

# Oznaczanie przeciwciał w codziennej praktyce. Część II - podstawowe definicje związane z zaburzeniami syntezy przeciwciał, czynniki wpływające na ich stężenie i diagnostyka różnicowa

## Determination of antibodies in everyday practice. Part II - basic definitions related to disorders of antibody synthesis, factors affecting antibody concentration and differential diagnosis

KATARZYNA NAPIÓRKOWSKA-BARAN<sup>1</sup>, SYLWIA KOŁTAN<sup>2</sup>, JOANNA ZALEWSKA<sup>3</sup>, MARCIN ZIĘTKIEWICZ<sup>4</sup>,  
MARCIN KUCHARSKI<sup>5</sup>, KRZYSZTOF PAŁGAN<sup>1</sup>, EWA ALSKA<sup>1</sup>, MARTA TYKWIŃSKA<sup>1</sup>, OLIWIA ABRAMCZYK<sup>6</sup>,  
ZBIGNIEW BARTUZI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

<sup>2</sup> Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

<sup>3</sup> Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

<sup>4</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

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

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

### Streszczenie

Oznaczenie przeciwciał jest podstawą rozpoznania wielu chorób. Każdego dnia lekarze oznaczają przeciwciała swoiste u swoich pacjentów. Dużym zainteresowaniem cieszy się każde nowo poznane przeciwciało, które charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością.

Artykuł zawiera informacje o najczęściej popełnianych błędach przy oznaczeniu przeciwciał. Pomimo dużego znaczenia tych badań, coraz szerszego ich wykorzystywania, w literaturze brak jest praktycznego przewodnika, który pozwalałby usystematyzować podstawową wiedzę kliniczną na ich temat, szczególnie w zakresie diagnostyki różnicowej. Czasem zdarza się, że badania te wykonywane są rutynowo, a wynik ujemny jest podstawą do wykluczenia rozpoznania danej jednostki chorobowej, pomimo jej obecności. Przeciwciała są immunoglobulinami tj. jednymi z najważniejszych białek układu odpornościowego i charakteryzują się specyficznymi właściwościami. Istnieją określone wskazania, kiedy powinno oznaczać się całkowite stężenia poszczególnych klas immunoglobulin i ocenić, czy pacjent w ogóle je produkuje 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  $\gamma$ -globulin, w której zawarte są przeciwciała.

W tej części artykułu omówiono podstawowe definicje związane z zaburzeniami syntezy przeciwciał, czynniki wpływające na ich stężenie oraz diagnostykę różnicową.

**Słowa kluczowe:** przeciwciała, immunoglobuliny, hipogammaglobulinemia, hipergammaglobulinemia, pierwotne niedobory odporności, wtórne niedobory odporności, niedobory humoralne

### Summary

Antibody determination is the basis for making a diagnosis in many diseases. Everyday physicians of various specialties determine specific antibodies in their patients. Every new discovered antibody that is characterized by high sensitivity and specificity is always of great interest.

The article presents information on the most commonly made mistakes when performing these diagnostic tests. Despite big significance of those 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. Sometimes these tests happen to be performed routinely, and a negative result is the basis for excluding the diagnosis of a particular disease entity, despite its presence. Antibodies are immunoglobulins, which are characterized by their specific properties.

There are specific indications when the total concentrations of individual immunoglobulin classes should be determined and whether the patient produces them at all or their production is disturbed. We should also acquire the knowledge of which medications may affect their concentration, and in some cases, assess their concentration together with the total protein concentration and the  $\gamma$ -globulin fraction in which antibodies are contained.

This part of the article discusses the basic definitions related to disorders of antibody synthesis, factors affecting antibody concentration and differential diagnosis.

