

Reumatologiczne manifestacje pierwotnych niedoborów odporności

Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases

MARCIN ZIĘTKIEWICZ, ZBIGNIEW ZDROJEWSKI

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Pierwotne niedobory odporności (PNO) stanowią grupę ponad 300 jednostek o zróżnicowanym obrazie klinicznym. Szacuje się, że na świecie może żyć około sześć milionów ludzi z PNO. W przebiegu pierwotnych niedoborów odporności mogą występować nie tylko nawracające infekcje ale również schorzenia o podłożu autoimmunologicznym. Do tej grupy zalicza się również szereg chorób będących w kręgu zainteresowań reumatologów takich jak układowe choroby tkanki łącznej (np. toczeń układowy rumieniowaty). Dodatkowo zwiększona skłonność do zakażeń może być przyczyną występowania septycznych bądź odczynowych zapaleń stawów. W przebiegu niektórych PNO w ogóle nie występują nawracające zakażenia. W świetle opublikowanych w 2017 roku danych, opracowanych na podstawie analizy losów 2183 francuskich pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności, choroby reumatyczne mogą stanowić czwartą pod względem częstości występowania grupę schorzeń występujących w przebiegu PNO. Częściej występowały tylko cytopenie o podłożu autoimmunologicznym, choroby przewodu pokarmowego oraz skóry (z wyłączeniem zapaleń naczyń). W pracy przedstawiamy związki pomiędzy występowaniem tocznia układowego rumieniowatego, zapaleniami stawów, zapaleniem naczyń i zapaleniem skórno-mięśniowym a wybranymi pierwotnymi niedoborami odporności.

Słowa kluczowe: *pierwotny niedobór odporności, autoimmunizacja, toczeń układowy rumieniowaty, zapalenie stawów, zapalenie naczyń, zapalenie skórno-mięśniowe*

Summary

Primary immunodeficiency (PID) constitutes the group of over 300 disorders of varied clinical picture. It is estimated that there might be approximately six million people suffering from PID worldwide. In the course of primary immunodeficiency not only recurring infections may occur, but also autoimmune disorders. This group also includes a number of diseases which are of interest for rheumatologists, such as connective tissue diseases (e.g. systemic lupus erythematosus). Moreover, the increased proneness to infections might be the cause of the occurrence of septic or reactive arthritis. In the course of several PID no recurring infections occur. In the light of the data published in 2017, based on the analysis of the fortunes of 2183 French patients suffering from primary immunodeficiency, rheumatic diseases might constitute the fourth largest group in terms of the disorders which are the most frequent in the course of PID. The only more frequent groups are autoimmune cytopenia, digestive system diseases and skin diseases (with the exception of vasculitis). The thesis presents the connections between the occurrence of systemic lupus erythematosus, arthritis, vasculitis and dermatomyositis, and the selected primary immunodeficiencies.

Keywords: *primary immunodeficiency, autoimmunization, systemic lupus erythematosus, arthritis, vasculitis, dermatomyositis*

© Alergia Astma Immunologia 2018, 23 (1): 40-45
www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Marcin Ziętkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel./fax. 58 349-28-32; e-mail: zietmar@gumed.edu.pl

Wstęp

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to grupa ponad 300 jednostek chorobowych o zróżnicowanym obrazie klinicznym [1]. Szacuje się, że na całym świecie żyje około sześć milionów pacjentów z PNO, z czego tylko 27 000 do 60 000 przypadków jest zgłoszona do różnego rodzaju rejestrów [2]. Ponad połowa pierwotnych niedoborów odporności jest konsekwencją zaburzeń produkcji, bądź nieprawidłowej funkcji przeciwciał [3]. Głównym objawem PNO, znanym przez większość lekarzy i pacjentów, są tylko i wyłącznie nawracające zakażenia. Tymczasem w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności mogą wystąpić również objawy szeroko pojętej autoimmunizacji, łagodnej

