

# Diagnostyka alergii u pacjentów z niedoborami odporności

– opis przypadku pacjenta z pierwotnym zaburzeniem produkcji przeciwciał – pospolitym zmiennym niedoborem odporności

Diagnosis of allergies in patients with immunodeficiency – a case report of a patient with a primary disorder of antibody production – common variable immunodeficiency



Dr n. med.  
Katarzyna  
Napiórkowska-Baran<sup>1</sup>

Lek.  
Tomasz Rosada<sup>2</sup>

Prof. dr hab. n. med.  
Sylvia Kołtan<sup>3</sup>

Lek.  
Emilia Rawicka<sup>1</sup>

Prof. dr hab. n. med.  
Zbigniew Bartuzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika  
Alergologii, Immunologii  
Klinicznej i Chorób  
Wewnętrznych, Collegium  
Medicum w Bydgoszczy  
UMK w Toruniu

<sup>2</sup>Studenckie Koło  
Naukowe Immunologii  
Klinicznej, Katedra i Klinika  
Alergologii, Immunologii  
Klinicznej i Chorób  
Wewnętrznych, Collegium  
Medicum w Bydgoszczy  
UMK w Toruniu

<sup>3</sup>Klinika Pediatrii,  
Hematologii i Onkologii,  
Collegium Medicum  
w Bydgoszczy UMK  
w Toruniu

**Słowa kluczowe:**  
alergia, niedobory  
odporności,  
diagnostyka

**Key words:**  
allergy,  
immunodeficiency,  
diagnostics

## S U M M A R Y

Diagnosis of allergies is one of the most difficult in medicine. Despite of the presence of allergies, all available diagnostic methods may be negative. The correct diagnosis is hindered by the diversity of allergens (especially food), the presence of co-factors or substances that cause pseudoallergy. Unfortunately, the possibility of immunodeficiency is very rarely taken into account, which makes it difficult to determine the correct diagnosis and often affects the course of hypersensitivity. The more so because most often we are dealing with deficiencies with disturbed production of antibodies, which constitute up to 65% of all primary immunodeficiencies. The article describes a patient with common variable immunodeficiency and chronic urticaria, diagnostic and therapeutic procedures in the case of comorbidities of the immune system disorders.

.....

Diagnostyka alergii należy do najtrudniejszych w medycynie. Pomimo występowania alergii, wszelkie dostępne metody diagnostyczne mogą dawać wynik ujemny. Prawidłowe rozpoznanie utrudnia różnorodność alergenów (szczególnie pokarmowych), obecność kofaktorów, czy substancji powodujących pseudoalergię. Niestety bardzo rzadko brana jest pod uwagę możliwość występowania niedoboru odporności, który utrudnia ustalenie prawidłowego rozpoznania i niejednokrotnie wpływa na przebieg nadwrażliwości. Tym bardziej, że najczęściej mamy do czynienia z niedoborami przebiegającymi z zaburzeniem produkcji przeciwciał, które stanowią nawet do 65 % wszystkich pierwotnych niedoborów odporności (PNO). W artykule opisano przypadek pacjenta z pospolitym zmiennym niedoborem odporności i pokrzywką przewlekłą oraz postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku współwystępowania zaburzeń układu immunologicznego.

Napiórkowska-Baran K.: Diagnostyka alergii u pacjentów z niedoborami odporności – opis przypadku pacjenta z pierwotnym zaburzeniem produkcji przeciwciał – pospolitym zmiennym niedoborem odporności. *Alergia*, 2020, 2; 20-22

**N**iedobory odporności występują o wiele powszechniej niż nam się wydaje. Choć częściej mamy do czynienia z wtórnymi niedoborami, w praktyce możemy spotkać pacjentów z pierwotnymi zaburzeniami układu immunologicznego, szczególnie z zaburzeniami produkcji przeciwciał. Choć istnieje przekonanie, że pierwotne niedobory odporności (PNO) powinny być rozpoznawane w wieku dziecięcym, badania pokazują, że 3-60 % tych niedoborów jest rozpoznawanych powyżej 18 roku życia, a 22 % dopiero po 40 roku życia [1,2]. Przypuszcza się, że niestety aż 70-80 % chorych na PNO pozostaje niezdiagnozowanych i nie trafia do statystyk pacjentów [3]. Pospolity zmienny niedobór odporności jest szczególnie trudny do rozpoznania, gdyż cechuje się różnorodnością objawów klinicznych oraz może przyjmować różne fenotypy: infekcyjny, autoimmunizacyjny, limfoproliferacyjny i nowotworowy. Najczęściej jest jednak połączeniem wszystkich wymienionych manifestacji [4]. Pierwotne niedobory odporności powinniśmy brać pod uwagę, gdy u pacjenta występują ciężkie lub niepodatne na leczenie alergie, gdy dodatkowo występują infekcje i/lub autoimmunizacja oraz gdy we wszelkich metodach

