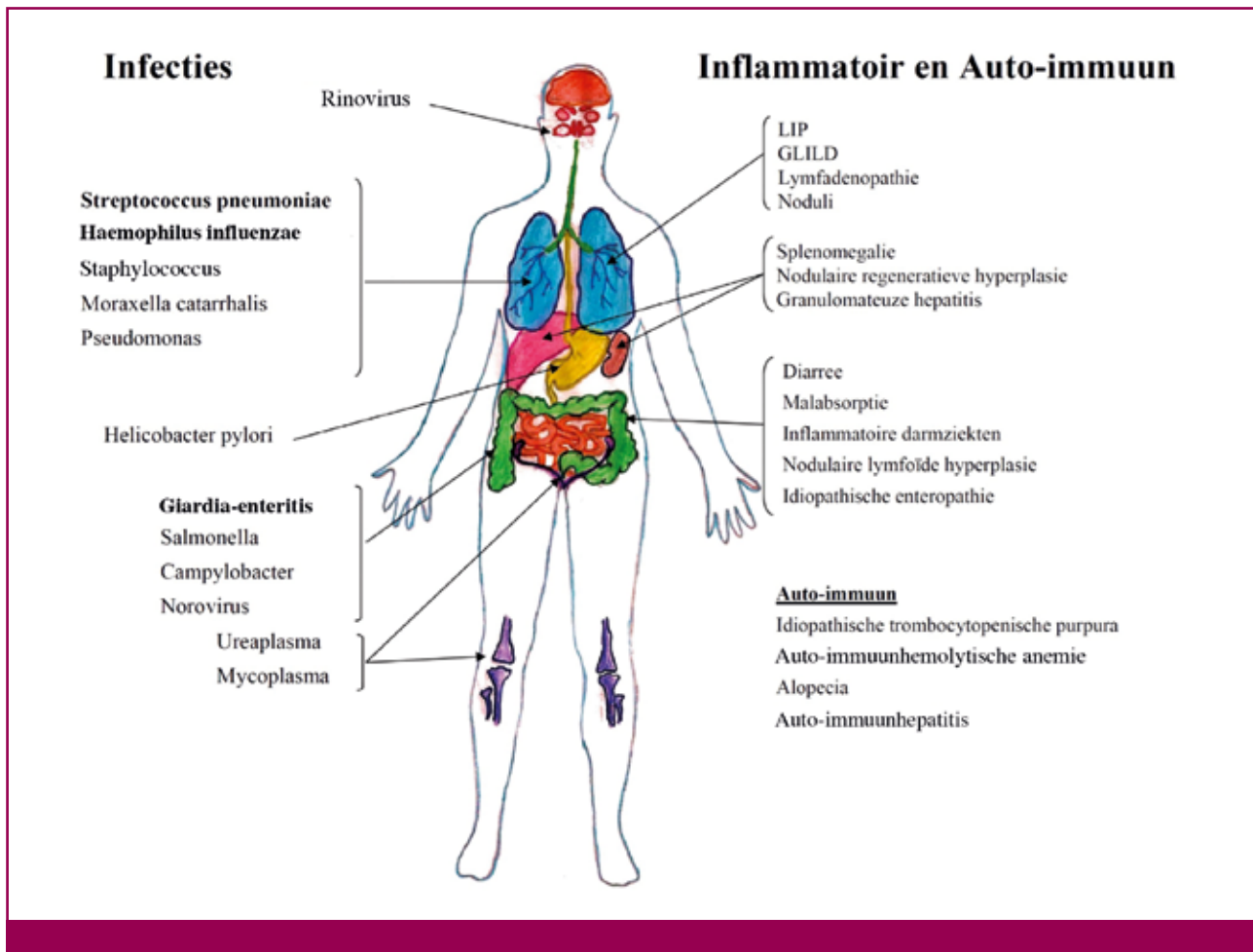
Correspondentie graag richten aan: mw. dr. K. de Leeuw, internist-klinisch immunoloog, afdeling Reumatologie en klinische immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, e-mail: k.de.leeuw@umcg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** CVID, primaire immuundeficiënties

**Keywords:** CVID, primary immunodeficiencies

Ontvangen 5 juni 2015, geaccepteerd 14 augustus 2015.