limfoproliferacji lub może dojść do rozwoju chorób nowotworowych. W przypadku niektórych PNO u pacjentów w ogóle nie obserwuje się fenotypu infekcyjnego. Jedynymi objawami w takim przypadku są właśnie objawy autoimmunizacji lub limfoproliferacji. Należy również podkreślić, iż pomimo tego, że PNO są chorobami wrodzonymi to pierwsze objawy kliniczne mogą pojawić się stosunkowo późno, nawet po osiągnięciu przez pacjenta pełnoletności, co dodatkowo utrudnia diagnostykę [4]. W każdym przypadku należy również wykluczyć wtórne przyczyny niedoborów odporności takie jak m.in. działania niepożądane stosowanych leków (np. glikokortykosteroidy, rytuksymab).

Grupą chorób w patogenezie, których istotne są zjawiska autoagresji, są choroby reumatologiczne w tym szczególnie układowe choroby tkanki łącznej i zapalenia naczyń. W pracy przedstawiamy związki pomiędzy pierwotnymi niedoborami odporności i wybranymi chorobami będącymi w kręgu zainteresowań reumatologów. Krótką charakterystykę PNO wymienionych w niniejszej pracy zamieszczono w tabeli I.

Niezwykłą cechą układu immunologicznego jest zdolność odróżniania własnych komórek od komórek patogenów lub własnych zmienionych patologicznie tkanek np. w przebiegu infekcji wirusowej bądź choroby nowotworowej. W przypadku zaburzeń tego układu może dojść do rozwoju tzw. zjawisk autoimmunizacyjnych. Najprostszą definicją autoimmunizacji mówi, że jest to odpowiedź układu odpornościowego organizmu, w przebiegu której powstają limfocyty T i przeciwciała nieprawidłowo skierowane przeciw własnym tkankom. W wyniku tego może dojść do niszczenia komórek lub tkanek i zaburzeń funkcji narządów lub całego organizmu.

Autoimmunizacja w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności

Najważniejszymi mechanizmami prowadzącymi do rozwoju autoimmunizacji w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności są zaburzenia centralnej i obwodowej tolerancji, co skutkuje obecnością w organizmie autoreaktywnych limfocytów. Dodatkowo autoimmunizacji mogą sprzyjać zaburzenia apoptozy i usuwania resztek poapoptycznych czego konsekwencją jest zwiększona ekspozycja na autoantygenu. Należy również podkreślić, że ważną rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych przypisuje się również czynnikom infekcyjnym, na które pacjenci z PNO, w porównaniu do osób zdrowych, są szczególnie narażeni [8-10].

Częstość występowania zjawisk autoimmunizacyjnych w przebiegu pierwotnych niedoborów jest trudna do oceny z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych. Można wyróżnić dwa podejścia naukowców zajmujących się tą problematyką. Część autorów analizowała częstość występowania autoimmunizacji w przebiegu PNO. Natomiast inni poszukiwali pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności w grupach chorych z konkretnymi manifestacjami klinicznymi autoimmunizacji np. w populacji pacjentów z toczniem układowym rumieniowatym. Z racji, iż pierwotne niedobory odporności są chorobami wrodzonymi, najczęściej rozpoznawane są w wieku dziecięcym. To tłumaczy dlaczego większość analiz dotyczyła populacji pediatrycznej.

W opublikowanym w 2017 r. artykule, autorzy francuscy stwierdzili, że choroby o podłożu autoimmunologicznym lub autozapalnym występowały u 26,2% spośród 2138 pacjentów z PNO (mediana wieku 20 lat, zakres wieku 0,5-92 lat). Częstość wybranych manifestacji kształtowała się następująco: autoimmunologiczne cytopenie 31,4%, choroby przewodu pokarmowego 24,4%, choroby skóry (bez zapalenia naczyń) 14,1%, choroby reumatologiczne 12,8%, zapalenia naczyń i inne choroby układowe 1,0%. Choroby reumatologiczne występowały najczęściej w przebiegu niedoborów związanych z zaburzeniami funkcji bądź liczby limfocytów B (w tym zaburzeń produkcji bądź funkcji przeciwciał) [11]. Podobnych obserwacji dokonano również w grupie 235 pacjentów (78% stanowiły

dzieci) zgłoszonych do Słoweńskiego Rejestru PNO. W tej populacji 22% pacjentów miało schorzenia o podłożu autoimmunologicznym (w tym 5 przypadków reumatoidalnego zapalenia stawów lub młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, 2 przypadki zapalenia naczyń skóry oraz po 1 przypadku zespołu Raynauda, tocznia układowego rumieniowatego i choroby Kawasaki) [12].