**Keywords:** antibodies, immunoglobulins, hypogammaglobulinemia, hypergammaglobulinemia, primary immunodeficiencies, secondary immunodeficiencies, humoral immunodeficiencies

© Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (2): 59-67  
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:

**APRIL** (*a proliferation inducing ligand*) – ligand indukujący proliferację

**BAFF** (*B-cell activating factor*) – czynnik aktywujący limfocyty-B

**CD** (*cluster of differentiation*) – antygen różnicowania komórkowego

**CSR defects** (*defects of class-switch recombination*) – zespoły zaburzeń rekombinacji przełączania klas

**CVID** (*common variable immunodeficiency disorders*) – pospolite zmienne niedobory odporności

**ESID** (*European Society for Immunodeficiencies*) – Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności

**GPA** (*granulomatosis with polyangiitis*) – ziarniniakowość z zapaleniem naczyń

**HIGM syndrome** (*hiper IgM syndrome*) – zespół hiper-IgM

**ICF** (*immunodeficiency centromeric instability facial anomalies syndrome*) – niedobór odporności z niestabilnością centromeryczną - anomaliaми twarzy

**MKD** (*Mevalonate Kinase Deficiency*) – niedobór kinazy mewalonowej

**MPA** (*microscopic polyangiitis*) – mikroskopowe zapalenie naczyń

**NSAID** (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) niesterydowe leki przeciwzapalne

**POEMS** (*polineuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes*) – polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammopatia, zmiany skórne

**SLE** (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy

**TKI** (*tyrosine kinase inhibitor*) – inhibitor kinazy tyrozynowej

**WHIM** (*wart, hypogammaglobulinemia infections and myelokathexis*) – brodawki, hipogammaglobulinemia, infekcje, mielokateksja

**XLP** (*X-linked lymphoproliferative syndrome*) – zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X

## Wprowadzenie

Znając podstawowe właściwości przeciwciał, powinniśmy wiedzieć, że istnieje wiele czynników wpływających na ich stężenie, w tym leki. Powinniśmy również znać główne i szczegółowe wskazania do określenia całkowitych stężeń głównych klas immunoglobulin i ocenić, czy ich produkcja nie jest zaburzona. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niedoborami odporności, zarówno pierwotnymi, jak i wtórnymi. W artykule omówiono podstawowe definicje związane z zaburzeniem syntezy przeciwciał, czynniki wpływające na ich stężenie i diagnostykę różnicową.

## Podstawowe definicje związane z oznaczaniem przeciwciał

W codziennej praktyce ważne jest prawidłowe nazewnictwo zaburzeń immunoglobulin, dlatego poniżej przedstawiono najważniejsze z nich [1, 2]:

**Dysgammaglobulinemia** definiowana jest jako zaburzenie procentowego rozkładu  $\gamma$ -globulin lub jednej (lub więcej) klas immunoglobulin. Zaburzenie może mieć charakter ilościowy (wartości obniżone lub podwyższone) lub jakościowy. W literaturze możemy spotkać zamienne stosowanie nazewnictwa dysgammaglobulinemia i hipogammaglobulinemia, jednak nie jest to całkowicie poprawne;

**Hipogammaglobulinemia** definiowana jest jako obniżenie procentowego rozkładu  $\gamma$ -globulin lub jednej lub więcej klas immunoglobulin (lub ich izotypów) poniżej

wartości referencyjnych (<2 SD prawidłowych stężeń dla danego wieku);

**Agammaglobulinemia** – całkowity brak  $\gamma$ -globulin lub jednej (lub więcej) klas immunoglobulin.

Zaburzenia te możemy podzielić praktycznie wg następujących kryteriów:

- etiopatogenezy
- **pierwotne (wrodzone)** np. izolowany niedobór IgA,
- **wtórne (nabyte)** – wywołane przez wtórne niedobory odporności i mogą być zarówno przemijające, jak i trwałe;
- czasu trwania zaburzenia:
  - **przemijające** np. przemijająca hipogammaglobulinemia niemowląt, przejściowa agammaglobulinemia podczas leczenia rytuksymabem,
  - **trwałe**, w której wartości immunoglobulin nigdy nie powrócą do wartości prawidłowych, np. w przypadku niektórych pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

**Przeciwciała monoklonalne** to zbiór 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.

**Przeciwciała poliklonalne** to przeciwciała, które wiążą różne epitopy i wykazują różne powinowactwo wobec tego samego antygeny. Przeciwciała te częściej reagują krzyżowo z innym antygenami o podobnej strukturze.

