

# Alergia, jako maska Pierwotnych Niedoborów Odporności

## Allergy as a mask of Primary Immunodeficiencies

TOMASZ ROSADA, KATARZYNA NAPIÓRKOWSKA-BARAN, EWA ALSKA, KAROLINA BARANOWSKA, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy

### Streszczenie

Pierwotne Niedobory Odporności (PNO) występują częściej niż nam się wydaje. Najczęściej występujący PNO, tj. izolowany niedobór IgA występuje w populacji kaukaskiej z częstością 1:500. Niedobory te są wynikiem braku, osłabienia lub nieprawidłowego funkcjonowania jednego lub więcej elementów układu immunologicznego. Alergia również wynika z pewnej nieprawidłowości zachodzącej w układzie immunologicznym, z założenia może więc współwystępować z Pierwotnymi Niedoborami Odporności. Wykazano znacznie częstsze występowanie alergii u pacjentów z PNO, a ponadto udowodniono, że niejednokrotnie objawy alergii mogą wyprzedzać, a nawet maskować objawy PNO, utrudniając diagnostykę, co wiąże się z opóźnieniem prawidłowego rozpoznania niedoboru i gorszym rokowaniem dla tych chorych.

**Słowa kluczowe:** *Pierwotne Niedobory Odporności*

### Summary

Primary Immunodeficiencies (PIDs) are more common than we think. The most common PNO, is isolated IgA deficiency, occurs in the Caucasian population with a frequency of 1:500. These deficiencies are the result of one or more parts of the immune system missing, weakened or not working properly. Allergy also results from an abnormality in the immune system, so it is assumed to be associated with Primary Immunodeficiencies. It has been shown that allergies are more common in patients with PID, and it has been proven that allergy symptoms may precede or even mask symptoms of PID, making diagnosis difficult, which is associated with a delay in the correct diagnosis of deficiency and a worse prognosis for these patients.

**Keywords:** *Primary Immunodeficiencies*

© *Alergia Astma Immunologia* 2021, 26 (1): 2-9  
www.alergia-astma-immunologia.pl



### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Tomasz Rosada  
Katedra i Klinika Alergologii,  
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych,  
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu  
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela  
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz  
tel.: 52 365 5554  
e-mail: tomaszrosada@poczta.onet.pl

### Wstęp

Pierwotne Niedobory Odporności (PNO) są wrodzonymi zaburzeniami układu odpornościowego, których podstawę patogenetyczną stanowi brak, osłabienie lub nieprawidłowe funkcjonowanie jednego lub więcej elementów układu immunologicznego. Zaburzenia te najczęściej prowadzą do przynajmniej częściowego upośledzenia reakcji obronnych organizmu, co klinicznie wiąże się z częstszymi zakażeniami, dłuższym i bardziej gwałtownym przebiegiem infekcji oraz predyspozycją do ich nawrotów. Należy jednak stanowczo zaznaczyć, że PNO to nie tylko częstsze infekcje, ale również wzmożone ryzyko chorób nowotworowych, chorób rzadkich, autoagresji czy alergii [1, 2]. W niniejszym artykule autorzy pragną pochylić się nad problemem, jaki stanowi alergia u pacjentów z Pierwotnymi Niedoborami Odporności, która to niejednokrotnie wyprzedza i niejako „maskuje” rozpoznanie choroby podstawowej, jaką w tym przypadku stanowi PNO.

### Pierwotne Niedobory Odporności

Pierwotne Niedobory Odporności stanowią heterogenną grupę chorób, których wspólnym czynnikiem jest niedobór lub nieprawidłowe funkcjonowanie przynajmniej jednego z elementów układu immunologicznego. Pomimo, iż zaliczane są do grupy chorób rzadkich, występują z częstością ok. 10 na 100 000 mieszkańców [3]. Uważa się jednak, że z uwagi na swój złożony charakter i mnogość możliwych klinicznych manifestacji liczba ta jest stanowczo zaniżona. Szacuje się, że całkowita częstość występowania PNO może dotyczyć nawet 1-2% całej populacji światowej, a typowe PNO pojawia się w przybliżeniu z częstością 1:2000 – 1:3000 żywych urodzeń [4]. Niektóre niedobory odporności mają skąpy przebieg kliniczny, co sprawia, że pozostają nierozpoznane lub prawidłowa diagnoza stawiana jest dopiero w wieku starszym, kiedy to dołączają się różnorodne powikłania, którym można by zapobiec w przypadku szybkiego i prawidłowego rozpoznania.

Jak już wspomniano aktywność omawianej grupy schorzeń charakteryzuje się szerokim spektrum objawów, od ciężkich, złożonych niedoborów odporności, które nieleczone prowadzą do śmierci w wieku niemowlęcym lub wczesnodziecięcym, do łagodnie przebiegających niedoborów odporności, które czasami mogą pozostawać niezdiagnozowane i niemal całkowicie nieme klinicznie [5]. W celu ułatwienia wysnucia wstępnego rozpoznania PNO, do praktyki klinicznej wprowadzono listę objawów niepokojących, których występowanie powinno skłonić lekarzy wszystkich specjalności, a zwłaszcza lekarzy rodzinnych, którzy stanowią podstawę struktury opieki zdrowotnej, do skierowania danego pacjenta do Poradni Immunologicznej celem poszerzenia diagnostyki, postawienia prawidłowego rozpoznania i wdrożenia adekwatnego leczenia. Objawy te zebrano i przedstawiono w Tab. I.

