

Alergia czy pospolity zmienny niedobór odporności?

– manifestacje płucne, skórne i pokarmowe CVID

Prof. dr hab. n. med.
Jacek Roliński

lek. med.
Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Jacek
Roliński

D I A G N O S T Y K A

Allergy or common variable immunodeficiency? – pulmonary, skin and gastrointestinal manifestations of CVID

S U M M A R Y

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common type of primary antibody deficiency. The symptoms of this innate and incurable disease can come from various systems which makes it difficult to be diagnosed. It is estimated that the delay in CVID diagnosis may vary from a few to a dozen or so years which can cause the development of irreversible organ damage. The most common clinical manifestations of CVID are infections of bacterial etiology which spread to the respiratory and gastrointestinal system, chronic lung disease, autoimmune disorders, gastrointestinal disease, and a heightened susceptibility to the development of lymphoma. It is estimated that over 1/3 of individuals with CVID suffer from allergies or states similar to allergies, especially those connected with the respiratory system. In such a case, the obturation develops extremely fast in spite of the intake of an appropriate dose of immunoglobulins. Disorders of mucosal immunity can facilitate airborne allergen penetration, the promotion of inflammations and bronchial hyperactivity which, as a consequence, can lead to the development of asthma. Other symptoms which are similar to allergies include: recurring conjunctivitis, chronic rhinitis, gastrointestinal disorders and various dermatological disorders. The right diagnosis cannot be reached also due to weakened cellular immunity which may be characteristic of even 40% of individuals with CVID. Additional susceptibility to parasite infestation can lead to, in the case of an infection, deviations in laboratory test results similar to those in allergies. The main aim of the paper is to familiarize you with various symptoms possible for allergy-related diseases whose main cause can stem from humoral immune deficiency, and more specifically, CVID.

Pospolity zmienny niedobór odporności (ang. CVID, common variable immunodeficiency) należy do najczęściej występujących pierwotnych niedoborów odporności humoralnej u dzieci i dorosłych. Objawy tej ciężkiej, nieuleczalnej choroby pochodzić mogą z wielu układów (stąd angielskie określenie „variable”), co przysparza dużych trudności diagnostycznych. Szacuje się, że opóźnienie rozpoznania CVID sięga od kilku do kilkunastu lat, powodując często rozwój nieodwracalnych powikłań narządowych. Najczęstszymi objawami klinicznymi są

nawracające zakażenia o etiologii bakteryjnej, zajmujące układ oddechowy i pokarmowy, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby autoimmunizacyjne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zwiększona zapadalność na nowotwory układu chłonnego. Szacuje się, że u ponad 1/3 osób z CVID występują choroby alergiczne lub stany je przypominające, najczęściej dotyczące dróg oddechowych. Zaburzenia odporności śluzówkowej przyczyniają się do ułatwienia penetracji alergenów powietrzno-pochodnych, promowania stanu zapalnego i nadreaktywności oskrzeli, co w konsekwencji doprowadzić może do rozwoju astmy. Obturacja oskrzeli postępuje u tych chorych mimo podaży odpowiedniej dawki immunoglobulin. Inne objawy przypominające choroby alergiczne to nawracające zapalenia spojówek, przewlekły nieżyt nosa, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz różnorodne dolegliwości dermatologiczne. Właściwe rozpoznanie utrudnia również osłabiona odporność komórkowa, która może być upośledzona nawet u 40% chorych na CVID. Dodatkowo wzmożona podatność na infekcje pasożytami prowadzi, w przypadku rozwoju zarażenia, do odchyień w badaniach laboratoryjnych, przypominających te występujące w chorobach alergicznych. Niniejsza praca ma na celu przybliżenie problemów diagnostycznych dotyczących tej choroby, w której wiele objawów klinicznych może sugerować schorzenia o podłożu alergicznym, a których prawdziwą przyczynę stanowi pierwotnie istniejący niedobór odporności humoralnej o typie CVID.

Roliński J.: Alergia czy pospolity zmienny niedobór odporności? – manifestacje płucne, skórne i pokarmowe CVID. Alergia, 2012, 1: 27-30

Pospolity zmienny niedobór odporności (ang. CVID, common variable immunodeficiency) jest postacią pierwotnego niedoboru odporności, charakteryzującą się upośledzeniem różnicowania limfocytów B, powodującym defekt wytwarzania immunoglobulin.

Choroba ta stanowi najczęstszą formę ciężkiego niedoboru przeciwciał zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych – stąd określanie „pospolity”.