### Wskazania do oznaczania stężeń głównych klas immunoglobulin

Głównymi wskazaniami do oznaczania stężeń głównych klas immunoglobulin (IgA, IgM, IgG, opcjonalnie IgE) są [2-6]:

- 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 (omówione w dalszej części artykułu),
- alergię - szczególnie trudną do leczenia (należy również oznaczyć stężenie całkowitej IgE).

Znajomość tych wskazań jest bardzo ważna, ponieważ niektóre z wyżej wymienionych stanów występują częściej u pacjentów z pierwotnymi zaburzeniami syntezy przeciwciał. Niektóre z nich wtórnie upośledzają ich produkcję. Jednocześnie to właśnie u tych pacjentów ocenia się najczęściej swoiste przeciwciała. Dlatego niezwykle ważne jest ustalenie, czy pacjent w ogóle produkuje immunoglobulinę, czy też ich produkcja nie jest zaburzona. Szczegółowe wskazania do oznaczania głównych klas przeciwciał przedstawiono w tabeli I [2-6].

Tabela I. Szczegółowe wskazania do oznaczania głównych klas przeciwciał [2-6]

Objawy sugerujące pierwotne niedobory odporności*	
1. Nawracające i przedłużające się zakażenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenia bakteryjne (szczególnie zatok, uszu, płuc, oskrzeli)</li> <li>• zakażenia o nietypowym obrazie klinicznym, ciężkim przebiegu, przewlekłe lub nieodpowiadające na leczenie</li> <li>• źle leczące się zakażenia (brak remisji między epizodami zakażeń)</li> <li>• nawracające zakażenia bakteriami ropotwórczymi (<i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawracające zakażenia wywołane przez ten sam patogen</li> <li>• zakażenia oportunistyczne (<i>Candida</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, CMV) lub wywołane przez „nieoczekiwane” drobnoustroje</li> <li>• konieczność stosowania antybiotyków dożylnych celem opanowania zakażenia</li> <li>• zakażenia enterowirusami</li> </ul>
2. Przewlekłe lub nawracające biegunki	
3. Obciążony wywiad rodzinny w kierunku PNO, niewyjaśnione zgony niemowląt, pokrewieństwo rodziców	
4. Trudna do leczenia obturacyjna choroba płuc, niewyjaśnione rozstrzenia oskrzeli	
5. Atypowe choroby/objawy autoimmunizacji i/lub limfoproliferacji (także u krewnych)	
6. Limfopenia, neutropenia i/lub małopłytkowość, niewyjaśniona eozynofilia	
7. Reakcje GvH po przetoczeniu krwi lub jej preparatów	
8. Odchylenia w badaniu przedmiotowym	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cechy dysmorfii (zwłaszcza twarzy) i małogłowia</li> <li>• wyprysk, zapalenia skóry (ciężkie)</li> <li>• zapalenie dziąseł, owrzodzenia i afty jamy ustnej</li> <li>• ataksja, teleangiektazje</li> <li>• limfadenopatia</li> <li>• palce pałeczkowate</li> <li>• gorączki o niewyjaśnionej etiologii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częściowy albinizm, nieprawidłowa budowa włosów</li> <li>• zahamowanie wzrostu u dzieci, wyniszczenie u dorosłych</li> <li>• aplazja grasicy, brak węzłów chłonnych lub migdałków</li> <li>• nieprawidłowe gojenie się ran</li> <li>• hepatosplenomegalia</li> <li>• erythrodermia</li> </ul>
9. Występowanie niewyjaśnionej etiologii, z którymi skojarzony jest niedobór odporności	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Wiskotta-Aldricha</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Di George`a</li> </ul>

- dziedziczna wadliwa odpowiedź na zakażenie wirusem Epstein-Barr
- inne określone poważne wady

#### Objawy sugerujące wtórne niedobory odporności

- wrodzone defekty syntezy białek
- choroby wątroby (spadek syntezy)
- zaburzenia wchłaniania i trawienia (stany zapalne jelit)
- wzmożona utrata z moczem (choroby nerek), płynami wysiękowymi do jam ciała, krwią, w przebiegu oparzeń
- stan niedożywienia, głodzenie
- stosowanie leków immunosupresyjnych
- wzmożony katabolizm: nowotwory, nadczynność tarczycy, sepsa

\*pamiętajmy, że defekty przeciwciał mogą współistnieć z innymi rodzajami niedoborów odporności

### Przyczyny obniżonego stężenia immunoglobulin

Oceniając stężenia głównych klas immunoglobulin jak i przeciwciał swoistych powinniśmy znać czynniki, które powodują obniżenie stężenia immunoglobulin.