Obecnie zdefiniowano (w zależności od sposobu definicji) ok. 300 jednostek chorobowych zaliczanych do grupy PNO, z czego 120 posiada jednoznacznie ustalone tło genetyczne. Zaburzenia genetyczne stanowią podłoże dla wielu schorzeń z grupy PNO, co rozstrzyga o ich definiowaniu, jako „wrodzonych niedoborów odporności”, a obecnie – Pierwotnych Niedoborów Odporności, dla odróżnienia do Wtórnych Niedoborów Odporności, w których mogą występować analogiczne zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego, ale wywoływane są one zawsze przez czynnik epigenetyczny i nie występują w momencie przyjścia dziecka na świat. Poniżej, w Tab. II, przedstawiono 9 proponowanych kategorii uwzględnionych w klasyfikacji PNO [4].

Diagnostyka Pierwotnych Niedoborów Odporności jest zazwyczaj bardzo skomplikowana. Analogiczny obraz kliniczny wielu patogenetycznie, całkowicie od siebie różnych schorzeń z pewnością nie ułatwia tego zadania. Droga do postawienia prawidłowego rozpoznania zazwyczaj przebiega od rutynowych badań laboratoryjnych, jak np. morfologia z rozmazem, do bardzo wysublimowanych technik badawczych, zarówno laboratoryjnych, jak i obrazowych. Należy również zaznaczyć, że obecnie o ostatecznym rozpoznaniu decyduje zazwyczaj diagnostyka molekularna, zwłaszcza przy jednostkach, których podstawę stanowią znane zaburzenia genetyczne. Niemniej fundamentem pozwalającym na rozpoczęcie tego złożonego procesu diagnostyki nadal są wnikliwe obserwacje kliniczne oraz prawidłowo przeprowadzana anamneza.

Do najczęstszych objawów PNO zaliczamy nawracające i ciężkie zakażenia, choroby nowotworowe oraz autoimmunizacyjne, a także alergię. Predyspozycja do zakażeń jest chyba najbardziej „typową” i „charakterystyczną” cechą PNO. Pacjenci z PNO są podatni na wiele różnych infekcji, chociaż wydaje się, że poszczególne jednostki chorobowe mogą predysponować do zakażeń wywołanych przez konkretne rodzaje patogenów. Dogłębne zrozumienie tych predyspozycji, obserwowane dla każdego z rozpoznań, pozwala klinicystom przewidywać powikłania infekcyjne i w pełni wykorzystać dostępne metody diagnostyczne i lecznicze, do których możemy zaliczyć zastępczą terapię immunoglobulinami, antybiotykoterapię profilaktyczną i empiryczną, a w niektórych przypadkach nawet przeszczep komórek krwiotwórczych, by w sposób optymalny chronić i leczyć tych wyjątkowo narażonych pacjentów [7].

Problem z predyspozycją do chorób nowotworowych u pacjentów z PNO nie jest już tak jednoznaczny. Specjaliści podają, że u chorych nowotworowych obserwuje się

osłabienie aktywności immunologicznej, szczególnie typu komórkowego, a ponadto niektóre procesy immunologiczne mogą nawet sprzyjać rozwojowi nowotworu [8]. Na podstawie tych obserwacji tradycyjnie przyjmowało się, że choroby nowotworowe są bardzo częstą diagnozą współistniejącą dla PNO. Jednakże Statge w swojej publikacji stwierdza, że ryzyko wystąpienia nowotworu u chorych z PNO jest umiarkowane i niemal dwukrotnie mniejsze niż wcześniej szacowano, a ponadto podaje, że spektrum choroby nowotworowej jest stosunkowo wąskie i najczęściej manifestuje się w postaci chłoniaków, guzów przewodu pokarmowego oraz raka skóry i błon śluzowych. Te tendencje próbuje się wytłumaczyć poprzez nadmierną stymulację limfocytów, przewlekłe zakażenia przewodu pokarmowego oraz wirusowe infekcje skóry u chorych z PNO. Na podstawie analizy modeli zwierzęcych niedoborów odporności wykazano, że występowało u nich bardzo podobne spektrum nowotworów jak u ludzi z PNO, co nasuwa hipotezę, że nadzór immunologiczny organizmu nie odgrywa tak znaczącej roli w zwiększaniu ryzyka choroby nowotworowej u chorych z PNO, jak wcześniej przypuszczano [9]. Niemniej z uwagi na rozbieżność wielu obserwacji nadal należy przyjąć, że w przebiegu PNO możemy spotkać się z rozwojem choroby nowotworowej znacznie częściej niż w populacji ogólnej.

Zjawiska autoimmunizacyjne w PNO występują bardzo często i mogą być ich pierwszym objawem. Za główny element odpowiadający za proces autoagresji uważa się obecnie komórki Treg, co ustalono na podstawie analizy czynników rozwoju autoimmunizacji. Postuluje się konieczność zwrócenia uwagi na podobieństwa pomiędzy chorobami autoimmunizacyjnymi i PNO, zarówno w procesie diagnostyki, jak i leczenia. Uważa się, że u każdej osoby z PNO powinno się wykonać diagnostykę w kierunku autoagresji i *vice versa*. Amaya-Urbe i wsp. twierdzą ponadto, że autoimmunizację powinno uznać się za jeden z kolejnych objawów ostrzegawczych dla PNO, co argumentują podając szacunkową częstość występowania chorób autoimmunologicznych w wybranych PNO: selektywny niedobór IgA – 36%, CVID 20-30%, zespół Wiskotta – Aldricha – 25% [10].