badawczych otrzymujemy wynik ujemny, pomimo ewidentnych objawów alergii.

## Omówienie przypadku

Mężczyzna lat 37 został skierowany do Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum w Bydgoszczy z powodu przewlekłej pokrzywki utrzymującej się od 2 lat. Dodatkowo u pacjenta od okresu dzieciństwa występowały nawracające infekcje pod postacią: zapalenia zatok, nawrotowych angin oraz zapaleń ucha, które wymagały antybiotykoterapii. W wieku 35 lat pacjent przeżył idiopatyczne zapalenie osierdzia oraz ostre zapalenie trzustki. Pacjent chorował również na łuszczycę.

U pacjenta wykonano testy naskórkowe PRICK ze standardowymi alergenami powietrzno-pochodnymi i pokarmowymi uzyskując wynik ujemny. Stężenia IgE całkowitego oraz IgE swoistych wykonane metodą EIA dla *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, jaja kurzego, białka mleka krowiego, mąki pszennej, żytniej i glutenu były poniżej wartości referencyjnych. W wykonanym proteinogramie stwierdzono obniżone stężenie  $\gamma$ -globulin 0,48 g/dl (N:0.5-1.4). Z uwagi na objawy



sugerujące pierwotny niedobór odporności u pacjenta oznaczono również stężenia głównych klasy immunoglobulin, uzyskując następujące wyniki: IgA < 26 mg/dl (N: 70-400), IgG 469 mg/dl (N: 700-1600), IgM < 18 mg/dl (N: 40-230), wysuwając podejrzenie pospolitego zmiennego niedoboru odporności. Chorego zakwalifikowano do dożywotniej substytucji immunoglobulin klasy G oraz zakwalifikowano do Programu Lekowego dla pacjentów z PNO. Pacjent pozostawał pod opieką alergologa w pobliżu miejsca zamieszkania. Pomimo stosowania leków przeciwhistaminowych (i glikokortykosteroidów doustnych w przypadku nasilenia zmian) pokrzywka utrzymywała się. U pacjenta nie zastosowano żadnej diety eliminacyjnej. Po 2 latach pacjent na własną rękę zastosował dietę z wyłączeniem: produktów kiszonych, wędlin, czerwonego mięsa, ketchupu, pomidorów, żółtego sera, serów topionych, jabłek. Objawy ustąpiły całkowicie.

## Dyskusja

Diagnostyka alergii należy do najtrudniejszych w medycynie. U pacjentów z niedoborami odporności, w szczególności humoralnej, powszechnie dostępne metody badawcze nie mają wartości diagnostycznej. Ich wykonanie w tej grupie pacjentów niesie za sobą dodatkowe ryzyko wykluczenia alergii, pomimo jej obecności.

Pokrzywka jest jednym z najczęstszych schorzeń alergicznych i szacuje się, że występuje u 40-60 % pacjentów z IgE-zależną alergią pokarmową [5,6,7]. Również ostre zapalenie trzustki może być manifestacją tego rodzaju alergii [8,9,10]. W związku z powyższym u pacjenta wykonano testy skórne oraz oznaczono stężenie IgE całkowitego oraz IgE swoistych.

Z uwagi na objawy sugerujące pierwotny niedobór odporności oraz ujemne wyniki wyżej wymienionych badań u pacjenta wykonano oznaczenie głównych klas immunoglobulin: IgA, IgG, IgM (oznaczenie IgD nie jest rutynowo wykonywane) i wysunięto podejrzenie pospolitego zmiennego niedoboru odporności.