„Zmienność” schorzenia odnosi się do heterogenności objawów i przebiegu klinicznego, w toku którego uwagę zwracają zakażenia dróg oddechowych, zatok, przewodu pokarmowego, objawy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne, dolegliwości żołądkowo-jelitowe oraz zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaka.

Szacuje się, że CVID występuje u 1 osoby na 25000 mieszkańców rasy kaukaskiej, ze szczytem częstości występowania pierwszych objawów przed ukończeniem 30 roku życia [1, 2].

W niniejszej pracy omówiono objawy kliniczne mogące sugerować schorzenia o etiologii alergiczej, występujące u dorosłych osób z CVID.

Kryteria diagnostyczne i epidemiologia

Kryteria diagnostyczne CVID są następujące:

- **znacznego stopnia obniżone stężenie IgG, zwykle poniżej 3 g/l, w połączeniu z deficytem IgA (<0,05 g/l) oraz obniżenie surowiczego stężenia IgM (dotyczy**

- połowy przypadków),
- brak lub niewystarczająca odpowiedź na szczepienia
 - brak innej przyczyny niedoboru odporności [3].

W tabeli 1 przedstawiono pierwotne i wtórne przyczyny wiodące do obniżenia stężenia immunoglobulin w surowicy krwi spotykane u osób dorosłych.

TABELA 1 Najczęściej spotykane u osób dorosłych pierwotne i wtórne przyczyny wiodące do obniżenia stężenia immunoglobuliny G (IgG) w surowicy krwi

Pierwotne przyczyny obniżenia immunoglobuliny G w surowicy krwi spotykane u osób dorosłych
<ul style="list-style-type: none"> • pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) • selektywny niedobór podklas IgG • zespoły hiper-IgM • złożone niedobory odporności przebiegające łagodnie
Wtórne przyczyny obniżenia stężenia immunoglobuliny G w surowicy krwi
<p>OBNIŻONE WYTWARZANIE IMMUNOGLOBULIN</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki immunosupresyjne (steroidoterapia, rytuksymab, leki przeciwpadaczkowe) • nowotwory oraz stany przednowotworowe (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki, szpiczak mnogi, mikroglobulinemia Waldenstroma) • choroby układowe doprowadzające do supresji szpiku • grasiczak przebiegający z hipogammaglobulinemią (zespół Gooda) <p>ZWIĘKSZONA UTRATA IMMUNOGLOBULIN</p> <ul style="list-style-type: none"> • enteropatie (np. choroba Waldmanna - limfangiektazje jelitowe) • zespół nerczycowy • oparzenia i inne urazy wiodące do utraty płynów

Mimo jasnych kryteriów diagnostycznych, rozpoznanie CVID stawiane jest często z wieloletnim opóźnieniem, czego przyczyną jest przekonanie lekarzy o wyjątkowej rzadkości tej choroby oraz nieznanostwo zagadnień związanych ze zmiennością objawów i nawarstwianiem się na nie innych schorzeń [4].

Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności (ESID) od 1994 r. prowadzi rejestr pierwotnych zaburzeń immunologicznych w oparciu o dane pochodzące z całej Europy. W świetle zebranych informacji, najczęstszymi niedoborami odporności są te związane z nieprawidłową syntezą przeciwciał, w dalszej kolejności znajdują się zaburzenia komórek żernych, dysfunkcje limfocytów T i układu dopełniacza. Pod koniec 2011 r. raport obejmował niemal 14000 osób, lecz jedynie nieco ponad 6% stanowili chorzy z Polski. Liczba dorosłych chorych w Polsce z rozpoznaniem CVID nie przekracza 150, a więc wynosi o wiele mniej niż wynika to z rejestrów międzynarodowych.

Większość tych chorych, z powodu braku właściwego rozpoznania jest źle leczona, co wpływa na niekorzystne rokowanie. Uważa się, że opóźnienie między pierwszymi objawami a właściwym rozpoznaniem sięga w naszym kraju nawet od kilkunastu do kilkudziesięciu lat.

