

Znaczenie pierwotnych niedoborów odporności ze szczególnym uwzględnieniem zmiennego pospolitego niedoboru odporności w rozwoju nowotworów limfoidalnych

Primary immunodeficiency predisposition to the development of lymphoid neoplasms

Justyna Błach, Agnieszka Bojarska-Junak, Jacek Roliński

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Pierwotne niedobory odporności znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Jednym z najczęściej występujących niedoborów odporności u osób dorosłych jest pospolity zmienny niedobór odporności (CVID). U pacjentów cierpiących na CVID stosunkowo często, w porównaniu ze zdrową populacją, rozwijają się nowotwory limfoproliferacyjne. Zdarzają się przypadki tego typu nowotworów u dzieci oraz osób młodych z CVID, bez wcześniejszych objawów rozrostu limfoidalnego, a nawet przed rozpoznaniem niedoboru odporności. W związku z tym istotne są wczesne rozpoznawanie objawów chorobowych oraz wdrożenie szybkiego leczenia. Celem tej pracy jest analiza mechanizmów, które mogą się przyczyniać do rozwoju nowotworów pochodzenia limfoidalnego u osób z CVID. Zrozumienie immunopatogenezy tej choroby może w przyszłości pomóc ustalić cele dla immunoterapii.

Słowa kluczowe: pierwotne niedobory odporności, CVID, chłoniak, rozrost limfoidalny

Hematologia 2019; 10, 4: 179–186

Abstract

Primary immunodeficiencies are associated with an increased risk of malignancy. One of the most common immune deficiencies in adults is common variable immunodeficiency — CVID. These patients relatively often develop lymphoproliferative tumours compared to a healthy population. There are cases of the development of this type of cancer in children and young people with CVID without previous symptoms of lymphoid hyperplasia, and even before the diagnosis of immunodeficiency. Therefore, it is important to recognise early symptoms of the disease and implement prompt treatment. The aim of this study was to analyse the mechanisms that may contribute to the development of lymphoid neoplasms in people with CVID. Understanding the immunopathogenesis of this disease may help to identify future targets for immunotherapy.

Key words: primary immunodeficiency, CVID, lymphoma, lymphoid hyperplasia

Hematologia 2019; 10, 4: 179–186

Adres do korespondencji: Justyna Błach, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20–093 Lublin, tel. +48 81 448 64 22, e-mail: justynablach91@gmail.com

Pierwotne niedobory odporności — wprowadzenie

Pierwotne niedobory odporności to zróżnicowana grupa chorób uwarunkowanych genetycznie charakteryzująca się defektem odporności wrodzonej lub nabytej. Postęp w diagnostyce genetycznej umożliwił rozpoznawanie coraz większej liczby genów odpowiedzialnych za występowanie tych zaburzeń. Do tej pory opisano ponad 350 fenotypowo odrębnych jednostek oraz ponad 300 różnych defektów genetycznych [1, 2]. Pierwotne niedobory odporności można klasyfikować na podstawie tego, który składnik układu immunologicznego jest zaburzony. Wady odporności nabytej dotyczą najczęściej niedoborów przeciwciał, złożonych niedoborów odporności (CID, *combined immunodeficiencies*) oraz ciężkich złożonych niedoborów odporności (SCID, *severe combined immunodeficiency*) [3]. Wśród defektów odporności wrodzonej dominują zaburzenia fagocytozy, układu dopełniacza oraz sygnalizacji szlaku sygnalizacji szlaku receptorów TLR (*Toll-like receptors*) [4]. Cechą charakterystyczną wszystkich form pierwotnych niedoborów odporności są nawracające infekcje/ciężkie zakażenia, często z podatnością na określone patogeny [5]. Zaobserwowano występowanie zwiększonej predyspozycji do chorób nowotworowych u osób z pierwotnymi niedoborami odporności w porównaniu z populacją ogólną [6, 7].

W pierwotnych niedoborach odporności występują na ogół konkretne typy nowotworów złośliwych, a ich patofizjologia jest związana z mechanizmami leżącymi u podstaw poszczególnych odmian niedoborów [8]. Na podstawie klasyfikacji IUIS (*International Union of Immunological Societies*) 2017 [9] w tabeli 1 zestawiono znane pierwotne zaburzenia odporności oraz związane z nimi choroby limfoproliferacyjne.

