

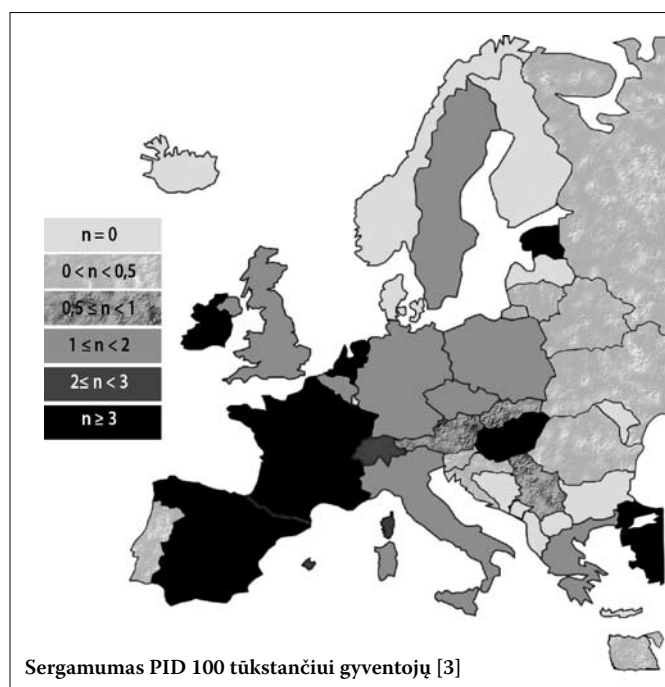
# Kvėpavimo takų infekcijos esant imuniteto nepakankamumui

Greta Dvareckaitė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** kvėpavimo takų infekcijos, imuniteto nepakankamumas, imunodeficitas.

**Santrauka.** Straipsnyje aptariamas kvėpavimo takų infekcijų dažnumas ir pobūdis esant imuniteto nepakankamumui.



Pav. Dokumentuotas pirminio imunodeficito dažnumas Europoje

Kvėpavimo takų infekcijos – dažnas reiškinys imunodeficito sąlygomis [1], tačiau tik nedaugelio pacientų, sergančių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, imunitetas yra nepakankamas. Straipsnyje aptariama, kada pacientui reikėtų įtarti imunodeficito būklę ir kokie patogenai šiems pacientams dažniausiai sukelia kvėpavimo takų infekcijas.

Imunodeficitas – savarankiškų ligų ar lydinčių sindromų grupė [2]. Bendras požymis – imuninės sistemos nepakankamumas. Imunodeficitas gali būti pirminis ir antrinis. Pirminis imunodeficitas (PID) – įgimti imuninės sistemos pokyčiai, paprastai sukelti genetinio defekto [2]. JAV atliktų tyrimų duomenimis, PID nustatomas vienam iš 1200 gyventojų [3]. PID paplitimas Europoje, remiantis ESID (angl. *European Society of Immunodeficiencies*) duomenimis, pateikiamas paveiksle [3].

Antrinį imunodeficitą gali lemti įvairios priežastys. Jis pasireiškia sergant sunkiomis užsitęsusiomis infekcinėmis, piktybinėmis, autoimuninėmis ligomis ir pan. [5]. Imunodeficitas skiriamas ir atsižvelgiant į tai, kuri imuniteto dalis yra pažeista: humoralinis, ląstelinis, komplemento ar fagocitozės [2]. Esant imunosupresijai, pacientai tampa imlūs infekcijoms, o kvėpavimo sistemos organai yra vieni dažniausiai pažeidžiamų [6].

Nuo to, kuri imuniteto grandis pažeista, priklauso infekcijos pobūdis (lentelė).

