

Oznaczanie przeciwciał w codziennej praktyce. Część I – właściwości przeciwciał

Determination of antibodies in everyday practice. Part I - properties of antibodies

KATARZYNA NAPIÓRKOWSKA-BARAN¹, SYLWIA KOŁTAN², JOANNA ZALEWSKA³, MARCIN ZIĘTKIEWICZ⁴,
MARCIN KUCHARSKI⁵, KRZYSZTOF PAŁGAN¹, EWA ALSKA¹, MARTA TYKWIŃSKA¹, PATRYCJA COBLEWSKA⁶,
ZBIGNIEW BARTUZI¹

¹ Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

² Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

³ Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

⁴ Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

⁵ Oddział Kliniczny Gastroenterologii, Chorób Metabolicznych, Wewnętrznych i Dietetyki, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

⁶ Studenckie Koło Naukowe Immunologii Klinicznej, Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

Streszczenie

Potwierdzenie obecności przeciwciał jest podstawą rozpoznania wielu chorób. Każdego dnia lekarze oznaczają przeciwciała swoiste u swoich pacjentów. Dużym zainteresowaniem cieszy się każde doniesienie o nowo zidentyfikowanej cząsteczce, która charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością. W artykule omówiono najczęściej popełniane błędy w trakcie diagnostyki z użyciem przeciwciał. Pomimo dużego znaczenia tych badań i coraz szerszego ich wykorzystywania, w literaturze brak jest praktycznego przewodnika, który pozwalałby usystematyzować podstawową wiedzę kliniczną na ich temat, szczególnie w zakresie diagnostyki różnicowej. Rutynowe oznaczanie przeciwciał często prowadzi do pomyłek diagnostycznych, a wynik ujemny jest podstawą do wykluczenia danej jednostki chorobowej, pomimo jej obecności. Przeciwciała są immunoglobulinami, jednymi z najważniejszych białek układu odpornościowego i charakteryzują się specyficznymi właściwościami. Istnieją ściśle określone wskazania dotyczące oznaczania całkowitych stężeń poszczególnych klas immunoglobulin. Należy zwrócić uwagę, że istnieją sytuacje, w których organizm nie produkuje przeciwciał lub produkcja ich jest zaburzona. Powinniśmy również posiadać wiedzę, które leki mogą wpływać na ich stężenie, a w niektórych przypadkach oceniać ich stężenia łącznie ze stężeniem białka całkowitego oraz frakcji γ -globulin, w której zawarte są przeciwciała. Poniższy artykuł omawia istotne z punktu widzenia klinicznego właściwości przeciwciał.

Słowa kluczowe: przeciwciała, immunoglobuliny, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM

Summary

Determination of antibody presence is the basis for making a diagnosis in many diseases. Physicians determine specific antibodies in their patients on a daily basis. Of great interest is every new discovered particle which is characterized by high sensitivity and specificity. This article discusses the most commonly made mistakes during the diagnosis with the use of antibodies. Despite big significance of these tests and their wider use, there is lack of a practical guide in literature, which would allow for systematization of basic clinical knowledge about them, especially in the scope of differential diagnosis. Routine antibody determination commonly leads to diagnostic mistakes and negative result is the basis for the exclusion of a diagnosis of a particular disease entity, despite its presence. Antibodies are immunoglobulins, one of the most important proteins of the immune system and they are characterized by their specific properties. Particular indications exist concerning determination of the total concentration levels of specific classes of immunoglobulins. It should be noted that there are situations in which the body does not produce antibodies or their production is disturbed. We should also acquire the knowledge of which medications may affect their concentrations, assess their concentration together with total protein concentration and γ -globulin fraction, within which the antibodies are contained. The article following discusses the clinically relevant properties of antibodies.

Keywords: antibodies, immunoglobulins, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM

© *Alergia Astma Immunologia* 2019, 24 (2): 51-58

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Katarzyna Napiórkowska-Baran

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. J. Bizuela

ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz

tel./fax: 52 365 55 55; e-mail: k_napiorko@poczta.fm

Wykaz skrótów:

Anti-tTG (*antibodies against tissue transglutaminase*) – przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej
ARA (*anti-reticulin antibodies*) – przeciwciała przeciw retikulinie
CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) – przewlekła białaczka limfatyczna
DGP (*deamidated gliadin peptide*) – deamidowane peptydy gliadyny
EMA (*anti-endomysial antibodies*) – przeciwciała przeciwendomyzjalne
GPA (*granulomatosis with polyangitis*) – ziarniniakowość z zapaleniem naczyń