W całej populacji pacjentów z pierwotnymi zaburzeniami odporności częściej obserwuje się chłoniaki pochodzenia B-komórkowego. Przypadki chłoniaków T-komórkowych dotyczą głównie zaburzeń związanych z niedoborami przeciwciał oraz złożonych niedoborów odporności z powiązanymi zespołami chorobowymi. Niektóre zaburzenia immunologiczne cechują się zwiększoną podatnością na zakażenia wirusem Epsteina-Bárra (EBV, *Epstein-Bárr virus*) oraz występowaniem chorób limfoproliferacyjnych związanych z tym wirusem, co również podano w tabeli 1 [10–12]. W niektórych typach niedoborów odporności występuje podatność na uszkodzenia DNA, co może powodować niekontrolowany wzrost komórek, upośledzoną

apoptozę oraz przedwczesne starzenie się komórek. Zjawiska te mogą być dodatkowo nasilone z powodu stymulacji wirusami, na przykład EBV [8].

W przypadku niedoborów odporności, w których nie określono jeszcze ich przyczyn genetycznych/molekularnych, znalezienie prostych współzależności z chorobami nowotworowymi nie jest tak oczywiste.

Zmienny pospolity niedobór odporności

Jednym z dominujących zespołów chorobowych u osób dorosłych jest zmienny pospolity niedobór odporności (CVID, *common variable immunodeficiency*). Jest on związany przede wszystkim z zaburzeniami typu humoralnego, jednak jego patofizjologia pozostaje w dużej mierze nieznana. Pospolity zmienny niedobór odporności charakteryzuje się zmniejszoną liczbą komórek B pamięci, hipogammaglobulinemią oraz niewystarczającym wytwarzaniem swoistych przeciwciał w odpowiedzi na szczepienia. U pacjentów obserwuje się bardzo częste infekcje, głównie zatokowo-płucne, oraz choroby autoimmunologiczne [13]. Ze względu na zastosowanie terapii substytucyjnej immunoglobulinami powikłania autoimmunizacyjne oraz limfoproliferacyjne, zastąpiły zakażenia jako główną przyczynę śmiertelności.

U pacjentów z CVID występuje zwiększona zapadalność na choroby nowotworowe, głównie chłoniaki, raka żołądka, piersi, nabłonka szyjki macicy [7, 14]. Nowotwory limfoidalne częściej występują po wielu latach od pojawienia się pierwszych objawów CVID u osób z poliklonalnym naciekiem limfocytowym, ale należy pamiętać o tym, że mogą wystąpić również u osób młodych bez objawów limfadenopatii [15, 16]. W przypadku CVID, zwłaszcza w 4. do 7. dekady życia, częściej są rozpoznawane chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), pochodzące z komórek B, niezwiązane z zakażeniem EBV [17]. Vajdic i wsp. [18] wykazali, że u pacjentów z niedoborem immunoglobuliny IgA (najczęściej występujący zespół u osób dorosłych) nie stwierdza się zwiększonego ryzyka rozwoju chorób nowotworowych. Również u osób spokrewnionych z chorymi na CVID nie zauważono zwiększonej zachorowalności na nowotwory [18]. Zaburzenia limfoproliferacyjne w CVID mogą mieć charakter monomorficzny oraz polimorficzny, o często nieokreślonym potencjale złośliwości i mogą stanowić duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne [19, 20]. Stwierdzono, że badanie rearanżacji genów limfocytów B może być nieco mylące, ponieważ pacjenci cierpiący z powodu

Tabela 1. Występowanie chorób limfoproliferacyjnych u osób z poszczególnymi typami pierwotnego niedoboru odporności (źródła [10–12])**Table 1.** Occurrence of lymphoproliferative diseases in people with particular types of primary immunodeficiency (sources [10–12])