Do przyczyn pierwotnych, w których możemy obserwować obniżone stężenie głównych klas i/lub podklas immunoglobulin, zaliczamy pierwotne niedobory odporności, przedstawione w tabeli II [2]. Mogą one dotyczyć defektu przeciwciał w obrębie jednej, kilku lub wszystkich klas i podklas immunoglobulin, w zależności od jednostki chorobowej. Szczegółowe kryteria rozpoznania danej jednostki chorobowej dostępne są w języku angielskim na stronie *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) [2] oraz przetłumaczone na język polski w raporcie przygotowanym przez PeX PharmaSequence Sp. z o.o. pt.: „Pierwotne niedobory odporności. Stan obecny oraz potrzeby diagnostyki i terapii w Polsce” dostępnym na stronie <https://www.pexps.pl/files/upload/files/201710-PEXPS-PNO-raport.pdf>.

Wtórne przyczyny obniżonych stężeń immunoglobulin występują znacznie częściej niż przyczyny pierwotne. Zostały one przedstawione w tabeli III [7-11].

W obecnych czasach szczególnego znaczenia nabiera stosowanie leków biologicznych. Każdego roku uzyskują rejestrację nowe leki biologiczne, stosowane w wielu chorobach. Dlatego tak ważne jest, by w szczególności znać te, które powodują obniżenie stężenia lub całkowity brak przeciwciał. W związku z szybkim postępem wiedzy i metod leczniczych w tym zakresie w tabeli IV przedstawiono leki stosowane na stan obecny [7-16]. W związku z faktem, że nie wszystkie mechanizmy działania leków biologicznych są dokładnie poznane, szczególnie pod kątem wywołania zaburzeń produkcji przeciwciał, autorzy zachęcają do zapoznania się z działaniami niepożądanymi każdego nowego leku oraz oznaczenie stężeń głównych klas immunoglobulin przed i po jego włączeniu.

Tabela II. Pierwotne niedobory odporności przebiegające z obniżeniem stężenia immunoglobulin (zgodnie z ESID) [2]

Agammaglobulinemia

Zespół Blooma

Zespoły zaburzeń rekombinacji przełączania klas Ig (CSR) i hiper-IgM

Pospolite zmienne niedobory odporności (CVID)

Niedobór HLA klasy I

Niedobór HLA klasy II

Niedobór IgA z niedoborem podklasy IgG

Niedobór odporności z niestabilnością centromeryczną – anomaliaми twarzy (ICF)

Izolowany niedobór podklasy IgG

Zespół Nijmegen

Selektywny niedobór IgA

Selektywny niedobór IgM

Grasiczak – niedobór odporności

Przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt

Brodawki – hipogammaglobulinemia – infekcje – mielokateksja (zespół WHIM)

Zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (XLP)

Niesklasyfikowany niedobór przeciwciał

Tabela III. Przyczyny wtórnej hipogammaglobulinemii [7-11]

