



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Przemysław J. Kotyla

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Pierwotne niedobory odporności — wstęp do chorób autoimmunizacyjnych

Primary immunodeficiency syndromes — beginning of autoimmunity

STRESZCZENIE

Pierwotne niedobory odporności są często skojarzone z występowaniem różnorodnych zaburzeń o charakterze autoimmunizacyjnym. Zjawisko to jest szczególnie wyrażone w przebiegu ciężkich złożonych niedoborów odporności. W przeciwieństwie do tego u chorych z chorobami autoagresywnymi rzadko są diagnozowane zaburzenia odporności. W niniejszej

pracy dokonano analizy ważniejszych niedoborów odporności pod kątem ryzyka wystąpienia autoimmunizacji. Szczególny nacisk położono na przybliżenie charakterystycznych objawów mogących nasuwać podejrzenie niedoboru odporności u chorego ze zdefiniowaną chorobą autoagresywną.

Forum Reumatol. 2015, tom 1, nr 1, 30–37

Słowa kluczowe: pierwotne niedobory odporności; choroby autoimmunizacyjne

WSTĘP

Pierwotne niedobory odporności (PID, *primary immunodeficiency*) są grupą genetycznie uwarunkowanych chorób charakteryzujących się upośledzeniem jednego (lub kilku) mechanizmów odporności wrodzonej lub nabytej. Skutkiem występującego defektu odporności jest zwiększona podatność na rozwój zakażeń [1]. W odróżnieniu od wtórnych niedoborów odporności PID występują przez cały okres życia, nie są powodowane przez współistniejące okoliczności, nigdy nie ustępują całkowicie. Z uwagi na heterogenny charakter choroby ich aktywność kliniczna jest zróżnicowana. Aktywność choroby charakteryzuje się szerokim spektrum objawów od ciężkich złożonych niedoborów odporności, które nieleczone doprowadzają do śmierci w wieku niemowlęcym lub wczesnodziecięcym, do łagodnie przebiegających niedoborów odporności, które czasami mogą być zdiagnozowane

w wieku dorosłym. Obecnie poznano ponad 200 różnorodnych form niedoborów odporności [2]. Częstość występowania tych chorób (a częściej zespołów chorobowych) jest oceniana na 1:10 000 [3]. Część z tych chorób dziedziczy się jednogenowo, a ich transmisje i ryzyko przeniesienia na potomstwo można przewidzieć na podstawie genetyki Medlowskiej. Częściej jednak niedobory odporności dziedziczone są autosomalnie recesywnie, o różnorodnej penetracji objawów.

Pierwotne niedobory odporności zwykle objawiają się ciężkimi, nawracającymi zakażeniami. U dzieci, a w niektórych przypadkach również u dorosłych, podejrzenie niedoborów odporności może być wysunięte na podstawie charakterystycznego wywiadu (tab. 1) Postępowanie terapeutyczne w niedoborach w zależności od przyczyny polega na leczeniu substytucyjnym, a w ciężkich przypadkach na przeszczepianiu szpiku. W ostatnich latach przeprowadzono liczne obserwacje wskazu-

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Przemysław J.
Kotyla, Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych i Reumatologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach,
e-mail: pkotyla@onet.eu

Tabela 1. Objawy wskazujące na niedobory odporności u dzieci i dorosłych

Objawy ostrzegawcze u dzieci
Osiem lub więcej zakażeń w ciągu roku
Dwa lub więcej zakażenia zatok o ciężkim przebiegu
Trwająca dwa miesiące lub dłużej antybiotykoterapia bez wyraźnej poprawy
Dwa lub więcej zapalenia płuc w ciągu roku
Zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka lub przyrostu masy ciała
Powtarzające się, głębokie ropnie skórne lub narządowe
Przewlekająca się grzybica jamy ustnej i skóry powyżej 1. roku życia
Konieczność długotrwałego stosowania antybiotyków dożylnych
Dwa lub więcej zakażenia: zapalenia mózgu, kości, skóry, posocznica
Wywiad rodzinny wskazujący na pierwotne niedobory odporności
Objawy wskazujące na niedobór odporności u dorosłych
Zakażenia górnych dróg oddechowych
Infekcje zatok przynosowych
Zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli) lub płuc
Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (powodujące biegunki)