Podejrzenie upośledzenia odporności nasuwać powinien dobrze zebrany wywiad. Badaniem fizykalnym u osób z CVID można nie znaleźć żadnych odchyłeń od normy, lub stwierdza się objawy choroby przewlekłej, której może towarzyszyć utrata masy ciała lub zahamowanie wzrostu u dzieci. U części chorych można stwierdzić splenomegalie, limfadenopatię lub zapalenie stawów. Często dolegliwością jest upośledzenie drożności nosa związane z przewlekłym zapaleniem zatok, szumy uszne związane z bliznowaceniem błony bębenkowej, a także uczucie przewlekłej duszności, ucisku w klatce piersiowej, bóle stawów oraz swędzące lub bolesne wykwity skórne obecne stale lub przemijające. Wszystkie wymienione objawy bez pogłębionej diagnostyki można wiązać z atopią.

Rutynowe badania laboratoryjne najczęściej nie wykazują żadnych odchyłeń od normy. Zaleca się wykonanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem manualnym, która w części przypadków wykaże limfopenię. Wskazana jest ocena OB i CRP, które to wykładniki stanu zapalnego mogą być podwyższone oraz proteinogram, wykazujący obniżenie stężenia gamma-globulin. Ocena poziomu immunoglobulin surowicy krwi wykazuje nawet u połowy badanych nieoznaczalne poziomy tych białek. W jednym z największych badań, które objęło 224 chorych na CVID, wykazano, że średnie stężenia IgG w momencie rozpoznania wyniosły niewiele ponad 2,5 g/l, IgA – 0,3 g/l, a IgM – 0,4 g/l [5]. Oceny poziomu immunoglobulin powinno się powtórzyć celem wykluczenia błędów laboratoryjnego i potwierdzenia stałości występujących zaburzeń. Na jednym badaniu potwierdzającym należy poprzestać, jeśli u pacjenta nie występują inne choroby powodujące utratę białek, takie jak zespół nerczycowy, czy enteropatia. W przypadku schorzeń współistnienia tych chorób, ocenę immunoglobulin należy powtórzyć po upływie 3 miesięcy po wyrównaniu zaburzeń nerkowych lub/i jelitowych. Należy pamiętać, że infekcje ostre, nawet ciężkie, nie powinny znacząco wpłynąć na obniżenie poziomu IgG.

Długotrwała steroidoterapia może powodować natomiast hipogammaglobulinemię.

Często stwierdza się brak naturalnie występujących przeciwciał, takich jak izohemaglutyniny. Ważnym testem diagnostycznym jest ocena immunofenotypu limfocytów B krwi obwodowej (zwłaszcza komórek B „switch memory”) oraz ocena odpowiedzi na szczepienia ochronne zarówno na szczepionki białkowe, jak i polisacharydowe. Z tego powodu chorych z podejrzeniem CVID powinno kierować się do immunologa, gdyż tylko w wybranych ośrodkach Immunologii Klinicznej można przeprowadzić takie badania [6, 7]. W Polsce w przypadku dorosłych diagnostykę taką wykonuje się w Lublinie i Krakowie, w przypadku dzieci w Warszawie, Krakowie, Wrocławiu, Łodzi. We wszystkich tych miastach istnieją Poradnie Immunologiczne gdzie można zasięgnąć porady specjalisty immunologa klinicznego. U chorych na CVID odpowiedź na szczepienia jest znacznie zmniejszona (ocena plasmoblastów lub stężenia swoistych przeciwciał po szczepieniu). Istnieją dwa stany, w których ocena zdolności do tworzenia swoistych przeciwciał może być niemiarodajna: gdy stężenie całkowitej IgG wynosi poniżej 2 g/l lub gdy chory jest w trakcie leczenia kortykosterydami w dawce przekraczającej równowartość 40 mg prednizonu [8].

Analiza cytometryczna wykazać może obniżone odsetki limfocytów B, zarówno całkowitych, jak również pamięci (CD27+) oraz szczególnie niskie odsetki limfocytów B pamięci o fenotypie CD27+ IgD- IgM- (tzw. „isotype switched memory B cells”) [5, 9]. Niektórzy pacjenci mają dodatkowo upośledzoną funkcję limfocytów T oraz zaburzone stężenia niektórych cytokin [10]. Badania molekularne wykonywane są rzadko, znajdują

bowiem praktyczne zastosowanie u dorosłych jedynie przy różnicowaniu CVID od zespołów hyper-IgM [11].