Pierwotny niedobór odporności	Typ zaburzeń (defekt genetyczny)	Dominujące zaburzenia hematologiczne	Zakażenia wirusowe
Niedobory odporności komórkowej i humoralnej			
Ciężki złożony niedobór odporności (SCID, <i>severe combined immunodeficiency</i>) T–B–	Niedobór RAG 1/gen <i>RAG 1</i>	Choroby limfoproliferacyjne	
	Niedobór DCLRE1C/ /gen <i>DCLRE1C</i>	Choroby limfoproliferacyjne	EBV +
	Niedobór XLF (<i>XRCC4-like factor</i>)/gen <i>NHEJ1</i>	Choroby limfoproliferacyjne	
	Niedobór ligazy 4 DNA/gen <i>LIG4</i>	Choroby limfoproliferacyjne	EBV +
	Niedobór ADA/gen <i>ADA</i>	Choroby limfoproliferacyjne	EBV +
SCID T–B+	Niedobór γ c (<i>X-linked SCID</i>)/ /gen <i>IL2RG</i>	Choroby limfoproliferacyjne	
Złożony niedobór odporności (CID, <i>combined immunodeficiency</i>)	Niedobór ZAP 70/gen <i>ZAP70</i>	Choroby limfoproliferacyjne	EBV +
Złożony niedobór odporności z powiązaniem zespołem chorobowym			
Zespół hiper-IgE (HIES, <i>hyper-IgE syndrome</i>)	Gen <i>STAT3</i>	DLBCL Chłoniak Hodgkina	
Zespół Wiskotta-Aldricha	Gen <i>WAS</i>	DLBCL	EBV +
Zespół Blooma	Gen <i>BLM</i>	ostra białaczka szpikowa	
Zespół ataksja–teleangiektazja	Gen <i>ATM</i>	DLBCL Chłoniak Hodgkina Białaczka T-komórkowa	
Zespół Nijmegen	Gen <i>NBS1</i>	DLBCL	
Zespół McKusicka (CHH, <i>cartilage-hair hypoplasia</i>)	Gen <i>RMRP</i>	Chłoniaki nie-Hodgkina	EBV +
Niedobór fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP, <i>purine nucleoside phosphorylase</i>)	Gen <i>PNP</i>	Chłoniaki nie-Hodgkina	
Niedobór PMS2	Gen <i>PMS2</i>	Chłoniaki T-komórkowe	
Niedobór MCM4	Gen <i>MCM4</i>	Choroby limfoproliferacyjne	EBV +
Niedobór ligazy 1 DNA	Gen <i>LIG1</i>	Choroby limfoproliferacyjne	
Niedobory odporności humoralnej			
Pospolity zmienny niedobór odporności	Bez określonego defektu genetycznego	Chłoniak Hodgkina Chłoniaki nie-Hodgkina Przewlekła białaczka limfocytowa	
Niedobór IgM	Mutacja genu dla CD40 lub CD40L	DLBCL Chłoniak Hodgkina	EBV +
Agammaglobulinemia Brutona	Gen <i>BTK</i>	Ostra białaczka limfoblastyczna	
Choroby związane z dysregulacją układu immunologicznego			
Rodzinna hemofagocytoza limfohistiocytarna	FHL1 (obniżona ekspresja perforyn)/gen <i>PRF1</i> FHL4/gen <i>STX11</i> FHL5/gen <i>STXBP2</i>	Chłoniaki B-komórkowe Choroby limfoproliferacyjne	
Zespół Chediaka-Higashiego	Gen <i>LYST</i>	Limfohistiocytoza hemofagocytarna	EBV +
Defekt cytoplazmatycznej kinazy tyrozynowej z rodziny Tec	Gen <i>ITK</i>	Chłoniaki nie-Hodgkina Chłoniak Hodgkina Limfohistiocytoza hemofagocytarna	EBV +

→

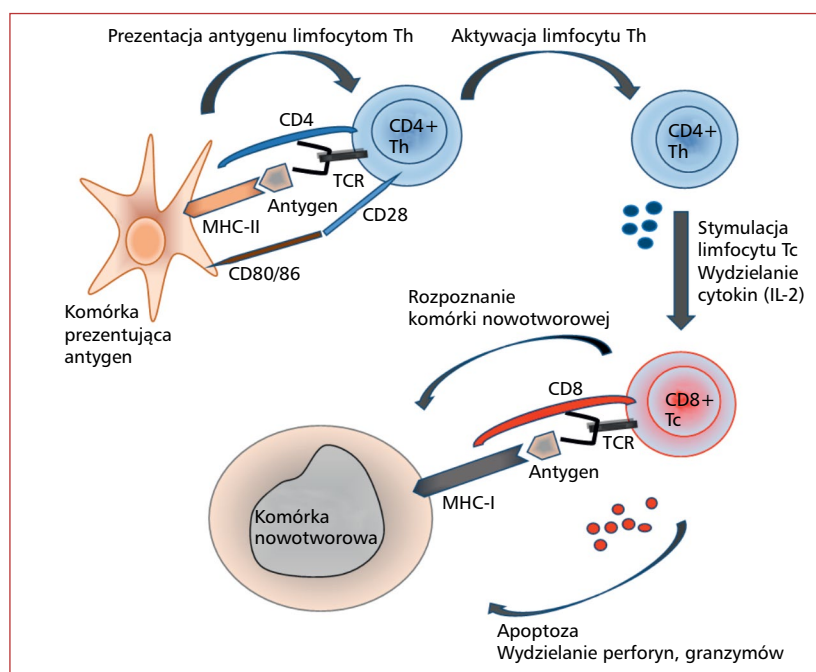
Tabela 1 (cd). Występowanie chorób limfoproliferacyjnych u osób z poszczególnymi typami pierwotnego niedoboru odporności (źródła [10–12])**Table 1 (cont.).** Occurrence of lymphoproliferative diseases in people with particular types of primary immunodeficiency (sources [10–12])