jące, że osoby ze zdiagnozowanymi niedoborami odporności mogą być szczególnie predysponowane do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych [4]. Taki związek wydawał się początkowo paradoksalnym, zwłaszcza jeśli przyjąć uproszczone rozumienie autoagresji jako „nadaktywności” układu immunologicznego oraz na korzystne działanie leczenia immunosupresyjnego w chorobach z autoagresji. Zjawisko autoimmunizacji należy jednak interpretować nie jako nadaktywność, ale jak błędne funkcjonowanie układu immunologicznego doprowadzające do spaczony (rzeczywiście często nadmiernej) odpowiedzi immunologicznej [5]. Takie rozumienie genetyki chorób autoimmunizacyjnych wywodzących się z zaburzeń odporności pozwala na wykazanie tła rodzinnego w części chorób autoimmunizacyjnych.

Nie wszystkie niedobory odporności powodują wystąpienie chorób z autoagresji. Jeśli jednak do tego dojdzie, to ciężki defekt układu odpornościowego doprowadza do tworzenia autoprzeciwna zaburzeń odporności komórkowej lub utraty właściwości autoregulacyjnych układu immunologicznego. Najczęstsze niedobory odporności związane z faktycznym wystąpieniem chorób autoimmunizacyjnych zebrano w tabeli 2.

ZABURZENIA ODOPNOŚCI KOMÓRKOWEJ A ROZWÓJ AUTOIMMUNIZACJI

Niedobory ilościowe lub czynnościowe komórek T są składowymi ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID, severe combined immunodeficiency). Zaburzeniom czyn-

Tabela 2. Niedobory odporności o szczególnie silne wyrażonej skłonności do rozwoju autoimmunizacji

Zaburzenia monogenowe	
Defekt komórek T	IPEX APECED
Niedobory układu dopełniacza	C1q, C1r/s, C4, C2 Lektyna wiążąca mannan (MBL) Ficolina Częściowe niedobory C4A, C4B
Niedobory komórek B i lub immunoglobulin	Mutacje CD40 CD 40L AID
Różne populacje komórkowe	WAS XLA NEMO PNP
Zaburzenia poligeniczne	
Defekt komórek T	Zespół OMEN ALPS
Pierwotne hipoglobulinemie	Wybiórczy niedobór IgA Wybiórczy niedobór podklas IgG CVID

ności komórek T towarzyszą zwykle defekty czynnościowe komórek NK, B lub obu. Zaburzenia czynności komórek T mogą być spowodowane:

- zaburzeniami receptorowymi (mutacje receptora IL-2, IL-7) oraz kinazy JAK 3;
- mutacjami w obrębie genów aktywujących RAG1-2;
- zaburzeniami enzymatycznymi spowodowanymi mutacjami w obrębie genów odpowiedzialnych za metabolizm adenozyne i fosforylację nukleotydów purynowych.

ZESPÓŁ OMENN

Zespół Omenn uważany jest za prototyp zespołu objawów dysregulacji immunologicznej, która spowodowana jest mutacją genów powodujących ciężki złożony niedobór odporności. Chociaż nominalnie należąca do grupy SCID, choroba charakteryzuje się głównie wystąpieniem objawów ciężkiej autoagresji, która pojawia się już w pierwszych tygodniach życia. Głównymi objawami jest erytrodermia, limfadenopatia, hepatosplenomegalia, zwiększenie stężenia IgE i eozynofilia. Zespół Omenn odzwierciedla zjawisko utraty tolerancji immunologicznej, co polega na upośledzeniu rozpoznawania przez dojrzewające tymocyty autoantygenów prezentowanych przez rdzeniowe grasicze komórki epitelialne (mTEC). Ten sprawny mechanizm umożliwia identyfikację, a następnie delecję klonalną autoreaktywnych limfocytów T.