Dla ułatwienia rozpoznania Jeffrey Model Foundation opracowała 10 objawów ostrzegawczych pierwotnych niedoborów odporności u dzieci i osób dorosłych, które przedstawiono w tabeli 1 i 2 [11]. Wykonanie badań w kierunku tych zaburzeń należy rozważyć, jeżeli zostanie zaobserwowany jeden lub kilka z poniższych objawów. Badania przeprowadzone przez Dąbrowską Annę [12] wykazały jednak, że objawy te nie są wystarczające i w celu skutecznej diagnozy pierwotnych niedoborów odporności należy pamiętać jeszcze o 4 objawach takich jak: wysypki skórne o nieustalonej przyczynie, choroby alergiczne (szczególnie o ciężkim i/lub nietypowym przebiegu), objawy hematologiczne i choroby nowotworowe, choroby autoimmunologiczne.

Jeżeli chodzi o wtórne niedobory odporności (WNO), ich prawdziwa zapadalność i rozpowszechnienie są nieznane. Znane jest jedynie występowanie w populacji niektórych chorób, które przebiegają z tym defektem (np. chorób rozrostowych). Brak jest danych odnośnie WNO wywołanych przez leki oraz inne przyczyny i są one niedoszacowane.

W przypadku podejrzenia niedoboru odporności humoralnej (zarówno pierwotnego jak i wtórnego) należy wykonać:

1

Tab.

10 objawów ostrzegawczych PNO u osób dorosłych wg Jeffrey Model Foundation [11]

1. Dwie lub więcej infekcje uszu w ciągu roku
2. Dwa lub więcej zapalenia zatok w ciągu roku ( bez cech alergii)
3. Zapalenie płuc w ciągu roku
4. Przewlekła biegunka z utratą masy ciała
5. Nawracające infekcje wirusowe ( przeziębienie, opryszczka, brodawki i kłykciny)
6. Konieczność stosowania antybiotyków dożylnych celem opanowania zakażenia
7. Powtarzające się głębokie ropnie na skórze lub w narządach wewnętrznych
8. Uporczywe pleśniawki lub zakażenia grzybicze na skórze lub w innym miejscu
9. Zakażenia niepatogennymi prątkami gruźlicy
10. Wywiad rodzinny wskazujący na PNO

1. Morfologię z rozmazem celem oceny liczby limfocytów (pamiętaj, że przeciwciała są produkowane wyłącznie przez limfocyty B)
2. Proteinogram z oceną białka całkowitego i frakcji  $\gamma$ -globulin (pamiętaj, że przeciwciała są białkami zawartymi głównie we frakcji  $\gamma$ -globulin - wszystkie klasy immunoglobulin oraz w małym stopniu we frakcji  $\beta$ -globulin - IgA oraz IgM)
3. Oznaczenie głównych klas immunoglobulin IgA, IgE, IgM, IgG

Dla ułatwienia poniżej podano główne wskazania do oznaczania stężeń głównych klas immunoglobulin, które związane są z występowaniem niedoborów odporności (zarówno pierwotnych jak i wtórnych) [13]:

- ciężkie, uporczywe, oportunistyczne lub nawracające infekcje i przewlekłe stany zapalne
- podejrzenie choroby autoimmunologicznej
- choroby wątroby i śledziony
- nowotwory, w szczególności układu krwiotwórczego
- stosowanie leków wpływających na stężenie immunoglobulin (szczególnie przed rozpoczęciem leczenia)
- inne wtórne niedobory odporności
- alergie - szczególnie trudne do leczenia

2

Tab.

10 objawów ostrzegawczych PNO u dzieci wg Jeffrey Model Foundation [11]

1. Osiem lub więcej zakażeń w ciągu roku
2. Dwa lub więcej zakażenia zatok o ciężkim przebiegu
3. Trwająca 2 miesiące lub dłużej antybiotykoterapia bez wyraźnej poprawy
4. Dwa lub więcej zapalenia płuc w ciągu roku
5. Zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka lub przyrostu masy ciała
6. Powtarzające się głębokie ropnie skórne lub narządowe
7. Przewlekająca się grzybica jamy ustnej i skóry powyżej 1-go roku życia
8. Konieczność długotrwałego stosowania antybiotyków dożylnych
9. Dwa lub więcej ciężkie zakażenia: zapalenie mózgu, kości, skóry, posocznica
10. Wywiad rodzinny wskazujący na PNO