Leki	<p><u>Leki o właściwościach immunomodulujących i immunosupresyjnych</u>: glikokortykosteroidy, sulfasalazyna, sole złota, penicylamina, mykofenolan mofetilu, metotreksat, cyklosporyna, cyklofosfamid, hydroksychlorochina, leflunomid, niektóre leki biologiczne</p> <p><u>Przeciwpadaczkowe</u>: karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu, lamotrygina</p> <p><u>Przeciwpsychotyczne</u>: chlorpromazyna</p> <p>Inne: kaptopril, diklofenak</p>
Immunosupresja	<p>Wywołana lekami – patrz wyżej</p> <p>Radioterapia</p>
Choroby dziedziczne	<p>Niektóre choroby metaboliczne np. niedobór transkobalaminy II z hipogammaglobulinemią</p> <p>Aberracje chromosomowe (monosomia 22, trisomia 8 i 21, zespół chromosomu 18q)</p>
Zakażenia	<p>Zakażenia wirusowe (zakażenie CMV, EBV, HIV, parwowirusem B19, wirusem różyczki, odry, opryszczki)</p> <p>Zakażenia bakteryjne (m.in. zakażenia prątkami)</p> <p>Zakażenia pasożytnicze m.in. toksoplazmoza (w tym wrodzona), malaria</p>
Choroby rozrostowe	<p>Przewlekła białaczka limfocytowa</p> <p>Szpiczak mnogi</p> <p>Grasiczak</p> <p>Chłoniaki nieziarnicze</p> <p>Inne chłoniaki B komórkowe</p> <p>Gammapatie monoklonalne</p> <p>Nowotwory narządów litych</p>
Choroby ogólnoustrojowe	<p>Choroby nerek m.in. zespół nerczycowy</p> <p>Choroby przewodu pokarmowego np. choroba Crohna, enteropatie, ciężka biegunka</p> <p>Choroby autoimmunologiczne np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Felty'ego</p> <p>Niedobory białkowe np. głodzenie, wyniszczenie</p> <p>Wzmożony katabolizm immunoglobulin np. nowotwory, nadczynność tarczycy, sepsa</p> <p>Choroby wątroby (zmniejszona synteza)</p>
Urazy i zabiegi chirurgiczne	<p>Urazy wielonarządowe</p> <p>Oparzenia</p> <p>Rozległe zabiegi operacyjne</p> <p>Splenektomia</p>
Czynniki środowiskowe	Niektóre związki chemiczne
Inne	<p>Ciąża</p> <p>Transfuzja wymienna osocza</p> <p>Brak śledziony lub upośledzenie jej funkcji</p>

Tabela IV. Przykłady leków biologicznych powodujących hipogammaglobulinemię [7-16]

Lek	Kliniczne zastosowanie	Cel	Mechanizm działania
Obinutuzumab	Przewlekła białaczka limfatyczna Chłoniak grudkowy		
Ocrelizumab	Stwardnienie rozsiane		
Ofatumumab	Przewlekła białaczka limfatyczna		
Rituximab	Chłoniaki nieziarnicze Przewlekła białaczka limfatyczna Toczniove zapalenie nerek Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej ziarniniak Wegenera) Mikroskopowe zapalenie naczyń Reumatoidalne zapalenie stawów	Anty-CD20	Deplecja (zmniejszenie liczby) limfocytów B
Veltuzumab	Badania kliniczne w immunologicznej płamicy małopłytkowej Chłoniaki nieziarnicze		
Alemtuzumab	Przewlekła białaczka limfatyczna Stwardnienie rozsiane Przeszczep nerki (Off-label)	Anty-CD52	
Milatumumab	Badania kliniczne w toczeniu rumieniowatym układowym	Anty-CD74	
Belimumab	Toczeń rumieniowaty układowy		
Tabalumab	Toczeń rumieniowaty układowy	Anty-BAFF	Inhibitory przeżycia limfocytów B
Atacept (także antagonistą APRIL )	Toczeń rumieniowaty układowy Reumatoidalne zapalenie stawów		
Epratuzumab	Badania kliniczne w ostrej białaczce limfoblastycznej Chłoniaki nieziarnicze Reumatoidalne zapalenie stawów	Anty-CD22	
Inotuzumab	Ostra białaczka limfoblastyczna		
Bortezomib	Chłoniak z komórek płaszczą Szpiczak mnogi	Inhibitory proteasomu	Inhibitory aktywacji limfocytów B
Imatinib	Ostra białaczka limfoblastyczna Zespoły mielodysplastyczne / mieloproliferacyjne Zespół hipereozynofilowy / białaczka eozynofilowa Przewlekła białaczka szpikowa Włókniakomięsak guzowaty Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego Mastocytoza		
Ibrutinib	Przewlekła białaczka limfatyczna Chłoniak z małych limfocytów B Chłoniak z komórek płaszczą Makroglobulinemia Waldenströma Chłoniak strefy brzeżnej Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	Anty-TKI	
Dasatinib	Przewlekła białaczka szpikowa Ostra białaczka limfoblastyczna		
Abatacept	Reumatoidalne zapalenie stawów Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Łuszczycowe zapalenie stawów Cukrzyca typu 1 Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic	Anty-CD80/86	Inhibitory interakcji między limfocytami T i B