NIEDOBÓR STAT5B

STAT5b odgrywa podstawową rolę w zjawiskach takich jak namnażanie, różnicowanie oraz apoptoza. Niedobór STAT5b jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie. Większość pacjentów doświadcza zaburzeń wzrostu, uogólnionego wyprysku, przewlekłych chorób płuc (zwłaszcza śródmiąższowej choroby płuc) oraz zakażeń wirusowych. Chorzy ci podatni są również na wystąpienie chorób z autoagresji, takich jak autoimmunologiczna małopłytkowość, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy czy młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. We krwi chorych stwierdza się zmniejszoną liczbę komórek NK i T oraz Treg. To ostatnie zjawisko tłumaczone jest udziałem STAT5 w ekspresji molekuł CD25 (receptora $IL-2R\alpha$) i FOXP3 na powierzchni limfocytów Treg.

NIEDOBÓR RECEPTORA $IL-2R\alpha$ (CD25)

Skutkiem niedoboru CD25 jest niekontrolowana ekspansja limfocytów T i B, spowodowana upośledzoną apoptozą tych komórek. Klinicznymi objawami choroby jest głębokie upośledzenie odporności komórkowej, z występującymi we wczesnym okresie życia nawracającymi zakażeniami oraz naciekami limfocytarnymi narządów. W przebiegu choroby dochodzi również do wystąpienia zjawisk o charakterze autoimmunizacji, co spowodowane jest przede wszystkim upośledzeniem

czynności limfocytów Treg, których prawidłowa czynność wymaga obecności molekuły CD25.

ZNACZENIE LIMFOCYTÓW T REGULATORYWYCH W ROZWOJU AUTOIMMUNIZACJI

Zaburzenia odporności komórek T, które związane są bezpośrednio z wystąpieniem chorób z autoagresji spowodowane są licznymi mutacjami genów wyłączających czynność komórek T regulatorowych (Treg). Ta szczególna populacja komórek, o czym wiadomo od stosunkowo niedawna, odgrywa istotną rolę w tłumieniu procesów autoimmunizacyjnych. Niedobory funkcjonalne lub ilościowe Treg powodują wystąpienie wielu chorób autoagresywnych [6]. Populacja komórek Treg ($CD4+CD25+$ Foxp3+) wydaje się być jednym z głównych mechanizmów regulacji obwodowej tolerancji komórek T. Ma to ogromne znaczenie ponieważ pewna część autoreaktywnych limfocytów T wymyka się spod kontroli centralnych mechanizmów, zlokalizowanych w grasicy. Błędy na poziomie grasicy, które mogą doprowadzić do przetrwania klonów autoreaktywnych limfocytów T, mogą być skorygowane poprzez działanie limfocytów o działaniu regulacyjnym (immunosupresyjnym) w tkankach obwodowych. Znaczenie tego układu mogą zobrazować przypadki mutacji Foxp3 skutkujące immunodysregulacją, będącą składnikiem zespołu IPEX. Supresyjna czynność tych komórek polega na działaniu obecnego w limfocytach czynnika transkrypcyjnego Foxp3, który przez wtórne przekaźniki (NFAT, NF- κ B oraz Run x1) steruje odwodową supresją. Na poziomie interakcji wewnątrzkomórkowych działanie Treg polega na współzawodniczeniu z limfocytami T o miejsca połączenia z komórkami prezentującymi antygen (APC) i fizycznym zablokowaniu przekazywania sygnału ze strony komórek APC [7].

ZESPÓŁ IPEX

IPEX stanowi skrót od zespołu objawów charakteryzujących tę chorobę (*immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*). Jest to rzadka choroba, opisana w 1982 spowodowana mutacją genu dla FOXP3 —czynnika transkrypcyjnego uczestniczącego w nadawaniu pewnej subpopulacji limfocytów T właściwości regulatorowych i immunosupresyjnych [8]. W następstwie

wadliwej czynności limfocytów Treg dochodzi do nadmiernej aktywności układu immunologicznego, nadprodukcji cytokin zapalnych. Objawy kliniczne stwierdzone u chorych z IPEX to autoimmunologiczna eneteropatia, cukrzyca typu 1, pojawiająca się zwykle w pierwszych miesiącach życia, niedoczynność przysadki, eczema, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, nefropatia błoniasta oraz nawracające zakażenia [9]. Chorzy na IPEX zwykle umierają przed ukończeniem 2. roku życia [8].