MAPS (*Mevalonate Associated Periodic fever Syndrome*) – zespół okresowej gorączki związanej z kinazą mewalonową
MKD (*Mevalonate kinase deficiency*) – niedobór kinazy mewalonowej
NHL (*non-Hodgkin lymphomas*) – chłoniaki nieziarnicze
PID (*primary immunodeficiencies*) – pierwotne niedobory odporności
RF (*rheumatoid factor*) – czynnik reumatoidalny
SPAD (*Specific Antibody Deficiency*) – niedobór przeciwciał swoistych

Wprowadzenie

Przeciwciała są immunoglobulinami i tak jak inne cząsteczki wydzielane przez organizm człowieka charakteryzują się swoistymi właściwościami. Stosowanie niektórych leków również wywiera wpływ na ich stężenie. Przeciwciała swoiste oznaczane są najczęściej u osób z infekcjami, czy podejrzeniem choroby autoimmunizacyjnej. Jednocześnie choroby te są wskazaniem do oznaczeń stężeń całkowitych głównych klas immunoglobulin, gdyż u pacjentów z tymi zaburzeniami częściej niż w populacji ogólnej występuje defekt wytwarzania przeciwciał, a niektóre stosowane leki dodatkowo pogłębiają ten defekt. Dobrym przykładem jest izolowany niedobór IgA, który w populacji kaukaskiej występuje z częstością 1:500 do 1:700 [1]. U około 50% osób dotkniętych tym niedoborem przebieg jest bezobjawowy i często wykryty przypadkowo. Pozostali pacjenci dotknięci schorzeniem chorują o wiele częściej, szczególnie na infekcje układu oddechowego i częściej rozwijają się u nich choroby autoimmunizacyjne, np. celiakia, której diagnostyka opiera się między innymi na oznaczeniu swoistych przeciwciał w tej klasie. Innym przykładem jest oznaczanie swoistych przeciwciał IgE. Okres półtrwania tych immunoglobulin w surowicy wynosi średnio 1-5 dni [2]. Dlatego też u pacjenta, który został skierowany do alergologa i oczekuje na wizytę kilka miesięcy, przeciwciała mogą być już nieobecne w surowicy, pomimo występowania nadwrażliwości IgE-zależnej u tego chorego. Z kolei przeciwciała IgG jako jedyne przechodzą przez łożysko do krążenia płodu. Gdy oznaczamy przeciwciała tej klasy w początkowym okresie życia dziecka, oznaczamy przeciwciała, które są pochodzenia matczynego, gdyż produkcja własna jest jeszcze upośledzona [3-5]. Natomiast do mleka kobiecego przenikają wszystkie klasy przeciwciał [6]. Tych kilka wybranych przykładów pokazuje, jak ważna jest znajomość podstawowych właściwości, którymi charakteryzują się przeciwciała. Brak dostatecznej wiedzy w tym zakresie jest przyczyną błędów diagnostycznych i generuje często niepotrzebne koszty.

Charakterystyka i znaczenie biologiczne przeciwciał

Przeciwciała (immunoglobuliny) są heterogenną grupą białek układu odpornościowego. Stanowią mechanizm efektorowy odporności nabytej. Wydzielane są przez plazmocyty (zwane inaczej komórkami plazmatycznymi, które powstają w wyniku pobudzenia limfocytów B i są jedynymi komórkami zdolnymi do produkcji przeciwciał) i z krwią lub

chłonką docierają do najodleglejszych miejsc organizmu. Są glikoproteinami powszechnie występującymi w osoczu i płynach ustrojowych, bądź znajdującymi się na błonie komórkowej limfocytów B. Immunoglobuliny mają dwojakie działanie. Obecne na powierzchni limfocytów B odgrywają rolę receptorów dla swoistych antygenów (BCR, *B-cell receptor*). W formie wolnej jako przeciwciała krążą we krwi lub znajdują się w tkankach lub błonach śluzowych, gdzie pełnią funkcje efektorowe, właściwe dla swojej klasy. Są białkami, które mają zdolność swoistego łączenia się z antygenem. Choć najczęściej konkretna immunoglobulina wiąże jeden określony antygen, część przeciwciał to tzw. przeciwciała wielospecyficzne (polireaktywne), które wiążą więcej niż jeden antygen. Przeciwciała mogą być monoklonalne, będące zbiorem przeciwciał wykazujących jednakową swoistość wobec danego antygeny i ewentualnie takie samo lub podobne powinowactwo. Nazwa wywodzi się stąd, że wszystkie takie przeciwciała są otrzymywane z jednego klonu limfocytów B. Część przeciwciał to przeciwciała poliklonalne, które wiążą różne epitopy i wykazują różne powinowactwo wobec tego samego antygeny [7-11]. U człowieka wyróżnia się pięć klas immunoglobulin: IgA, IgD, IgG, IgE oraz IgM, wykazujących różnice funkcjonalne (tab. I) [7-12].