Tabela V. Przyczyny podwyższonych stężeń poszczególnych klas immunoglobulin [2, 17-31]

IgA	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynniki infekcyjne wywołujące odpowiedź immunologiczną w klasie IgA</li> <li>• Astma oskrzelowa</li> <li>• Rozstrzenie oskrzeli</li> <li>• Alkoholowa choroba wątroby</li> <li>• Pierwotne niedobory odporności, takie jak niedobór FOXP3 (IPEX) oraz choroba podobna do IPEX (IPEX-like disease), w których obserwujemy również podwyższone stężenie IgE</li> <li>• Krioglobulinemia</li> </ul>	
IgD	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedobór kinazy mewalonowej (MKD, <i>Mevalonate kinase deficiency</i>), zwany dawniej zespołem hiper-IgD (uwaga: stężenie tej immunoglobuliny nie musi być podwyższone u wszystkich pacjentów z tym schorzeniem)</li> </ul>	
IgE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby alergiczne</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. choroby alergiczne skóry, przewodu pokarmowego, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, astma oskrzelowa</li> <li>2. reakcje anafilaktyczne wywołane: składnikami pożywienia (np. orzeszkami ziemnymi), lekami (np. antybiotykami, aspiryną, NLPZ), szczepionkami, jadami owadów, węży itp., hormonami, polisacharydami, białkami ludzkimi i zwierzęcymi, barwnikami (np. karminem), wysiłkiem fizycznym</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażenia pasożytnicze</li> </ul>	schistostomiaza, malaria, filarioza, glistnica, owsica, lamblioza, pełzakowica, toksokaroza, wągrzyca, włośnica, zakażenie przywrą wątrobową, zespół larwy skórnej wędrującej
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażenia bakteryjne i wirusowe</li> </ul>	np. wirusem Epsteina-Barr, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby skóry</li> </ul>	pęcherzyca zwykła, rybia łuska, łuszczycyca, łysienie plackowate, bielactwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory</li> </ul>	chłoniak Hodgkina, szpiczak IgE, zespół Sezary'ego, rak płuca, oskrzeli, nowotwory okolicy uszu i gardła)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedobory odporności</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pierwotne <ul style="list-style-type: none"> <li>- zespół Wiskotta-Aldricha</li> <li>- hiperimmunoglobulinemia E (zespół Hioba)</li> <li>- hipoplazja grasicy (zespół DiGeorge'a)</li> <li>- zespół Nezelofa</li> <li>- zespół Ommena</li> <li>- zespół Comel-Nethertona</li> <li>- niedobór FOXP3 ( IPEX) oraz choroba podobna do IPEX (IPEX-like disease)</li> </ul> </li> <li>2. Wtórne <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV</li> </ul> </li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby genetyczne (do tej grupy należą również wspomniane powyżej pierwotne niedobory odporności)</li> </ul>	Zespół Loey's-Dietza Pentasomia X Niedobór prolidazy (IgG i IgM są również podwyższone)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby autoimmunologiczne</li> </ul>	choroba Kimury, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, celiakia, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, zapalenia naczyń (m.in. choroba Behceta, zespół Churga-Strauss, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, choroba Kawasaki, guzkowe zapalenie tętnic)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne</li> </ul>	alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza, zespół nerczycowy, choroba niedokrwienności serca, polekowe śródmiąższowe zapalenie nerek, alkoholowa marskość wątroby, małopłytkowość samoistna

---

**IgG (oraz podklasy IgG)**


---

- Przewlekła infekcja lub przebyta infekcja
  - Substytucja IgG (jednorazowa / okresowa / przewlekła)
  - Choroba IgG4-zależna
  - Krioglobulinemia
- 

**IgM**


---

- Ostra infekcja lub reaktywacja przewlekłego lub utajonego zakażenia
  - Pierwotna marskość żółciowa wątroby
  - Zaburzenia przełączania klas immunoglobulin (CSR defects ) oraz zespół hiper-IgM (HIGM)
  - Krioglobulinemia
- 

