تصنيف ضعف المناعة الشائع المتغير باستعمال التنميط الظاهري المناعي للخلايا البائية

Classification of Common Variable immunodeficiency using B-cell Immunophenotyping

خولة الموخنطر[1]، عبد الرحمن الرامي[1]، إسلام المنصوري[1]، أحمد عزيز بوصفيحة[1,2]، فاطمة أيلال[1,2]، إبتهال بنحساين[1,2]، عبير العلاوي[1,4]، حسن القبلي[3]، مينة مدثر[1,3]

1. مختبر البحث في المناعة السريرية والالتهاب والأرجية، كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، جامعة الحسن الثاني الدار البيضاء، المغرب،
2. قسم الأمراض التعفنية و المناعية للأطفال، مشفى عبد الرحيم الهاروشي، المشفى الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء..
3. قسم الطب الباطني، المستشفى الصحي الجامعي ابن رشد، جامعة الحسن الثاني بالدار البيضاء، المغرب.
4. قسم الأمراض الباطنية، المشفى الجامعي الشيخ خليفة، جامعة محمد السادس للصحة، الدار البيضاء.

Abstract:

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most prevalent inborn error of immunity (IEI) and is typically diagnosed in adults. It is characterized by reduced antibody production, resulting in infectious and non-infectious complications. Diagnosing and treating CVID can be challenging due to the clinical heterogeneity, genetic and environmental implications, and lack of consensus regarding diagnostic criteria. However, our understanding of the pathogenesis, prediction, and management of non-infectious complications of CVID has improved by the classifications of CVID patients into groups based on their clinical and immunological phenotypes. This article provides a concise overview of CVID and its place among IEI/PID, a glimpse into the different proposed classifications of CVID, and a short report of the first immunophenotypic classification of Moroccan CVID patients,

Keywords: common variable immunodeficiency, classification, EUROclass, immunophenotyping.

مقدمة:

تمثل أعواز الأجسام المضادة (antibody deficiencies) حوالي 50٪ إلى 70٪ من حالات ضعف المناعة الأولي (PID)، أكثرها انتشارا هما ضعف المناعة الشائع المتغير (CVID) الذي يظهر غالبا عند البالغين وفقد غاما غلوبولين الدم المترتبط بالكروموسوم X (X-linked agammaglobulinemia) الذي يصيب أساسا الذكور [1]. ويتميز CVID بانخفاض إنتاج الأجسام المضادة مما ينجم عنه مضاعفات عدوائية تتمثل أساسا في عداوى بكتيرية متكررة، بالإضافة إلى مضاعفات غير عدوائية، مثل أمراض المناعة الذاتية والاضطرابات التكاثرية اللمفية والأورام [2]. ويُعد العلاج بالغلوبولين المناعي (immunoglobulin therapy) الدعامة الأساسية لإدارة هذا المرض وتحسين جودة حياة المرضى، إلا أنه لا يلغي تمامًا خطر الإصابة بالعدوى أو بالأورام [3]. قد يكون تشخيص وعلاج CVID صعبًا بسبب تباين أعراضه السريرية وعوامله الوراثية والبيئية، بالإضافة إلى عدم وجود اتفاق بشأن معايير تشخيصه. ومع ذلك، فقد تحسن ففهمنا للإمراضية (pathogenesis) والتنبؤ (prediction) وإدارة المضاعفات غير العدوائية لهذا المرض بفضل الدراسات القائمة على تصنيف مرضى CVID إلى مجموعات بناءً على التنميط المناعي (immunophenotyping) والسريري لديهم. ونقدم في هذا المقال لمحة مختصرة عن CVID ومكانته ضمن أمراض ضعف المناعة الأولي معتمدين على أهم السجلات المنشورة. كما نستعرض نتائج دراستنا حول التصنيف المناعي السريري لمرضى CVID المغاربة، ولكن قبل ذلك سنُعرّف مختلف التصنيفات المقترحة وخاصة التصنيف الأوروبي (EUROclass) الذي اعتمدنا في بحثنا.