Pamiętajmy, że immunoglobuliny zawarte są głównie we frakcji γ -globulin (wszystkie klasy immunoglobulin) oraz w małym stopniu we frakcji β -globulin (IgA oraz IgM). Dlatego też w wątpliwych przypadkach, szczególnie, gdy otrzymujemy ujemne wyniki, pomimo podejrzenia danej choroby, ich stężenie powinno być oceniane łącznie ze stężeniem białka całkowitego oraz wyżej wymienionych frakcji (oznaczanych w proteinogramie). Dotyczy to w szczególności pacjentów z wtórnymi niedoborami odporności. Powinniśmy również oznaczyć stężenia głównych klas immunoglobulin i ocenić, czy pacjent w ogóle je produkuje lub czy ich produkcja nie jest zaburzona. Z taką sytuacją mamy do czynienia w pierwotnych niedoborach odporności (PID) przebiegających z zaburzeniem produkcji przeciwciał oraz wtórnych niedoborach np. będących wynikiem naszego leczenia. Lekami powszechnie stosowanymi, które mogą wywołać obniżenie stężenia przeciwciał są glikokortykosteroidy. Przykładem może być również rituksymab – przeciwciało monoklonalne anty-CD20, skierowane przeciw limfocytom B, stosowane m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów, a także ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (dawniej: zespół Wegenera). Lek doprowadza do lizy limfocytów B, które odpowiedzialne są za

produkcję przeciwciał. W takiej sytuacji diagnostyka oparta na oznaczeniu przeciwciał nie ma żadnej wartości diagnostycznej [13, 14].

Pamiętajmy, że oceniając stężenia immunoglobulin musimy uwzględnić wiek osoby badanej, gdyż różnią się one w poszczególnych grupach wiekowych (tab. II, III i IV).

Pomimo rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej w okresie płodowym, niemowlęta wykazują naturalne upośledzenie syntezy przeciwciał. Obserwuje się u nich znacznie obniżone stężenie IgM, niemal niewykrywalne stężenia IgE i IgA oraz IgG. W tym okresie funkcję ochronną zapewniają matczyne IgG. Układ immunologicz-

Tabela I. Podstawowe właściwości immunoglobulin różnych klas u człowieka [7-12]

	IgA		IgD	IgE	IgG				IgM
Właściwości									
Forma	monomer, dimer		monomer	monomer	monomer				pentamer
% wśród immunoglobulin surowicy	15-20%		<1%	<1%	70-80%				10%
Średni Okres półtrwania (dni)	5,8		2,8	2,5	23				5,1
Synteza (mg/kg masy ciała/dzień)	66		0,4	0,016	34				7,9
Masa cząsteczkowa (x10 ³)	160 (monomer)		185	190	150				970
Podklasy	IgA1	IgA2	-	-	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	-
Funkcje									
Neutralizacja	++		-	-	++	++	++	++	+
Opsonizacja	+		-	-	+++	*	++	+	+
Podatność na zniszczenie przez komórki NK	-		-	-	++	-	++	-	-
Sensytyzacja komórek tucznych	-		-	+++	+	-	+	-	-
Aktywacja układu dopełniacza	+		-	-	++	+	+++	-	+++
Dystrybucja									
Obecność na powierzchni komórek B	-		+	-	-	-	-	-	+
Transport przez nabłonek	+++ (dimer)		-	-	-	-	-	-	+
Transport przez łożysko	-		-	-	+++	+	++	+/-	-
Transport do mleka	+		+	+	+	+	+	+	+
Dyfuzja do przestrzeni pozanaczyniowej	++ (monomer)		-	+	+++	+++	+++	+++	+/-

*IgG2 w obecności receptora dla fragmentu Fc odpowiedniego allotypu pełni funkcję opsoniny

ny noworodka odpowiada na pojawiające się antygeny, wytwarzając głównie immunoglobuliny klasy M o małym powinowactwie. Około 4-6. miesiąca życia miano przeciwciał osiąga wartości najniższe. Wynika to z przewagi katabolizmu matczynej IgG nad syntezą własnych przeciwciał. Poziom syntezę immunoglobulin, porównywalny z organizmem dorosłym, w klasie IgM osiągnąć jest około 12. miesiąca życia, w klasie IgG w wieku szkolnym, natomiast w klasie IgA dopiero około 12. roku życia [16, 17].