ZESPÓŁ AUTOIMMUNOLOGICZNEJ LIMFOPROLIERACJI ALPS

Zespół autoimmunologicznej limfoproliferacji (ALPS, *autoimmune lymphoproliferative syndrome*) charakteryzuje się limfadenopatią, splenomegalią oraz występowaniem podwójnie negatywnych, krążących limfocytów T CD4⁻, CD8⁻ [10]. Limfoproliferacji towarzyszy poliklonalna hiperglobulinemia oraz immunologiczne cytopenie. Diagnoza zwykle stawiana jest około 2. roku życia. U chorych z ALPS objawy chorób autoimmunizacyjnych stwierdzone są aż w 50–70% przypadków i polegają głównie na występowaniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, idiopatycznej płamicy małopłytkowej oraz immunologicznych neutropenii [11]. Częstość występowania tych zaburzeń oceniana się na 23–38%. Objawy choroby, zwłaszcza dotyczące układu krwiotwórczego ulegają nasileniu wraz z wiekiem. U tych chorych mogą wystąpić również objawy innych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barre, zapalenie stawów, zapalenie naczyń skóry, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby [12]. W surowicy chorych często wykrywa się przeciwciała, które jednak słabo korelują z aktywnością choroby [13]. Wśród wymienionych przeciwciał często wykrywane są przeciwciała charakterystyczne dla toczenia rumieniowatego układowego, przy braku klinicznych objawów wskazujących na toczenia. Jak się przypuszcza zwiększona częstość występowania autoprzeciwciał występuje wtórnie do pobudzenia układu odpornościowego i znacznej hiperglobulinemii obserwowanej u tych chorych [13]. Zespół autoimmunologicznej limfoproliferacji jest chorobą autosomalną dominującą. Podłożem zmian immunologicznych jest mutacja jednego z genów doprowadzająca do zaburzeń szlaku apoptozy zależnego od FAS. Przyczyną mogą być mutacje genu *FAS*, somatyczne mutacje

FAS, mutacje ligandu dla *FAS FASL*, a także mutacje w obrębie kaspazy 8 i 10 [14]. Mutacje te wywołują identyczne objawy, stąd postawienie ostatecznego rozpoznania polega na wykazaniu niedoborów funkcjonalnych poszczególnych składowych szlaku FAS.

ZESPÓŁ APECED

Zespół APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) jest chorobą autosomalnie recesywną charakteryzującą się występowaniem co najmniej dwóch spośród wymienionych 3 objawów: kandydozy skóry lub błon śluzowych, niedoczynnością nadnerczy, niedoczynnością przytarczyc. Wśród innych, mniej charakterystycznych objawów choroby o autoimmunologicznym podłożu, wymienia się niedoczynność tarczycy, niedoczynność gonad, cukrzycę typu 1, bielactwo, łysienie, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, niedokrwistość złośliwą [15]. Podłożem genetycznym wymienionych zmian jest mutacja genu *AIRE*. Gen *AIRE* jest odpowiedzialny za dokonanie ekspresji wielu antygenów obwodowych w obrębie rdzenia grasicy [16]. Z punktu widzenia transmisji genetycznej i mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za wystąpienie choroby zespół IPEX wykazuje znaczne podobieństwo do omawianego powyżej zespołu Omenn. Prezentacja autoantygenów w grasicy w kontekście molekuł MHC klasy II, umożliwia identyfikację limfocytów, które zachowały powinowactwo do antygenów gospodarza i ich eliminację na etapie dojrzewania limfocytów T. Ostatnie dane wskazują, że ekspresja *AIRE* nie ogranicza się wyłącznie do grasicy [17]. Zaobserwowano, że niektóre komórki węzłów chłonnych i śledziony wykazują ekspresję tego czynnika oraz syntetyzują narządowo specyficzne tkankowe antygeny (PTA). System ten uzupełnia centralną tolerancję i umożliwia identyfikację autoreaktywnych, tkankowo specyficznych limfocytów T, które wymknęły się mechanizmom centralnej regulacji tolerancji [18]. Zespół APECED jest relatywnie łagodną chorobą, co pokazuje, że jest to jeden z wielu mechanizmów warunkujących centralną i obwodową tolerancję, a jego czynność zastępowana jest przez inne alternatywne mechanizmy. Zaburzenia czynności limfocytów Treg w zespole IPEX oraz silne powiązanie z współwystępującymi chorobami autoimmunologicznymi pokazuje znaczenie tej populacji w rozwoju tolerancji wobec tkanek ustroju. Zjawisko to najsilniej wyrażone jest w odniesieniu do tkanki nabłonkowej oraz na-