**Figuur 1. Infecties en complicaties in CVID.** De meestvoorkomende verwekkers van infecties staan weergegeven aan de linkerkant, veelvoorkomende inflammatoire en auto-immuuncomplicaties aan de rechterkant. LIP = lymfoïde interstitiële pneumonie; GLILD = granulomateuze lymfoïde interstitiële longaandoening. Bron: Jolles S, 2013<sup>6</sup> (Figuur met toestemming aangepast).

- antistofdeficiënties;
- aandoeningen met immuundisregulatie (zoals auto-immuun lymfoproliferatief syndroom, ALPS);
- fagocytostörungen;
- defecten in het aangeboren afweersysteem;
- auto-inflammatoire aandoeningen;
- complementdeficiënties.<sup>1,2</sup>

CVID behoort tot de categorie antistofdeficiënties. De prevalentie is 1:25.000-50.000 en CVID wordt bij de helft van de patiënten gediagnosticeerd op een leeftijd onder 18 jaar. Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan.<sup>3,4</sup>

CVID wordt gekenmerkt door onvoldoende productie van specifieke immuunglobulinen na aanraking met pathogenen. Hierdoor kan het immuunsysteem onvoldoende beschermen tegen veelvoorkomende bacteriële en virale infecties, maar ook tegen minder voorkomende infecties met parasieten en protozoa. Echter, naast infecties kunnen er nog veel meer symptomen dan

wel complicaties optreden. CVID is daardoor een heel variabel ziektebeeld. Op basis van de kliniek zijn vier fenotypes beschreven:<sup>5,6</sup>

1. infecties zonder andere manifestaties;
2. infecties + cytopeniën;
3. infecties + polyklonale lymfoproliferatieve aandoeningen;
4. infecties + enteropathie.

### Symptomen CVID

Recidiverende infecties zijn het meest kenmerkende symptoom (90% van de patiënten). Met name de (bovenste) luchtwegen zijn vaak aangedaan door veelvoorkomende gekapselde bacteriën als de *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* (zie Figuur 1). Deze veelvuldige luchtweginfecties kunnen leiden tot structurele beschadigingen van de luchtwegen (bijvoorbeeld bronchiëctasieën of schade aan neusbijholten). Deze structurele beschadigingen leiden op hun beurt weer tot chronische inflammatie en hebben een grote

**Tabel 1. Prevalentie van complicaties bij 334 CVID-patiënten.<sup>5</sup>**

Oorzaak	Prevalentie (%)
<i>Specifieke auto-immuunaandoeningen</i>	
Cytopenieën:	
- idiopathische trombocytopenische purpura	7
- auto-immuunhemolytische anemie	4
- neutropenie	1
Huidaandoeningen:	
- vitiligo	5
- psoriasis	2
Gastro-intestinale aandoeningen:	
- pernicieuze anemie	9
- atrofische gastritis	6
Endocriene aandoeningen:	
- hypothyreoïdie	4
- hyperthyreoïdie	1
- diabetes	3
<i>Polyklonale lymfoïde infiltratie</i>	
Enteropathie (exclusief ziekte van Crohn)	9
Granulomen	8
Hepatomegalie	9
Persisterende lymfadenopathie	15
Splenomegalie	30
Lymfoïde interstitiële pneumonie	3
<i>Maligniteiten</i>	
Hematologisch	3
Andere maligniteiten	3
Geen complicaties	26

invloed op de kwaliteit van leven van patiënten. Ook gastro-intestinale infecties komen vaker voor met verwekkers als *Giardia*, *Salmonella* en *Campylobacter*. Naast afwijkingen in het antistofproducerende deel van het immuunsysteem worden regelmatig milde tot matig ernstige immundefecten gevonden in de cellulaire immuniteit. Dit kan weer leiden tot andere problemen, bijvoorbeeld recidiverende schimmelinfecties. Behalve infecties wordt CVID gekenmerkt door het optreden van complicaties (zie *Tabel 1* en *Figuur 1*,