Kryteria rozpoznania najczęściej występujących pierwotnych niedoborów odporności można znaleźć na stronie internetowej Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności [14] oraz w raporcie przygotowanym przez PeX PharmaSequence Sp. z o.o. pt.: „Pierwotne niedobory odporności. Stan obecny oraz potrzeby diagnostyki i terapii

Zastosowanie BAT u chorych z zaburzeniami odporności z uwagi na możliwość współistnienia innych rodzajów niedoborów, brak szerokich, randomizowanych badań w tym zakresie, a także małą dostępność tego badania w naszym kraju sprawia, że metoda ta ma charakter ograniczony.

W przypadku omawianego pacjenta, a także u innych pacjentów z niedoborami odporności humoralnej, często nie jesteśmy w stanie stwierdzić metodami diagnostycznymi, czy dolegliwości są wynikiem alergii, czy innych rodzajów nadwrażliwości, w tym pseudoalergii na skutek spożywania produktów bogatych w egzogenną histaminę. Metodami z wyboru w rozpoznawaniu alergii w codziennej praktyce u pacjentów z niedoborami odporności pozostają przede wszystkim wywiad, dieta eliminacyjna oraz odpowiedź kliniczna na zastosowane leczenie, a w przypadku utrzymywania się dolegliwości wykonanie prób prowokacji w ośrodkach o najwyższej referencyjności.

### Podsumowanie

Niedobory odporności są powszechniejsze niż nam się wydaje. Niestety świadomość ich występowania jest nadal zbyt niska. Często schorzenia te podejrzewa się u osób z odchyleniami stwierdzanymi w wyglądzie lub z niesprawnością intelektualną, choć u większości pacjentów one nie występują. Opóźnienie w rozpoznaniu PNO wynosi nawet do 10 lat i dotyczy to również krajów z wysoko rozwiniętą opieką medyczną [15].

**Choroby alergiczne częściej występują u pacjentów z PNO i mogą być ich maską [16], a także sama alergologia może wywołać niedobór odporności (wtórny) [17].**

U pacjentów z zaburzeniami produkcji przeciwciał wszelkie metody badawcze z użyciem oznaczeń przeciwciał są niediagnostyczne, a metodami z wyboru w rozpoznaniu alergii są wywiad, diety eliminacyjne opracowane przy współudziale dietetyka oraz kliniczna odpowiedź na zastosowane leczenie. Pamiętajmy, że kluczem do rozpoznania niedoboru odporności jest rozważenie możliwości jego wystąpienia, a odpowiednio wczesne wykrycie i leczenie tych zaburzeń zapobiega nie tylko powstaniu w przyszłości nieuleczalnych zmian narządowych, ale przede wszystkim zapobiega śmierci pacjenta. Pomyślmy o niedoborach odporności, gdy u chorego występują objawy je sugerujące oraz gdy w dostępnych metodach diagnostycznych wykorzystujących obecność przeciwciał uzyskujemy wyniki ujemne, pomimo ewidentnych klinicznych wykładników choroby. ■

w Polsce” dostępnym na stronie <https://www.pexps.pl/files/upload/files/201710-PEXPS-PNO-raport.pdf>. Kryteria występującego u chorego pospolitego zmiennego niedoboru odporności przedstawiono w tabeli 3.

Metodami z wyboru w diagnostyce alergii na pokarmy u pacjentów z niedoborami odporności są:

1. wywiad
2. diety eliminacyjne opracowane przy współudziale dietetyka
3. test aktywacji bazofilów (ang. basophil activation test, BAT)
4. próby prowokacji
5. kliniczna odpowiedź na zastosowane leczenie

3  
Tab.

### Kryteria rozpoznania pospolitego zmiennego niedoboru odporności wg ESID [14]

#### I Co najmniej jedno z następujących:

- zwiększenie podatności na zakażenia
- objawy autoimmunologiczne
- choroba ziarniniakowa
- limfoproliferacja poliklonalna o niejasnej etiologii
- członek rodziny z niedoborem przeciwciał