Pierwotny niedobór odporności	Typ zaburzeń (defekt genetyczny)	Dominujące zaburzenia hematologiczne	Zakażenia wirusowe
Niedobór CD27	Gen <i>TNFRSF7</i>	Chłoniaki nie-Hodgkina	EBV+
Limfoproliferacyjny zespół sprzężony z chromosomem X typu 1 (XLP, <i>X-linked lymphoproliferative syndrome</i>)	Gen <i>SH2DIA</i>	DLBCL Chłoniak Burkita	EBV+
Niedobór RASGRP1	Gen <i>RASGRP1</i>	Choroby limfoproliferacyjne	EBV+
Niedobór CD70	Gen <i>TNFSF7</i>	Chłoniak Hodgkina	EBV+
Niedobór CTPS1	Gen <i>CTPS1</i>	Chłoniaki nie-Hodgkina	EBV+
Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej typu 1 (APECED, <i>autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy</i>)	Gen <i>AIRE</i>	Białaczki z dużych ziarnistych limfocytów (LGL, <i>large granular lymphocytes</i>)	
Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny	Gen <i>TNFRSF 6</i>	Chłoniak Hodgkina DLBCL Chłoniak Burkitta	
Zaburzenia komórek fagocytarnych			
Ciężka wrodzona neutropenia	Niedobory elastazy/gen <i>ELANE</i> Choroba Kostmanna Gen <i>HAX1</i>	Ostra białaczka szpikowa Zespół mielodysplastyczny	
Zespół Shwachmana-Diamonda	Gen <i>SBDS</i>	Zespół mielodysplastyczny Ostra białaczka limfoblastyczna Ostra białaczka szpikowa	
Przewlekła choroba ziarniniakowa	Gen <i>CYBB</i>	Ostra białaczka limfoblastyczna	
Inne zaburzenia odporności wrodzonej			
Zespół brodawki–hipogammaglobulinemia–infekcje–mielokateksja (WHIM, <i>warts–hypogammaglobulinemia–infections–myelokathexis syndrome</i>)	Gen <i>CXCR4</i>	Chłoniaki B-komórkowe	
Zaburzenia autozapalne			
Rodzinna gorączka śródziemnomorska	Gen <i>MEFV</i>	Szpiczak plazmocytowy Przewlekła białaczka mielo-monocytoza Chłoniak B-komórkowy	

EBV (Epstein-Barr virus) — wirus Epsteina-Bárra; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B

przewlekłych infekcji oraz osłabionej odpowiedzi hormonalnej gromadzą małe klonalne populacje limfocytów B i T [21]. W jednym z badań wykazano, że pacjenci z CVID mogą wykazywać nieprawidłowe ekspansje klonalne niezmutowanych lub naiwnych limfocytów B w stosunku do osób bez zaburzeń odporności, niezależnie od wcześniejszej diagnozy nowotworu [22]. Powyższe wyniki badań sugerują, że niektóre kłony limfocytów B są nieistotne oraz że klonalność molekularna nie jest równoznaczna ze złośliwością u pacjentów z CVID.

Łagodny przerost limfoidalny w większości przypadków ulega przekształceniu w nowotwór złośliwy. Ocena patomorfologiczna tkanek u pacjentów z CVID może być utrudniona ze względu na zmienioną architekturę w węzłach chłonnych oraz znaczny naciek limfoidalny [20]. Wymienia się kilka mechanizmów, które mogą wpływać na rozwój nowotworów złośliwych u pacjentów z CVID, między innymi przewlekłą aktywację i proliferację komórek immunologicznych spowodowaną nawracającymi infekcjami, upośledzenie usuwania bakterii oraz onkogennych wirusów, niestabilność genetyczną i predyspozycje genetyczne.



Rycina 1. Schemat rozpoznawania antygenów przez limfocyty pomocnicze (Th) i cytotoksyczne (Tc) oraz ich aktywacji do walki z nowotworami; TCR — receptor komórek T; MHC-II — główny układ zgodności tkankowej II; IL-2 — interleukina 2; MHC-I — główny układ zgodności tkankowej I

Figure 1. Diagram of antigen recognition by helper cells (Th) and cytotoxic cells (Tc) and their activation against cancer; TCR — T-cell receptor; MHC-II — major histocompatibility complex II; IL-2 — interleukin 2; MHC-I — major histocompatibility complex I