*pagina 156*). Zo bestaat er een verhoogd risico op auto-immuniteit, zoals auto-immuuncytopenieën, enteropathie en auto-immuunhepatitis. Daarnaast kunnen er polyklonale lymfoproliferatieve aandoeningen, splenomegalie, granulomateuze ontstekingen, nodulaire regeneratieve hyperplasie en persisterende lymfadenopathie optreden.<sup>7</sup>

## Wanneer denken aan CVID?

Het meestvoorkomende en herkenbare patroon is de presentatie met recidiverende (bovenste)luchtweg-infecties en/of recidiverende giardiasis of onbegrepen enteropathie. Het vermoeden van CVID kan met name ontstaan wanneer de infecties optreden op meerdere locaties, ongewoon ernstig verlopen of een langdurig beloop hebben. Er zijn diverse sets met alarmsymptomen voor PID ontwikkeld.<sup>8-10</sup> Deze zijn echter voornamelijk ontwikkeld voor kinderen. In 1993 werd voor de eerste keer een set alarmsymptomen beschreven door de Jeffrey Modell Foundation, voor zowel kinderen als volwassenen (zie *Tabel 2*). Hoewel deze alarmsymptomen vaak genoemd worden om patiënten op te sporen die mogelijk 'at risk' zijn voor een immuundeficiëntie, moet men zich realiseren dat de sensitiviteit en specificiteit laag zijn.<sup>8,10</sup> Al met al zijn er dus geen goede alarmsymptomen beschikbaar en zullen de diverse specialisten hun 'boerenverstand' moeten gebruiken: denk bij langdurige, frequente en ongewone infecties aan een PID.<sup>9</sup> Uiteraard moet daarna een immunologische evaluatie volgen om een eventuele PID vast te stellen.

## Etiologie CVID

De precieze oorzaak van CVID is onduidelijk. In slechts 10-15% van de gevallen zijn er genetische afwijkingen gevonden. Deze afwijkingen bevinden zich in verschillende genen die coderen voor bepaalde receptoren (bijvoorbeeld CD19, CD21, CD81, TACI, zie *Figuur 2*, *pagina 160*) die betrokken zijn bij activatie en isotype-switching van de B-cel.<sup>4</sup> De overige genetische afwijkingen zijn dus nog onbekend, maar de verwachting is dat de komende decennia hier grote vooruitgang in geboekt zal worden met de laagdrempelige beschikbaarheid van genetisch onderzoek.