مكانة CVID ضمن أمراض ضعف المناعة الأولي

يعد CVID أكثر أنواع ض،م،أ الأولي انتشارا، خاصة عند البالغين، حيث يمثل من 25٪ إلى 50٪ من إجمالي حالات ض،م،أ بحسب السجلات المنشورة، مع نسبة انتشار تصل إلى 1 لكل 25000 نسمة حول العالم [4-6]. وفي حين تم توثيق معدل انتشار يبلغ 40.2٪ من إجمالي حالات ض،م،أ في الولايات المتحدة وحوالي 20٪ في السجلات الأوروبية، لوحظ أدنى معدل انتشار في دول الشرق الأوسط وأفريقيا بنسبة تتراوح بين 2.6٪ و 1.3٪ من مرضى ض،م،أ [6, 7]. ويرجع هذا الاختلاف في معدلات الانتشار المبلغ عنها إلى مدى الوعي بالمرض وتوافر السجلات الوطنية وجودتها. ويشكل ضعف المناعة المشترك (CID) العوز الأكثر انتشارا في سجلات دول الشرق المتوسط وشمال إفريقيا والذي قد يرجع إلى عدم تضمين هذه السجلات لمرضى ض،م،أ البالغين بشكل كبير [8-10].

تشخيص ضعف المناعة الشائع المتغير

ضعف المناعة الشائع المتغير هو مجموعة من الأعواز الخِلقية التي تمس مناعة الأجسام المضادة (المناعة الخلطية humoral)، حيث يُعرَّف المرض على أنه انخفاض مستويات الغلوبولين المناعي (IgA، IgG و/أو IgM) مع زيادة القابلية للإصابة بمضاعفات عدوائية وغير عدوائية. قد يظهر CVID في أي عمر، إلا أنه غالبا ما يتجلى عند البالغين (متوسط عمر بداية الأعراض من 20 إلى 30 سنة) مع متوسط مدة تأخر التشخيص يبلغ حوالي 4.1 سنوات [11]. وحسب الجمعية الأوروبية لضعف المناعة الأولي (ESID) فإن معايير تشخيص CVID عند المرضى بعمر فوق الأربع سنوات تتضمن ما يلي [12]:

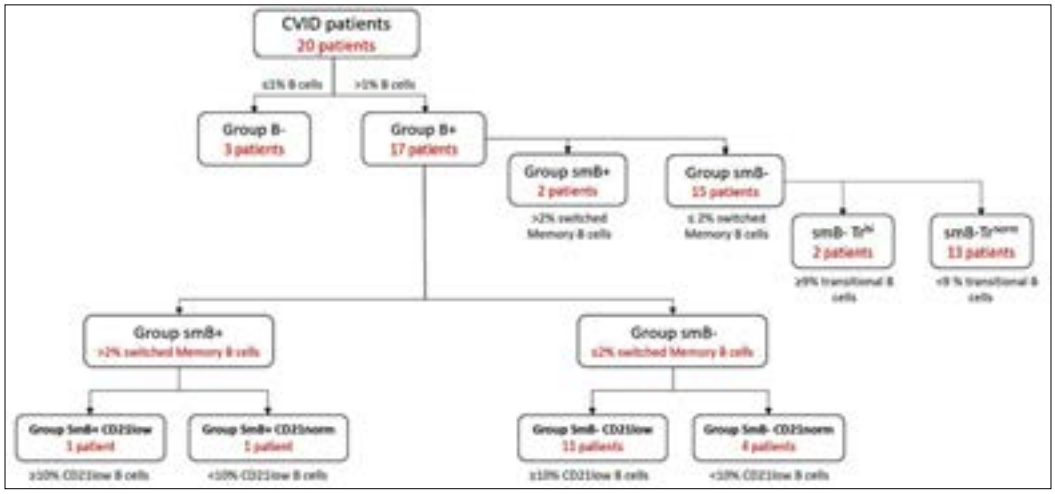
- إنخفاض ملحوظ في الغلوبولين المناعي IgG (على الأقل 2 DS)
- إنخفاض ملحوظ في على الأقل واحد من الغلوبوليينات المناعية IgA أو IgM
- ضعف الاستجابة للقاحات
- عدم وجود أي مسبب آخر لضعف المناعة.