Immunoglobuliny A (IgA)

Organizm dorosłego człowieka wytwarza więcej IgA niż wszystkich innych immunoglobulin łącznie, tj. 3,6-9,2g na dobę (podczas gdy synteza IgG wynosi średnio 3g/dobę). Organizm ludzki wytwarza dwa typy immunoglobulin klasy A: surowiczą i wydzielniczą (sIgA). W surowicy IgA stanowi zaledwie jedną piątą stężenia IgG, bowiem białko to stanowi u ludzi główną klasę immunoglobulin w wydzielinach śluzowo-surowicznych takich jak: siara, ślina, łzy, pot, wydzieliny gruczołów przewodu pokarmowego, dróg oddechowych oraz dróg moczowo-płciowych. Występuje tam głównie w postaci dimerów, związanych dodatkowo z tzw. fragmentem wydzielniczym, z przyłączonym kowalencyjnie łańcuchem łączącym J. W surowicy występuje głównie w postaci monomerycznej. Wydzielnicze IgA stanowią główny element obrony błon surowicznych i śluzowych przed inwazją mikroorganizmów, a struktury te są największymi wrotami zakażenia. Biorąc pod uwagę to, że całkowita powierzchnia błon śluzowych w organizmie człowieka stanowi około 400 m², udział IgA w obronie tych obszarów przed szkodliwymi czynnikami środowiska zewnętrznego jest niezwykle istotny [7-11, 17-19].

Znaczenie immunoglobulin klasy A w surowicy pozostaje niejasne. Postulowana jest uzupełniająca rola IgA w neutralizowaniu tych antygenów, które pokonały barierę śluzówkową i przedostały się do krwiobiegu oraz aktywacji komórek żernych, a następnie usuwaniu kompleksów immunologicznych powstających z udziałem tego izotypu.

Istnieją 2 podklasy IgA: IgA1 oraz IgA2. 80-90% IgA w surowicy to IgA1, natomiast w wydzielinach śluzowo-surowicznych obie podklasy występują mniej więcej w równych ilościach. Skrócony region zawiasowy czyni IgA2 odpornym na działanie proteaz, które są w stanie przeciąć i unieczynnić przeciwciała IgA1. Należy pamiętać, że IgA2 występują właśnie w przewodzie pokarmowym, gdzie obecne są różne proteazy [7-11, 17-19].

Odpowiedź immunologiczną w klasie IgA wywołuje wiele patogenów (tab. V). Odpowiedź ta indukowana jest przede wszystkim lokalnie, w błonach śluzowych, ale również systemowo, gdzie, oprócz IgA, pojawiają się antygenowo swoiste przeciwciała IgG i IgM [12, 17].

Pamiętajmy, że przeciwciała IgA wykorzystujemy również w diagnostyce wielu chorób w tym celiakii – oznaczenie przeciwciał przeciw endomysium (EMA) i retikulinie, oznaczenie swoistych przeciwciał przeciwendomyzjalnych przeciwko transglutaminazie tkankowej 2 (IgA anty-TTG, TTA) i/lub przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny (DGP) oraz w diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów (RF IgA), choć oczywiście wiadomym jest, że czynnik ten występuje najczęściej w klasie IgM.

Pamiętajmy, że niedobór IgA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób infekcyjnych oraz autoimmunizacyjnych. Z niedoborem IgA może też współistnieć niedobór podklas IgG (IgG2 i/lub IgG4). Dlatego też zanim zaczniemy oznaczać kosztowne swoiste przeciwciała IgA, warto najpierw oznaczyć ich całkowite stężenie (zalecenia te odnoszą się również do IgM oraz IgG), aby uniknąć błędów diagnostycznych.

Prawidłowe wartości stężeń IgA w zależności od wieku pacjentów podano w tabeli II [15].