Tabela 3. Objawy kliniczne autoimmunizacji u chorych na powszechny zmienny niedobór odporności

Hematologiczne	Cytopenie autoimmunologiczne Niedokrwistość autoimmunohemolityczna Idiopatyczna plamica małopłytkowa Neutropenie autoimmunologiczne
Gastryczne	Niedokrwistość megaloblastyczna Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka Choroba trzewna Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych Zapalne choroby jelit
Reumatologiczne	Zespół Sjogrena Toczeń rumieniowaty układowy Reumatoidalne zapalenie stawów Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Układowe zapalenia naczyń
Endokrynologiczne	Zapalenie tarczycy Hashimoto Cukrzyca typu 1
Dermatologiczne	Łysienie Bielactwo
Neurologiczne	Zespół Guillain-Barre

rządów endokrynych. Nie jest do końca jasne dlaczego inne tkanki i narządy są stosunkowo rzadko celem ataku autoimmunologicznego. Przypuszcza się że w tych przypadkach może chodzić o uprzywilejowanie immunologiczne, skuteczność barier fizycznych lub w tych przypadkach dochodzi do wystąpienia zjawiska ignorancji immunologicznej.

DEFEKTY IMMUNOLOGICZNE KOMÓREK B

Znaczenie zaburzeń czynności komórek B nie jest tak wyraźne jak to można zaobserwować w przypadkach limfocytów T. Spektrum zaburzeń autoimmunologicznych jest bardzo szerokie; od całkowitego braku komórek B i niezdolności do syntezy immunoglobulin, do powszechnego zmiennego niedoboru odporności, niedoborów poszczególnych klas immunoglobulin. U znaczącego odsetka chorych stwierdza się cechy autoimmunizacji o różnym nasileniu objawów klinicznych (tab. 3).

ZABURZENIA PRZEŁĄCZANIA KLAS IMMUNOGLOBULIN

Zablokowanie zdolności do przełączania klas immunoglobulin skutkuje zahamowanie syntezy przeciwciał innych niż IgM oraz nadprodukcji i tych ostatnich [19]. To właśnie nadmiar IgM jest wiodącym zaburzeniem wykrywanym u tych chorych. Z tego też powodu te grupę chorób określa się mianem zespołów hiper IgM. Zjawisko przełączania klas jest pro-

cesem bardzo złożonym, w którym uczestniczy kilkadziesiąt różnorodnych molekuł, czynników transkrypcyjnych i sygnałowych. Najlepiej poznanymi i mającymi największe znaczenie kliniczne chorobami dotyczącymi upośledzonego przełączania klas immunoglobulin, doprowadzających do wystąpienia zespołów hiper IgM, są następujące zespoły [20]:

- zaburzenie czynności indukowane aktywacją deaminazy cytydyny (AID);
- niedobór CD40;
- niedobór liganda CD40 (CD40L);
- niedobory glikolazy DNA (UNG);
- niedobory modulatora NFκB (NEMO).

ZESPOŁY HIPER IGM

Obraz kliniczny zespołów hiper IgM charakteryzuje się niedoborami immunoglobulin klas IgG, IgA i IgE przy prawidłowych lub wyraźnie zwiększonych stężeniach IgM. Efektem braku immunoglobulin jest zwiększona podatność na rozwój zakażeń bakteryjnych i oportunistycznych. W przebiegu tych zespołów obserwuje się również znacząco częstsze występowanie zaburzeń o charakterze autoimmunizacyjnym oraz wyraźną predyspozycję do rozwoju chłoniaków [21].

