

Danuta KOWALCZYK

Katedra Immunologii Klinicznej  
i Transplantologii  
Zakład Immunologii Klinicznej  
Polsko-Amerykańskiego  
Instytutu Pediatrii  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego  
w Krakowie  
Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. Marek Zembala

## Interpretacja wyników badań immunologicznych

**Od opisanego pierwszego niedoboru odporności minęło 50 lat. Poznanie w tym czasie nowych, zarówno swoistych jak i nieswoistych mechanizmów obronnych doprowadziło do odkrycia również wielu ich zaburzeń. Pierwotne niedobory odporności stanowią aktualnie olbrzymią grupę schorzeń, do których należy ponad 200 zespołów. Celem poniższej pracy jest zestawienie najczęstszych nieprawidłowości w badaniach immunologicznych, które występują w niektórych niedoborach odporności.**

### Słowa kluczowe:

- immunoglobuliny
- limfocyty
- odporność

### Key words:

- immunoglobulins
- lymphocytes
- immunity

## The interpretation of immunological studies

**Since Bruton's description of XLA (congenital agammaglobulinemia) more than 50 years has passed. Study of patients with primary immunodeficiency diseases (PID) has expanded our understanding of immunity. Recent progress in immunobiology and genetics has, with increasing precision, identified the causes of many of the PID. Diagnosis and therapy can, as a result, be more specific and effective. Characteristics of some currently recognized PID are given below.**

Pierwotne niedobory odporności, poza tymi najcięższymi, które prowadzą do ciężkich i zagrażających życiu zakażeń wkrótce po urodzeniu, zwykle nie są rozpoznawane wcześniej, niż 10 do 20 lat od momentu wystąpienia pierwszych objawów. Tak znaczne opóźnienie diagnozy i co za tym idzie, rozpoczęcie właściwego leczenia przysparza pacjentom wielu niepotrzebnych cierpień i znacznie podnosi koszty opieki zdrowotnej (leczenie nawracających zakażeń, prowadzących często do niewydolności wielu narządów i/lub inwalidztwa). Według badań amerykańskich, do najczęściej pojawiających się rozpoznajanych poprzedzających diagnozę niedoboru odporności należy:

– zapalenie zatok	–	67%
– zapalenie oskrzeli	–	55%
– zapalenie płuc	–	51%
– zapalenie uszu	–	51%
– biegunka	–	30%
– zaburzenia wchłaniania	–	9%
– sepsa	–	5%
– zapalenie opon mózgowych	–	4%
– zapalenie wątroby	–	3%
– nowotwory	–	2%

76% pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności nie ma obciążającego wywiadu rodzinnego.

U 50% chorych rozpoznanie zostało postawione w wieku między 18 a 64 rokiem życia. Nie jest zatem prawdziwe, dość powszechne, przekonanie, że pierwotne niedobory odporności to choroby głównie wieku dziecięcego. Objawy kliniczne niektórych zespołów niedoboru odporności mogą wystąpić w każdym wieku, a jeden z najczęstszych niedoborów jakim jest CVID (pospolity

zmienny niedobór odporności) rozpoznawany jest głównie u dorosłych. Istotnym również jest fakt, że pierwotne niedobory odporności, uważane generalnie za rzadkie problemy medyczne, występują znacznie częściej w określonych grupach chorych. I tak np. jeśli ich częstość występowania w całej populacji można szacować na 1: 25 000, to już w grupie chorych z nawracającym zakażeniem zatok i płuc wynosi od 1:10 do 1:4.

Wg obowiązujących aktualnie zaleceń u pacjentów z:

- nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami układu oddechowego,
- przewlekłą biegunką,
- ciężkimi infekcjami, jak sepsa, zapaleniem opon mózgowych, zapaleniem kości,

ale także u chorych z objawami chorób autoimmunizacyjnych badania immunologiczne powinny być wykonane najszybciej, jak to możliwe.

W tym miejscu chciałabym szczególnie podkreślić związek niedoborów odporności z chorobami autoimmunizacyjnymi. Ostatnio coraz częściej zwraca się uwagę na fakt, że u pacjentów z niektórymi niedoborami odporności, objawy chorób autoimmunizacyjnych (w szczególności małopłytkowość) poprzedzały rozpoznanie na 6 do 10 lat. Wydaje się zatem, że w procesie diagnostycznym chorób autoimmunizacyjnych, powinno znaleźć się miejsce dla badań oceniających stan odporności pacjenta.

Spośród wielu badań, do podstawowych badań immunofenotypowych pozwalających ocenić stan odporności chorego należy:

- ocena ilości limfocytów T i ich subpopulacji,
- ocena ilości limfocytów B,
- ocena ilości komórek NK,
- badanie ekspresji antygenów MHC klasy II,
- ocena ekspresji CD40L na aktywowanych limfocytach T,
- badanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych CD11/CD18.

W oparciu o badania fenotypowe limfocytów krwi obwodowej powstała najczęściej używana klasyfikacja ciężkiego skojarzonego niedoboru odporności (SCID):

- T<sup>+</sup>B<sup>-</sup> (we krwi obwodowej brak limfocytów T i B).

Do tej grupy SCID należy:

- a) niedobór dezaminazy adenozy,ny,

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Danuta Kowalczyk  
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii  
Zakład Immunologii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu  
Pediatrii CM UJ  
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265  
e-mail: dkowalcz@cm-uj.krakow.pl

- b) niedobór RAG1 lub RAG2,
- c) dyzgeneza siateczki.