### Uczulenie, nadwrażliwość, alergia...

Wydaje się, że alergię można by obecnie spokojnie umieścić na liście chorób cywilizacyjnych, obok takich schorzeń jak np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, czy cukrzyca. Pierwsze obserwacje dot. „gorączki siennej”, którą dzisiaj zakwalifikowalibyśmy jako alergiczny nieżyt nosa, pojawiły się już w XVIII wieku. Przypadek ten uznaje się za pierwszy opis choroby alergicznej. Z kolei pojęcie „alergii” zawdzięczamy austriackiemu lekarzowi Clemensowi von Piruetowi, który użył tego wyrazu, jako wywodzącej się z greki kontaminacji dwóch słów: *allos* – odmienny i *ergos* – reakcja [11].

Zgodnie z pierwotną definicją, istotą alergii jest nadmierna reakcja układu immunologicznego na alergeny, które u osoby zdrowej nie wywołują żadnego efektu, natomiast u osoby chorej są uznawane, jako „niebezpieczne” i pobudzają komórki odpornościowe, jak limfocyty, mastocyty, czy eozynofile do reakcji mającej na celu obronę organizmu. Do grupy najczęstszych alergenów zaliczamy m. in.: pyłki drzew, traw, zarodniki pleśni, pokarmy, sierść kota lub psa, jady owadów błonkoskrzydłych czy roztocza kurzu domowego [12, 13].

Tab. I. Objawy ostrzegawcze Pierwotnych Niedoborów Odporności

| Objawy PNO u dzieci  | Objawy PNO o dorosłych  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Osiem lub więcej zakażeń w ciągu roku.</li> <li>❖ Dwa lub więcej zakażeń zatok w ciągu roku o ciężkim przebiegu.</li> <li>❖ Trwająca dwa miesiące lub dłużej antybiotykoterapia bez wyraźnej poprawy.</li> <li>❖ Dwa lub więcej zapalenia płuc w ciągu roku.</li> <li>❖ Zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka lub przyrostu masy ciała.</li> <li>❖ Powtarzające się głębokie ropnie skórne lub narządowe.</li> <li>❖ Przewlekająca się grzybica jamy ustnej lub skóry powyżej 1. roku życia.</li> <li>❖ Konieczność długotrwałego stosowania antybiotyków dożylnych.</li> <li>❖ Dwa lub więcej ciężkie zakażenia w ciągu roku.</li> <li>❖ Wywiad rodzinny wskazujący na Pierwotne Niedobory Odporności.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Nawracające zakażenia wymagające antybiotykoterapii.</li> <li>❖ 2 lub więcej ciężkich zakażeń bakteryjnych np. zapalenie kości, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej.</li> <li>❖ 4 zakażenia wymagające leczenia antybiotykiem w ciągu roku.</li> <li>❖ Wywiad wskazujący na rodzinne występowanie Pierwotnych Niedoborów Odporności.</li> <li>❖ Zakażenia o nietypowym umiejscowieniu lub pochodzeniu.</li> <li>❖ 2 lub więcej radiologicznie potwierdzonych zapaleń płuc w ciągu 3 lat.</li> </ul> |

Tabela II Dziewięć głównych grup PNO [6]

| Grupy klasyfikacyjne PNO  |
|---|
| Niedobory odporności wpływające na odporność komórkową i humoralną  |
| Tak zwane inne dobrze zdefiniowane zespoły niedoboru odporności     |
| Niedobory z dominującymi zaburzeniami produkcji przeciwciał         |
| Choroby związane z zaburzoną immunoregulacją                        |
| Wrodzone defekty liczby i/lub funkcji fagocytów                     |
| Defekty odporności wrodzonej (głównie dotyczące białek sygnałowych) |
| Zespoły autozapalne   |
| Niedobory związane z układem dopełniacza                            |
| Fenokopie Pierwotnych Niedoborów Odporności                         |

Mechanizm alergii jest wieloetapowy i bardzo złożony. W ogromnym skrócie można ująć go następująco: pierwotnie alergen jest rozpoznawany przez komórki dendrytyczne i prezentowany na powierzchni tych komórek limfocytom T. Limfocyty T „zlecają” limfocytom B wytwarzanie swoistych przeciwciał, tzn. immunoglobulin (tutaj: IgE). Warto w tym miejscu zaznaczyć, że skłonność do nadprodukcji IgE jest dziedziczna i nosi nazwę atopii, tak więc choroby związane z pierwszym typem nadwrażliwości, gdzie główną rolę odgrywają właśnie IgE, nazywamy IgE-zależnymi lub atopowymi. Immunoglobuliny E łączą się z komórkami efektorowymi – mastocytami, a po związaniu swoistego alergenu, doprowadzają do uwolnienia z komórek tucznych substancji odpowiadających za napływ innych komórek zapalnych i rozwój objawów klinicznych alergii. Objawy kliniczne, jak i sam przebieg odpowiedzi na alergen możemy podzielić na dwie fazy: wczesną i późną. Faza wczesna

związana jest głównie z uwolnieniem substancji efektorowych z mastocytów, co klinicznie może manifestować się jako: świąd, kichanie, katar, skurcz oskrzeli, pokrzywka etc. Natomiast faza późna wiąże się z napływem pozostałych komórek zapalnych, pojawia się po upływie 6-12 godzin od kontaktu z alergenem, trwa dłużej i znacznie trudniej ją leczyć. Do objawów tej fazy możemy zaliczyć, np. zatkanie nosa, czy skurcz oskrzeli [14, 15].

