

Anna SZAFIARSKA
Danuta KOWALCZYK

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii
Zakład Immunologii Klinicznej
Polsko-Amerykańskiego
Instytutu Pediatrii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Marek Zembala

Słowa kluczowe:

- pierwotny niedobór odporności
- zakażenie
- przewód pokarmowy

Key words:

- primary immunodeficiency
- infection
- gastrointestinal tract

Wprowadzenie

Zakażenia przewodu pokarmowego stanowią jeden z objawów pierwotnych niedoborów odporności. Dotyczyć mogą wszystkich odcinków układu pokarmowego, mają zazwyczaj nawracający charakter, ciężki przebieg kliniczny i długi czas trwania. Mogą być spowodowane różnymi patogenami, w tym również rzadko spotykanymi i prowadzić do poważnych konsekwencji, takich jak: zespoły złego wchłaniania, niedobory masy ciała i wzrostu, a wtórnie zaburzenia odporności komórkowej. Poniżej zostaną pokrótce omówione najczęściej występujące objawy ze strony przewodu pokarmowego w pierwotnych niedoborach odporności.

Izolowany niedobór IgA

Jest to najczęściej występujący pierwotny niedobór odporności – częstość występowania u rasy białej wynosi 1:500 do 1:700. Jego przebieg w ok. 50% przypadków jest bezobjawowy, u pozostałych pacjentów występują nawracające zakażenia układu oddechowego, choroby przewodu pokarmowego, skóry, schorzenia alergiczne i autoimmunizacyjne. Zakażenie przewodu pokarmowego w tym zespole najczęściej jest spowodowane pierwotniakiem *Giardia lamblia*. Ma ono nawracający charakter i często towarzyszy mu hiperplazja limfoidalna. Może prowadzić do częściowego zaniku kosmków jelitowych i wtórnych zaburzeń wchłaniania [1,2,3]. Brak wydzielniczych przeciwciał IgA powoduje także większą podatność na zakażenia pałeczkami *Salmonella* [4]. Opisano również przypadek biegunki wywołanej *Cryptosporidium* [5]. Częściej, niż w populacji dzieci zdrowych, występują przerosły bakteryjne flory jelitowej prowadzące do wtórnego niedoboru disacharydaz [6]. W mikroflorze jelitowej dzieci z izolowanym nie-

Zakażenia przewodu pokarmowego w pierwotnych niedoborach odporności

Pierwotne niedobory odporności cechuje zwiększona predyspozycja do zakażeń o różnej etiologii (wirusy, bakterie, grzyby i pasożyty). Zakażenia te najczęściej dotyczą układów o największej ekspozycji na patogeny (układ oddechowy, pokarmowy oraz skóra). Zakażenia przewodu pokarmowego mogą być ważnymi, często pierwszymi objawami pierwotnych niedoborów odporności. W niniejszej pracy omówiono etiopatogenezę i przebieg kliniczny zakażeń przewodu pokarmowego w pierwotnych niedoborach odporności.

Gastrointestinal tract infections in primary immunodeficiency

Primary immunodeficiencies cause the increased susceptibility to viral, bacterial, fungal and parasitic infections. Infections concern mainly the sites of the highest exposure to pathogens, such as respiratory, gastrointestinal tracts and skin. Infections of gastrointestinal tract are often the main and the first symptoms of primary immunodeficiency. In the current paper we discussed etiopathogenesis and clinical course of gastrointestinal tract infections in primary immunodeficiencies.

doborem IgA bez objawów ze strony przewodu pokarmowego, wykryto wyższe odsetki bakterii *E. coli* o właściwościach zapalnych (wyposażone w fimbrie, produkujące hemolizyny) [7]. Nie obserwowano natomiast istotnie większej częściowości zakażeń błony śluzowej żołądka *Helicobacter pylori* [8].