Z kolei brazylijscy naukowcy przebadali 72 pacjentów z toczniem układowym rumieniowatym, rozpoznanym w wieku dziecięcym, pod kątem obecności niedoborów dopełniacza lub zaburzeń syntezy przeciwciał. Okazało się, że u 22% pacjentów stwierdzono tego typu pierwotne zaburzenia odporności [13].

Poniżej przedstawiamy związek pomiędzy wybranymi chorobami reumatologicznymi, a najważniejszymi, pierwotnymi niedoborami odporności.

Toczeń układowy rumieniowaty

Pacjenci z toczniem rumieniowatym układowym (TRU) w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności najczęściej zaczynają chorować wcześniej, a przebieg choroby jest cięższy w porównaniu do pacjentów bez PNO. Dodatkowo, częściej niż u innych chorych z TRU, mogą występować u nich, bądź u ich krewnych, infekcje [14]. Przy czym należy podkreślić, że skłonność do zakażeń u pacjentów może być również konsekwencją stosowania leczenia immunosupresyjnego (np. glikokortykosteroidy [15], rytuksymab [16]).

Pierwotnym niedoborem odporności jednoznacznie kojarzonym z TRU jest niewątpliwie niedobór dopełniacza. W świadomości większości lekarzy nie jest to jednak niedobór pierwotny lecz wtórny, będący konsekwencją nadmiernego zużycia składowych tego układu w przebiegu tocznia. Diagnostyka różnicowa pierwotnego i wtórnego niedoboru dopełniacza może być trudna. Należy jednak pamiętać, iż w przypadku zaburzeń produkcji, pacjent pomimo uzyskania remisji TRU, nadal będzie miał obniżoną aktywność dopełniacza. Dodatkowo diagnostykę utrudnia fakt, iż powszechnie dostępne jest oznaczenie wyłącznie pojedynczych składowych (głównie C3 i C4). Rzadziej laboratoria mają możliwość wykonania testu CH50 oceniającego sprawność całej klasycznej drogi aktywacji dopełniacza.

Ocenia się, że mniej niż 1% pacjentów z toczniem układowym rumieniowatym ma wrodzony niedobór dopełniacza [17]. Co ciekawe w zależności od tego, których elementów kaskady układu dopełniacza brakuje pacjenci prezentują różny obraz kliniczny. W przypadku niedoboru „wczesnych” składowych (np. C1q, C1r, C1s, C4) dominują raczej zachorowania na toczень układowy lub zespoły toczniopodobne. Natomiast obniżone stężenie lub brak „końcowych” elementów kaskady dopełniacza (C5-C9) sprzyja bardziej zakażeniom *Neisseria spp* niż rozwojowi TRU (opisano jedynie pojedyncze przypadki) [18].

Częstość występowania tocznia lub zespołów toczniopodobnych w zależności od konkretnego niedoboru kształtuje się następująco: C1q - 93%; C4 - 75%; C1r/C1s - 57%; C2 10-25% [17]. Obraz kliniczny TRU jest również odmienny w zależności od tego, której składowej brakuje. Przykładowo obniżone stężenie C1q jest związane z dużym ryzykiem rozwoju nefropatii toczniowej. Z kolei w przebiegu niedoboru C2 dominują zmiany skórne, z dużą fotowrażliwością, zajęty jest często układ nerwowy oraz częściej obecny jest płyn w opłucnej lub osierdziu [17, 18].