Powyżej opisany mechanizm alergii IgE-zależnej jest najczęstszym, ale nie jedynym typem nadwrażliwości. Nadwrażliwość jest pojęciem znacznie szerszym od alergii i definiuje się ją jako: nadmierną, często nieprawidłową reakcję na antygen konwencjonalny związaną z rozległym, chronicznym lub nieprawidłowym stanem zapalnym i uszkodzeniem własnych tkanek, a ponadto podkreśla się, iż reakcja ta może być typu alergicznego i niealergicznego. Natomiast uczulenie, to sytuacja, gdy pod wpływem aler-

geny dochodzi w organizmie do wytworzenia swoistych przeciwciał, ale nie wiąże się to z występowaniem jakichkolwiek objawów klinicznych [16].

### Alergia w Pierwotnych Niedoborach Odporności

Alergia, a więc schorzenie, które wynika z pewnej nieprawidłowości, „pomyłki”, zachodzącej w układzie immunologicznym, z założenia może współwystępować z Pierwotnymi Niedoborami Odporności, których podstawą są właśnie zaburzenia mechanizmów układu odpornościowego. W dostępnych publikacjach bardzo trudno jest doszukać się precyzyjnie ustalonej epidemiologii współwystępowania tych dwóch wyżej poruszanych problemów. Dotychczas postulowało się możliwość koegzystencji alergii i PNO, jednak brakowało możliwości dokładnego ich przeanalizowania, zwłaszcza pod kątem wspólnych predyspozycji genetycznych i wspólnych szlaków patogennych. Obecny rozwój techniki, szczególnie w ujęciu techniki biomolekularnej, dostarczył niewyobrażalnych dotąd sposobów analizowania mechanizmów chorobowych, poczynając już od ich fundamentów, a więc zaburzeń w obrębie samych genów. Połączenie i przeanalizowanie obu szlaków chorobowych w obrębie układu immunologicznego może wnieść nowe spojrzenie zarówno na diagnozowanie, jak i leczenie pacjentów, co z pewnością warte jest wyłożonej pracy naukowców oraz klinicystów.

Niezwykle ciekawym jest fakt, że do współwystępowania alergii i PNO, konieczne jest na tyle znaczne osłabienie układu odpornościowego, aby wiązało się to z częstszym rozwojem różnych infekcji, co stanowi podstawę niedoboru odporności, a jednocześnie na tyle sprawnym, aby mogło dojść do rozwoju „nadaktywności” układu immunologicznego, tak aby mogła rozwinąć się alergia, a więc nadwrażliwość na neutralne antygeny dla większości populacji ludzkiej. Zauważamy w tym pewien dualizm, a nawet sprzeczność, jednak mnogość i złożoność procesów immunologicznych pozwala na występowanie takiego zjawiska.

### Epidemiologia

Kilka niezależnych ośrodków próbowało ocenić częstość schorzeń alergicznych w grupie pacjentów z PNO uzyskując różnorodne dane. Badacze Amerykańskiej Sieci Niedoborów Odporności (ang. *US Immunodeficiency Network – USIDNET*) stwierdzili, że częstość występowania alergii pokarmowej oraz atopowego zapalenia skóry (AZS) była niższa w grupie pacjentów z PNO niż w populacji ogólnej. Zauważyli oni jednak, że niektóre, konkretne, podtypy PNO, predysponowały do rozwoju alergii pokarmowej. Taką zależność wykazano m.in. dla niedoboru agonisty receptora CD40, pierwotnej hipogammaglobulinemii, zespołu hiper-IgE, złożonego niedoboru odporności (CID) oraz selektywnego niedoboru IgA. Z kolei atopowe zapalenie skóry znacznie częściej, niż w populacji ogólnej, występowało u pacjentów z rozpoznanymi: niedoborem czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, zespołem Wiskotta-Aldricha, CID, selektywnym niedoborem IgM oraz u pacjentów z utratą funkcji STAT3 (autosomalny, dominujący zespół hiper-IgE) [17]. Bjelac i wsp. ustalili natomiast, że 37,5% pacjentów z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (60/160) miało rozpoznaną astmę, 55,5% (89/160) wykazywało objawy typowe dla alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, a 11,25% (18/160) miało alergię pokarmową [18]. Na podstawie innych publikacji można stwierdzić, że wśród

najczęstszych manifestacji alergicznych u pacjentów z PNO występują: alergiczny nieżyt nosa, astma, alergia pokarmowa oraz łagodne atopowe zapalenie skóry i pokrzywka [19, 20, 21].

### Przykładowe patomechanizmy

#### SELEKTYWNY NIEDOBÓR IgA (SIgAD)

**Selektywny niedobór IgA (SIgAD), to najczęściej występujący pierwotny niedobór odporności, stanowiący ok. 12% wszystkich niedoborów przeciwciał. Wśród kryteriów rozpoznania tego schorzenia wymienia się: zwiększenie podatności na zakażenia, objawy autoimmunologiczne oraz dodatni wywiad rodzinny, a ponadto rozpoznanie należy postawić powyżej 4 roku życia, przy niewykrywalnym stężeniu IgA w surowicy krwi, ale prawidłowym stężeniu IgG i IgM w minimum dwóch pomiarach, po wykluczeniu wtórnych przyczyn hipogammaglobulinemii, stwierdzeniu prawidłowej odpowiedzi IgG po wszystkich szczepieniach i wykluczeniu zaburzeń limfocytów T. Udowodniono, iż predyspozycja do chorób alergicznych, dotyczy nie tylko pacjentów z izolowanym niedoborem IgA, ale również ich krewnych pierwszego stopnia, nawet, gdy nie cierpią oni z powodu zaburzeń odporności. W populacji pediatrycznej wykazano, że alergia występowała aż u 18,78% pacjentów z rozpoznanym izolowanym niedoborem IgA, przy czym astmę stwierdzono u 12% badanych, alergiczny nieżyt nosa u 8%, atopowe zapalenie skóry u 3,6%, a alergie pokarmowe w 4,2% analizowanych przypadków. Dokładny patomechanizm skłonności do chorób alergicznych w przypadku SIgAD nie został dotąd jednoznacznie ustalony, jednak postuluje się obecnie pięć możliwych wariantów:**

- odpowiednie modyfikacje w sekwencjach genów HLA,
- zaburzenia w obrębie limfocytów B, limfocytów T i sieci cytokin,
- mutacje genetyczne odpowiednich fragmentów DNA,
- SIgAD jako nieprawidłowość wyciszania procesu zapalnego, co zwiększa prawdopodobieństwo rozniecenia reakcji alergicznej,
- bezpośrednie oddziaływanie IgA z jego komórkowymi receptorami.