**Uwaga:**

1. Podwyższone stężenie każdej klasy immunoglobulin może być wynikiem obecności przeciwciał monoklonalnych (najczęściej IgA lub IgG, rzadziej IgM, bardzo rzadko IgD i IgE).
  2. Podwyższone stężenie każdej klasy immunoglobulin może być wynikiem obecności przeciwciał poliklonalnych (np. ostre i przewlekłe stany zapalne, przewlekłe choroby wątroby, choroby autoimmunologiczne (szczególnie we wczesnym stadium), choroby pasożytnicze, sarkoidoza, AIDS).
  3. W przypadku krioglobulinemii możemy mieć do czynienia zarówno z monoklonalnymi, jak i poliklonalnymi przeciwciałami, w zależności od typu schorzenia.
  4. Z hiperproteinemią, a tym samym z hipergamma globulinemią możemy mieć do czynienia w przypadku odwodnienia.
- 

Obniżone stężenia IgD oraz IgE w surowicy nie mają większego znaczenia klinicznego. Należy jednak pamiętać, że prawidłowe stężenia zarówno całkowitej IgE, jak i IgE swoistych nie upoważniają do wykluczenia alergii i wskazane jest w tym przypadku pogłębienie diagnostyki i zastosowanie innych dostępnych metod badawczych.

### Czynniki będące przyczyną podwyższonego stężenia przeciwciał

Czynniki powodujące hipergamma globulinemię przedstawiono w tabeli V [2, 17-31]. Powinniśmy pamiętać, że w przypadku podwyższonej wartości immunoglobulin możemy mieć do czynienia z obecnością dwóch typów przeciwciał: poliklonalnych i monoklonalnych. Znacznie częściej mamy do czynienia z produkcją przeciwciał poliklonalnych i to właśnie one najczęściej reagują krzyżowo z innymi antygenami o podobnej strukturze.

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest omówienie problemu gammapatii monoklonalnej. Gammapatia monoklonalna to grupa chorób, których charakterystyczną cechą jest rozrost pojedynczego klonu plazmacytów (komórek plazmatycznych), wytwarzających jednorodne białko monoklonalne (tzw. białko M), składające się z 2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy oraz z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju. Gammapatia monoklonalna w przebiegu nowotworów limfoproliferacyjnych może przebiegać pod postacią: gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu IgG/IgA oraz IgM, szpiczaka plazmacytowego (w tym: szpiczak bezobjawowy, inaczej zwany tłącym, szpiczak niewydzielający, białaczka plazmacytowa), guza plazmacytowego, choroby złośliwej immunoglobulin monoklonalnych (do których zaliczamy amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobulin tzw. amyloidozę AL oraz chorobę łańcuchów lekkich i ciężkich), szpiczaka oste-

osklerotycznego / zespołu POEMS (polineuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes). Inne nowotwory wydzielające immunoglobuliny, wywodzące się z limfocytów i komórek plazmatycznych to chłoniak limfoplazmacytowy / makroglobulinemia Waldenströma i choroby łańcuchów ciężkich. Warto pamiętać, że gammapatie monoklonalne mogą towarzyszyć także innym chorobom takim jak: choroby nowotworowe, choroby układowe tkanki łącznej (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe, twardzina układowa, zespół Sjögrena), choroby układu nerwowego (stwardnienie rozsiane, miastenia, choroba Gauchera), zakażenia bakteryjne (np. bakteryjne zapalenie wsierdza) i wirusowe (CMV, HCV, HBV, HIV). Mogą również wystąpić po przeszczepie narządu lub komórek krwiotwórczych. Gammapatie monoklonalne należy różnicować z reaktywną plazmocytozą poliklonalną (odczyn plazmacytowy), która może wystąpić w przebiegu zakażeń (np. różyczki, mononukleozy zakaźnej), przewlekłych zapaleń, czy chorób wątroby. W przypadku odczynu plazmacytowego odsetek plazmacytów w szpiku zwykle nie przekracza 10% oraz nie występuje białko M. Różnicowanie ułatwia wykonanie immunofiksacji, która pozwala stwierdzić obecność białka monoklonalnego w surowicy, w uzasadnionych przypadkach należy wykonać trepanobiopsję szpiku kostnego [32, 33].