Lentelė. Imuniteto pažeidimo pobūdis ir infekcijos tipas

	Pažeistas komponentas	Pagrindinės priežastys	Pagrindiniai patogenai
<b>Humoralinis imunodeficitas</b>	B limfocitai, plazminės ląstelės, antikūnai	Pirminis humoralinis imunodeficitas Dauginė mieloma Lėtinė limfocitėmija AIDS	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>
<b>Ląstelinis imunodeficitas</b>	T limfocitai	Kaulų čiulpų ar kita transplantacija AIDS Vėžio chemoterapija Limfoma Gliukokortikoidai	Viduląsteliniai patogenai, įskaitant <i>Herpes simplex</i> , Citomegalo virusas, <i>Ebstein-Barr</i> virusas, <i>Mycobacterium</i> , <i>Listeria</i> , grybelinės infekcijos ( <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Pneumocystis</i> )
<b>Fagocituojančių ląstelių defektas</b>	Neutrofilai	Leukemijos chemoterapija Kaulų čiulpų transplantacija Lėtinė granulomatozinė liga	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
<b>Komplemento trūkumas</b>	Komplemento sistema	Įgimtas imunodeficitas	<i>Neisseria</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Neutropenija, besitęsianti ilgiau kaip septynias dienas, siejama su grybelinės infekcijos rizika, ypač invazine aspergilioze [6]. Ląstelinio imuniteto sutrikimai yra susiję su tuberkuliozės infekcija ir *Pneumocystis jiroveci* sukelta pneumonija [6].

### KADA, ESANT KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJAI, REIKĖTŲ ĮTARTI IMUNODEFICITĄ

Suaugusiesiems pasikartojančias kvėpavimo takų infekcines ligas dažniausiai lemia kvėpavimo takų anatomicinis defektas (pvz.: bronhektazės, navikai, striktūros, svetimkūniai) arba antrinė imuniteto supresija, bet PID taip pat turėtų būti įtrauktas į diferencinę diagnozę. Dauguma PID būklių būna nustatomos jau kūdikystėje arba vaikystėje, nes šie pacientai dažnai hospitalizuojami dėl sunkių infekcijų ir sulėtėjusio augimo bei raidos [2]. Tačiau kai kurios imunodeficitu būklės, pavyzdžiui, antikūnų defektai sergant įprastiniu kintamuoju imunodeficitu, gali likti nepastebėtos iki suaugusiojo amžiaus.

Imunodeficitas turėtų būti įtariamas šiais atvejais:

- Jei apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos kartojasi, atsparios įprastiniam gydymui arba sukeltos oportunistinių ar neįprastų patogenų [7].
- Jei pneumonija kartojasi ne toje pačioje, o vis kitoje plaučių dalyje; kyla neįprastų komplikacijų (pvz.: pneumocistos, ertminiai pažeidimai).
- Bendroje populiacijoje pneumonijos kartojimasis (daugiau kaip du kartus per gyvenimą) yra neįprastas reiškinys. Tokiu atveju taip pat reikėtų įtarti imunodeficitą [7].

Pacientai, kuriems pneumonija kartojasi tam tikroje anatomicinėje srityje (pvz., dešiniojoje vidurinėje skiltyje), dažniausiai turi įgimtą anatomicinę anomaliją [7]. Jei pasikartojanti infekcija apima įvairius plaučių plotus, didesnė sisteminės ligos tikimybė (pvz.: cistinės fibrozės, vaskulito, imunodeficitu). Suaugusiesiems PID turėtų būti įtartas kartojantis apatinių kvėpavimo takų infekcinėms ligoms kartu su kitos lokalizacijos infekcijomis, kaip antai sinusitu ar otitu [8].

*Jeffrey Modell Foundation* parengė „10 perspėjamųjų ženklų“ klausimyną, padedantį įtarti PID [4]. Šis klausimynas sukurtas siekiant didinti gydytojų ir visuomenės budrumą PID atžvilgiu [4]. PID reikėtų įtarti šiais atvejais:

- 4 ir daugiau vidinės ausies uždegimų per metus;
- 2 ir daugiau sinusitų per metus;
- Gydant tinkamais antibiotikais, infekcija tęsiasi du ir daugiau mėnesių;
- 2 ir daugiau plaučių uždegimų per metus;
- Sulėtėjęs kūdikio augimas ir raida;
- Pasikartojantys furunkuliai, karbunkulai ar vidaus organų abscesai;
- Persistuojanti grybelinė infekcija vyresniems nei vienerių metų asmenims;
- Intraveninių antibiotikų poreikis infekcijoms gydyti;
- Dviejų ar daugiau skirtingų sukėlėjų sukeltos persistuojančios infekcijos;
- Šeiminė PID anamnezė [4].

### KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS ESANT PIRMINIAM IMUNODEFICITUI

Kvėpavimo takai, ypač apatiniai, yra dažniausias infekcijų taikinyss sergant imunodeficitu. [9]. Ilgėjant sergančių PID gyvenimo trukmei, daugėja kvėpavimo takų ligų komplikacijų: ūminių arba lėtinių infekcijų, predisponuojančių piktybinių navikų formavimąsi, struktūrinius pažeidimus bei sutrikusias uždegimo reakcijas, skatinančias audinių pažeidimą (pvz.: granulomas, plaučių fibrozę) [9]. Daugumai pacientų, sergančių imunodeficitu, kai stinga antikūnų, kartojasi ūminės ir vystosi lėtinės kvėpavimo takų infekcijos, skatinančios formuotis bronhektazės [10]. Kvėpavimo takų infekcijos ir kvėpavimo funkcijos nepakankamumas yra dažniausia imunodeficitu būklės pacientų ankstyvos mirties priežastis [10].

Kai PID lengvesnės formos, pacientai gali būti mažiau imlūs oportunistiniams ar neįprastiems patogenams. Jie dažniau serga sunkesnės eigos sinopulmoninėmis infekcijomis, sukeliomomis įprastų mikroorganizmų: *S. pneumoniae*, *H. influenza* arba *M. catarrhalis* [10]. Pacientams, sergantiems sunkesniu PID, ypač esant pažeistiems T limfocitams arba fagocituojančių ląstelių funkcijai, oportunistinių ar neįprastų patogenų sukeltų infekcijų rizika didesnė.

Pneumonija, sukelta *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Aspergillus* arba citomegalo viruso, asmenims, kurių imunitetas normalus ir kurie pastaruoju metu nebuvo hospitalizuoti, pasitaiko retai [11]. Jei nustatoma, kad pneumoniją sukėlė šie mikroorganizmai, reikėtų pagalvoti apie galimą imunodeficitą.

### KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS POBŪDIS PAGAL PID TIPĄ

**Humoralinio imunodeficitu atveju** sutrinka antikūnų gamyba, dėl to kartojasi sunkios eigos viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, sukeliomos inkapsuliuotų bakterijų (pvz., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) [12]. Būdingos ir netipinių bakterijų sukeltos infekcijos [13]. Esant imunoglobulino (Ig) G poklasių nepakankamumui, dažni ir įprastinių patogenų sukeltos pneumonijos atvejai [14]. Sergant humoraliniu imunodeficitu, dažnai kartojasi bakterinės infekcijos: vaikystėje dažnesnis vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, pneumonija, suaugus vidurinės ausies uždegimas pasitaiko rečiau. Šio tipo PID sergantiems pacientams dažnai pasikartojančios apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos skatina formuotis bronhektazės [2]. Priklausomai nuo specifinio imunodeficitu, kuriuo serga pacientas, tipo skiriasi klinikinio ligos pasireiškimo laikas: pavyzdžiui, sergantiems Brutono liga, infekcijos prasideda kūdikystėje, esant įprastiniam kintamajam imunodeficitui – antrą trečią gyvenimo dešimtmetį.

**Ląstelinio imunodeficitu** priežastis gali būti įvairūs genetiniai defektai, sutrikdantys T limfocitų funkciją (pvz., DiGeorge sindromas, sunkus kombinuotas imunodeficitas). Sergantys šio tipo imunodeficitu tampa imlūs virusų, pirmuonių ir grybelių infekcijoms [2].

Sunkus kombinuotas imunodeficitas (SKID) pasireiškia dideliu imlumu įvairioms infekcijoms (bakterijų, virusų, grybelių). Sergant SKID, būdingos kvėpavimo takų oportunistinės infekcijos (dažniausiai sukeltos *Pneumocystis jirovecii*, citomegalo viruso, adenoviruso, respiracinio sincitinio viruso, ir/ar 3 tipo paragripo viruso) ir intersticinės ligos [2]. Ligoniai paprastai miršta pirmaisiais gyvenimo metais nuo infekcijų sukeltų komplikacijų [2].