Innym, równie prawdopodobnym mechanizmem jest upośledzenie wstępnego mechanizmu odporności, który stanowią wydzielnicze IgA chroniące bariery śluzówkowe. W tym przypadku niedobór odpowiednich przeciwciał ułatwia wnikanie konkretnych alergenów w głąb tkanek, co sprzyja immunizacji i umożliwia zapoczątkowanie procesu alergicznego. Jednoczesny brak prawidłowego wyciszenia reakcji zapalnej wzmacnia patologiczne reakcje układu immunologicznego, co w efekcie doprowadza do pojawienia się konkretnych objawów chorobowych [22, 23, 24].

### ZESPÓŁ WISKOTTA – ALDRICHA (WAS)

Zespół Wiskotta – Aldricha (WAS) jest rzadką jednostką dziedziczną recesywnie, sprzężoną z chromosomem X. Chorują jedynie mężczyźni. Do jego objawów zaliczamy: wyprysk kontaktowy (egzema), nawracające zakażenia bakteryjne lub wirusowe, choroby autoimmunologiczne, nowotwory złośliwe, zmniejszenie ekspresji WASP w próbce świeżej krwi, nieprawidłową odpowiedź przeciwciał na antygeny polisacharydowe, dodatni wywiad rodzinny, małopłytkowość oraz niską objętość płytek krwi. Mutacja



dotyczy genu *WAS* w locus Xp11.23-p11.22, kodującego białko *WASP* obecne w komórkach progenitorowych krwi, limfocytach, makrofagach oraz trombocytach. Zespół Wiskotta – Aldricha uważa się za czołowy przykład koegzystencji PNO i alergii, chociaż mechanizm atopii w tym przypadku nie został w pełni wyjaśniony, a prawdopodobnym jest, że duże znaczenie ma tutaj dysfunkcja limfocytów T regulatorowych (Treg). Lexmond i wsp. przeprowadzili analizę, na podstawie której stwierdzono, że swoiste IgE (sIgE) dla alergenów pokarmowych występowało u 33% pacjentów z *WAS* i u 20% pacjentów z małopłytkowością sprzężoną z chromosomem X (XLT), podczas gdy kliniczne rozpoznanie alergii pokarmowej zostało postawione odpowiednio u 20% pacjentów z *WAS* i 30% pacjentów z XLT. Warto również podkreślić, że żaden z pacjentów nie zgłosił pojawienia się u niego objawów mogących wskazywać na anafilaksję. W tej samej analizie, lecz tym razem opierając się na badaniach przeprowadzanych na myszach, u których brak *WASP* stwierdzano jedynie w limfocytach Treg, obserwowano znacznie cięższe objawy nadwrażliwości na alergeny pokarmowe, na podstawie czego stwierdzono, że mutacja w obrębie genu *WAS* zmienia mechanizm efektorowej reakcji alergicznej. Tak więc, zaburzenie tłumiącego działania Treg, związane z defektem *WASP*, może ułatwiać rozwój alergii IgE-zależnej na alergeny pokarmowe. W pediatrycznej grupie pacjentów z *WAS*, w porównaniu do populacji ogólnej, stwierdzono zwiększoną częstość występowania alergii pokarmowej na: orzeszki ziemne, krewetkę, mleko, białko jaja kurzego oraz pszenicę. W grupie tej znacznie częściej diagnozowano również alergiczny nieżyt nosa oraz astmę oskrzelową [25, 26, 27].

### ZESPÓŁ NETHERTONA (NS)

Zespół *Nethertona* (NS) to rzadka, genetycznie uwarunkowana dermatoza, przebiegająca z pierwotnym niedoborem odporności, dziedziczona autosomalnie recesywnie, znacznie częściej występująca u dziewczynek. Manifestuje się uogólnioną rybią łuską (erythrodermia ze zmianami o charakterze drobnych łusek) z początkiem w wieku < 2 miesięcy, krótkimi włosami z powodu łamliwości dystalnej części trzonu (włosy bambusowe), objawami atopii, upośledzeniem rozwoju, nawracającymi zakażeniami oraz przerywaną biegunką. Podstawą rozwoju schorzenia jest mutacja w obrębie genu *SPINK5*, zlokalizowanego na chromosomie 5, w grupie genów odpowiadających za fenotyp alergii, kodującego inhibitor proteazy serynowej *LEKTI*. Udział genu *SPINK5* w patogenezie alergii pokarmowej zasugerowano w badaniu Kusunoki i wsp., gdzie powiązano mutacje tego genu z zaburzeniami komórek nabłonka, zwłaszcza nabłonka walcowatego przewodu pokarmowego, w związku z czym dochodzi do utraty jego właściwości ochronnych, przedostawania się alergenów pokarmowych do głębszych warstw ściany żołądka i jelit oraz do rozwoju nadwrażliwości alergicznej względem poszczególnych komponent alergenowych pokarmów. Zaburzenia połączeń pomiędzy komórkami nabłonka dotyczą również skóry, co wiąże się z charakterystyczną manifestacją skórą NS, a z pewnością może także ułatwiać penetrację skóry i predysponować do alergizacji. Prawdopodobną przyczyną częstszych infekcji w NS są zmiany immunologiczne powodujące m. in. spadek swoistych przeciwciał przeciwko bakteryjnym antygenom polisacharydowym oraz nieprawidłowości funkcjonowania komórek NK (ang. *natural killers*)