Tabela I. Charakterystyka kliniczna wybranych pierwotnych niedoborów odporności (zmodyfikowane na podstawie [5–7])

Defekt	Wiek zachorowania	Dominujące objawy	Autoimmunizacja
Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (dawniej Ch. Brutona)			
Zaburzenia produkcji immunoglobulin	niemowlęta	Brak/śladowa ilość immunoglobulin wszystkich klas. Nawracające zakażenia uszu i dróg oddechowych, przewodu pokarmowego zwłaszcza bakteriami otoczkowymi. Brak lub słabo rozwinięte migdałki i węzły chłonne.	RZS/MIZS, nieswoiste zapalenia jelit, łysienie plackowate, choroba Kawasaki, zapalenie skóromięśniowe
Izolowany niedobór IgA			
Zaburzenia produkcji IgA z prawidłowymi stężeniami IgG i IgM	dzieciństwo, nastolatki, dorośli	Większość przypadków bezobjawowa. Możliwe infekcje zwłaszcza dróg oddechowych i uszu Rzadziej zakażenia dróg moczowych i przewodu pokarmowego. Dość często choroby alergiczne.	Celiakia, choroba Addisona-Biermera, autoimmunizacyjne choroby wątroby, TRU, MIZS/RZS, zapalenie tarczycy, cukrzyca t 1, miażdżenie, zapalenie naczyń
Pospolity zmienny niedobór odporności			
Zaburzenia produkcji IgG i IgA. IgM prawidłowe lub obniżone	dzieciństwo, nastolatki, dorośli	Nawracające zakażenia głównie dróg oddechowych, ale też uszu i przewodu pokarmowego. Nowotwory głównie przewodu pokarmowego i układu chłonnego. Ziarniniaki narządowe.	Cytopenie, celiakia, nieswoiste zapalenia jelit, zapalenia tarczycy i wątroby, TRU, bielactwo, RZS/MIZS, zapalenie naczyń, zapalenie skóromięśniowe
Niedobór składowych dopełniacza			
Zaburzenia produkcji jednej lub kilku składowych dopełniacza	dzieciństwo	Obraz różny w zależności od brakujących składowych (patrz tekst). Brak wczesnych składowych – choroby autoimmunologiczne. Niedobór C2 i C3 zakażenia bakteriami otoczkowymi. Brak późnych składowych – zakażenia <i>Neisseria spp.</i>	Nieborów wczesnych składowych - TRU, w przypadku niedoboru C1q z zajęciem nerek

Autoimmunologiczny zespół niedoczynnności wielogruzołowej typu 1		
Mutacja genu AIRE skutkująca nieprawidłową selekcją limfocytów T w grasicy i obecnością autoreaktywnych limfocytów T	dzieciństwo	Bielactwo, łysinie plackowate, zapalenia wątroby i tarczycy, zapalenia naczyń
	Niedoczynność przytarczyc, nadnerczy, gonad. Cukrzyca t 1. Zakażenia drożdżakowe skóry. Dystrofia ektodermalna (zaburzenia rozwoju włosów, paznokci, zębów i gruczołów potowych).	
Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny		
Zaburzenia apoptozy	dzieciństwo, nastolatkowoie, rzadko dorośli	Cytopenie, TRU, zapalenia naczyń
	Bez infekcji. Raczej hipergammaglobulinemia. Limfadenopatia/splenomegalia, rzadziej hepatomegalia. Chłoniaki.	
Przewlekła choroba ziarniniakowa		
Zaburzenia wybuchu tlenowego (w wyniku nieprawidłowej budowy podjednostek oksydazy NADPH) skutkujące brakiem możliwości zabijania sfagocytowanych patogenów	niemowlęta, dzieciństwo	Toczeń krążkowy, TRU, celiakia, miastenia, nefropatia IgA, małopłytkowość, MIZS/RZS, miastenia
Zespół DiGeorge'a		
Mikrodelecja 22q11.2 zaburzająca rozwój struktur z III i IV kieszonki skrzelowej (w tym grasicy) – obniżona liczba limfocytów T	noworodki	MIZS/RZS, małopłytkowość, anemia hemolityczna, zapalenie tarczycy
	Wady rozwojowe serca i dużych naczyń, niedorozwój/aplazja grasicy i przytarczyc, hipokalcemia, dysmorfia twarzy. Zakażenia rzadko o ile liczba limfocytów T jest powyżej 500/ μ l. ADHD, Schizofrenia	
Zespół Wiskotta-Aldricha		
Mutacja genu WASP kodującego białko związane z cytoskieletem leukocytów i granulocytów - zaburzenia funkcji limfocytów T i B	niemowlęta	Niedokrwistość hemolityczna, zapalenia stawów i naczyń. Zapalenie skórno-mięśniowe