## ANTRINIS IMUNODEFICITAS

Antrinis imuniteto nepakankamumas dažnesnis nei pirminis. Jį gali sukelti įvairios priežastys:

- Infekcija (virusinės infekcijos (ŽIV, tymų, *Herpes* virusai); bakterinės infekcijos (pvz., stafilokokai, streptokokai); parazitinės infekcijos (pvz., leišmaniozė)).
- Imunosupresinė terapija (citotoksinė chemoterapija; autoimuninių ligų gydymas; kaulų čiulpų abliacija prieš transplantaciją; gydymas ar profilaktika transplantanto prieš šeiminingą reakciją po kaulų čiulpų transplantacijos; atmetimo reakcijos po solidinio organo transplantacijos gydymas; imunomoduliuojamoji terapija rituksimabu, etanerceptu ir pan.).
- Piktybinės ligos (Hodžkino limfoma; lėtinė limfocitėmija; dauginė mieloma; solidiniai navikai).
- Biocheminės homeostazės sutrikimai (cukrinis diabetas; inkstų funkcijos nepakankamumas; kepenų funkcijos nepakankamumas).
- Autoimuninės ligos (sisteminė raudonoji vilkligė; reumatoidinis artritas; opinis kolitas ir kt.).
- Audinių pažeidimas (periferinių arterijų liga su išemija; nudegimai; splenektomija ir pan.).
- Aplinkos žalingų veiksnių ekspozicija (spinduliuotė (jonizuojančioji, ultravioletinė), toksiniai chemikalai).
- Kitos ligos (chromosomų anomalijos (pvz., Dauno sindromas); raumenų distrofija; hemoglobinopatija; baltymų netekimas (pvz., nefrozinis sindromas)).
- Kitos priežastys (neišnešiotumas; narkomanija; stresas; alogeinė kraujo transfuzija; senėjimas).

Sergančių antriniu imuniteto nepakankamumu daugėja ilgėjant gyvenimo trukmei po solidinių organų ir hematopoetinių ląstelių transplantacijų, daugėjant autoimuninių sutrikimų ir plintant ŽIV/AIDS epidemijai. Imunosupresinė terapija sukelia įvairių imuninio atsako grandžių nepakankamumą, kuris yra substratas oportunistinėms infekcijoms. Šiems pacientams pasireiškia padidėjęs imlumas infekcijoms, kurių virulentiškumas esant normaliam imunitetui mažas. Antriniu imunodeficitu sergantiems pacientams kvėpavimo takų infekcijos yra dažniausios [15], dažniau pasitaiko ir grybelinių plaučių infekcijų [2, 15].

## IMUNOSUPRESINĖ TERAPIJA

Imunosupresinė terapija gliukokortikoidais (GK) – itin svarbi gydant autoimunines ligas, atmetimo reakcijas po transplantacijos, bet gydymas sisteminiu poveikio GK didina infekcijos riziką. GK turi platų poveikį imuninei sistemai, ypač T ir B limfocitų atsakui, fagocitų funkcijai.

Nepageidaujamo GK poveikio rizika priklauso nuo dozės, gydymo trukmės, gydomos ligos ir paciento bendrosios būklės. Pavyzdžiui, blogos funkcinės būklės vyresnio amžiaus pacientams imunodeficitu sukeltų komplikacijų dažnumas gydant GK ir kitais imunosupresiniais vaistais yra didesnis [16].

GK nepalankiai veikia pneumonijos patogenezę, nes silpnina alveolinių makrofagų bei neutrofilų fagocitinę funkciją ir mažina uždegimo ląstelių mobilizaciją į infekcijos židinį. Dėl šių priežasčių padidėja bakterinių ir grybelinių infekcijų (*Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia spp*, *Aspergillus spp*) ir plaučių pažeidimo, sukeltos virusų (*Cytomegalovirus*, *Varicella zoster* viruso), rizika. *Herpes zoster* dažniau pasitaiko pacientams, vartojantiems nedidelės GK dozės [16]. Tuberkuliozė dažnesnė pacientams, kuriems skiriamos vidutinės ar didelės GK dozės ilgesnį laiką. *Pneumocystis jirovecii* sukeltas pneumonitas siejamas su nuolatinio vidutinių ir trumpalaikiu didelių GK dozių vartojimu. Inhaliuojamieji ir išoriškai vartojami GK nėra susiję su didesne sisteminės infekcijos rizika [16].

## AUTOIMUNINĖS LIGOS

Autoimuninėmis ligomis sergantys pacientai gali būti imlūs oportunistinėms infekcijoms. Dažniausios šiems pacientams yra bakterinės infekcijos, kurios siejamos su opsonizacijos ir fagocitozės sutrikimais [16]. Pagrindinę ligą lydinčios infekcijos (kvėpavimo sistemos virusinė infekcija bei po to prisidedanti bakterinė ar grybelinė infekcija) taip pat yra dažnos. Šių infekcijų sunkumas ir etiologija priklauso nuo ligos pobūdžio, jos trukmės ir gydymui skiriamos imunosupresijos intensyvumo.