przy prawidłowej liczbie tych komórek, jednak dokładne mechanizmy nie zostały jeszcze jednoznacznie ustalone. Stwierdzono także znacznie częstsze, niż w populacji ogólnej, występowanie u osób z NS astmy oskrzelowej oraz innych chorób ze spektrum alergii [28, 29, 30, 31].

### ZESPÓŁ HIOBA/ZESPÓŁ JOBA/ZESPÓŁ HIPER-IgE (HIES)

Ten rzadki pierwotny zespół niedoboru odporności, charakteryzuje się kliniczną triadą: wysokim stężeniem IgE w surowicy (>2000 IU/ml), nawracającymi zakażeniami gronkowcowymi skóry oraz nawracającymi zapaleniami płuc z powstawaniem torbieli płucnych. Dotychczas ustalono 3 geny, których mutacje powodują wystąpienie klinicznych cech HIES. Należy podkreślić, że HIES nie jest jednorodnym zespołem chorobowym, gdyż nieprawidłowości w obrębie ww. genów prowadzą, co prawda, do ogólnych objawów składających się na HIES, ale jednocześnie, w każdym z podtypów, występują objawy charakterystyczne jedynie dla tej jednostki. Mutacja w obrębie genu *STAT3*, zazwyczaj o charakterze zmiany sensu, prowadzi do powstania niefunkcjonalnego białka *STAT3*, które prawidłowo uczestniczy w przekazywaniu sygnałów komórkowych indukowanych m. in. przez leptynę, interleukinę 6 (IL-6), czy interleukinę 10 (IL-10). Sprawia to, że uczestniczy ono w takich procesach, jak: odpowiedź odpornościowa, gojenie się ran, czy proces nowotworowy (wykazano, że konstytutywna aktywność białek z rodziny *STATs* jest charakterystyczna dla komórek nowotworowych). Wykazano, że u pacjentów z mutacją w obrębie genu *STAT3*, pomimo bardzo wysokich wartości całkowitego stężenia IgE, poziom swoistych IgE lokalizował się mniej więcej na tym samym poziomie, co u osób zdrowych. Niemniej, częstotliwość i uciążliwość objawów związanych z alergią pokarmową jest znacznie wyższa, niż w populacji ogólnej, lecz zmniejszona w porównaniu do osób z podobnym poziomem swoistych IgE, ale bez mutacji w obrębie *STAT3*. Jako wyjaśnienie takiego stanu rzeczy podaje się zaburzenie degranulacji komórek tucznych, związane właśnie z utratą funkcji białka *STAT3* [32, 33, 34]. Kolejnym genem, którego mutacja prowadzi do pojawienia się objawów HIES jest *DOCK8*. Białko to odpowiada również za przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, jednak dokładny mechanizm wiążący nieprawidłowość tego białka z rozwojem alergii nie został dotychczas sprecyzowany. Ostatnia mutacja, dająca objawy HIES dotyczy genu *TYK2*, która opisana została wyłącznie u jednego chorego, a oprócz objawów zespołu Hioba, bardzo charakterystyczne dla tej jednostki jest podatność na zakażenia prątkami niegruźliczymi. Białko *Tyk2*, podobnie jak *STAT3*, tylko na innym etapie, jest łącznikiem między szlakami przekazywania sygnału z receptorów dla różnych cytokin i czynników wzrostu do jądra komórkowego, w którym reguluje ekspresję dużej grupy czynników kontrolujących metabolizm, proliferację oraz apoptozę komórek [35, 36, 37, 38].

Powyżej przedstawiono 3 przykładowe schorzenia zaliczane do Pierwotnych Niedoborów Odporności, na podstawie których wykazano kilka możliwych szlaków patogenetycznych mogących prowadzić do rozwoju niedoboru odporności i alergii. Oczywiście, takich możliwości jest znacznie więcej, jednak w wielu przypadkach pozostają one niejasne i wymagają dokładniejszych badań.

Tabela III. Wybrane, kliniczne manifestacje alergii pokarmowych IgE-zależnych [39].

| Miejscowe usta/oczy                            | Dermatologiczne        | Gastroenterologiczne | Oddechowe             | Systemowe        |
|--|------------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
| Swędzenie podniebienia/<br>warg                | Ostra pokrzywka        | Nudności             | Świąd nosa            | Spadek ciśnienia |
| Obrzęk warg/języka                             | Zaczerwienie           | Ból brzucha          | Katar i zatkanie nosa | tętniczego       |
| Swędzenie oczu,<br>zaczerwienienie i łzawienie | Obrzęk naczynioruchowy | Wymioty              | Kichanie              |                  |
| Obrzęk okołoczołowy                            | Zaostrzenie wyprysku   | Biegunka             | Obrzęk krtani         |                  |
|  | Wysypka                |                      | Bezdech               |                  |

### Objawy kliniczne

Przechodząc do objawów alergii w przebiegu PNO, należy zaznaczyć, że są one analogiczne, jak w grupie osób bez rozpoznanego jednocześnie PNO. Wybrane, kliniczne manifestacje alergii, na przykładzie alergii pokarmowych IgE-zależnych przedstawiono w Tabeli III.