TRU - toczeń rumieniowaty układowy, RZS - reumatoidalne zapalenie stawów, MIZS - młodzięńcze idiopatyczne zapalenie stawów

U około 5% chorych z rozpoznaniem toczeniem rumieniowatym układowym stwierdzono izolowany niedobór IgA. Objawy i przebieg kliniczny tocznia nie różniły się pomiędzy pacjentami z tym niedoborem i pacjentami z prawidłowym stężeniem immunoglobuliny A [19].

W przebiegu pospolitego zmiennego niedoboru odporności (ang. *Common Variable Immune Deficiency*, CVID) TRU opisano zdecydowanie rzadziej [20]. W jednej z prac przeanalizowano losy 18 chorych z toczeniem układowym i CVID. U 50% chorych rozpoznano PNO w ciągu 5 lat od ustalania rozpoznania TRU [21].

Kolejnym pierwotnym niedoborem odporności, w przebiegu którego stwierdzono przypadki tocznia jest przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD). W grupie 368 pacjentów stwierdzono 10 przypadków tocznia krążkowego (2,7%) oraz 2 przypadki tocznia układowego (0,5%) [22]. Zaobserwowano również zwiększony, w stosunku do populacji ogólnej, odsetek chorych na toczeń krążkowy u żeńskich krewnych pacjentów z postacią CGD związana z chromosomem X, a więc u nosicieli wadliwego genu podjednostki gp91^{phox} oksydazy NADPH. W przeciwieństwie do chorych, ich krewni nie miały zwiększonej predyspozycji do infekcji. Stwierdzono u nich zwiększoną skłonność do występowania objawów toczniopodobnych takich jak nadwrażliwość na światło, bóle stawów (bez innej uchwytnej przyczyny) lub obecności aft w jamie ustnej. Przeciwiciała przeciwjadrowe, w niskim mianie, stwierdzono w stosunkowo niskim odsetku przypadków pacjentów i ich krewnych [23].

Co ciekawe u niektórych pacjentów z rozpoznaniem autoimmunologicznego zespołu autoimmunizacyjnego (ang. *Autoimmune lymphoproliferative syndrome*, ALPS) stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjadrowych pomimo braku objawów klinicznych, pozwalających na ustalenie rozpoznania tocznia [14]. Z racji jednak występujących w przebiegu ALPS m.in. cytopenii, obecność przeciwciał przeciwjadrowych może stanowić wyzwanie w trakcie prowadzenia diagnostyki różnicowej TRU.

Zapalenie stawów

W przebiegu pierwotnych niedoborów odporności opisywano również przypadki zapalenia stawów. Szczególnie często występują one u pacjentów z hipogammaglobulinemią [24, 25]. Najczęściej opisywano postacie mono- lub oligostawowe; rzadziej wielostawowe. Sporadycznie u chorych występowały guzki reumatoidalne sugerujące RZS. Fakt, iż u wielu pacjentów z hipogammaglobulinemią poprawa następowała po wdrożeniu substytucji immunoglobulin sugeruje, że duże znaczenie w patogeniezie zapalenia stawów, w tej grupie chorych, mają czynniki infekcyjne. Najczęściej stwierdzono zakażenia *Mycoplasma spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Rzadziej opisywano przypadki aseptycznego zapalenia stawów (m.in. seronegatywne reumatoidalne zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów) [24]. W obrazie histopatologicznym dominuje przerost błony maziowej i proliferacja naczyń bez nacieków limfocytów i granulocytów.