Pacientams, sergantiems jungiamojo audinio ligomis, infekcijos požymius gali būti sunku atskirti nuo pirminės ligos klinikinio pasireiškimo ar gydymo toksinio poveikio.

## ŽIV INFEKCIJA/AIDS

Invazinės pneumokokinės infekcijos rizika ŽIV užsikrėtusiems pacientams padidėja iki 50–100 kartų [17]. ŽIV užsikrėtusiems pacientams, vaikystėje skiepytiems konjuguota *S. pneumoniae* polisacharidine vakcina, invazinės pneumokokinės infekcijos atvejai retesni, kai infekciją sukelia vakcinos serotipai, tačiau *S. pneumoniae* infekcijos sukeltos nevakcininių serotipų dažnumas padidėja [17].

Bakterinės plaučių infekcijos yra itin dažnos užsikrėtusiems ŽIV [18]. Kasmetinė rizika susirgti bakterine pneumonija ŽIV užsikrėtusiems pacientams yra 5,5–29 proc., palyginti su 0,7–10 proc. neužsikrėtusiems [18]. Stiprios ekonomikos šalyse bakterinių patogenų, ypač *Pneumocystis jirovecii*, sukeltų ligų dažnumas sumažėjo prasidėjus efektyvios antiretrovirusinės terapijos erai [18].

Bakterinės pneumonijos rizika tiesiogiai susijusi su CD4 (+) ląstelių kiekiu. ŽIV infekcija yra ir pasikartojančios pneumokokinės pneumonijos su bakterijomis rizikos veiksnys [17]. Dėl to „Centers for Disease Control and Prevention“ 1992 metais įtraukė pasikartojančią bakterinę



pneumoniją į AIDS apibrėžiančių būklių aprašą. Ūminė bakterinė pneumonija gali sumažinti CD4 (+) ląstelių kiekį. Pasikartojanti bakterinė pneumonija siejama su išliekančiu plaučių funkcijos sutrikimu ir padidėjusiu mirtingumu [19].

## INFEKCIJOS IR ANTRINIS IMUNODEFICITAS

Kai kurios infekcijos gali pačios pažeisti imuninį atsaką ir taip sukelti antrinį imunodeficitą [2], iš virusų (neskaitant ŽIV) – dažniausiai tymų (*morbillivirus*) ir *Herpes* virusai.

**Tymų virusas** yra vienintelis (be ŽIV) virusas smarkiai slopinantis organizmo imunitetą, o tai gali lemti sunkias superinfekcijas [20]. Viename retrospektyviajame kliniki- niame tyrime, kuriame buvo analizuoti mirtimi pasibaigę tymų infekcijos atvejai Pietų Afrikoje, nustatyta, kad 85 proc. mirčių buvo sukeltos virusinių, bakterinių ar grybelinių plaučių infekcijų, kurios prisidėjo prie tymų infekcijos [20].

Pneumonija ir laringotracheobronchitas yra vienos dažniausių tymų komplikacijų [5]. Šias komplikacijas dažnai sukelia virusai (*Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, *Parainfluenza*, *Adenovirus*, *Coxsackie* ir respiracinis sincitinis virusas) ar tipinės visuomenėje įgytą pneumoniją sukeliančios bakterijos [20]. Tymų sukeliamas imunodeficitas išsivysto dėl T limfocitų pažeidimo bei sumažėjusios antikūnų gamybos [20].

**Herpes viruso infekcija** taip pat gali sukelti epizodinį ląstelinį imunodeficitą, paprastai praeinantį savaime [21].

**Bakterinės infekcijos** dažniausiai ženkliai imuniteto neslopina, tačiau išimtis gali būti bakterijos, išskiriančios toksinus – superantigenus (pvz., stafilokokai, streptokokai). Superantigenai jungiasi su MHC II klasės antigenais bei T limfocitų receptoriais ir taip stimuliuoja šias ląsteles. Šie limfocitai gamina uždegimo citokinus, dėl to pasireiškia sindromas, panašus į sepsinį šoką (pvz., stafilokokinis toksinio šoko sindromas). Dėl superantigenų poveikio ligos pradžioje cirkuliuojančių T limfocitų padaugėja, vėliau ima mažėti. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad T limfocitai tampa anergiški ir negali būti pakartotinai aktyvuoti [22].

