

Opóźnione rozpoznawanie pospolitego zmiennego niedoboru odporności

Źródło: Urshel S, Kayikci L, Wintergerst U, et al. *Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. J Pediatr.* 2009; 154 (6): 888-894. doi: 10.1016/j.jpeds. 2008.12.020

PICO

Pytanie: *Jaki jest typowy obraz kliniczny pospolitego zmiennego niedoboru odporności u dzieci oraz czy powoduje on opóźnienie rozpoznania?*

Rodzaj zagadnienia: *Rozpoznanie*

Projekt badania: *Retrospektywny przegląd przypadków*

W celu scharakteryzowania obrazu klinicznego wczesnej postaci pospolitego zmiennego niedoboru odporności (common variable immunodeficiency, CVID) u dzieci w Monachium przeprowadzono ankietę wśród chorych i przeanalizowano dokumentację medyczną. Aby wyłonić uczestników badania, przeprowadzono skrining danych zgromadzonych w latach 1990-2004 w laboratorium immunologicznym i klinice niedoborów odporności ośrodka trzeciego stopnia referencyjności. W badanej grupie miana IgG, IgM i IgA były zmniejszone o ponad dwa odchylenia standardowe (SD) w porównaniu z wartościami średnimi, uodwodniono zaburzenia narastania miana swoistych przeciwciał po szczepieniu, stwierdzano też nawrotowe zakażenia. Wykluczono chorych z pierwotnymi zaburzeniami odporności.

Przeanalizowano łącznie 32 chorych z wczesną postacią CVID, wśród których

było 17 dziewczynek. Mediana wieku w chwili rozpoznania wyniosła 10,4 roku. U większości występowały przewlekłe lub nawracające zakażenia, w tym zapalenie oskrzeli (88%), zapalenie płuc (78%), zapalenie zatok (78%), zapalenie ucha środkowego (69%), zakażenia grzybicze (47%) oraz rozmaite zakażenia przewodu pokarmowego, skóry, jamy ustnej, a także zarażenia pasożytami (3-10%). Ośmioro dzieci przebyło zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, a pięcioro posocznice, której rozpoznanie potwierdzono wynikiem posiewu. Do pozostałych objawów klinicznych należały alergia lub objawy przypominające alergię (38%), a u 31% wykryto choroby autoimmunologiczne, takie jak niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, zapalenie stawów, zapalenie naczyń, celiakia, cukrzyca, bielactwo oraz łuszczyca.

Przed ustaleniem rozpoznania CVID operowano ogółem 80% chorych. U blisko połowy stwierdzono cechy wskazujące na chorobę immunologiczną, np. rozszianą limfadenopatię lub powiększenie śledziony. U czterech chorych (13%) rozwinęły się później chłoniaki, z powodu których skutecznie leczono ich chemioterapią. U dziewięciorga chorych dzieci (28%) wystąpiły zaburzenia wzrostu. Wśród nich u wszystkich nawracało zapalenie oskrzeli, siedmioro przebyło nawracające zapalenie płuc, pięcioro zaś alergię lub biegunkę.

W chwili rozpoznania u wszystkich chorych miano IgG w surowicy było mniejsze od średniej o co najmniej 2 SD, IgM zmniejszone u 30 spośród 32 chorych, zaś IgA było

prawidłowe u jednego chorego oraz poniżej granic oznaczalności u 15 spośród 32. Zmniejszenie mian wszystkich trzech immunoglobulin w surowicy stwierdzono u 29 spośród 32 chorych. Mediana czasu między wystąpieniem objawów a ustaleniem rozpoznania wyniosła $5,8 \pm 4,2$ roku.

Autorzy uznali, że wpływ CVID na wzrost i rozwój dotyczy tylko wieku dziecięcego, ale objawy i zaburzenia występujące w przebiegu CVID są porównywalne z obserwowanymi u dorosłych. Znaczne opóźnienie rozpoznania może wynikać z nakładania się objawów choroby często obserwowanych w pediatrii oraz niewielkiego doświadczenia lekarzy w wykrywaniu i leczeniu CVID u dzieci.