الأعراض السريرية والعلاج والمآل

تختلف الأعراض السريرية لـ CVID وتتمثل أساسا في عداوى بكتيرية متكررة تصيب خاصة الجهاز التنفسي، والتي قد تؤدي بسبب تكرارها وشدتها إلى توسع القصبات (bronchiectasis) ثم إلى ضعف مزمن في الجهاز التنفسي. ويساعد العلاج بالغلوبولين المناعي في تخفيض شدة وتكرار هذه العداوى، إلا أنها تبقى مصدر تهديد دائم للمرضى. قد يصاب الجهاز الهضمي أيضًا بعداوى بكتيرية، وبنسبة أقل فيروسية و/أو طفيلية، يمكن أن تتسبب في سوء الامتصاص وضعف التغذية، خاصةً إذا ارتبطت بنقص IgA. وتتجلى هذه العداوى في إسهالات مزمنة أو حادة، قد يوفر العلاج بالغلوبولين المناعي تحسنًا نسبيا لها ولكنه غير ثابت. بالإضافة إلى ذلك يطور مرضى CVID مضاعفات غير عدوائية، مثل أمراض المناعة الذاتية والاضطرابات التكاثرية اللمفية والأورام، والتي لا تستجيب في المجمل للعلاج بالغلوبولين المناعي [6, 11]. وبالتالي فإن توظيف استراتيجيات تدبيرية أخرى خاصة بكل حالة يبقى أمرا ضروريا. فمثلا، قد يحتاج المرضى الذين يعانون من اضطرابات المناعة الذاتية إلى علاج مثبط للمناعة (immunosuppressive)، بينما قد يحتاج المرضى الذين يعانون من أعراض في الجهاز الهضمي إلى دعم غذائي. ومنه فإن مآل المرض يختلف بشكل كبير بين الأفراد ويعتمد على عوامل مختلفة، مثل عمر بداية الأعراض وشدتها وسرعة تشخيصها ومدى استجابتها للعلاج.

الفيزيولوجيا المرضية لضعف المناعة الشائع المتغير

لاتزال الفيزيولوجيا المرضية (physiopathology) لـ CVID غير مفهومة بدقة، فهي تتضمن اضطرابات مناعية وجينية وفوق جينية (epigenetic) مختلفة. تشمل الاضطرابات المناعية اختلالات في كل من المناعتين الفطرية والمكتسبة، ولا سيما اختلال تعداد و/أو وظيفة الخلايا البائية. ويوجد لدى 90٪ من مرضى CVID تعداد طبيعي لإجمالي الخلايا البائية ولكن تعداد الفئات الفرعية (subsets) للخلايا البائية يكون مضطربا [13, 14]. ويعزى ضعف إنتاج الأجسام المضادة في سياق تعداد طبيعي لإجمالي الخلايا البائية إلى اضطرابات في



الشكل 1: تصنيف مرضى ضعف المناعة الشائع المتغير المغاربة وفق التصنيف الأوروبي [23] (EUROclass)

المراحل المتأخرة من تمايزها، حيث تشير معظم التقارير إلى انخفاض نسبة الخلايا البائية الذاكرة المتبدلة (switched memory) والخلايا البلزمية (plasma cells) عند مرضى CVID-17 [15]، وهو ما قد يعكس خللا في استجابة المركز المنتِش (germinal center) والذي تتمايز فيه الخلايا البائية إلى خلايا بائية ذاكرة وخلايا بلزمية [13]. قد ينتج هذا الانخفاض أيضًا عن زيادة موت الخلايا المبرمج (apoptosis) في المراحل المتأخرة من تكون الخلايا البائية عند هؤلاء المرضى [18, 19]. بالإضافة إلى ذلك، تم تحديد طفرات في جينات متدخلة في كل من تكوين وتنشيط وتمايز الخلايا البائية عند بعض مرضى CVID، إلا أنه يم يتم بعد إيجاد أي مسبب جيني لدى معظم الحالات [20].