Przebiegowa hipogammaglobulinemia wieku dziecięcego (THI)

Hipogammaglobulinemia w tym zespole obejmuje często więcej niż jedną klasę immunoglobulin (zwykle IgG i IgA) i ustępuje samoistnie między 2 a 5 rokiem życia. U części dzieci THI może przebiegać bezobjawowo, u innych występują nawracające zakażenia dróg oddechowych, schorzenia atopowe, alergię i nietolerancję pokarmową. Zakażenia przewodu pokarmowego w tym pierwotnym niedoborze odporności dotyczą około 8% pacjentów [9]. Znacznie większy odsetek dzieci, bo aż 50% wykazuje nacieki zapalne jelita cienkiego w badaniu histopatologicznym. Podobnie jak w izolowanym niedoborze IgA, częstym patogenem wywołującym objawy ze strony przewodu pokarmowego jest pierwotniak *Giardia lamblia* [10]. Opisano również nawracające zakażenia *Clostridium difficile*, które klinicznie przebiegały pod postacią rzekomobłoniastego zapalenia jelit lub przewlekłej biegunki [11].

W przypadku obecności *Clostridium difficile* w stolcu, należy zawsze wykluczyć pierwotny niedobór odporności, gdyż jak wykazano, w 35% dotyczy to osób z hipogammaglobulinemią [12]. Zakażenia *Clostridium difficile* mogą mieć nawracający charakter. Dzieje się tak u ok. 20-30% pacjentów z THI [13].

Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)

Do zespołu tego zaliczane są różne formy pierwotnej hipogammaglobulinemii o niejasnej do końca etiologii. Początek choroby i objawy kliniczne mogą wystąpić w każdym wieku. W tej grupie chorych występuje największe opóźnienie w postawieniu właściwego rozpoznania. Jednym z objawów CVID jest skłonność do zakażeń bakteryjnych (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), wirusowych (*Herpes zoster*), pasożytniczych (*Giardia lamblia*) i grzybiczych (*Candida albicans*, *Pneumocystis carini*). Zmiany w przewodzie pokarmo-

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Danuta Kowalczyk
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Zakład Immunologii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu
Pediatrii CM UJ
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
e-mail: dkowalcz@cm-uj.krakow.pl; miszafila@wp.pl

wym występują u 70% dzieci z CVID. Zakażenia są równie częste jak schorzenia o charakterze autoimmunizacyjnym. Zespoły złego wchłaniania (ok. 60% chorych) mogą poprzedzać inne manifestacje kliniczne. Najczęstszą przyczyną biegunek u pacjentów CVID jest *Giardia lamblia* [14,15]. Udowodniono, iż zwiększona częstość zakażeń *Giardia lamblia*, *Candida albicans* i *Campylobacter jejuni* występuje głównie w przypadku jednoczesnego niedoboru wydzielniczej IgA [16]. Do innych, częstszych czynników etiologicznych zakażeń przewodu pokarmowego u pacjentów z CVID należą: *Salmonella*, *Shigella*, *Cryptosporidium*, rotavirus [14, 16-20]. Opisywano również zakażenia rzadkimi mikroorganizmami, np. *Dysgonic fermenter-3* (DF-3), które może przebiegać pod postacią bezobjawowego nosicielstwa, ostrej biegunki oraz bakteriemii [20-22]. U osób z CVID występują również wirusowe infekcje przewodu pokarmowego. Wirus cytomegalii może powodować zarówno zaniki kosmków jelita cienkiego jak i przewlekły stan zapalny jelita grubego. Charakterystyczna dla zakażenia CMV jest obecność nadżerek i owrzodzeń na całej długości przewodu pokarmowego, a do objawów klinicznych tej infekcji należy zaliczyć: bóle brzucha, biegunkę, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz, przy znacznym nasileniu zmian, niedrożność lub perforację jelita [23-26]. U ok. 20% pacjentów z CVID występują przerosty grudek chłonnych w obrębie żołądka i jelit, co może powodować zespół złego wchłaniania czy też krwawienia. Jak dotąd nie udowodniono zakaźnej etiologii hiperplazji limfoidalnej przewodu pokarmowego, wykluczono natomiast udział wirusa *Epstein-Barra* w jej powstawaniu [27].

Objawy dyspeptyczne, które dotyczą aż 41% pacjentów z CVID, w większości przypadków są spowodowane obecnością bakterii *Helicobacter pylori* [28].