**Mikobakterijos** sukelia lėtines infekcijas, ji būdinga, kad jos dalijasi fagocitinėse ląstelėse (monocituose ir makrofaguose). Mikobakterijų išskiriami produktai slopina užkrėstos ląstelės gebėjimą perduoti informaciją kitoms imuninėms ląstelėms, o tai gali padidinti antrinių infekcijų riziką [23].

**Parazitinės infekcijos** taip pat gali veikti imunosupresiška. Ląstelinis imunitetas pažeidžiamas sergant malarija, leišmaniozės atveju pažeidžiama fagocitinė funkcija, humoralinį imunitetą gali pažeisti helmintai [24].

## APIBENDRINIMAS

Imuniteto nepakankamumą gali lemti daugelis priežasčių, todėl gydant kvėpavimo takų infekcijas svarbu įtarti galimą imuninės sistemos pažeidimą, ypač tais atvejais,

kai infekcijos yra dažnos ir linkusios pasikartoti. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad neretai ir pačios infekcijos, ypač jei jos sunkios, ilgai trunkančios, gali sukelti antrinį imuniteto nepakankamumą ir sąlygoti superinfekciją.

## RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN IMMUNODEFICIENCY

**GRETA DVARECKAITĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ**

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** respiratory infections, immunodeficiency.

**Summary.** This article discusses the incidence and character of respiratory infections during immunodeficiency.

## LITERATŪRA

1. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary consequences of congenital and acquired primary immunodeficiency states. *Clin Chest Med.* 1989; 10(4):503.
2. Šitkauskienė B. Imunodeficitai. KMU leidykla 2006.
3. Esid.org [Internet]. [cited 2012 02] Available from: <http://www.esid.org/registry-number-of-patients>
4. Info4pi.org [Internet]. [cited 2012 02]. Available from: [www.info4pi.org](http://www.info4pi.org)
5. Bonilla FA, Feldweg AM. Secondary immune deficiency due to miscellaneous causes. [updated 2011, cited 2011 12] available from: [http://www.uptodate.com/contents/secondary-immune-deficiency-due-to-miscellaneous-causes?source=search\\_result&search=immunodeficiencies&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/secondary-immune-deficiency-due-to-miscellaneous-causes?source=search_result&search=immunodeficiencies&selectedTitle=1%7E150)
6. Naccache JM. Pneumonia in immunocompromised patient. *La Revue du praticien.* 2011 Oct; 61(8): 1095-101.
7. Pasternack MS, Stiehm ER, Feldweg AM. Approach to the adult with recurrent infections. [cited 2011 11]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-recurrent-infections>
8. Rodríguez-Créixems M, Muñoz P, Miranda E, Peláez T, Alonso R, Bouza E. Recurrent pneumococcal bacteremia. A warning of immunodeficiency. *Arch Intern Med.* 1996;156(13):1429.
9. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmonary consequences of congenital and acquired primary immunodeficiency states. *Clin Chest Med* 1989; 10:503.
10. Cantani A, Ferrara M. The lung and primary immunodeficiency. *Allergol Immunopathol.* 1988 Nov-Dec; 16(6):429-37.
11. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26:47.
12. Ballou MJ. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(4): 581.
13. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1547.
14. Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr.* 1993; 5(6): 696.
15. [Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357(25): 2601.
16. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994; 96(2): 115.
17. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J et al. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med.* 2006; 144(1):1.
18. Hull MW, Phillips P, Montaner JS. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. *Chest.* 2008; 134(6): 1287.
19. Morris AM, Huang L, Bacchetti P, Turner J, Hopewell PC, Wallace JM et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(2 Pt 1): 612.
20. Beckford AP, Kaschula RO, Stephen C. Factors associated with fatal cases of measles. A retrospective autopsy study. *S Afr Med J.* 1985; 68(12):858.
21. Rinaldo CR Jr. Immune suppression by herpesviruses. *Annu Rev Med.* 1990; 41:331.
22. Langley R, Patel D, Jackson N, Clow F, Fraser JD. Staphylococcal superantigen super-domains in immune evasion *Crit Rev Immunol.* 2010; 30(2):149.
23. J Reiner NE. Altered cell signaling and mononuclear phagocyte deactivation during intracellular infection. *Immunol Today.* 1994; 15(8):374.
24. Dessaint JP, Capron A. Immunodeficiencies in parasitic diseases. *Immunodef Rev.* 1989; 1(4):311.