- T<sup>-</sup> B<sup>+</sup> (brak limfocytów T, obecne B) najczęstsza forma SCID występuje u 80% chorych
- a) sprzężony z chromosomem X,
- b) autosomalny recesywny.

Obydwa te zespoły różnią się nie tylko sposobem dziedziczenia, ale także odmiennym patomechanizmem.

- T<sup>+</sup> B<sup>-</sup> (limfocyty T obecne, B obecne, często obniżone)
- a) zespół *Omenna*,
- b) niedobór IL-2 R $\alpha$ .

Poniżej, w dużym skrócie przedstawiono zmiany w parametrach immunologicznych, które są najczęściej stwierdzane w niektórych pierwotnych niedoborach odporności.

Inne skojarzone (poza SCID) niedobory odporności (prawidłowa lub nieznacznie obniżona ilość limfocytów T, znaczne zaburzenia funkcjonalne):

- limfocyty B – norma, immunoglobuliny – norma,
- limfocyty T – norma lub obniżone,
- niedobór ZAP 70 i TAP2 – obniżone CD8,
- upośledzenie proliferacji limfocytów po stymulacji mitogenami i/lub antygenami.

Choroba *Brutona* (agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X):

- IgG – znacznie obniżone (często poniżej 1 g/l),
- IgA, IgM – niewykrywalne,
- brak naturalnych p/ciał i syntezy p/ciał po uodpornieniu testowym,
- brak limfocytów B we krwi obwodowej.

CVID – pospolity zmienny niedobór odporności

- zaburzenia mało charakterystyczne,
- poziomy immunoglobulin obniżone w różnym stopniu,
- poziom limfocytów B – norma lub obniżone
- poziom limfocytów T – norma, u 30% obniżone CD4, u części odwrócone CD4/CD8.
- odpowiedź limfoproliferacyjna na mitogeny: norma lub obniżone

Zespół Hiper IgM

- IgG, IgA, IgE – obniżone,
- IgM – prawidłowe lub podwyższone,
- limfocyty T – norma,
- charakterystyczne: zaburzona ekspresja CD154 (CD40L) na aktywowanych limfocytach T, lub CD40 na limfocytach B.

Przebiegiowa hipogammaglobulinemia dzieci

- IgG < 2 SD od średniej dla wieku,
- w 80 % przypadków IgA obniżone,
- 60% IgM poniżej dolnej granicy normy,
- limfocyty B – norma,
- odporność komórkowa – norma.

Niedobór antygenów MHC klasy II

- limfocyty T – norma ew. CD4 obniżone, CD8 podwyższone,

- limfocyty B – norma,
- immunoglobuliny w surowicy: norma lub podwyższone,
- charakterystyczne: obniżona lub brak ekspresji HLA-DR- DP - DQ na limfocytach B, monocytach i aktywowanych T.

Anomalia (zespół) *DiGeorge'a*

- poziom limfocytów B prawidłowy,
- poziom limfocytów T i ich subpopulacji znacznie obniżony w pierwszych tygodniach życia, po kilku lub kilkunastu miesiącach u części chorych normalizacja parametrów,
- odpowiedź limfoproliferacyjna na mitogeny u większości prawidłowa, brak proliferacji tylko w kompletnym zespole *DiGeorge'a* (10% chorych).
- charakterystyczna mikrodelecja 22q11.

Zespół *Wiskotta-Aldricha*

- małopłytkowość,
- poziom immunoglobulin zmienny,
- brak izohemaglutynin,
- poziom limfocytów T ulega stopniowemu obniżeniu (szczególnie CD4),
- w mikroskopie skaningowym nieprawidłowo zbudowane tzw. „łyse” limfocyty (brak na powierzchni mikrosomków tworzonych przez aktywną).

LAD (niedobór cząsteczek adhezyjnych)

- wysoka granulocytoza (do 100 000/ $\mu$ l) w czasie zakażenia,
- obniżona ekspresja CD11/CD18 (cząsteczki adhezyjne),
- liczba limfocytów T i B prawidłowa,
- obniżona odpowiedź limfocytów na antygeny.

Zaburzenia w zabijaniu prątków

- odporność humoralna i komórkowa prawidłowa,
- charakterystyczny brak ekspresji receptora dla IFN $\gamma$  lub IL-12, bądź brak produkcji IL-12.

Oceniając wyniki badań immunologicznych, należy pamiętać, że zarówno poziomy immunoglobulin, jak i zakres wartości prawidłowych dla limfocytów T i ich subpopulacji, limfocytów B i komórek NK są zależne od wieku badanego, chorób, na które aktualnie cierpi chory, a także stosowanego leczenia. Pomińcie tych danych przy interpretacji wyników prowadzi do wielu nieporozumień i nieprawidłowej diagnozy.

#### Piśmiennictwo

1. **E. de Vries.** Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 204-214.
2. **W.A.C. Sewell S. Khan P.C. Doré.** Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Brit Soc Immunol* 2006; 145:201-203.
3. **C.R. Weiler, J.Bankers-Fulbright.** Common Variable Immunodeficiency: Test indications and Interpretations. *Genetics Clin Practice* 2005; 80: 1187-1200.
4. **F.A. Bonilla, I.L. Berstein, D.A. Khan, Z.K. Ballas, J.Chinen, M.M. Frank, L.J. Kobrynski, A.I.Levinson, B. Mazer, R.P. Nelson, J.S.Orange, J.M.Routes, W.T.Shearer, R.U.Sorensen.** Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of Allergy, Astma & Immunology* 2005; 94: S1-S62.