U wielu pacjentów z CVID pozostających pod opieką Poradni Immunologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie obserwowano nawracające zakażenia *Ascaris lumbricoides*.

Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (choroba Brutona)

Brak kinazy tyrozynowej, niezbędnej do dojrzewania limfocytów B, a w efekcie brak dojrzałych limfocytów B we krwi obwodowej produkujących immunoglobuliny, jest przyczyną ciężkich, nawracających zakażeń bakteryjnych (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) i wirusowych (ECHO, enterowirusy), które manifestują się najczęściej około 6 do 9 miesiąca życia. Przewlekłe zakażenia przewodu pokarmowego występują u ok. 75% pacjentów z chorobą Brutona [29]. U blisko 10% chorych objawem wiodącym jest biegunka, której przyczyną mogą być rotawirusy [30], *Giardia lamblia* [31], *Salmonella* spp. [32], enteropatogenną *E. coli*, *Campylobacter* [33] lub *Cryptosporidium*. Ponadto czynnikiem etiologicznym biegunek mogą być również wirusy Coxackie, ECHO, polio (np. podany w czasie szczepienia) [34].

Zespół hiper-IgM

Niezależnie od sposobu dziedziczenia (zespół hiper-IgM sprzężony i nie sprzężony z chromosomem X), w obrazie klinicznym tego niedoboru dominują nawracające zakażenia bakteryjne dróg oddechowych i przewodu pokarmowego oraz zakażenia oportunistyczne (*Pneumocystis carini*, *Cryptosporidium*, BCG). U ponad 50% chorych występuje przewlekła biegunka, wymagająca często żywienia pozajelitowego. Czynnikiem etiologicznym biegunek w zespole hiper-IgM jest najczęściej *Cryptosporidium*. Częste są również, podobnie jak we wcześniej omawianych niedoborach odporności, przypadki zakażeń *Giardia lamblia* [35]. Opisaną pojedynczy przypadek histoplazmozy przełyku [36]. Ponadto u chorych stwierdza się nawracające owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i zapalenia dziąseł [37,38].

Ciężki skojarzony niedobór odporności (SCID)

Ciężki skojarzony niedobór odporności stanowi wspólną nazwę dla kilku różnych najcięższych niedoborów odporności o różnej patogenezie, które charakteryzują się ciężkimi, nawracającymi, trudnymi do opanowania zakażeniami, prowadzącymi z reguły do zgonu w pierwszym roku życia jeśli nie są odpowiednio wczesnie rozoznane i prawidłowo leczone. Zakażenia przewodu pokarmowego dotyczą aż 90 % dzieci z SCID. Manifestują się one przewlekłymi biegunkami, najczęściej o etiologii wirusowej (rota-

virus, picornavirus, adenowirus typu 5, coxackievirus A, cytomegalovirus). Uważa się, iż stanowią one 90% przyczyn zgonów pacjentów z SCID [39,40]. Nieco rzadszą przyczyną przewlekłych biegunek u pacjentów z SCID są bakterie, w tym *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Cryptosporidium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Campylobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*. Opisano przypadek malakoplakii jelita grubego z towarzyszącym krwawieniem w przebiegu przewlekłej infekcji bakteryjnej [41]. Charakterystycznym objawem SCID są zakażenia grzybicze (*Candida albicans*), które dotyczą głównie jamy ustnej i przełyku, a tylko wyjątkowo błony śluzowej jelit [39,42]. Kolonizację przewodu pokarmowego *Candida albicans* wykazano u wszystkich badanych pacjentów [43, 44]. Podobny przebieg i czynniki etiologiczne zakażeń przewodu pokarmowego dotyczą pacjentów z całkowitym zespołem DiGeorge'a, czyli takim, w którym we krwi obwodowej praktycznie nie stwierdza się limfocytów T.

Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)

Przewlekła choroba ziarniniakowa należy do grupy zaburzeń fagocytozy, a precyzyjnie, do grupy zaburzeń zabijania wewnątrzkomórkowego. Zakażenia w CGD wywoływane są przede wszystkim przez bakterie katalazo-dodatnie oraz grzyby. Z najczęstszych czynników etiologicznych należy wymienić *Staphylococcus aureus* oraz *Aspergillus* spp. Często przyczynę uogólnionych zakażeń stanowi *Salmonella* spp. Dolegliwość ze strony przewodu pokarmowego występują u ok. 33% pacjentów z CGD. Najczęściej opisywanymi objawami są wymioty, biegunka, bóle brzucha, gorączka, niedobór masy ciała [45]. U 17% chorych występują zapalenia błony śluzowej jelita cienkiego i grubego [46], najczęściej jednak o charakterze nieinfekcyjnym [47]. Ropnie przewodu pokarmowego mogą pojawiać się w każdym jego odcinku (od jamy ustnej do odbytnicy). Mogą one mieć różnorodną etiologię: *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Edwardsiella*, *Enterococcus*, *Nocardia*, *Proteus* [46]. Chorzy często cierpią na nawracające zapalenia jamy ustnej i przewlekłe zapalenie przyzębia. Ze względu na występowanie biegunki z krwią oraz ropni okołoodbytniczych często błędnie rozpoznawana jest choroba *Leśniowskiego-Crohna*. Przewód pokarmowy, obok układu oddechowego i dróg moczowych, jest częstą lokalizacją charakterystycznych dla tej choroby ziarniniaków. Ziarniniaki mogą prowadzić do zaburzeń funkcji motorycznej, a nawet niedrożności przewodu pokarmowego.

Niedobór molekuł adhezyjnych (LAD)

W obrębie zespołu LAD wyodrębnia się dwa typy: u podłoża pierwszego typu (LAD-1) leży nieprawidłowa ekspresja integryny, zaś typ drugi (LAD-2), o łagodniejszym przebiegu klinicznym, zależy jest od defektu metabolizmu fukozy.

LAD-1 manifestuje się nawracającymi zakażeniami, głównie bakteryjnymi (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) rzadziej grzybiczymi (*Candida albicans*). Zakażenia dotyczą przede wszystkim skóry, mogą jednak obejmować również układ oddechowy, przewód pokarmowy i drogi moczowe. Charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej są nawracające zapalenia jamy ustnej, dziąseł oraz przyzębia. Mają one ciężki przebieg i przewlekły charakter prowadząc do przedwczesnego wypadania zębów mlecznych i stałych. Błona śluzowa przewodu pokarmowego często wykazuje zmiany martwicze i owrzodzenia. Opisywano również grzybicze zapalenia błony śluzowej przełyku, bakteryjne zapalenia błony śluzowej żołądka, wyrostka robaczkowego i ropnie okołoodbytnicze o etiologii *Staphylococcus aureus*. U noworodków z niedoborem molekuł adhezyjnych częściej występuje martwicze zapalenie jelit (NEC) [48].

Stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest chorobą przewlekłą prowadzącą do destrukcji i zwężenia dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych. Proces ten prowadzi zwykle do marskości wątroby. Schorzenie to opisywano w agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X, zespole hiper-IgM, niedoborach odporności komórkowej oraz w złożonych niedoborach odporności humoralnej i komórkowej (SCID) [49-53]. W części przypadków stwardniającego zapalenia dróg żółciowych towarzyszącego pierwotnym niedoborom odporności znaleziono czynniki przyczynowe: CMV oraz *Cryptosporidium* [52-54].

Reasumując, u podłoża wielu zaburzeń dotyczących przewodu pokarmowego leżą pierwotne niedobory odporności, o czym należy pamiętać w trakcie procesu diagnostycznego.