Ocenia się, że nawet 20% pacjentów z agammaglobulinemią Brutona może chorować na zapalenie stawów. Większość przypadków opisano jako aseptyczne. Część wynikała z zakażenia, między innymi patogenami atypowymi takimi jak *Mycoplasma*. Co interesujące większość przypadków zapalenia stawów, w przebiegu tego niedoboru odporności, dotyczyło dużych stawów kończyn dolnych [26].

W populacji pacjentów z izolowanym niedoborem IgA i pospolitym zmiennym niedoborem odporności reumatoidalne zapalenie stawów lub młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) są rozpoznawane u ok. 5-10% chorych. Podobnie jak w przypadku agammaglobulinemii Brutona czynnikiem infekcyjnym mogą być patogeny atypowe takie jak *Mycoplasma spp.* [14].

Z kolei u pacjentów z zespołem DiGeorge'a opisywano różne postaci zapalenia stawów (mono- lub oligostawowe, ale także symetryczne wielostawowe). Charakterystyczny jest wczesny początek choroby, często poniżej 6. roku życia. Według danych w dostępnej literaturze ocenia się, że w przebiegu tego niedoboru odporności częstość występowania MIZS jest nawet 25-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną [14].

Zapalenia stawów opisano również w przebiegu innych niż wyżej wymienione pierwotnych niedoborach odporności. Ich częstość występowania szacowana jest na 20-29% pacjentów z zespołem Wiskott-Aldricha [27, 28], do 4% pacjentów z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym [26]. Opisano również pojedyncze przypadki (11 wśród 368 chorych) septycznego zapalenia stawów w przebiegu przewlekłej choroby ziarniakowej [22].

Zapalenia naczyń

Zapalenia naczyń w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności to najczęściej choroby ANCA ujemne, ograniczone do skóry. Opisano również kilka przypadków zapalenia naczyń z obecnością ANCA. Zapalenia naczyń w PNO są najczęściej konsekwencją zaburzeń usuwania kompleksów immunologicznych. Obserwacje kliniczne sugerują, że vasculitis może wyprzedzać rozpoznanie PNO [14].

Najczęściej zapalenia naczyń występują w przebiegu zespołu Wiskott-Aldrich'a. Ocenia się, że różne skórne postaci vasculitis, w tym szczególnie plamica Schönleina-Henocha, występują nawet u 20-30% pacjentów z tym zespołem [14, 27]. W pojedynczych przypadkach zajęte były również naczynia centralnego układu nerwowego [27]. Zapalenia naczyń stwierdzono również w przebiegu innych PNO, ale były to raczej niewielkie odsetki pacjentów - odpowiednio 8% u chorych z niedoborem składowej dopełniacza C4, 2-3% u pacjentów z autoimmunologicznym zespołem niedoczynności wielogruzołowej typu 1 (ang. *autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia*, APECED) [14]. W przebiegu ALPS opisano pojedyncze przypadki zapalenia naczyń z linijnymi złoгами IgA [14]. W literaturze można również spotkać się z opiniami, iż izolowany niedobór IgA i pospolity zmienny niedobór odporności wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju vasculitis. Opisano kilka przypadków leukocytoklastycznego zapalenia naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń w przebiegu wyżej wymienionych pierwotnych niedoborów odporności [14].

Zapalenie skórno-mięśniowe

Zespoły podobne do zapalenia skórno-mięśniowego opisywano w przebiegu niedoborów humoralnych takich jak agammaglobulinemia Brutona lub pospolity zmienny niedobór odporności. U pacjentów występowały obrzęki, osłabienie oraz bóle mięśni, a także rumień heliotropowy [14]. Przypadki *dermatomyositis* opisywano również w przebiegu zespołu Wiskotta-Aldrich'a [28].