Immunoglobuliny D (IgD)

W surowicy oraz płynach ustrojowych jest niewiele wolnych IgD ponieważ immunoglobuliny te działają tylko jako receptory powierzchniowe. Funkcja tych białek jest nadal

Tabela II. Prawidłowe wartości stężeń IgA, IgG oraz IgM w zależności od wieku (wg Mayo Clinic Laboratory) [15]

Wiek	IgA		IgG		IgM	
	mg/dl	g/l	mg/dl	g/l	mg/dl	g/l
0 - <5 m.ż.	7-37	0,07-0,37	100-334	1,00-3,34	26-122	0,26-1,22
5 - <9 m.ż.	16-50	0,16-0,50	164-588	1,64-5,88	32-132	0,32-1,32
9 - <15 m.ż.	27-66	0,27-0,66	246-904	2,46-9,04	40-143	0,40-1,43
15 - <24 m.ż.	36-79	0,36-0,79	313-1170	3,13-11,70	46-152	0,46-1,52
2 - <4 r.ż.	27-246	0,27-2,46	295-1156	2,95-11,56	37-184	0,37-1,84
4 - <7 r.ż.	29-256	0,29-2,56	386-1470	3,86-14,70	37-224	0,37-2,24
7 - <10 r.ż.	34-274	0,34-2,74	462-1682	4,62-16,82	38-251	0,38-2,51
10 - <13 r.ż.	42-295	0,42-2,95	503-1719	5,03-17,19	41-255	0,41-2,55
13 - <16 r.ż.	52-319	0,52-3,19	509-1580	5,09-15,80	45-244	0,45-2,44
16 - <18 r.ż.	60-337	0,60-3,37	487-1327	4,87-13,27	49-201	0,49-2,01
≥18 r.ż.	61-356	0,61-3,56	767-1590	7,67-15,90	37-286	0,37-2,86

Tabela III. Prawidłowe wartości stężeń IgG oraz podklas IgG w zależności od wieku (wg Mayo Clinic Laboratory) [15]

Wiek	IgG		IgG1		IgG2		IgG3		IgG4	
	mg/dl	g/l	mg/dl	g/l	mg/dl	g/l	mg/dl	g/l	mg/dl	g/l
0-<5 m.ż.	100-334	1,00-3,34	≤82	0,56-2,15	≤82	≤0,82	7,6-82,3	0,076-0,823	≤19,8	≤0,198
5-<9 m.ż.	164-588	1,64-5,88	102-369	1,02-3,69	≤89	≤0,89	11,9-74,0	0,119-0,74	≤20,8	≤0,208
9-<15 m.ż.	246-904	2,46-9,04	160-562	1,60-5,62	24-98	0,2-4-0,98	17,3-63,7	0,173-0,637	≤22,0	≤0,22
15-<24 m.ż.	313-1170	3,13-11,70	209-724	2,09-7,24	35-105	0,3-5-1,05	21,9-55,0	0,219-0,55	≤23,0	≤0,23
2-<4 r.ż.	295-1156	2,95-11,56	158-721	1,58-7,21	39-176	0,3-9-1,76	17,0-84,7	0,17-0,847	0,4-49,1	0,004-0,491
4-<7 r.ż.	386-1470	3,86-14,70	209-902	2,09-9,02	44-316	0,4-4-3,16	10,8-94,9	0,108-0,949	0,8-81,9	0,008-0,819
7-<10 r.ż.	462-1682	4,62-16,82	253-1,019	2,53-10,19	54-435	0,5-4-4,35	8,5-102,6	0,085-1,026	1,0-108,7	0,01-1,087
10-<13 r.ż.	503-1719	5,03-17,19	280-1,030	2,80-10,30	66-502	0,6-6-5,02	11,5-105,3	0,115-1,053	1,0-121,9	0,01-1,219
13-<16 r.ż.	509-1580	5,09-15,80	289-934	2,89-9,34	82-516	0,8-2-5,16	20,0-103,2	0,2-1,032	0,7-121,7	0,007-1,219
16-<18 r.ż.	487-1327	4,87-13,27	283-772	2,83-7,72	98-486	0,9-8-4,86	31,3-97,6	0,313-0,976	0,3-111,0	0,003-1,11
≥18 r.ż.	767-1590	7,67-15,90	341-894	3,41-8,94	171-632	1,7-1-6,32	18,4-106,0	0,184-1,06	2,4-121,0	0,024-1,21