Piśmiennictwo

1. **Jacobson KW, deShazo RD:** Selective immunoglobulin A deficiency associated with nodular lymphoid hyperplasia. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 516-21
2. **Cunningham-Rundles C:** Selective IgA deficiency and the gastrointestinal tract. *Immunol Allergy Clin North Am* 1988; 8: 435-449
3. **Morgan G, Levinsky RJ:** Clinical significance of IgA deficiency. *Arch Dis Child* 1988; 63: 579-581
4. **Zeman K:** Zaburzenia odporności u dzieci. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2002; 72-73
5. **Jacyna MR, Parkin J, Goldin R, Baron JH:** Protracted enteric cryptosporidial infection in selective immunoglobulin A and saccharomyces opsonin deficiencies. *Gut* 1990; 31: 714-716
6. **Pignata C, Budillon G, Monaco G, Nani E, Cuomo R, Parrilli G, Ciccimara F:** Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut* 1990; 31: 879-882
7. **Friman V, Nowrouzian F, Adlerberth I, Wold AE:** Increased frequency of intestinal *Escherichia coli* carrying genes for S fimbriae and haemolysin in IgA-deficient individuals. *Microb Pathog* 2002; 32: 35-42
8. **Bogstedt AK, Nava S, Wadstrom T, Hammarstrom L:** *Helicobacter pylori* infections in IgA deficiency: lack of role for the secretory immune system. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 202-204
9. **Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM:** The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998; 133: 144-146
10. **Perlmutter DH, Leichtner AM, Goldman H, Winter HS:** Chronic diarrhea associated with hypogammaglobulinemia and enteropathy in infants and children. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1149-1155
11. **Sutphen JL, Grand RJ, Flores A, Chang TW, Bartlett JG:** Chronic diarrhea associated with *Clostridium difficile* in children. *Am J Dis Child* 1983; 137:275-278
12. **Gryboski JD, Pellerano R, Young N, Edberg S:** Positive role of *Clostridium difficile* infection in diarrhea in infants and children. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 685-689
13. **Rambaud JC, Ducluzeau R:** *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases. Springer-Verlag, New York, 1990; 115-127
14. **Onbasi K, Gunsar F, Sin AZ, Ardeniz O, Kokuludag A, Sebik F:** Common variable immunodeficiency (CVID) presenting with malabsorption due to giardiasis. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 111-113
15. **Silvestris N, Silvestris F, Russo S, Dammacco F:** Common variable immunodeficiency. The authors' personal cases from the last 5 years. *Recenti Prog Med* 1996; 87: 594-596.
16. **Herbst EW, Armbruster M, Rump JA, Buscher HP, Peter HH:** Intestinal B cell defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 215-221
17. **Koch KL, Shankey TV, Weinstein GS, Dye RE, Abt AB, Current WL, Eyster ME:** Cryptosporidiosis in a patient with hemophilia, common variable hypogammaglobulinemia, and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 337-340
18. **Sperber KE, Mayer L:** Gastrointestinal manifestations of common variable immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin NorthAm* 1988; 8: 423-434
19. **Webster ADB:** Giardiasis and immunodeficiency diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980; 74: 440-443
20. **Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C:** NIH conference. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993; 118: 720-730.
21. **Wagner DK, Wright JJ, Ansher AF, Gill VJ:** Dysgonic fermenter 3-associated gastrointestinal disease in a patient with common variable hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1988; 84: 315-318
22. **Heiner AM, DiSario JA, Carroll K, Cohen S, Evans TG, Shigeoka AO:** Dysgonic fermenter-3: a bacterium associated with diarrhea in immunocompromised hosts. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1629-1630
23. **Wada Y, Sato T, Kitajima H, Kubo M:** [Chronic cytomegalovirus infection that present specific clinical course—a case of a boy with common variable immunodeficiency]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995; 18: 247-55
24. **Tahan V, Dobrucali A, Canbakan B, Hamzaoglu I, Ozaras R, Biyikli M, Dogusoy G, Mert A, Furth EE:** Cytomegalovirus infection of gastrointestinal tract with multiple ulcers and strictures, causing obstruction in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1781-1785
25. **Witte T, Werwitzke S, Schmidt RE:** CMV complications in common variable immunodeficiency. *Immunobiology* 2000; 202: 194-198
26. **Stack E, Washington K, Avant GR, Eisen GM:** Cytomegalovirus enteritis in common variable immunodeficiency. *South Med J* 2004; 97:96-101
27. **Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, Yano T, Sneller MC, Jaffe ES:** Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1170-1182