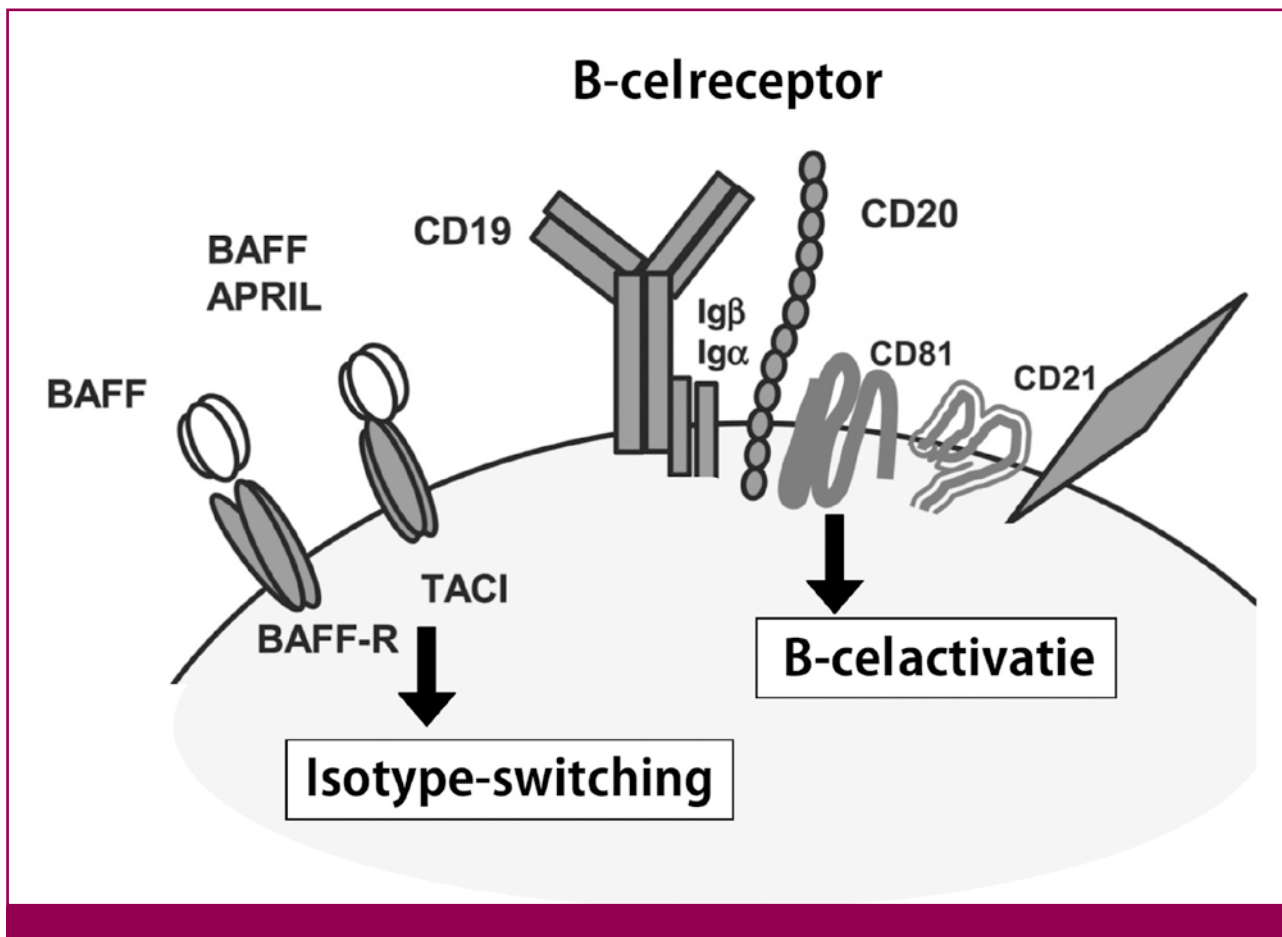
Behalve op genetisch niveau is er onderzoek verricht op immunofenotypisch en functioneel niveau. Hierbij zijn defecten gevonden van B-cellen, T-cellen en anti-geenprenterende cellen. Uiteraard staan met name de afwijkingen van B-cellen op de voorgrond.<sup>11,12</sup> Er zijn al meerdere pogingen gedaan om de heterogene CVID-

**Tabel 2. Tien alarmsymptomen voor een primaire immuundeficiëntie van de Jeffrey Modell Foundation voor volwassenen.**

1. $\geq 2$ nieuwe oorinfecties binnen 1 jaar
2. $\geq 2 \times$ sinusitis binnen 1 jaar (waarbij een allergische oorzaak is uitgesloten)
3. 1 pneumonie per jaar gedurende meer dan 1 jaar
4. Chronische diarree met gewichtsverlies
5. Recidiverende virale infecties (herpes, wratten, condylomen)
6. Recidiverende behoefte aan intraveneuze antibiotica om infecties te genezen
7. Recidiverende diepe abscessen van de huid of interne organen
8. Persisterende schimmelinfecties van de huid of elders
9. Infectie met normaliter onschadelijke tuberculoseachtige bacteriën
10. Een positieve familieanamnese voor primaire immuundeficiëntie
Er is een verdenking op een primaire immuundeficiëntie indien er $\geq 2$ criteria aanwezig zijn. Echter uit latere studies blijkt een lage sensitiviteit en specificiteit.