Cechy immunofenotypu wpływające na rozwój chorób nowotworowych

W odpowiedzi przeciwnowotworowej istotną rolę odgrywają limfocyty cytotoksyczne T CD8+ oraz komórki NKT (*natural killer T-cells*). Limfocyty T CD8 mogą zabijać komórki nowotworowe po rozpoznaniu ich antygenów za pomocą receptora komórek T (TCR, *T-cell receptor*). Limfocyty pomocnicze (Th) CD4+, zwłaszcza typu 1 (Th1), poprzez aktywację limfocytów cytotoksycznych (Tc), wykazują działania przeciwnowotworowe. Defekty komórek CD4+ i CD8+, które towarzyszą CVID, mogą się przyczynić do wystąpienia chorób nowotworowych [19, 23]. Mechanizm rozpoznawania obcych antygenów przez limfocyty Tc i Th, przy użyciu TCR, aktywację tych limfocytów i zdolność do zabijania komórek nowotworowych, przedstawiono na rycinie 1.

Komórki iNKT, znane jako komórki NKT typu I (inwariant), stanowią subpopulację limfocytów $\alpha\beta$ charakteryzującą się zdolnością do rozpoznawania antygenów o charakterze lipidowym lub glikolipidowym, prezentowanym przez cząsteczki CD1d. W CVID obserwuje się niedobór czynnościowy

i liczbowy komórek iNKT. Stwierdzono zależność między występowaniem małej liczby komórek iNKT a zmniejszonym odsetkiem limfocytów B pamięci po przełączeniu klas oraz skłonnością do limfoproliferacji u pacjentów z takim immunofenotypem [24].

Zaobserwowano również zmniejszoną liczbę limfocytów pomocniczych Th17 u pacjentów z CVID. Zjawisko to może prowadzić do kompensacyjnego wzrostu stężenia interleukiny 9 (IL-9, *interleukin 9*) biorącej udział w ekspansji komórek Th17 [25]. Interleukina 9 wykazuje właściwości antyapoptotyczne oraz aktywność stymulującą wzrost w wielu transformowanych liniach komórkowych, co sugeruje potencjalną rolę pronowotworową tej interleukiny [26]. Zaburzoną ekspresję IL-9 stwierdzono u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina oraz chłoniaków z komórek T [27, 28]. Wykazano również wpływ podwyższonej ekspresji IL-9 na proliferację komórek w przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) poprzez zwiększenie ekspresji genów *P21CIP1* oraz korelację z wytwarzaniem oporności na leki chemioterapeutyczne [29]. Nieprawidłowe wytwarzanie cytokin, których

funkcją jest regulacja układu odpornościowego, towarzyszy rozwojowi nowotworów limfoproliferacyjnych.

Zakażenia wpływające na rozwój chorób nowotworowych

Zakażenia bakteryjne i wirusowe uznano za czynniki ryzyka nowotworzenia. Niektóre typy wirusów bezpośrednio wpływają na materiał genetyczny wewnątrz komórek, inne typy patogenów mogą powodować długotrwałe zapalenie prowadzące do zmian w komórkach zainfekowanych i komórkach odpornościowych. Dowiedziono, że przewlekłe zapalenie może promować rozwój nowotworu poprzez unikanie apoptozy komórek nowotworowych, nadmierną angiogenezę, uszkodzenie materiału genetycznego, nieograniczony potencjał replikacyjny oraz samowystarczalność w wytwarzaniu sygnałów do wzrostu komórek [30, 31].

Podczas zakażeń wirusami onkogennymi, na przykład wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*), wirusem ludzkiej białaczki z komórek T (HTLV, *human T-cell lymphotropic virus*), EBV, dochodzi do transdukcji kopii genomu wirusa do genów komórkowych gospodarza, której skutkiem może być aktywacja protoonkogenów, inaktywacja komórek działających supresorowo na nowotwór lub stymulacja czynników wzrostu [7, 32].

W wyniku zakażenia EBV dochodzi do aktywacji poliklonalnej oraz proliferacji komórek B. Limfocyty T CD8+ stanowią natomiast główny mechanizm obronny przeciwko EBV [30]. Przeprowadzono badania, w których ukazano, że dysfunkcja limfocytów T, spowodowana na przykład niedoborem cząsteczek CD70, CD27, niedoborem kinazy limfocytów T indukowanej interleukiną 2 (IL-2, *interleukin 2*), sprzyja występowaniu chłoniaków EBV-dodatnich (EBV+) [33–35].

Wadliwy nadzór immunologiczny limfocytów T u osób z pierwotnym niedoborem odporności w połączeniu z zakażeniem EBV mogą współdziałać w rozwoju chłoniaka Hodgkina. Ponadto dużą liczbę kopii ludzkiego herpeswirusa typu 8 (HHV8, *human herpesvirus 8*) odkryto w zajętych przez nowotwór węzłach chłonnych u pacjenta z CVID, u którego rozwinął się NHL [36]. Obserwowano również 13-krotny wzrost liczby limfocytów CD8+ swoistych dla antygenów wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) u pacjentów z CVID, w porównaniu z CMV-pozytywną zdrową grupą kontrolną. Nie stwierdzono natomiast znaczącej różnicy w częstotliwości limfocytów T CD8+ rozpozna-

jących peptydy EBV między pacjentami z CVID a zdrowymi osobami seropozytywnymi EBV+ [37].