Komentarz

Sai R. Nimmagadda, MD, FAAP

Associated Allergists and Asthma Specialists Ltd.; Pediatrics, Fienberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL

Dr Nimmagadda deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Wśród niedoborów układu odpornościowego CVID jest drugim pod względem częstości występowania, po wybiórczym niedoborze IgA. Ocenia się ją na 1:10 000-1:50 000. Chłopcy i dziewczęta chorują równie często.¹ CVID należy do grupy zaburzeń genetycznych cechującej się głównie hipogammaglobulinemią lub nieprawidłowym wytwarzaniem przeciwciał. Chorzy zgłaszają się zwykle z powodu nawra-

cających zakażeń, głównie dróg oddechowych, choć często występują również choroby przewodu pokarmowego, autoimmunologiczne oraz zapalne, a także chłoniaki. Objawy mogą się pojawić w każdym wieku, szczyt zachorowań przypada jednak na pierwszą i trzecią dekadę życia. W około 10-20% przypadków zaburzenia te występują również u innych członków rodziny.¹

W ostatnich kilku dekadach badania komórek układu immunologicznego, przeprowadzone u chorych na CVID, wykazały szeroki zakres nieprawidłowości limfocytów.² Wydaje się, że u większości chorych liczba limfocytów B jest prawidłowa, nie podlegają one jednak odpowiedniemu dojrzewaniu w kierunku komórek osocza zdolnych do tworzenia różnych typów immunoglobulin i przeciwciał. U innych chorych zaburzenia czynności pomocniczych limfocytów T upośledzają prawidłową odpowiedź ze strony przeciwciał. W trzeciej grupie chorych stwierdza się nadmiar cytotoksycznych limfocytów T, choć ich rola w przebiegu choroby jest niejasna.

W przedstawionym badaniu podkreślono znaczenie pamiętania w praktyce klinicznej

o możliwości występowania CVID u chorych w młodym wieku oraz częstych opóźnień w ustalaniu rozpoznania. Choroba ujawnia się zwykle u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych, takimi jak zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego. Leczenie rozpoczynają zwykle lekarze rodzinni i prowadzą je do czasu zwiększenia się częstości nawrotów lub pojawienia objawów ze strony węzłów wartowniczych, które skłaniają do przeprowadzenia dalszych badań. CVID wykrywa się zbyt rzadko, a średnie opóźnienie w ustaleniu rozpoznania wynosi 4-7 lat. To opóźnienie często jest przyczyną późnych następstw choroby, głównie rozstrzeni oskrzeli i przewlekłego zapalenia zatok. Takie przewlekłe uszkodzenie odpowiada za większość przewlekłych zaburzeń stanu zdrowia i zgonów w przebiegu CVID.^{3,4}

Chorych na CVID leczy się podobnie jak innych chorych z zaburzeniami cechującymi się obniżonym stężeniem immunoglobulin. Jeśli nie występują poważne uszkodzenia limfocytów T ani narządów, poprawę przynosi zwykle stosowanie dożylnych wlewów uzupełniających immunoglobuliny. Zatem za-

sadniczą rolę w uzyskaniu jak najlepszych odległych wyników leczenia odgrywa wczesne rozpoznanie choroby.

Piśmiennictwo

1. King RA, et al. *Basis of Common Diseases*. 2002; 2:210-225.
2. Deane S, et al. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 150:311-324.
3. Cunningham-Rundles C. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1:421-429.
4. Conley ME, et al. *Ann Rev Immuno*. 2009;27:199-227.

Słowa kluczowe:

pospolity zmienny niedobór odporności, CVID

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 22, No. 4, October 2009, p. 45, Delayed Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Pytania

1. Dziesięcioletni chłopiec zgłosił się do lekarza z powodu nawracających zakażeń. Wielokrotnie rozpoznawano u niego zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego. Wzrost początkowo w zakresie 50 centyla, w wieku 5 lat przesunął się na 10 centyl. Wyniki badań laboratoryjnych ujawniły prawidłową liczbę limfocytów B, ale zmniejszone miano przeciwciał IgG, IgM i IgA. Które z wymienionych rozpoznaje jest najbardziej prawdopodobne?

- a. Agammaglobulinemia Brutona
- b. Zespół Chediaka-Higashiego
- c. Przewlekła choroba ziarniniakowa
- d. Pospolity zmienny niedobór odporności
- e. Zespół DiGeorge'a

2. Siedemnastoletnia dziewczyna była poprzedniego dnia badana na izbie przyjęć. Powiedziała, że przyjmuje jednocześnie

witaminy i leki sprzedawane bez recepty. Które z następujących połączeń, mogących doprowadzić do zmniejszonego wchłaniania lub eliminacji leku, najczęściej podają tacy pacjenci, jak ta dziewczyna?

- a. Kwas askorbinowy i paracetamol
- b. Kwas askorbinowy i ibuprofen
- c. Foliiany i paracetamol
- d. Foliiany i ibuprofen
- e. Insulina i paracetamol

Prawidłowe odpowiedzi zamieszczono na str. 114