Podsumowanie

Schorzenia będące w kręgu zainteresowania reumatologa mogą wystąpić w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności z różną częstością. Najprawdopodobniej dane epidemiologiczne są jednak zaniżone, co wynika z braku badań przeprowadzonych na dużej liczbie pacjentów z PNO jak i z chorobami reumatologicznymi. Dodatkowo testy laboratoryjne, konieczne do rozpoznania części niedoborów są bardzo kosztowne i mało dostępne. Warto jednak przypomnieć, że w wykonywanym często przez reumatologów proteinogramie oznacza się również frakcję gammaglobulin. Hipogammaglobulinemia, stwierdzona w elektroforezie białek powinna skłonić lekarzy do rozważenia w diagnostyce różnicowej również PNO przebiegających z zaburzeniami humoralnymi. Bardzo istotny jest dokładnie zebrany wywiad, gdyż rozpoznanie pierwotnych niedoborów odporności mogą szczególnie sugerować:

wczesny wiek w chwili zachorowania oraz występowanie ciężkich, nawracających zakażeń u pacjenta bądź jego krewnych. Należy jednak pamiętać, iż zakażenia mogą być konsekwencją stosowanego leczenia immunosupresyjnego, a także, że istnieją PNO przebiegające bez zwiększonej skłonności do infekcji.

Z uwagi na fakt, iż większość pierwotnych niedoborów odporności stanowią niedobory humoralne wyzwanie może stanowić diagnostyka oparta na diagnostyce serologicznej. Z jednej strony pacjenci z zaburzeniami produkcji przeciwciał będą mieli fałszywie negatywne wyniki takich testów. Z drugiej strony chorzy otrzymujący immunoglobuliny w ramach terapii substytucyjnej, mogą mieć wyniki pozytywne ponieważ konkretne, specyficzne przeciwciała, mogli otrzymać od dawców osocza, z którego wyprodukowano preparaty gammaglobulin.

Piśmiennictwo

- Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015; 35: 727-38.
- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol* 2013; 33: 1-7.
- Gathmann B, Goldacker S, Klima M, et al. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol* 2013; 173: 372-80.
- de Vries E, Alvarez Cardona A, Abdul Latiff AH, et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 108-19.
- Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. *Scand J Immunol* 2017; 85: 13-29.
- Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2015; 6: 185-92.
- Celińska-Löwenhoff M, Musiał J. Niedobory odporności humoralnej u osób dorosłych Humoral immunodeficiencies in adults. *Alerg Astma Immunol* 2014; 19: 202-9.
- Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 731-52.
- Allenspach E, Torgerson TR. Autoimmunity and Primary Immunodeficiency Disorders. *J Clin Immunol* 2016; 36: 57-67.
- Gupta S, Louis AG. Tolerance and Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 162-9.
- Fischer A, Provot J, Jais J-P, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1388-93.
- Blazina S, Markelj G, Jeverica AK, et al. Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency - a Report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol* 2016; 36: 764-73.
- Jesus A, Liphaut B, Silva C, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2011; 20: 1275-84.
- Dimitriades VR, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 843-50.
- Wirsum C, Glaser C, Gutenberger S, et al. Secondary Antibody Deficiency in Glucocorticoid Therapy Clearly Differs from Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol* 2016; 36: 406-12.
- Casulo C, Maraglia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 106-11.
- Carneiro-Sampaio M, Liphaut BL, Jesus AA, et al. Understanding systemic lupus erythematosus pathophysiology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2008; Suppl1: S34-41.
- Sturfelt G, Truedsson L. Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 458-68.
- Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 647-50.
- Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 101-15.
- Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, et al. Common Variable Immunodeficiency in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 238-45.
- Winkelstein J, Marino M, Jr RJ. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 155-69.
- Cale CM, Morton L, Goldblatt D. Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: Incidence and autoimmune serology. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 79-84.
- Sordet C, Cantagrel A, Schaeverbeke T, et al. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 503-14.
- Agarwal M, Jariwala M. Rheumatic manifestations of primary immunodeficiencies in children. *Indian J Rheumatol* 2012; 7: 52-6.
- Torgerson TR. Immunodeficiency Diseases with Rheumatic Manifestations. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 493-507.
- Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003; 111: e622-7.
- Catucci M, Castiello MC, Pala F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol* 2012; 3: 209-23.