### Implikacje kliniczne

Objawy chorób alergicznych dość często są niejednorodnie i nierzadko stwarzają znaczny problem diagnostyczny. Współwystępowanie PNO z pewnością nie ułatwi tego zadania, chociażby z uwagi na możliwe zaburzenia, jak nadmiar lub niedobór poszczególnych klas przeciwciał, co przekłada się na zmiany w wynikach badań laboratoryjnych i jeszcze bardziej komplikuje postawienie prawidłowej diagnozy.

Prawidłowo przeprowadzone badanie podmiotowe i przedmiotowe pozwalają na skorygowanie zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości, które niejednokrotnie, głównie z uwagi na znaczne zaangażowanie emocjonalne pacjenta, mogą być niemiernie i uwydatniać sprawy mniejszej wagi, a pomijać objawy najważniejsze, z punktu widzenia klinicyisty. Zaleca się ponadto dołączenie do wstępnej anamnezy alergologicznej pytań w kierunku objawów ostrzegawczych PNO, gdyż jak udowodniono, objawy nadwrażliwości występują znamienne częściej u chorych z niedoborami odporności w porównaniu do populacji ogólnej. Podobne postępowanie powinno być rutynowe podczas wstępnej diagnostyki reumatologicznej, autoimmunologicznej czy onkologicznej.

Przechodząc do diagnostyki laboratoryjnej warto zatrzymać się przy tak podstawowym badaniu krwi, jak morfologia z rozmazem, zwracając szczególną uwagę na ilość całkowitej liczby leukocytów oraz poszczególnych ich podtypów, jak np. limfocytów czy eozynofili. Wyjątkowe znaczenie ma fakt, iż przeciwciała są produkowane JEDYNIEM przez limfocyty typu B, więc ich brak lub niedobór może pośrednio wskazywać na możliwość pojawienia się hipogammaglobulinemii i związanych z nią konsekwencji. Również nadmiar wspomnianych komórek może wiązać się z prawdopodobieństwem rozwoju zaburzeń układu immunologicznego, co ma miejsce np. w przypadku klo-

nalnej proliferacji limfocytów B w szpiczaku plazmocyto- wym. Różnorodne zmiany wskaźników hematologicznych mogą mieć znaczenie w diagnostyce PNO, jednak z punktu widzenia alergologicznego, szczególną rolę wydaje się odgrywać eozynofilia. W trakcie diagnostyki nadwrażliwości wykorzystuje się ją jako czynnik zwiększający ryzyko obecności chorób alergicznych, jak np. astma oskrzelowa, czy eozynofilowe zapalenie przełyku. Warto jednak pamiętać o pozostałych przyczynach eozynofilii. U pacjentów z PNO znacznie częściej dochodzi do infestacji pasożytniczych, z uwagi na istniejące upośledzenie zdolności obronnych organizmu. W tych przypadkach wzrost poziomu eozynofilii, może wynikać z obecności pasożyta i nie mieć związku z alergią, a jednocześnie objawy kliniczne mogą wskazywać dość jednoznacznie na schorzenie z kręgu nadwrażliwości [40].

Przydatnym może okazać się również analiza proteino- gramu i poziomów poszczególnych klas immunoglobulin, na podstawie czego możemy wysnuć podejrzenie niedoboru przeciwciał, które występują głównie we frakcji gamma rozdziału elektroforetycznego białek surowicy, czy zaburzeń w prawidłowym stosunku podtypów immunoglobulin, nakierowujących na diagnostykę konkretnych zaburzeń immunologicznych.

W tym miejscu warto również podkreślić znaczenie określania całkowitego poziomu IgE przy oznaczaniu poziomów swoistych IgE (sIgE), co dość często jest pomijane, nawet w renomowanych ośrodkach alergologicznych. Jednocześnie jasnym jest, że niedobór lub całkowity brak IgE będzie miał fundamentalne znaczenie dla laboratoryjnego rozpoznania alergii, nawet przy zastosowaniu tak wysublimowanych technik, jak: ImmunoCAP ISAC, FABER, czy ALEX. Niestwierdzenie „laboratoryjnie” alergii, nie wyklucza w tym przypadku obecności nadwrażliwości immunologicznej i wynikających z niej objawów klinicznych, a jedynie skłania do optymalizacji leczenia i poszerzenia diagnostyki w kierunku PNO [35, 41, 42, 43, 44, 45].

### Podsumowanie

Objawy chorób alergicznych, z uwagi na ich rozpo- wszechnienie oraz „popularność”, mogą często masko- wać cechy PNO, a tym samym powodować opóźnienie rozpoznania choroby podstawowej. Warto więc zwrócić

szczególną uwagę na wartość pogłębionej anamnezy, przy podejrzeniu jakiegokolwiek choroby ze spektrum alergii, w kierunku występowania PNO, nawet jeżeli miałyby to ograniczyć się jedynie do pytań o występowanie objawów ostrzegawczych PNO, które wymieniono powyżej. Pozornie nieznacząca interwencja może skutkować powzięciem

odpowiedniego podejrzenia, wdrożeniem prawidłowej diagnostyki i postawieniem prawidłowego rozpoznania na znacznie wcześniejszym etapie, a co za tym idzie, wprowadzenie adekwatnego leczenia, znaczne zminimalizowanie rozwoju niebezpiecznych powikłań, i co najważniejsze, przedłużenie oraz poprawę jakości życia pacjentów z PNO.