Podłoże genetyczne rozwoju nowotworów limfoidalnych u pacjentów z niedoborami odporności

W nielicznych przypadkach CVID, 2–10% pacjentów, możliwe jest ustalenie podłoża genetycznego. Mutacje te wykryto na przykład w genach powodujących zmiany w szlakach NFKB, PI3K, genach wpływających na receptory komórek B, takich jak CD19, CD20, CD81, Baff, czy też mutacje w cząsteczce kostymulującej (ICOS, *inducible T-cell costimulator*) na limfocytach T [2, 38–40].

Niektóre z mutacji przyczyniających się do wystąpienia niedoboru odporności stanowią również wyraźną predyspozycję do wystąpienia choroby nowotworowej [41]. Spośród wielu badanych genów znaleziono kilka, w przypadku obecności których wystąpienie mutacji może się przyczyniać do rozwoju chłoniaka tych pacjentów, są to na przykład *HAVCR1*, *PFTK1* i *KIAA0834* [42]. U dużej grupy pacjentów zaobserwowano duplikacje w genie *ORC4L* inicjującym replikację DNA, który wiąże się z zaburzeniami limfoproliferacyjnymi komórek B [16]. Kolejnym markerem genetycznym, który obserwowano u 2/3 pacjentów z CVID i NHL, były rearanżacje chromosomowe *BCL6* [43]. Występowanie hipermetylacji w genach 6-metyloguanino-DNA-metylotransferazy MGMT, S-transferazy glutationu p1 (*GSTP1*), kinazy białkowej związanej ze śmiercią (*DAP*) również obserwowano u pacjentów z CVID i NHL. Ponadto rozpatrywano je w kontekście nowych celów terapeutycznych oraz markerów prognostycznych u tych chorych [44].

Odkryto również, że mutacja receptora TACI, należącego do rodziny receptorów biorących udział w przekazywaniu sygnałów limfocytom B, znacząco predysponuje pacjentów z CVID do rozwoju hiperplazji limfoidalnej, splenomegalii oraz autoimmunizacji. Dodatkowo stwierdzono, że ryzyko rozwoju nowotworów limfoidalnych u pacjentów z mutacjami receptora TACI jest zwiększone [45, 46].

Wnioski

Pierwotne niedobory odporności to zaburzenia złożone i często niejednorodne, w zależności od jednostki chorobowej. W przypadku CVID nie daje się stwierdzić ani szczególnego fenotypu immunologicznego czy genetycznego ani klinicznego, który wyraźnie wiązałby się ze zwiększonym

ryzykiem wystąpienia chorób nowotworowych u tych pacjentów.

Przyczyną występowania chorób nowotworowych u osób z CVID mogą być zaburzenie regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz ekspozycja na czynnik zakaźny. Istotną rolę w rozwoju nowotworów u pacjentów z CVID odgrywają również predyspozycje genetyczne. Aby zapobiegać rozwojowi chorób nowotworowych, istotne jest dokładne zrozumienie tych mechanizmów oraz wykrywanie mutacji, które modyfikują szlaki onkogenne. Obecnie zaleca się szybką diagnostykę i leczenie zakażeń wywołanych wirusami transformującymi.

W tej grupie pacjentów ważne są wczesna diagnostyka chorób limfoproliferacyjnych oraz, w razie potrzeby, szybkie wdrożenie leczenia. U dzieci oraz osób młodych z niedoborem odporności i nowotworem limfoproliferacyjnym należy rozważyć badanie przesiewowe w kierunku wad genetycznych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą.