تصنيفات CVID

تم اقتراح أول تصنيف لـ CVID في عام 2002، وهو يقسم مرضى CVID إلى مجموعتين رئيسيتين بناء على تعداد الخلايا البائية الذاكرة المتبدلة (switched memory B cells)، ثم إلى مجموعتين فرعيتين بناء على تعداد الخلايا البائية CD21low (المجموعتان Ia و Ib) [16]. بعد ذلك، تم اقتراح تصنيف باريس بناء على الخلايا البائية الذاكرة فقط، والذي يصنف المرضى إلى ثلاث مجموعات (MB0 و MB1 و MB2) [17]. ولاحقا في عام 2008، تم إنشاء التصنيف الأوروبي (EUROclass) والذي يوزع مرضى CVID بناء على الخلايا البائية الانتقالية (transitional) والخلايا البائية الذاكرة المتبدلة (smB) والخلايا البائية CD21low [21]. في EUROclass، يتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين رئيسيتين، المجموعة +B وتضم المرضى الذين لديهم نسبة الخلايا البائية (CD19) الإجمالية أكبر من 1٪، بينما تضم المجموعة -B المرضى الذين لديهم نسبة أقل من أو تساوي 1٪ من الخلايا البائية. بعدها يتم تقسيم المجموعة +B إلى مجموعتين بناء على نسبة الخلايا الذاكرة المتبدلة؛ المجموعة +smB، ويكون لدى المرضى فيها أكثر من 2٪ من الخلايا البائية الذاكرة المتبدلة، والمجموعة -smB، وتضم المرضى الذين لديهم أقل من أو يساوي 2٪ من هذه الخلايا. ويتم أيضا تقسيم مرضى المجموعة -smB اعتمادا على نسبة الخلايا البائية الانتقالية إلى مجموعتين فرعيتين، وهما المجموعة smB-Trhi، التي لدى مرضاها أكثر من 9٪ من الخلايا البائية الانتقالية، والمجموعة smB-Trnorm، المكونة ممن لديهم أقل من 9٪ من الخلايا البائية الانتقالية. علاوة على ذلك، يميز EUROclass المرضى في كل من المجموعتين -smB و +smB بناء على مدى انتشار الخلايا البائية CD21low إلى مجموعتين فرعيتين، المجموعة CD21low ممن لديهم أكثر من أو يساوي 10٪ من الخلايا البائية CD21low، والمجموعة CD21norm ممن لديهم أقل من 10٪ من هذه الخلايا (الشكل 1) [21, 22].

تصنيف مرضى CVID المغاربة

شمل هذا البحث 20 مريضا بـ CVID (10 ذكور و 10 إناث) من عائلات مغربية غير مرتبطة وبمتوسط عمر يبلغ 25.5 سنة (±14.23 سنة) [23]. كان متوسط عمر المرضى عند التشخيص 18.5 سنة وعند ظهور الأعراض 13.85 سنة، واللذان كانا مرتفعين لدى الإناث مقارنة بالذكور مع عدم وجود اختلاف في متوسط مدة تأخر التشخيص (3.5 سنوات) بين الجنسين [23]. وقد صُرّح عن زواج الأقارب لدى 60٪ من المرضى في هذا البحث [23]. كان لدى 90٪ من المرضى تاريخ من عداوى الجهاز التنفسي. وتضمنت المظاهر السريرية الأخرى تضخم الطحال في 50٪ من الحالات مع عدم وجود اختلاف في الإصابة بين الذكور والإناث، وأمراض المناعة الذاتية في 45٪ من الحالات والتي كانت أعلى قليلاً عند الذكور، واعتلالات العقد اللمفية عند 40٪ من المرضى والتي كانت أعلى لدى الإناث، بينما تم تشخيص الأمراض الحبيبية (granulomatous) عند 25٪ من الحالات مع عدم وجود فرق بين الجنسين [23].

قمنا بتصنيف مرضى CVID المغاربة هؤلاء باتباع معايير التصنيف الخاصة بالتصنيف الأوروبي (EUROclass) والمعتمد على التنميط الظاهري المناعي للفئات الفرعية للخلايا البائية. كان لدى 17 مريضا أكثر من 1٪ من إجمالي الخلايا البائية CD19 (المجموعة +B)، بينما كان لدى ثلاثة مرضى أقل من 1٪ من الخلايا البائية