## Piśmiennictwo

- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):182-94.
- Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin?. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(1):7.
- Bernatowska E. Pierwotne niedobory odporności. *Pediatrics Polska*. 2008;83(6):697-703.
- Siedlar M., Pituch-Noworolska A., Szaflarska A. i wsp. Pierwotne Niedobory Odporności. (in) *Immunologia*. Bryniarski K. (Ed.) Edra Urban & Partner, Wrocław 2017: 209-231.
- Kotyła P. J. Pierwotne niedobory odpornościowe — wstęp do chorób autoimmunizacyjnych. *Forum Reumatologiczne* 2015;1(1):30-37
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C i wsp. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *Journal of clinical immunology*. 2018;38(1):129-43.
- Gernez Y, Baker MG, Maglione PJ. Humoral immunodeficiencies: conferred risk of infections and benefits of immunoglobulin replacement therapy. *Transfusion*. 2018;58:3056-64.
- Jakóbsiak M., Lasek W. *Immunologia nowotworów* (in) *Immunologia*. Gołąb J. (Ed.) PWN, Warszawa 2017: 451-468.
- Satgé D. A tumor profile in primary immune deficiencies challenges the cancer immune surveillance concept. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1149.
- Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G i wsp. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019;99:52-72.
- Shulman ST, Clemens von Pirquet. A Remarkable Life and Career. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(4):376-379.
- Kleine-Tebbe J, Waßmann-Otto A, Mönnikes H. Nahrungsmittelallergien und andere –unverträglichkeiten. Bedeutung, Begriffe und Begrenzung [Food Allergy and Intolerance: Distinction, Definitions and Delimitation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(6):705-722.
- Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A i wsp. Diagnosis of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):39-52.
- Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-76.
- Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW i wsp. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):11-19.
- Turk JL. Hypersensitivity. *Scott Med J*. 1971;16(6):273-279.
- Tuano KS, Orange JS, Sullivan K i wsp. Food allergy in patients with primary immunodeficiency diseases: prevalence within the US Immunodeficiency Network (USIDNET). *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:273–275
- Bjelac JA, Blanch MB, Fernandez J. Allergic disease in patients with common variable immunodeficiency at a tertiary care referral center. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:90–92
- Lawrence MG, Barber JS, Sokolic RA i wsp. Elevated IgE and atopy in patients treated for early-onset ADA-SCID. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1444–1446.
- Dadkhan M, Aghamohammadi A, Movahedi M i wsp. Atopic manifestations: dermatitis, allergic rhinitis and asthma in patients with hypogammaglobulinemia. *Iran J Pediatr* 2015;25:e2786.
- Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K i wsp. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008;28(1):S56–S61
- Odineal D, Gershwin M. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):107-133.
- Swain S, Selmi C, Gershwin M. i wsp. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun*. 2019;2:100025.
- Breedveld A, van Egmond M. IgA and FcαRI: Pathological Roles and Therapeutic Opportunities. *Front Immunol*. 2019;10:553.
- Sokol K, Milner JD. The overlap between allergy and immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(6):848-85.
- Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):13-27.
- Malik MA, Masab M. Wiskott-Aldrich Syndrome. In: *StatPearls* [Internet] 2019. StatPearls Publishing.
- Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T i wsp. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):636-638.
- Pałgan K, Bartuzi Z. Czynniki genetyczne i środowiskowe w rozwoju alergii na pokarmy [Gene and environmental interactions of food allergy]. *Postępy Hig Med Dosw* (Online). 2012;66:385-391.
- Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res*. 2013;351(2):289-300.
- Stuvel K, Heeringa JJ, Dalm VASH i wsp. Comel-Netherton syndrome: A local skin barrier defect in the absence of an underlying systemic immunodeficiency. *Allergy*. 2020;75(7):1710-1720.
- Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1250:25-32.
- Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152-1167.
- Calò V, Migliavacca M, Bazan V i wsp. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol*. 2003;197(2):157-168.
- Ponsford MJ, Klocperk A, Pulvirenti F i wsp. Hyper-IgE in the allergy clinic—when is it primary immunodeficiency?. *Allergy*. 2018;73(11):2122-2136.
- Hsu AP, Davis J, Puck JM i wsp. STAT3 Hyper IgE Syndrome. *GeneReviews* [Internet]. 1993.
- Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):49-61.
- Jacob M, Gu X, Luo X i wsp. Metabolomics Distinguishes DOCK8 Deficiency from Atopic Dermatitis: Towards a Biomarker Discovery. *Metabolites*. 2019;9(11):274.
- Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):3-25.
- Henes JC, Wirths S, Hellmich B. Differenzialdiagnose der Hypereosinophilie [Differential diagnosis of hypereosinophilia]. *Z Rheumatol*. 2019;78(4):313-321.
- Frischmeyer-Guerrero PA, Rasooly M, Gu W i wsp. IgE testing can predict food allergy status in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):393-400.

42. Albanesi M, Sinisi A, Frisenda F i wsp. Importance of Specific IgE/ Total IgE Ratio in Disambiguating Amoxicillin Allergy Diagnosis in a Real-Life Setting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(2):167-169.
43. Napiórkowska-Baran K, Zalewska J, Jeka S i wsp. Determination of antibodies in everyday rheumatological practice. *Reumatologia.* 2019;57(2):91-99.
44. Napiórkowska-Baran K., Kołtan S., Zalewska J. i wsp. Oznaczanie przeciwciał w codziennej praktyce. Część I-właściwości przeciwciał. *Alergia Astma Immunologia.* 2019;24(2).
45. Napiórkowska-Baran K., Kołtan S., Zalewska J. i wsp. Oznaczanie przeciwciał w codziennej praktyce. Część II-właściwości przeciwciał. *Alergia Astma Immunologia.* 2019;24(2).