ZESPÓŁ HIPER IGM TYPU 1

Zespół hiper IgM typu 1 jest chorobą sprzężoną z chromosomem X polegającą na wystąpieniu mutacji w obrębie genu kodującego cząsteczkę CD40L. W warunkach prawidłowo-

wych CD40L ulega ekspresji na zaktywowanych limfocytach T, umożliwiając połączenie (kostymulację) z molekułą CD40 obecną na komórkach prezentujących antygen i limfocytach B. Bezpośrednim skutkiem blokady kostymulacji jest niemożność generowania komórek B pamięci. Klinicznymi następstwami tego deficytu, poza szczególną skłonnością do zakażeń bakteryjnych, jest wzmożona synteza autoprzeciwciał takich jak Ro, przeciwpłytkowych, antykardiolipinowych, przeciwtarczycowych oraz skierowanych przeciwko mięśniom gładkim.

ZESPÓŁ HIPER IGM TYPU 2

Zespół spowodowany jest mutacją w zakresie genu kodującego deaminazę cytydyny. Dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się przerostem migdałków podniebiennych i obwodowych węzłów chłonnych, nawracającymi zapaleniami zatok. W przebiegu zespołu nie stwierdza się natomiast zakażeń oportunistycznych. W przebiegu zespołu donoszono o występowaniu przeciwciał przeciwpłytkowych oraz rozwoju toczenia rumieniowatego układowego.

ZESPÓŁ HIPER IGM TYPU 3

Klinicznie podobny do hiper IgM typu 2, dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Zaburzenie polega na braku molekuły CD40.

ZESPÓŁ HIPER IGM TYPU 4

Stanowi łagodną formę zespołu hiper IgM typu 2. Występują zaburzenia przełączania klas immunoglobulin przy prawidłowo zachodzących somatycznych hipermutacjach. Dotychczas nie zidentyfikowano genu odpowiedzialnego za wystąpienie tego zespołu.

ZESPÓŁ HIPER IGM TYPU 5

Do chwili obecnej zidentyfikowano zaledwie kilka przypadków tego zespołu. Molekularnym podłożem choroby jest mutacja genu dla Glikolazy DNA. Defekt dziedziczony jest w sposób autosomalny.

ZESPÓŁ HIPER IGM TYPU 6

Za wystąpienie tego zespołu odpowiada mutacja genu *IKBKG* kodującego modulator NFκB (NRMO). Powoduje to wystąpienie zaburzeń szlaku sygnałowego zależnego od NFκB. U większości pacjentów obserwuje się różnie wyrażone niedobory odporności, hypogammaglobulinemię z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem IgM.

NIEDOBORY SKŁADNIKÓW DOPEŁNIACZA

Nie jest do końca jasne w jaki sposób niedobory wczesnych składników układu dopełniacza mogą predysponować do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Przypuszcza się, że niedobór składników dopełniacza może sprzyjać rozwojowi autoimmunizacji z użyciem dwóch różnorodnych mechanizmów [22] A. Jeden z nich zakłada, że biorąc pod uwagę znaczenie składnika C1q w opłaszczaniu komórek apoptotycznych, niedobór tego składnika utrudnia fagocytozę komórek apoptotycznych, umożliwiając ich rozpoznawanie przez układ immunologiczny [23]. Zaobserwowano ponadto, że niedobory składników dopełniacza zaburzają klirens kompleksów immunologicznych w śledzionie, powodując ich akumulację w organizmie, depozycję tkankową z następującym uszkodzeniem tkanek i narządów [24]. Drugi z potencjalnych mechanizmów zakłada udział składników układu dopełniacza w regulowaniu odpowiedzi immunologicznej zależnej od komórek T i B [25].

Związek niedoborów składników dopełniacza z rozwojem chorób autoimmunologicznych najwyraźniej jest widoczny u chorych na toczeń rumieniowaty układowy [26]. Jak się szacuje aż 90% homozygotycznych pacjentów z niedoborem C1q doświadcza objawów SLE. Ryzyko rozwoju toczenia jest również bardzo duże u osób z niedoborami C1r i c1s. Z drugiej strony najczęściej spotykany dziedziczny niedobór składników dopełniacza dotyczy składowej C2, co wiąże się z wystąpieniem toczenia u 10–30% nosicieli [27].