(المجموعة B-) وقد تم استبعاد هذه المجموعة من باقي التصنيف. تم تقسيم المجموعة B+ إلى مجموعتين بناءً على الخلايا البائية الذاكرة المتبدلة، المجموعة 15) -smB مريض) بنسبة أقل من أو تساوي 2٪ من هذه الخلايا والمجموعة smB+ (مريضان) بنسبة تفوق 2٪ من الخلايا البائية الذاكرة المتبدلة. وقد كانت المضاعفات غير العدوائية أعلى في المجموعة smB- مقارنة بالمجموعة smB+، وخاصة تضخم الطحال (88.9٪ من المجموعة smB-)، والأمراض الحبيبية (100٪) وأمراض المناعة الذاتية (75٪). بعدها قمنا بتقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب نسبة الخلايا البائية الانتقالية، المجموعة smB- Trhi (مريضان) والمجموعة smB-Trnorm 13) مريض). وقد كانت الأمراض الحبيبية (100٪ مقابل 47٪) وتضخم الطحال (50٪ مقابل 33٪) واعتلالات العقد اللمفية (50٪ مقابل 15٪) أكثر شيوعا في المجموعة smB-Trhi، التي لديها أكثر من أو يساوي 9٪ من الخلايا البائية الانتقالية، مقارنة بالمجموعة smB-Trnorm (الشكل 1).

بالموازاة مع ذلك، قمنا بتقسيم كل من المجموعتين smB+ (مريضان) و 15) -smB مريض) إلى مجموعتين فرعيتين (CD21low أو CD21norm) حسب انتشار الخلايا البائية المسماة CD21low (الشكل 1). وقد لوحظ انتشار هذه الخلايا بنسبة أكبر لدى مرضى المجموعة 11) -15/smB من المرضى) مقارنة بالمجموعة smB+. وضمن المجموعة smB-، كان وقوع تضخم الطحال (100٪ مقابل 45٪) وأمراض المناعة الذاتية (50٪ مقابل 36٪) أعلى عند مرضى المجموعة الفرعية CD21norm، بينما كانت اعتلالات العقد اللمفية والأمراض الحبيبية أعلى عند مرضى المجموعة الفرعية CD21low. أما ضمن المجموعة smB+ فقد كان لدى أحد المريضين (المجموعة CD21low) تضخم الطحال وأمراض مناعية ذاتية، بينما كان لدى المريض الآخر (CD21norm) أعراض المناعة الذاتية لوحدها (الشكل 1).

آفاق

مكن التقدم الملحوظ في مجال الوراثيات المناعية من فهم أفضل للآليات الإمراضية بضعف المناعة الشائع المتغير مما سيتيح سبلا تشخيصية وعلاجية فعالة، كما أن البحوث الجينية ودراسات تمايز الخلايا البائية وتوصيف وظيفتها ستوفر علاجات جديدة أكثر استهدافا. في العموم يُعد CVID أحد أكثر أمراض ض،م،أ تحديا والذي يتطلب تداخل عدة تخصصات مثل خبراء المناعة وأخصائي الأمراض العدوائية ومقدمي الرعاية الصحية. وبالتالي فإن زيادة الوعي والتعليم ستتيح تشخيصا مبكرا وعلاجا ملائماً للمرض، واللذان يعتبران أمرين أساسيين لتحسين مآل المرض ورفع جودة حياة مرضى ضعف المناعة الشائع المتغير.

المراجع:

1. Ahmed Aziz Bousfiha, A. Moundir, S. G. Tangye, C. Picard, L. Jeddane, W. Al-Herz, C. C. Rundles, J. L. Franco, S. M. Holland, C. Klein, T. Morio, E. Oksenhendler, A. Puel, J. Puck, M. R. J. Seppanen, R. Somech, H. C. Su, K. E. Sullivan, T. R. Torgerson, and I. Meyts, The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol, 2022.
2. Verma, N., B. Grimbacher, and J. R. Hurst, Lung disease in primary antibody deficiency. Lancet Respir Med, 2015. 3(8): p. 651-60.
3. Quinti, I., A. Soresina, A. Guerra, R. Rondelli, G. Spadaro, C. Agostini, C. Milito, A. C. Trombetta, M. Visentini, H. Martini, A. Plebani, M. Fiorilli, and I. PINet Investigators, Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. J Clin Immunol, 2011. 31(3): p. 315-22.
4. Hammarstrom, L., I. Vorechovsky, and D. Webster, Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol, 2000. 120(2): p. 225-31.
5. Modell, V., M. Knaus, F. Modell, C. Roifman, J. Orange, and L. D. Notarangelo, Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. Immunol Res, 2014. 60(1): p. 132-44.
6. Yazdani, R., S. Habibi, L. Sharifi, G. Azizi, H. Abolhassani, P. Olbrich, and A. Aghamohammadi, Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. J Investig Allergol Clin Immunol, 2020. 30(1): p. 14-34.
7. Modell, V., J. S. Orange, J. Quinn, and F. Modell, Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. Immunol Res, 2018. 66(3): p. 367-380.
8. Bousfiha, A. A., L. Jeddane, N. El Hafidi, N. Benajiba, N. Rada, J. El Bakkouri, A. Kili, S. Benmiloud, I. Benhsaien, I. Faiz, O. Maataoui, Z. Aadam, A. Aglaguel, L. A. Baba, Z. Jouhadi, R. Abilkassem, M. Bouskraoui, M. Hida, J. Najib, H. S. Alj, F. Ailal, and Immunodeficiencies Moroccan Society for Primary, First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998-2012). J Clin Immunol, 2014. 34(4): p. 459-68.
9. Yagoubi, A., A. Tahiat, N. S. Touri, M. S. Ladj, O. Drali, B. Belaid, A. Mohand-Oussaid, A. Dehimi, R. Belbouab, Y. Ferhani, S. Melzi, A. Guedouar, S. Hakem, O. Khemici, Y. Inouri, Y. Meddour, S. Dib, Z. Mansouri, S. Iddir, A. Boufersaoui, H. Boudiaf, A. Bouhdjila, O. Ibsaine, H. Maouche, D. Dahlouk, A. Mekki, B. Bioud, Z. Bouzerar, Z. Zeroual, F. Benhassine, D. Bekkat-Berkani, S. Naamoune, S. S. Salah, S. Chaib, N. Attal, N. Bensaadi, N. Bouchair, N. Cherif, L. Kedji, S. Bendeddouche, M. L. Atif, K. Djenouhat, N. Kechout, R. Djidjik, K. N. Benhalla, L. Smati, and R. Boukari, Algerian Registry for Inborn Errors of Immunity in Children: Report of 887 Children (1985-2021). J Clin Immunol, 2022. 42(8): p. 1660-1671.
10. Aghamohammadi, A., N. Rezaei, R. Yazdani, S. Delavari, N. Kutukculer, E. Topyildiz, A. Ozen, S. Baris, E. Karakoc-Aydiner, S. S. Kilic, H. Kose, N. Gulez, F. Genel, I. Reisli, K. Djenouhat, A. Tahiat, R. Boukari, S. Ladj, R. Belbouab, Y. Ferhani, B. Belaid, R. Djidjik, N. Kechout, N. Attal, K. Saidani, R. Barbouche, A. Bousfiha, A. Sobh, R. Rizk, M. H. Elnagdy, M. Al-Ahmed, S. Al-Tamemi, G. Nasrullayeva, M. Adeli, M. Al-Nesf, A. Hassen, C. Mehawej, C. Irani, A. Megarbane, J. Quinn, L. Maródi, V. Modell, F. Modell, W. Al-Herz, R. S. Geha, and H. Abolhassani, Consensus Middle East and North Africa Registry on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol, 2021. 41(6): p. 1339-1351.
11. Gathmann, B., N. Mahlaoui, Ceredih, L. Gerard, E. Oksenhendler, K. Warnatz, I. Schulze, G. Kindle, T. W. Kuijpers, W. I. D. Dutch, R. T. van Beem, D. Guzman, S. Workman, P. Soler-Palacin, J. De Gracia, T. Witte, R. E. Schmidt, J. Litzman, E. Hlavackova, V. Thon, M. Borte, S. Borte, D. Kumararatne, C. Feighery, H. Longhurst, M. Helbert, A. Szaflarska, A. Sediva, B. H. Belohradsky, A. Jones, U. Baumann, I. Meyts, N. Kutukculer, P. Wagstrom, N. M. Galal, J. Roesler, E. Farmaki, N. Zinovieva, P. Ciznar, E. Papadopoulou-Alataki, K. Bienemann, S. Velbri, Z. Panahloo, B. Grimbacher, and Party European Society for Immunodeficiencies Registry Working, Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol, 2014. 134(1): p. 116-26.
12. Conley, M. E., L. D. Notarangelo, and A. Etzioni, Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol, 1999. 93(3): p. 190-7.
13. Ahn, S. and C. Cunningham-Rundles, Role of B cells in common variable immune deficiency. Expert Rev Clin Immunol, 2009. 5(5): p. 557-64.
14. Warnatz, K. and M. Schlesier, Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. Cytometry B Clin Cytom, 2008. 74(5): p. 261-71.
15. Carsetti, R., M. M. Rosado, S. Donnanno, V. Guazzi, A.