28. **Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Tomao S, Aiuti F, Frati L, Luzi G:** Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1999; 45: 77-81
29. **Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, Gharagozlou M, Ghazi BM, Zahed A, Abolmaali K, Mahmoudi M, Emami L, Bashashati M:** X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest* 2004; 33: 81-93
30. **Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH:** Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *J Pediatr* 1980; 97: 61-65
31. **LoGalbo PR, Sampson HA, Buckley RH:** Symptomatic giardiasis in three patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 1982; 101: 78-80
32. **Lederman HM, Winkelstein JA:** X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Balt)* 1985; 64: 145-156
33. **Melamed I, Bujanover Y, Igra YS, Schwartz D, Zakuth V, Spierer Z:** *Campylobacter* enteritis in normal and immunodeficient children. *Am J Dis Child* 1983; 137: 752-753
34. **McKinney RE, Katz SL, Wilfert CM:** Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 334-356
35. **Benkrou M, Gougeon ML, Griscelli C, Fischer A:** Hypogammaglobulinemia G and A with hypergammaglobulinemia M. Apropos of 12 cases. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 345-349
36. **Tu RK, Peters ME, Gourley GR, Hong R:** Esophageal histoplasmosis in a child with immunodeficiency with hyper-IgM. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 381-382
37. **Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fisher A, Tovo P, Bordigoni P, Resnik I, Fasth A, Baer M, Gomez L, Sanders EA, Tabone MD, Plantaz D, Etizoni A, Mofano V, Abinun M, Hammarstrom L, Abrahamsen T, Jones A, Finn A, Klemola T, DeVries E, Sanal O, Peitsch MC, Notarangelo LD:** Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54
38. **Stiehm ER, Chin TW, Haas A, Peerless AG:** Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40: 69-86
39. **Stephan JL, Vlekova V, Lediest F, Blanche S, Donadieu J, Saint-Basile G, Durandy A, Griscelli C, Fischer A:** Severe combined immunodeficiency: a single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1992; 123: 564-572
40. **Jarvis WR, Middleton PJ, Gelfand EW:** Significance of viral infections in severe combined immunodeficiency disease. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2: 187-192
41. **Boudny P, Kurrer MO, Stamm B, Laeng RH:** Malakoplakia of the colon in an infant with severe combined immunodeficiency (SCID) and chagase association. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 577-582
42. **Arbo A, Santos JI:** Diarrheal diseases in the immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 894-906
43. **Touarine JL, Marseglia GL, Betuel H, Souillet G, Gebuhrer L:** The bare lymphocyte syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9 (Suppl. 1): 54-56
44. **Klein C, Lisowska-Groszpierska L, LeDiest F, Fischer A, Griscelli C:** Major histocompatibility class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features and outcome. *J Pediatr* 1993; 123: 921-928
45. **Barton LL, Moussa SL, Villar RG, Hulett RL:** Gastrointestinal complications of chronic granulomatous disease: case report and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37:231-236
46. **Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickler H:** Chronic granulomatous disease. Report of national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 155-169
47. **Schappi MG, Smith VV, Goldblatt D, Lindley KJ, Milla PJ:** Colitis in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 2001; 84: 147-151
48. **Hawkins HK, Heffelfinger SC, Anderson DC:** Leukocyte adhesion deficiency: clinical and postmortem observations. *Pediatr Pathol* 1992; 12: 119-130.
49. **Sisto A, Feldman P, Garel L, Seidman E, Brochu P, Morin C, Weber AM, Roy CC:** Primary sclerosing cholangitis in children: study of five cases and review of literature. *Pediatrics* 1987; 80: 918-923
50. **Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O:** Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994; 124: 49-56
51. **Schiff L, Schiff ER:** Diseases of the liver. JB Lippincott, Philadelphia 1993; 411-426
52. **Davis JJ, Heyman MB, Ferrell L, Kerner J, Kerlan R Jr, Thaler MM:** Sclerosing cholangitis associated with chronic cryptosporidiosis in a child with a congenital immunodeficiency disorder. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1196-1202
53. **Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME:** The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82: 373-384
54. **Rodrigues F, Davies EG, Harrison P, McLaughlin J, Karani J, Portmann B, Jones A, Vey S, Mieli-Vergani G, Hadzic N:** Liver disease in children with primary immunodeficiencies. *J Pediatr* 2004; 145: 333-339