mało poznana. Trudno przypisać wolnym IgD istotną rolę w płynach ustrojowych ze względu na ich małe stężenie. Immunoglobulina ta występuje w większości jako przetrzłonowa monomeryczna forma mIgD, która jest antygenowo swoistym receptorem dojrzałych komórek B [7-9, 11, 12]. Prawidłowe stężenie IgD (wg *Mayo Clinic Laboratory*) niezależnie od wieku wynosi ≤ 10 mg/dl tj. $\leq 0,1$ g/l [15]. Przeciwciała IgD nie są rutynowo określane, z wyjątkiem podejrzenia niedoboru kinazy mewalonowej (MKD, *Mevalonate kinase deficiency*), zwanego dawniej zespołem okresowej gorączki związanej z kinazą mewalonową (MAPS, *Mevalonate Associated Periodic Fever Syndrome*) lub zespołem hiper-IgD, należącego do chorób autozapalnych [20]. Należy jednak pamiętać, że nie u wszystkich chorych z tym niedoborem występuje podwyższone stężenie immunoglobuliny.

Immunoglobuliny E (IgE)

Przeciwciała klasy IgE występują w niewielkiej ilości w surowicy. Umiejscawiają się głównie na powierzchni bazo-filów i komórek tucznych (mastocytów), które wyposażone są w receptory wysokiego powinowactwa do IgE, co powoduje stałe ich wysycenie przez tą immunoglobulinę. Immunoglobulina E ma masę 190 kDa i krąży w surowicy w postaci monomeru, nie przenikając przez łożysko. W przeciwieństwie do innych immunoglobulin nie jest opsoniną i nie aktywuje dopełniacza na drodze klasycznej. Czas półtrwania IgE w surowicy (jak wspomniano we wstępie) jest krótki i wynosi zaledwie 1-5 dni [2]. Stężenie IgE, niskie przy urodzeniu, stopniowo wzrasta, osiągając szczyt około 10-15. roku życia. U osób z predyspozycją do atopii zwykle wykazuje wcześniejszy stopniowy wzrost. Od drugiej do ósmej dekady życia jej stężenie stopniowo obniża się. Stężenie krążącej IgE nie odzwierciedla jednak jej prawdziwej aktywności. Uważa się, że około 50% całej puli IgE znajduje się w przestrzeni pozanaczyniowej [2, 7, 9, 10].

Pamiętajmy, że w przypadku ostrych reakcji alergicznych (IgE-zależnych), stężenia IgE w surowicy mogą być nieoznaczalne z uwagi na przemieszczenie się IgE do narządów docelowych, czyli tych, których dotyczy reakcja alergiczna. Dlatego też diagnostykę tej grupy chorób należy przeprowadzać po min. 2 tygodniach.

Prawidłowe wartości stężeń IgE przedstawiono w tabeli IV [15].

Immunoglobuliny G (IgG)

IgG stanowi około 75% przeciwciał w surowicy u ludzi i jest najczęstszym typem przeciwciała występującego w krążeniu. IgG jest zasadniczym przeciwciałem wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Immunoglobuliny tej klasy występują w równowadze między przestrzenią wewnątrz-naczyniową i zewnątrz-naczyniową, warunkując odpowiednią ogólną ochronę. Wiążą się z też z monocytami i makrofagami, zapewniając doskonalszą odpowiedź immunologiczną.

Immunoglobuliny tej klasy jako jedyne mają zdolność przenikania przez łożysko zapewniając noworodkowi odporność bierną [4].

Ze względu na specyficzną budowę (ich łańcuch występuje w czterech odmianach izotypowych) immunoglobuliny typu G (IgG) dzieli się na cztery typy (podklasy): IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Poszczególne podklasy różnią się też

Tabela IV. Prawidłowe wartości stężeń IgE w zależności od wieku (wg *Mayo Clinic Laboratory*) [15].

Wiek	IgE
	kU/L = IU/ml
0 - 5 m.ż.	≤ 13
6 - 11 m.ż.	≤ 34
1 - 2 r.ż.	≤ 97
3 r.ż.	≤ 199
4 - 6 r.ż.	≤ 307
7 - 8 r.ż.	≤ 403
9 - 12 r.ż.	≤ 696
13 - 15 r.ż.	≤ 629
16 - 17 r.ż.	≤ 537
≥ 18 r.ż.	≤ 214

Tabela V. Czynniki infekcyjne wywołujące odpowiedź immunologiczną m.in. w klasie IgA [12, 17]

Wirusy

- adenowirusy
- wirus różyczki
- polio
- grypy
- rotawirusy
- RSV (*Respiratory Syncytial Virus*)
- enterowirusy

Bakterie

- *Salmonella typhi*
- *Shigella dysenteriae*
- *Shigella flexneri*
- *E. coli*
- Paciorkowce jamy ustnej (*S. mutant*, *S. sanguis*)
- *Yersinia enterocolitica*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Campylobacter jejuni*
- *Bartonella henselae*
- *Bordetella pertussis*

Grzyby

- *Saccharomyces cerevisiae*
- *Candida albicans*

między sobą zdolnością rozpoznawania i tworzenia kompleksów z różnymi antygenami i alergenami [7-11, 21].