#### ORAZ

II Znaczne ↓ IgG i IgA z lub bez ↓ IgM (w co najmniej 2 pomiarach; <2 SD prawidłowych stężeń dla danego wieku)

#### ORAZ

#### III Co najmniej jedno z poniższych:

- słaba odpowiedź przeciwciał na szczepienia (i/lub brak izohemaglutynin); tj. brak stężeń ochronnych pomimo szczepienia
- niska liczba limfocytów pamięci B (<70% wartości prawidłowych dla wieku)

#### ORAZ

#### IV Wykluczenie wtórnych przyczyn hipogammaglobulinemii

#### ORAZ

V Określenie rozpoznania po 4 rż. (jednak objawy podmiotowe mogą być obecne wcześniej)

#### ORAZ

VI Brak danych naukowych potwierdzających obecność głębokiego niedoboru limfocytów T definiowanego jako występowanie 2 z poniższych elementów:

- liczba limfocytów CD4/ul: 2–6 rż. <300, 6–12 rż. <250, >12 rż. <200
- % nieuczulonych limfocytów CD4: 2–6 rż. <25%, 6–16 rż. <20%, >16 rż. <10%
- brak proliferacji limfocytów T [13].

#### Prace nadesłano

1.09.2020

Zaakceptowano do druku 10.09.2020

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo** 1. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007 Sep;27(5):497-502 2. Modell V, Knaus M, i inni. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment and discovery. *Immunol Res.* 2014, 60: 132 3. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOP). Facts about PID for Governments. <http://www.ipopi.org/uploads/Governments%20Guidelines.pdf>. [Online] 4. Grzešek E, Dąbrowska A, Urbanić A, Ewertowska M, Tejsa B, Grzešek G, Wysocki M, Koltan S. Pospolity zmienny niedobór odporności - choroba o wielu obliczach. *Pediatr. Pol.* 2018;93(2):186-191 5. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013 Jul-Aug;41(4):239-45 6. Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001 Nov;6(2):132-4 7. Tam JS. Cutaneous Manifestation of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Feb;37(1):217-231 8. Gastaminza G, Bernola G, Camino ME. Acute pancreatitis caused by allergy to kiwi fruit. *Allergy.* 1998 Nov; 53(11):1104-5 9. Inamura H, Kashiwase Y, Morioka J, Kurosawa M. Acute pancreatitis possibly caused by allergy to bananas. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2005; 15(3):222-4 10. de Diego Lorenzo A, Robles Fornieles J, Herrero López T, Cos Arregui E. Acute pancreatitis associated with milk allergy. *Int J Pancreatol.* 1992 Dec;12(3):319-21 11. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs [2013-01-30]. Available from: <http://www.info4pi.org/aboutPI/index.cfm?section=aboutPI&content=warningsigns>. Accessed 22 May 2013. 12. Dąbrowska A, Grzešek E, Urbanić A, Wysocki M, Styczyński J, Koltan S. Recognition of primary immunodeficiencies in the kujavian-pomeranian voivodeship over the period 2003-2015 according to the own, modified list of 14 warning signs. *Central Eur. J. Immunol.* 2017; Vol. 42, suppl. 1, s. 12 13. Napiórkowska-Baran K, Zalewska J, Jeka S, Dankiewicz-Fares I, Zieliński M, Szykiewicz E, Koltan S, Wawrzęczyk A, Więsik-Szewczyk E, Bartuzi Z. Determination of antibodies in everyday rheumatological practice. *Reumatologia.* 2019;57(2):91-99 14. ESID Registry 2017. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria> 15. Więsik-Szewczyk E, Zieliński M, Matyja-Bednarczyk A, Napiórkowska-Baran K, Suchanek H, Jahnz-Różyk K. The first Polish cohort of adult patients with common variable immunodeficiency from 4 specialized centers: do we provide standards of care? *Pol Arch Intern Med.* 2018 Sep 28;128(9):563-566 16. Chan SK, Gelfand EW. Primary Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Nov;35(4):767-78 17. Bezrodnik L, Raccio AC, Canil LM, Rey MA, Carabajal PC, Fossati CA, Docena GH. Hypogammaglobulinemia secondary to cow-milk allergy in children under 2 years of age. *Immunology.* 2007 Sep;122(1):140-6