Zakażenia u chorych na CVID

Niemal wszyscy chorzy na CVID cierpią z powodu ostrych, przewlekłych lub nawracających zakażeń bakteryjnych (powodowanych głównie przez pneumokoki, *Haemophilus influenzae* oraz *Mycoplasma pneumoniae*), wirusowych (wirus ospy wietrznej-półpaśca, enterowirusy), grzybiczych (z rodzaju *Pneumocystis*) czy pierwotniakowych (gatunki *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*) [12]. Przebyte zapalenia płuc przed ustaleniem rozpoznania zgłasza około 75% chorych [13]. Często występuje zapalenie zatok obocznych nosa o charakterze ostrym lub przewlekłym [14]. Rzadziej u osób z CVID występują zapalenia spojówek, stawów oraz opon mózgowo-rdzeniowych [15, 16]. Lamblioza odpowiada za znaczną część objawów jelitowych w CVID.

Objawy płucne

Spośród wszystkich objawów obniżenia odporności w przebiegu CVID, najczęstszą przyczynę hospitalizacji i śmiertelności stanowią choroby płuc [13]. Badanie przeprowadzone wśród 248 chorych na CVID przez Cunningham-Rundles i wsp. wykazało, że niemal jedna trzecia pacjentów cierpiała z powodu rozstrzeni oskrzeli oraz dysfunkcji układu oddechowego o charakterze restrykcyjnym lub obturacyjnym [15]. Obturacja stwierdzana w CVID najczęściej towarzyszyła astmie lub rozstrzeniom oskrzeli. Śródmiąższowa choroba płuc również bywa obserwowana u osób z CVID. Powodowana jest ona przez nacieki limfocytarne lub ziarniniaki. Zmianom tym może towarzyszyć rozsiane włóknienie i liczne guzki, nasuwające podejrzenie rozsiewu nowotworowego, gruźlicy lub sarkoidozy. Upośledzenie funkcji oddechowych prawdopodobnie częściej wynika właśnie z obecności choroby śródmiąższu płucnego niż rozstrzeni oskrzeli. Interesującej obserwacji dokonał Quinti i wsp., którzy stwierdzili, że podczas 11-letniej obserwacji odsetek osób chorujących na CVID, u których obecna była przewlekła choroba płuc, wzrósł z 34% do 46% mimo ustalenia prawidłowego rozpoznania i wdrożenia leczenia [5]. Uważa się, że rozstrzenie oskrzeli powstają z powodu nawracających zakażeń płuc oraz przewlekłego stanu zapalnego, który w CVID nie ulega naleyście szybko zatrzymaniu po wprowadzeniu leczenia.

Jakie czynniki mogą usposabiać pacjentów do rozwinięcia się wymienionych objawów płucnych? Detková i wsp. wykazali związek pomiędzy niskim odsetkiem populacji limfocytów B pamięci i śladowymi ilościami komórek o fenotypie CD27+IgM-IgD- a obecnością przewlekłej choroby płuc [18]. Odwrotną korelację stwierdzono analizując surowicze stężenia lektyny wiążącej mannozę i częstość występowania infekcji dolnych dróg oddechowych oraz rozstrzeni oskrzeli [19]. W świetle badań Wheat i wsp. za patogenezę zmian płucnych w przebiegu CVID mogą odpowiadać również nadkażenia wirusem HHV8, który jednocześnie usposabia do rozwoju rozrostów nowotworowych wywodzących się z układu chłonnego [20].

Objawy ze strony przewodu pokarmowego

Niespecyficzne objawy, mogące sugerować nietolerancję pokarmową stwierdza się u niemal co czwartego chorego na CVID [21]. Dokładne badania wykazują najczęściej schorzenia z grupy nieswoistych zapaleń jelit, chorobę przypominającą celiakię z obecnością spłaszczonych kosmków jelitowych, hiperplazję tkanki limfoidalnej, zaburzenia wchłaniania o nieokreślonej etiologii czy nowotwory. Najczęstszym objawem tych patologii jest biegunka, zaburzenia wchłaniania, niedobory witamin, dyselektrolitemia oraz utrata masy ciała [22]. Badania biopłatów pobranych z przewodu pokarmowego

chorych na CVID wskazują u niemal połowy badanych na zaburzenia komórkowe – obniżone odsetki komórek plazmatycznych oraz agregaty tkanki limfoidalnej [23]. Dodatkowo wzmożona apoptoza w obrębie nabłonka jelitowego upośledza jego funkcję absorpcyjną. Wykazano również związek niskich wartości limfocytów B pamięci i komórek CD19+ o fenotypie CD27+ IgD- IgM- z podatnością na rozwój zaburzeń wchłaniania oraz przewlekłej biegunki [18].