Przeciwciała IgG1 stanowi od 42% do 75% stężenia całkowitego IgG. Spośród wszystkich podklas, jest najbardziej wszechstronne – tworzy kompleksy z antygenami białkowymi, polisacharydowymi, alergenami oraz z wysoką skutecznością aktywuje układ dopełniacza (stanowiący alternatywną drogę odpowiedzi immunologicznej). Przeciwciała IgG2 stanowi 16-48% całkowitego IgG. Spośród wszystkich podklas, najlepiej rozpoznaje antygeny polisacharydowe (np. przeciw pneumokokom), znacznie gorzej antygeny białkowe. Nie posiada zdolności do rozpoznawania alergenów. W sposób zadowalający aktywuje układ dopełniacza. Przeciwciała IgG3 stanowi jedynie 1,7-7,5% całkowitego IgG. Najlepiej spośród podklas IgG aktywuje układ dopełniacza. Nie posiada zdolności do rozpoznawania antygenów polisacharydowych oraz alergenów. Odnawia jednak wysoką skuteczność w unieszkodliwianiu antygenów białkowych. Przeciwciała IgG4 stanowi jedynie 0,8-11,7% całkowitego IgG. Głównym zadaniem tej podklasy pozostaje rozpoznawanie alergenów. Sporadycznie rozpoznaje antygeny białkowe [7-11, 21].

Szczegółową charakterystykę i właściwości każdej z podklas przedstawiono poniżej w tabeli I [7-12].

IgG są jedynymi immunoglobulinami, których niedobór możemy uzupełnić w formie dożylną lub podskórną. Choć zakres norm dla IgG różni się w zależności od wieku, w literaturze często można spotkać stwierdzenie, że za istotne obniżenie IgG uznaje się stężenie <500 mg/dl (5,0 g/l) i to właśnie to stężenie jest jednym z czynników warunkujących rozpoczęcie suplementacji [22]. Jest to jednak tylko wartość umowna i przede wszystkim ważny jest obraz kliniczny, w tym przebieg infekcji, czy obecność autoimmunizacji. Pamiętajmy również, że w niektórych przypadkach możemy mieć do czynienia z prawidłowym stężeniem przeciwciał, lecz nieprawidłową ich funkcją. Przykładem są pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią przeciwko antygenom polisacharydowym (*Specific antibody deficiency*, SPAD), którzy mogą mieć prawidłowe stężenie IgG, przy nawet bardzo nasilonych i licznych infekcjach [23].

Należy pamiętać również, że w przypadku pacjentów, którzy otrzymali lub otrzymują przewlekle preparat immunoglobulin G, dodatnie wyniki w kierunku określonych chorób w tej klasie mogą być wynikiem obecności przeciwciał dawcy. Ta informacja jest niezwykle ważna, gdyż immunoglobuliny są lekiem z wyboru nie tylko w niedoborach odporności humoralnej, ale również w niektórych chorobach hematologicznych, neurologicznych, reumatologicznych, dermatologicznych, czy chorobach zakaźnych [24].

Piśmiennictwo

1. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol* 2017; 85: 3-12.
2. Nowicka U. Disorders with elevated immunoglobulin E levels. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 533-40.
3. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 985646.
4. Fouda GG, Martinez DR, Swamy GK, Permar SR. The Impact of IgG transplacental transfer on early life immunity. *Immunohorizons* 2018; 2:14-25.
5. Jennewein MF, Abu-Raya B, Jiang Y, et al. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 605-13.
6. Thapa BR. Health factors in colostrum. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 579-81.

Prawidłowe wartości stężeń IgG oraz podklas IgG w zależności od wieku pacjenta przedstawiono w tabeli II i III [15].