**Tabel 3. Primaire en secundaire oorzaken van een hypogammaglobulinemie die uitgesloten moet worden voordat de diagnose CVID gesteld kan worden.**

Oorzaak	Diagnose (voorbeeld)
<i>Primaire immuundeficiënties</i>	
Agammaglobulinemie	X-gebonden agammaglobulinemie
Klasseswitchrecombinatiedefecten	X-gebonden vormen: CD40L
X-gebonden lymfoproliferatieve syndromen	SAP, XIAP-deficiëntie
Gecombineerde immuundeficiënties	Hypomorfe varianten van ernstige gecombineerde immuundeficiënties
Andere goed gedefinieerde immuundeficiënties	DiGeorgesyndroom WHIM-syndroom (wratten, hypogammaglobulinemie, infecties, myelokathexie*)
Chromosomale instabiliteitssyndromen	Ataxia telangiectasia Nijmegenbreuksyndroom
<i>Secundaire oorzaken</i>	
Maligniteiten	Chronische lymfatische leukemie Immuundeficiëntie en thymoom (goodsyndroom) Maligne lymfoom
Eiwitverlies	Nefrotische proteïnurie Gastro-intestinaal eiwitverlies Ernstige brandwonden
Medicatie	Anti-epileptica Sulfasalazine Azathioprine Glucocorticoïden Anti-CD20 (rituximab)
Infectieus	Congenitaal cytomegalovirus, rubella, hiv, epstein-barrvirus
* Retentie en verhoogde apoptose van mature neutrofielen in het beenmerg waardoor er sprake is van perifere neutropenie. SAP = SLAM (signaling lymphocytic activation molecule) associated protein; XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis.	



**Figuur 2.** Voorbeelden van een aantal B-celreceptoren waarin mutaties kunnen leiden tot CVID. Diverse receptoren zijn weergegeven, die indien er een genetische mutatie optreedt, kunnen leiden tot CVID. Afgebeeld zijn receptoren die onder andere betrokken zijn bij B-celactivatie (CD19, CD21 en CD81) en receptoren betrokken bij de regulatie van isotypeswitching (BAFF-R en TACI).