### Podsumowanie

Autorzy pracy mają nadzieję, że artykuł ułatwi zrozumienie zagadnień związanych z oznaczaniem przeciwciał, rozwieje wiele wątpliwości, a przede wszystkim będzie pomocny w diagnostyce różnicowej obejmującej oznaczanie przeciwciał, szczególnie wtedy, gdy istnieje rozbieżność między objawami klinicznymi, a badaniami dodatkowymi.



## Piśmiennictwo

1. Sompayrac L. *How The Immune System Works*. B Cells and Antibodies. Wiley Blackwell, Oxford 2016.
2. ESID Registry 2017. <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>.
3. Bernatowska E, Pac M, Pietrucha B, i wsp. Pierwotne niedobory odporności w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pediatr Dypł* 2013; 17: 9-20.
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1186-205.
5. de Vries E. European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 108-19.
6. 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.
7. Jaffe E, Lejtenyi MC, Noya F, Mazer B. Secondary hypogammaglobulinemia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21: 141-63.
8. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin Med* 2016; 16: 571-6.
9. Duraisingham SS, Buckland MS, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Secondary antibody deficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 583-91.
10. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 505-13.
11. Friman V, Winqvist O, Blimark C, et al. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol* 2016; 34: 121-32.
12. Saikia T. The Cure of Chronic Myeloid Leukemia: Are We There Yet? *Curr Oncol Rep* 2018; 20: 12.
13. AlDallal SM. Ofatumumab - a valid treatment option for chronic lymphocytic leukemia patients. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 905-7.
14. Combe B, Lula S, Boone C, Durez P. Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 658-67.
15. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 228-33.
16. Wei G, Wang J, Huang H, Zhao Y. Novel immunotherapies for adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 150.
17. Tomita K, Teratani T, Yokoyama H, et al. Serum immunoglobulin a concentration is an independent predictor of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3648-54.
18. Al-Mujaini A, Al-Khabori M, Shenoy K, Wali U. Immunoglobulin G4-Related Disease: An Update. *Oman Med J* 2018; 33: 97-103.
19. Hirabayashi K, Zamboni G. IgG4-related disease. *Pathologica* 2012; 104: 43-55.
20. Kemp SF, Locke RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J. Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 341-8.
21. Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinaemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 392-5.
22. Arjona Aguilera C, Albarrán Planelles C, Tercedor Sánchez J. Differential Diagnosis of Genetic Disorders Associated with Moderate to Severe Refractory Eczema and Elevated Immunoglobulin E. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: 116-24.
23. Villarreal O, Villarreal JJ, Domingo JA. Progressive eosinophilia and elevated IgE in enterobiasis. *Allergy* 1999; 54: 646-8.
24. Lorenzo PR, Kuwabara N, Kondo N, Orii T. IgE production by B-cells stimulated with interleukin-4 and Epstein-Barr virus in patients with elevated serum IgE levels. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 78-81.
25. Bakry OA, El Shazly RM, Basha MA, Mostafa H. Total serum immunoglobulin E in patients with alopecia areata. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5: 122-7.
26. Ellis AK, Waserman S. Hodgkin's lymphoma presenting with markedly elevated IgE: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5: 12.
27. Mogensen TH. Primary Immunodeficiencies with Elevated IgE. *Int Rev Immunol* 2016; 35: 39-56.
28. Felgentreff K, Siepe M, Kotthoff S, et al. Severe eczema and Hyper-IgE in Loews-Dietz-syndrome - contribution to new findings of immune dysregulation in connective tissue disorders. *Clin Immunol* 2014; 150: 43-50.
29. Lopes I, Marques L, Neves E, et al. Prolidase deficiency with hyperimmunoglobulin E: a case report. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 140-2.
30. Onat AM, Buyukhatipoglu H, Yilmaz M, et al. Immunoglobulin E: a new diagnostic clue for Behcet's disease? *Clin Rheumatol* 2007; 26: 81-3.
31. Sherpa M, Lamichaney R, Roy AD. Kimura's disease: A diagnostic challenge experienced with cytology of postauricular swelling with histopathological relevance. *J Cytol* 2016; 33: 232-5.
32. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
33. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014; 99: 984-96.