Piśmiennictwo

1. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, et al. Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(1): 232–245, doi: [10.1016/j.jaci.2016.05.042](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.042), indexed in Pubmed: [27577878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577878/).
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018; 38(1): 96–128, doi: [10.1007/s10875-017-0464-9](https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9), indexed in Pubmed: [29226302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226302/).
3. McCusker C, Upton J, Warrington R, et al. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011; 7(Suppl 1): S11, doi: [10.1186/1710-1492-7-S1-S11](https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S11), indexed in Pubmed: [22165913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22165913/).
4. Andrews T, Sullivan KE. Infections in patients with inherited defects in phagocytic function. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(4): 597–621, doi: [10.1128/cmr.16.4.597-621.2003](https://doi.org/10.1128/cmr.16.4.597-621.2003), indexed in Pubmed: [14557288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14557288/).
5. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22(3): 396–414, doi: [10.1128/CMR.00001-09](https://doi.org/10.1128/CMR.00001-09), indexed in Pubmed: [19597006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597006/).
6. Page AR, Hansen AE, Good RA. Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia. *Blood.* 1963; 21: 197–206, indexed in Pubmed: [13941046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13941046/).
7. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, et al. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res.* 2008; 28(2B): 1263–1269, indexed in Pubmed: [18505064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505064/).
8. Hauck F, Voss R, Urban C, et al. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(1): 59–68.e4, doi: [10.1016/j.jaci.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.009), indexed in Pubmed: [28669558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669558/).
9. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018; 38(1): 129–143, doi: [10.1007/s10875-017-0465-8](https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8), indexed in Pubmed: [29226301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226301/).
10. Duan L, Grunebaum E. Hematological malignancies associated with primary immunodeficiency disorders. *Clin Immunol.* 2018; 194: 46–59, doi: [10.1016/j.clim.2018.06.011](https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.06.011), indexed in Pubmed: [29966714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966714/).
11. Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, et al. A systematic review on pre-disposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (inborn errors of immunity). *Front Immunol.* 2019; 10: 777, doi: [10.3389/fimmu.2019.00777](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00777), indexed in Pubmed: [31057537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057537/).
12. Low LK, Song JY. B-cell lymphoproliferative disorders associated with primary and acquired immunodeficiency. *Surg Pathol Clin.* 2016; 9(1): 55–77, doi: [10.1016/j.path.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.path.2015.10.003), indexed in Pubmed: [26940268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26940268/).
13. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(5 Suppl 1): S1–63, doi: [10.1016/s1081-1206\(10\)61142-8](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61142-8), indexed in Pubmed: [15945566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15945566/).
14. Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr.* 1995; 126(1): 1–10, indexed in Pubmed: [7815195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815195/).
15. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* 2008; 112(2): 277–286, doi: [10.1182/blood-2007-11-124545](https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-124545), indexed in Pubmed: [18319398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18319398/).
16. Barón-Ruiz I, Martín-Mateos MA, Plaza-Martín AM, et al. Lymphoma as presentation of common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009; 37(1): 51–53, doi: [10.1016/s0301-0546\(09\)70254-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0546(09)70254-x), indexed in Pubmed: [19268064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19268064/).
17. Chua I, Quinti I, Grimbacher B. Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15(4): 368–374, doi: [10.1097/MOH.0b013e328302c7b6](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328302c7b6), indexed in Pubmed: [18536576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18536576/).
18. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, et al. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood.* 2010; 116(8): 1228–1234, doi: [10.1182/blood-2010-03-272351](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-272351), indexed in Pubmed: [20466855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20466855/).
19. Gangemi S, Allegra A, Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leuk Res.* 2015; 39(4): 389–396, doi: [10.1016/j.leukres.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.02.002), indexed in Pubmed: [25711943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711943/).
20. da Silva SP, Resnick E, Lucas M, et al. Lymphoid proliferations of indeterminate malignant potential arising in adults with common variable immunodeficiency disorders: unusual case studies and immunohistological review in the light of possible causative events. *J Clin Immunol.* 2011; 31(5): 784–791, doi: [10.1007/s10875-011-9565-z](https://doi.org/10.1007/s10875-011-9565-z), indexed in Pubmed: [21744182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21744182/).
21. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, et al. Associated Study Group. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134(2): 314–320, doi: [10.1046/j.1365-2249.2003.02253.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02253.x), indexed in Pubmed: [14616793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616793/).
22. Roskin KM, Simchoni N, Liu Yi, et al. IgH sequences in common variable immune deficiency reveal altered B cell development and selection. *Sci Transl Med.* 2015; 7(302): 302ra135, doi: [10.1126/scitranslmed.aab1216](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab1216), indexed in Pubmed: [26311730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311730/).

23. Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat Immunol.* 2001; 2(4): 293–299, doi: [10.1038/86297](#), indexed in Pubmed: [11276199](#).
24. Gao Y, Workman S, Gadola S, et al. Common variable immunodeficiency is associated with a functional deficiency of invariant natural killer T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(5): 1420–8, 1428.e1, doi: [10.1016/j.jaci.2013.10.059](#), indexed in Pubmed: [24582167](#).
25. Leng RX, Pan HF, Ye DQ, et al. Potential roles of IL-9 in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Exp Immunol.* 2012; 1(1): 28–32, indexed in Pubmed: [23885312](#).
26. Chen J, Petrus M, Bryant BR, et al. Autocrine/paracrine cytokine stimulation of leukemic cell proliferation in smoldering and chronic adult T-cell leukemia. *Blood.* 2010; 116(26): 5948–5956, doi: [10.1182/blood-2010-04-277418](#), indexed in Pubmed: [20858854](#).
27. Nagato T, Kobayashi H, Kishibe K, et al. Expression of interleukin-9 in nasal natural killer/T-cell lymphoma cell lines and patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(23): 8250–8257, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-05-1426](#), indexed in Pubmed: [16322282](#).
28. Fischer M, Bijman M, Molin D, et al. Increased serum levels of interleukin-9 correlate to negative prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2513–2516, doi: [10.1038/sj.leu.2403123](#), indexed in Pubmed: [14562126](#).
29. Lv X, Feng L, Ge X, et al. Interleukin-9 promotes cell survival and drug resistance in diffuse large B-cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35(1): 106, doi: [10.1186/s13046-016-0374-3](#), indexed in Pubmed: [27364124](#).
30. Rajput S, Wilber A. Roles of inflammation in cancer initiation, progression, and metastasis. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010; 2: 176–183, doi: [10.2741/s55](#), indexed in Pubmed: [20036938](#).
31. Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology (Williston Park).* 2011; 25(5): 400–10, 413, indexed in Pubmed: [21710835](#).
32. Pietersma F, Piriou E, van Baarle D. Immune surveillance of EBV-infected B cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49(6): 1028–1041, doi: [10.1080/10428190801911662](#), indexed in Pubmed: [18452077](#).
33. Abolhassani H, Edwards ESJ, Ikinciogullari A, et al. Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. *J Exp Med.* 2017; 214(1): 91–106, doi: [10.1084/jem.20160849](#), indexed in Pubmed: [28011864](#).
34. Salzer E, Daschkey S, Choo S, et al. Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica.* 2013; 98(3): 473–478, doi: [10.3324/haematol.2012.068791](#), indexed in Pubmed: [22801960](#).
35. Ghosh S, Bienemann K, Boztug K, et al. Interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) deficiency — clinical and molecular aspects. *J Clin Immunol.* 2014; 34(8): 892–899, doi: [10.1007/s10875-014-0110-8](#), indexed in Pubmed: [25339095](#).
36. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med.* 2005; 202(4): 479–484, doi: [10.1084/jem.20050381](#), indexed in Pubmed: [16103407](#).
37. Raeiszadeh M, Kopycinski J, Paston SJ, et al. The T cell response to persistent herpes virus infections in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2006; 146(2): 234–242, doi: [10.1111/j.1365-2249.2006.03209.x](#), indexed in Pubmed: [17034575](#).
38. Fliegauf M, Bryant VL, Frede N, et al. Haploinsufficiency of the NF- κ B1 subunit p50 in common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2015; 97(3): 389–403, doi: [10.1016/j.ajhg.2015.07.008](#), indexed in Pubmed: [26279205](#).
39. Dornan GL, Burke JE. Molecular mechanisms of human disease mediated by oncogenic and primary immunodeficiency mutations in class IA phosphoinositide 3-kinases. *Front Immunol.* 2018; 9: 575, doi: [10.3389/fimmu.2018.00575](#), indexed in Pubmed: [29616047](#).
40. Hildebrand JM, Luo Z, Manske MK, et al. A BAFF-R mutation associated with non-Hodgkin lymphoma alters TRAF recruitment and reveals new insights into BAFF-R signaling. *J Exp Med.* 2010; 207(12): 2569–2579, doi: [10.1084/jem.20100857](#), indexed in Pubmed: [21041452](#).
41. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet.* 2016; 53(9): 575–590, doi: [10.1136/jmedgenet-2015-103690](#), indexed in Pubmed: [27250108](#).
42. Orange JS, Glessner JT, Resnick E, et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(6): 1360–1367.e6, doi: [10.1016/j.jaci.2011.02.039](#), indexed in Pubmed: [21497890](#).
43. Ariatti C, Rossi D, Vivenza D, et al. Molecular characterization of common variable immunodeficiency-related lymphomas. *Ann Ital Med Int.* 2001; 16(3): 163–169, indexed in Pubmed: [11692905](#).
44. Zhang Li, Radigan L, Salzer U, et al. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunologic outcomes in heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(5): 1178–1185, doi: [10.1016/j.jaci.2007.10.001](#), indexed in Pubmed: [17983875](#).
45. Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet.* 2005; 37(8): 820–828, doi: [10.1038/ng1600](#), indexed in Pubmed: [16007087](#).
46. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* 2005; 37(8): 829–834, doi: [10.1038/ng1601](#), indexed in Pubmed: [16007086](#).