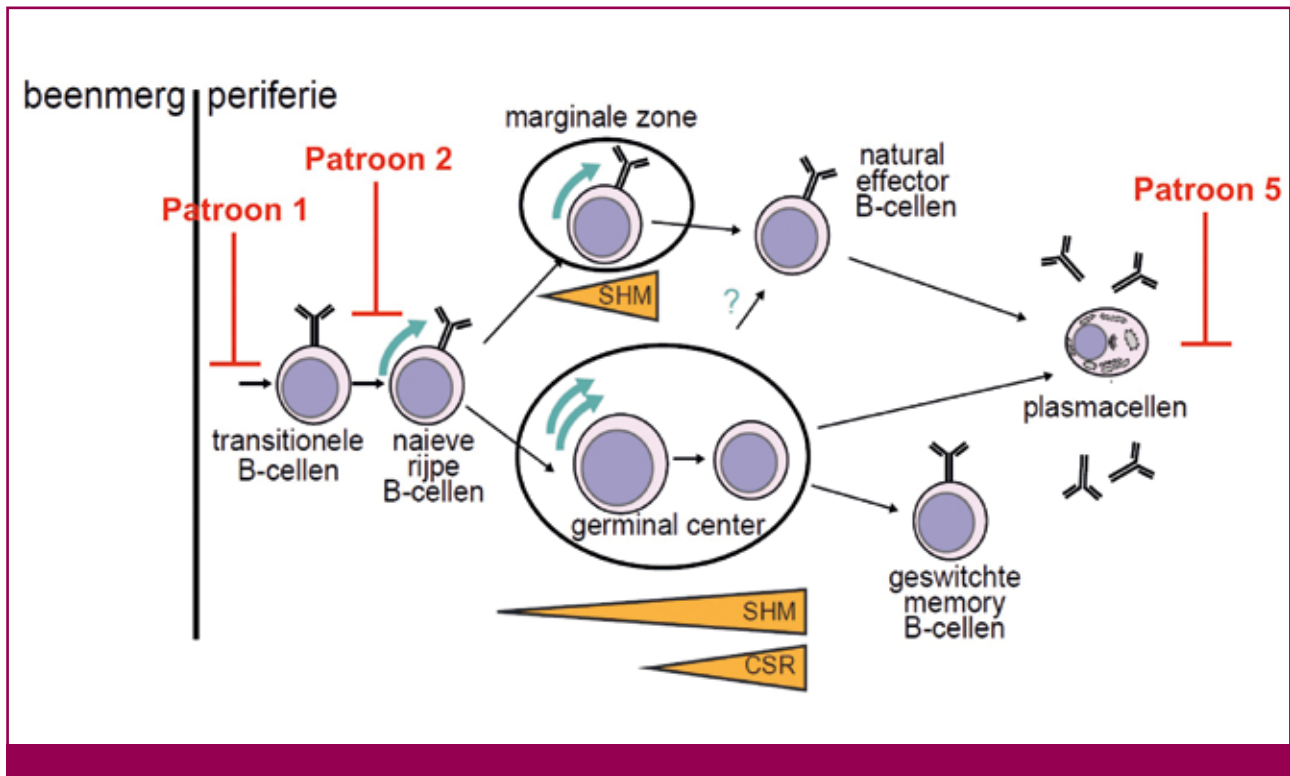
patiëntengroep op basis van dergelijke analyses te categoriseren. Een van deze benaderingen is gebaseerd op het bepalen van de B-celsubsets in het perifere bloed, waardoor de heterogene CVID-patiënten zijn op te delen in vijf categorieën.<sup>11</sup> Hierbij laat elk specifiek B-celpatroon een verschillend defect in B-celuitrijping zien; zie *Figuur 3*.<sup>13</sup> Zo wordt bijvoorbeeld patroon 1 gekenmerkt door lage aantallen van transitionele B-cellen en lage aantallen van memory B-cellen. Dit patroon samen met patroon 2 (gekenmerkt door lage aantallen naïeve mature B- en lage aantallen memory B-cellen) blijkt geassocieerd met niet-infectiologische complicaties zoals auto-immuuncytopenieën, polyklonale lymfocyttaire proliferatie en persisterende enteropathie. Echter patiënten met patroon 5, gedefinieerd als geen afwijkingen in de perifere B-celuitrijping, hebben over het algemeen alleen recidiverende infecties. Zo is dus op basis van een laboratoriumbepaling (B-celsubsets) een inschatting te maken van de morbiditeit en dus prognose voor een bepaalde patiënt. In de toekomst zal deze heterogene patiëntengroep door nog meer integratie

van het klinisch, immunofenotypisch en functioneel (moleculair en genetisch) immunologisch onderzoek nog beter geassocieerd kunnen worden, hetgeen wellicht ook meer richting zal geven voor de oorzaak van CVID.

### Diagnose CVID

Zoals al eerder beschreven, is CVID een zeer heterogeen ziektebeeld. Dit maakt het stellen van de diagnose lastig en er is vaak een delay van enkele jaren. In 1999 zijn er diagnostische criteria opgesteld.<sup>14</sup> Deze criteria zijn, naast het hebben van infecties:

1. verlaging van immunoglobuline (Ig)G (minimaal twee standaarddeviaties onder het gemiddelde) in combinatie met een verlaagd IgA en/of IgM;
2. leeftijd ouder dan 2 jaar;
3. afwezigheid van een adequate antistofrespons na vaccinatie;
4. afwezigheid van een andere bekende primaire of secundaire immuundeficiëntie en afwezigheid van (massaal) eiwitverlies via darm of nieren.



**Figuur 3. Perifere B-celuitrijping met mogelijke defecten in uitrijping en bijbehorende patronen bij CVID.** Schematische weergave van het perifere B-celcompartiment. Binnen de heterogene patiëntengroep met CVID blijken er verschillende defecten in uitrijping te zijn, ook wel patronen genoemd. Patroon 1 wordt gekenmerkt door lage aantallen van transitionele B-cellen en lage aantallen van memory B-cellen. Dit patroon samen met patroon 2 (gekenmerkt door lage aantallen van naïeve mature B-cellen en lage aantallen van memory B-cellen) is geassocieerd met niet-infectiologische complicaties. Patroon 5, gedefinieerd als geen afwijkingen in de perifere B-celuitrijping, is over het algemeen geassocieerd met alleen recidiverende infecties. De groene pijlen symboliseren proliferatie. SHM = somatische hypermutaties; CSR = klasseswitchrecombinatie. Bron: Burg van der, et al. 2010<sup>13</sup> (Figuur met toestemming aangepast).