Objawy skórne będące wykładnikiem chorób autoimmunizacyjnych

U 25% chorych na CVID stwierdza się dolegliwości będące wykładnikiem schorzeń autoimmunizacyjnych.

Najczęściej w tej grupie chorych występuje anemia hemolityczna i trombocytopenia, reumatoidalne zapalenie stawów oraz niedokrwistość Addisona-Biermera [24].

Odchylenia w zakresie układu krwiotwórczego mogą nasuwać podejrzenie rozwinięcia się u chorego cytopenii polekowych, będących przykładem reakcji nadwrażliwości typu II. Badanie przeprowadzone wśród 326 pacjentów z CVID ujawniło, że u 11% wystąpił epizod immunologicznej plamicy małopłytkowej (ang. immune thrombocytopenic purpura - ITP), autoimmunologicznej anemii hemolitycznej (ang. autoimmune hemolytic anemia - AIHA) lub zespół Evansa, przebiegający z niedokrwistością, małopłytkowością i granulocytopenią [24]. Manifestacje niedokrwistości ze strony skóry obejmują jej szorstkość, zanik brodawek, wypadanie włosów, świąd skóry. ITP objawia się głównie wybroczynami na skórze, skłonnością do siniaczenia oraz krwawień.

U chorych na CVID, na ogół kilka lat przed rozpoznaniem, można spotkać się również z objawami tocznia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus - SLE), które obejmują zmiany skórne typu rumienia (często w kształcie motyla na twarzy), zmiany skórne rumieniowo-bliznowaciejące (rumień krążkowy - typ DLE), nadwrażliwość na światło słoneczne oraz nadżerki w jamie ustnej.

Pacjenci mogą zgłaszać ponadto pojawienie się nacieków ziarniniakowych, nieserowaciejących w obrębie skóry, a badanie tomografii komputerowej może wykazać ich obecność również w narządach wewnętrznych takich, jak płuca, węzły chłonne, wątroba, śledziona czy mózg [26]. Przyczyny rozwoju chorób ziarniniakowych upatruje się w polimorfizmie TNF (ang. tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworu) oraz zmienionej reaktywności limfocytów T CD8+ na zakażenie wirusem cytomegalii [27].

Choroby alergiczne u pacjentów z CVID

Problem chorób alergicznych w przebiegu CVID jest zagadnieniem złożonym i niedokładnie poznanym. Wiadomym jest, że choroby takie jak alergiczny nieżyt nosa, astma lub schorzenia je przypominające obserwuje się u około 1/3 osób z CVID [4]. Jednak ustalenie rozpoznania wymaga szczegółowej diagnostyki i przysparza niemałych trudności w tej grupie pacjentów. W jednym z badań wykazano, że niektóre osoby z CVID, zgłaszające objawy sugerujące astmę, cechowały się niskimi lub nieoznaczalnymi poziomami całkowitej IgE, ujemnymi wynikami testów in vitro w kierunku alergenowo-swoistych IgE oraz niewłaściwą reakcją na testy prowokacji oskrzelowej. Agondi i wsp. wykazali, że astma wśród badanych ponad 60 chorych na CVID została potwierdzona u 14,5%, atopia dotknęła niemal 10%, a astma atopowa potwierdzona została u 6,4%. Należy pamiętać, że testy in vitro, mające na celu ocenę swoistych IgE często nie wykazują odchyień od stanu prawidłowego [28]. Z uwagi na niewielką liczbę

opublikowanych doniesień wskazane jest przeprowadzenie wielośrodkowego badania w kierunku różnych postaci alergii wśród osób cierpiących na CVID. Enigmatyczność objawów pospolitego zmiennego niedoboru odporności skłania z kolei do poszukiwania wśród alergików osób z z tym zespołem (Tabela 2).

TABELA 2 Objawy CVID mogące sugerować choroby z nadwrażliwości

Objawy CVID	Schorzenie z nadwrażliwości
bakteryjne / wirusowe / grzybicze zapalenia płuc i oskrzeli	astma
przewlekłe lub nawracające zapalenie zatok obocznych nosa	alergiczny nieżyt nosa
nawracające bakteryjne lub wirusowe zapalenie spojówek	alergiczne zapalenie spojówek
manifestacje skórne chorób autoimmunizacyjnych, choroby ziarniniakowe	atopowe zapalenie skóry, cytopenie polekowe
zaburzenie żołądkowo-jelitowe	alergia pokarmowe

□

Pracę nadesłano 2012.03.18
Zaakceptowano do druku 2012.03.25

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)