Immunoglobuliny M (IgM)

Przeciwciała tej klasy stanowią około 10% surowicznych immunoglobulin i wytwarzane są w początkowej fazie odpowiedzi immunologicznej. Są pierwszymi przeciwciałami wytworzonymi w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej. Są to również pierwsze przeciwciała syntezowane w rozwoju osobniczym. Występują głównie w przestrzeni wewnątrznaczyniowej. Praktycznie nie występują w formie monomerycznej, nie wykazują też zmienności izotypowej, więc nie można wydzielić podklas. Typowa cząsteczka IgM jest pentamerem i ze względu na tę formę, bardzo dobrze aktywuje dopełniacz, chociaż wykazuje niskie powinowactwo do antygeny. Około 5% IgM osocza występuje w postaci heksamerów. Interesujące jest, że heksamery IgM aktywują dopełniacz około 20-krotnie skuteczniej niż pentamery oraz, że ich wytwarzanie jest nasilone w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Przeciwciała tej klasy występują praktycznie tylko w odpowiedzi pierwotnej lub w przypadku pobudzenia antygenami grasiczoniezależnymi (tzw. antygenami T-niezależnymi), które mogą wywołać produkcję przeciwciał bez wcześniejszej prezentacji przez komórkę prezentującą antygen i pobudzenia limfocytów T pomocniczych. Pełnią także funkcję przeciwciał wielospecyficznych. Ich miano rośnie również w przypadku reaktywacji przewlekłego lub utajonego zakażenia. Przeciwciała IgM 100-400 razy efektywniej aktywują dopełniacz niż IgG. W większości IgM wytwarzane są przez komórki plazmatyczne w śledzionie i węzłach chłonnych i wydzielane do surowicy. Wewnątrz błonowa monomeryczna postać (mIgM) występuje podobnie jak mIgD jako swoisty antygenowo receptor na dojrzałych limfocytach B [7, 9-12].

Prawidłowe wartości stężeń IgM w zależności od wieku pacjenta przedstawiono w tabeli I [12].

Podsumowanie

Oznaczanie przeciwciał (tj. immunoglobulin) jest jedną z podstawowych metod w diagnostyce wielu chorób. Rutynowe zlecenie oznaczeń przeciwciał często generuje zbędne koszty i prowadzi do błędów w postępowaniu z pacjentem.

Wiedza przedstawiona w artykule powinna być powszechnie znana każdemu lekarzowi, który w codziennej praktyce stosuje oznaczanie przeciwciał. Pozwala to uniknąć błędów diagnostycznych. W drugiej części artykułu zostaną omówione podstawowe definicje związane z zaburzeniami syntezy przeciwciał, czynniki wpływające na ich stężenie oraz diagnostyka różnicowa.

7. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S41-52.
8. Novaretti MCZ, Dinardo CL. Immunoglobulin: production, mechanisms of action and formulations. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011; 33: 377-82.
9. Sompayrac L. *How The Immune System Works. B Cells and Antibodies*. Wiley Blackwell, Oxford 2016.
10. Paul WE. *Fundamental Immunology. Immunoglobulins and B-Lymphocytes. Immunoglobulins: Structure and Function*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013.
11. Vollmar A, Zündorf I, Dingermann T. *Immunologie Grundlagen und Wirkstoffe. Die erworbene Immunantwort. Hauptakteure. Lösliche-Faktoren*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2012.
12. Golab J, Jakobisiak M, Lasek W, Stoklosa T. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN SA, Warszawa 2017.
13. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol* 2018; 8: 163.
14. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 228-33.
15. Mayo Clinic Laboratory, Test Catalog. <https://www.mayomedicallaboratories.com>.
16. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 2000; 55: 688-97.
17. Czyzewska-Buczynska A, Lewandowicz-Uszynska A, Jankowski A. IgA, an essential part of the immune system: Selected issues. *Postepy Hig Med Dosw* 2007; 61: 38-47.
18. Chairatana P, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2017; 52: 45-56.
19. Kett K, Brandtzaeg P, Radl J, Haaijman JJ. Different subclass distribution of IgA-producing cells in human lymphoid organs and secretory tissues. *J Immunol* 1986; 136: 3631-5.
20. Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol* 2015; 37: 371-6.
21. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG Subclasses and Allotypes: From Structure to Effector Functions. *Front Immunol* 2014; 5: 520.
22. Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 18-29.
23. ESID Registry 2017. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>.
24. Guillevin L. Pharmacoeconomics of immunoglobulins and indications for their use. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (Suppl 2): S53-5.