De diagnose CVID kan worden gesteld indien een patiënt aan al deze criteria voldoet. Hierbij moeten dus andere oorzaken voor een hypogammaglobulinemie worden uitgesloten (zie *Tabel 3, pagina 158*).

De diagnostische criteria zijn inmiddels meer dan vijftien jaar oud. Op basis van de huidige kennis is er al een voorstel gedaan voor nieuwe criteria, waarbij kliniek, immunofenotypisch en functioneel immunologisch onderzoek een grotere rol spelen.<sup>15</sup>

Naast het onderzoek dat nodig is om de diagnose te kunnen stellen, moet de mate van orgaanbetrokkenheid vastgesteld worden. De pulmonale situatie kan in kaart gebracht worden door middel van een longfunctie, X-thorax en zo nodig een HRCT. Uitgebreider laboratoriumonderzoek is nodig om cytopeniën, auto-immunhepatitis dan wel een onderliggende (met name hematologische) maligniteit aan te tonen. Bij gastro-intestinale klachten die geen infectieuze oorzaak hebben, dient endoscopisch onderzoek overwogen te worden. Verder kan een echo-abdomen overwogen worden om

splenomegalie uit te sluiten, zeker indien er sprake is van een trombopenie.

### Behandeling CVID

De behandeling van patiënten met CVID is gericht op het adequaat behandelen en voorkomen van infecties en hieraan gerelateerde schade. In principe wordt er laagdrempelig gestart met immunoglobulinen. Meestal wordt bij volwassenen gestart met 0,4 g/kg eenmaal per vier weken. De dosering en/of het interval wordt aangepast op basis van de IgG-dalspiegel (streefspijspiegel > 7,0 g/l) en het aantal infecties. Hierbij is het aantal infecties leidend.<sup>4,6</sup> Elke infectie dient snel en krachtig behandeld te worden om schade op lange termijn zo veel mogelijk te voorkomen. Indien mogelijk wordt microbiologisch onderzoek verricht vóór start van behandeling met antibiotica. In een aantal situaties wordt begonnen met antibiotische profylaxe, zoals bij patiënten met bronchiëctasiën<sup>16</sup> en/of recidiverende infecties (drie of meer per jaar) of ernstige infecties.



## Aanwijzingen voor de praktijk

1. CVID is de meest voorkomende primaire immuundeficiëntie bij volwassenen.
2. CVID is een heterogeen ziektebeeld gekenmerkt door recidiverende, langdurige en ongewone infecties met name van de luchtwegen en/of maag-darmkanaal.
3. CVID-patiënten hebben regelmatig auto-immun- en auto-inflammatoire aandoeningen. Tevens is er een verhoogde incidentie van maligniteiten.
4. Behandeling van CVID is gericht op het voorkómen van infectie en de behandeling van de complicaties.

Chronische sinusitis wordt tevens behandeld met lokale therapie, zoals zoutspoelingen, steroïde neusspray en eventueel gerichte kno-ingrepen.<sup>17,18</sup>

De toediening van immunoglobulinen voorkomt niet de complicaties die de ziekte met zich meebrengt, zoals bijkomende auto-immuunaandoeningen en enteropathieën. Deze laatstgenoemde complicaties worden behandeld met immunosuppressiva.