Soresina, A. Meini, A. Plebani, F. Aiuti, and I. Quinti, The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol, 2005. 115(2): p. 412-7.

16. Warnatz, K., A. Denz, R. Drager, M. Braun, C. Groth, G. Wolff-Vorbeck, H. Eibel, M. Schlesier, and H. H. Peter, Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+) IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. Blood, 2002. 99(5): p. 1544-51.
17. Piqueras, B., C. Lavenu-Bombled, L. Galicier, F. Bergeron-van der Cruyssen, L. Mouthon, S. Chevret, P. Debre, C. Schmitt, and E. Oksenhendler, Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. J Clin Immunol, 2003. 23(5): p. 385-400.
18. Ganjalikhani-Hakemi, M., R. Yazdani, M. Esmaeili, H. Abolhassani, W. Rae, G. Azizi, M. Z. Dizaji, M. Shaghaghi, A. Rezaei, F. Abbasi-Rad, S. Afshar-Qasemloo, S. Mohammadi, N. Rezaei, and A. Aghamohammadi, Role of Apoptosis in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency (CVID). Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2017. 17(4): p. 332-340.
19. Yazdani, R., M. Fatholahi, M. Ganjalikhani-Hakemi, H. Abolhassani, G. Azizi, K. M. Hamid, N. Rezaei, and A. Aghamohammadi, Role of apoptosis in common variable immunodeficiency and selective immunoglobulin A deficiency. Mol Immunol, 2016. 71: p. 1-9.
20. Abire Allaoui, Khaoula Mokhantar, Leila Jeddane, Hind Dehbi, Fatima Ailal, Ahmed Aziz Bousfiha, Hassan Elkabli, and Mina Moudatir, Genetic basis of common variable immunodeficiency: from common to variable. Ann Biol Clin (Paris), 2021. 79(5): p. 407-413.
21. Wehr, C., T. Kivioja, C. Schmitt, B. Ferry, T. Witte, E. Eren, M. Vlkova, M. Hernandez, D. Detkova, P. R. Bos, G. Poerksen, H. von Bernuth, U. Baumann, S. Goldacker, S. Gutenberger, M. Schlesier, F. Bergeron-van der Cruyssen, M. Le Garff, P. Debre, R. Jacobs, J. Jones, E. Bateman, J. Litzman, P. M. van Hagen, A. Plebani, R. E. Schmidt, V. Thon, I. Quinti, T. Espanol, A. D. Webster, H. Chapel, M. Vihinen, E. Oksenhendler, H. H. Peter, and K. Warnatz, The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. Blood, 2008. 111(1): p. 77-85.
22. Yazdani, R., R. Seify, M. Ganjalikhani-Hakemi, H. Abolhassani, N. Eskandari, F. Golsaz-Shirazi, B. Ansaripour, E. Salehi, G. Azizi, N. Rezaei, and A. Aghamohammadi, Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. Allergol Immunopathol (Madr), 2017. 45(2): p. 183-192.
23. Khaoula Mokhantar, Abire Allaoui, Fatima Ailal, Jalila El Bakkouri, Kaoutar Ouazahrou, Errami Abderrahmane, Ahmed Aziz Bousfiha, Mina Moudatir, Classification of common variable immunodeficiency using measurement of B-cell subsets in Moroccan patients. Turkish Journal of Immunology, 2023. In press.