### Prognose CVID

De prognose is de laatste jaren over het algemeen redelijk tot goed. Dit is sterk verbeterd door verbeterde diagnostiek, tijdige diagnose en tijdige behandeling met immunoglobulinen. In het verleden werd de prognose bepaald door het aantal en de ernst van (onderste)luchtweginfecties. Nu wordt de overleving vooral bepaald door de mogelijke complicaties, zoals auto-immuniteit, enteropathie, lymfocyttaire infiltraten, structurele longafwijkingen en maligniteiten.<sup>4,5</sup> Patiënten met dergelijke complicaties hebben een duidelijk minder goede levensverwachting: 30-jaarsoverleving van 50% ten opzichte van 80% voor CVID-patiënten zonder complicaties, zoals beschreven in een Europese studie.<sup>5</sup> Uit een recente beschrijving van een Nederlandse register van PID-patiënten blijkt dat ook in Nederland de incidentie van maligniteiten bij CVID-patiënten verhoogd is, waarbij vooral lymfomen en maligniteiten van de huid meer voorkomen.<sup>3</sup>

### Andere humorale immuundeficiënties

Naast CVID zijn er een aantal andere humorale immuundeficiënties die gediagnosticeerd worden op volwassen leeftijd. Deze zullen hier kort besproken worden. Dit betreft de IgA-deficiëntie, de subklassendeficiënties en de specifieke vaccinatieresponsdeficiëntie. De selectieve IgA-deficiëntie is de vaakst voorkomende

de humorale immuundeficiëntie. Bij 1:500 personen wordt een verlaagd IgA (< 0,05 g/l) gevonden. Echter bij de meesten heeft dit geen klinische consequenties. De diagnose wordt gesteld op het moment dat er ook daadwerkelijk recidiverende infecties van met name de (bovenste)luchtwegen en/of het maag-darmkanaal zijn. De behandeling is gericht op het voorkomen en behandelen van deze infecties.

IgG-subklassedeficiëntie wordt gediagnosticeerd indien er sprake is van recidiverende infecties en een verlaging van één of meer van de subklassen van IgG (met name IgG-1 en IgG-2), met een normaal totaal IgG. Meestal is er ook een verminderde of afwezige specifieke antistofrespons op vaccinatie. Bij deze aandoening is onderzocht of behandeling met immunoglobulinen effectiever is dan een onderhoudsbehandeling cotrimoxazol. De resultaten worden op korte termijn verwacht.

### Conclusie

CVID is een heterogeen ziektebeeld, maar er wordt steeds meer bekend over de pathofysiologie (zoals onderliggende genetische afwijkingen en immunologische veranderingen), de diverse fenotypes en de behandeling. Patiënten kunnen zich bij verschillende deelspecialismen presenteren, zoals de kno, longgeneeskunde, hematologie en infectieziekten. Voor al deze specialisten is het belangrijk om CVID in de differentiaaldiagnose te hebben, met name bij langdurige, frequente en ongewone infecties.

### Referenties

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162.

2. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: Guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013;33:1078-87.
3. Jonkman-Berk BM, Berg JM van den, Berge IJ ten, et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: National patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clin Immunol* 2015;156:154-62.
4. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency--an update. *Arthritis Res Ther* 2012;14:223.
5. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277-86.
6. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: A disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:545-56;quiz 557.
7. Fuss IJ, Friend J, Yang Z, et al. Nodular regenerative hyperplasia in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2013;33:748-58.
8. Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, et al. The duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: Is it time to change the rules? *J Clin Immunol* 2015;35:273-9.
9. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol* 2014;34:10-22.
10. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: A time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:588-94.
11. Driessen GJ, Zelm MC van, Hagen PM van, et al. B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood* 2011;118:6814-23.
12. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008;111:77-85.
13. Burg M van der, Zelm MC van, Driessen GJA, et al. Ontwikkelingen in de diagnostiek van primaire immunodeficiënties van het lymfatisch systeem. In: Dongen JJM van, Dik WA, Langerak AW, et al., editors. *Nieuwe ontwikkelingen in de medische immunologie 2010*. Rotterdam: afdeling Immunologie, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum, 2010.
14. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies, representing PAGID (pan-american group for immunodeficiency) and ESID (european society for immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
15. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2013;174:203-11.
16. Altenburg J, Wortel K, Werf TS van der, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: Clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch teaching hospital. *Neth J Med* 2015;73:147-54.
17. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
18. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;(23):3p preceding table of contents, 1-298.