PODSUMOWANIE

Niedobory odporności mogą stanowić istotną przyczynę rozwoju chorób autoimmunizacyjnych. Związek ten jest bardzo wyraźny zwłaszcza w przypadkach rzadkich chorób dziedziczonych jednogenowo, dla których w większości ustalono molekularne i genetyczne podłoże choroby. Znaczenie tych zespołów w populacjach chorych na zdefiniowane choroby autoimmunizacyjne jest jednak znikome. Populacyjne znaczenie mają natomiast jednostki chorobowe, które przebiegają łagodniej, objawy których są często przez większość życia chorych lekceważone, przypisywane „skłonnością do infekcji” i rozpoznawane dopiero w czasie dorosłego życia. Ten dłuższy okres jest zazwyczaj wystarczają-

Tabela 4. Kiedy podejrzewać niedobór odporności u chorego z autoimmunizacją?

Autoimmunizacja ze szczególną wrażliwością na zakażenia
Autoimmunizacja u niemowląt i małych dzieci
Autoimmunizacja u chłopców i niemowląt płci męskiej
Autoimmunizacja ze zmianami atopowymi
Autoimmunizacja ze zmianami atopowymi oraz dużą skłonnością do zakażeń
Wiele chorób autoimmunizacyjnych u jednego chorego
Rodziny wywiad w kierunku niedoborów odporności

cy do rozwoju choroby z autoagresji. Z praktycznego punktu widzenia znaczenie mają takie niedobory odporności jak: powszechny zmienny niedobór odporności (CVID, com-

mon variable immunodeficiency), który może być stosunkowo łatwo zdiagnozowany poprzez wykazanie niedoborów w poszczególnych klasach immunoglobulin oraz niedobory składników dopełniacza. Z drugiej strony poszukiwanie niedoborów odporności u chorych z już ustalonym rozpoznaniem może być stosunkowo trudne. Trudności te mogą wynikać ze zmiany czynności układu immunologicznego spowodowanego immunosupresją czy zmniejszeniem stężenia składników dopełniacza spowodowanym aktywnością choroby. Pewną wskazówką co do natury wymienionych zaburzeń może być dobrze zebrany wywiad. Takie typowe, dotyczące przebiegu choroby objawy, mogące nasuwać podejrzenie niedoboru odporności u chorych z chorobami immunologicznymi zebrano w tabeli 4.

ABSTRACT

Primary immunodeficiency (PID) syndromes are often associated with various form of autoimmune diseases. This association is especially strong in the course of severe complex immunodeficiency syndromes. Contrary to this in majority of patients with autoimmune diseases benign forms of immunodeficiency are rarely diagnosed. In this paper main

immunodeficiency syndromes and their impact on development of autoimmune diseases have been reviewed. The special emphasis was put on typical signs and symptoms, that may bring suspicion of immunodeficiency in patients with defined autoimmune disorders.

Forum Reumatol. 2015, Vol. 1, No 1, 30–37

Key words: primary immunodeficiency syndromes; autoimmune disorders

Piśmiennictwo

- Kumar A., Teuber S.S., Gershwin M.E. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2006; 13: 223–259.
- Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E., Cunningham-Rundles C. i wsp. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2011; 2: 54.
- Eades-Perner A.M., Gathmann B., Knerr V., Guzman D., Veit D., Kindle G. i wsp. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 147: 306–312.
- Ammann A.J., Wara D.W., Pillarisetty R.J., Talal N. The prevalence of autoantibodies in T-cell, B-cell, and phagocytic immunodeficiency disorders. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1979; 14: 456–466.
- Carneiro-Sampaio M., Coutinho A. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv. Immunol.* 2007; 95: 51–82.
- Nie J., Li Y.Y., Zheng S.G., Tsun A., Li B. FOXP3(+) Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2015; 6: 493.
- Rothstein D.M., Camirand G. New insights into the mechanisms of Treg function. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2015; 20: 376–384.
- Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J. Pediatr.* 1982; 100: 731–737.
- Barzaghi F., Passerini L., Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol.* 2012; 3: 211.
- Shah S., Wu E., Rao V.K., Tarrant T.K. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 462.
- Kwon S.W., Procter J., Dale J.K., Straus S.E., Stroncek D.F. Neutrophil and platelet antibodies in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Vox Sang* 2003; 85: 307–312.
- Lehman H.K. Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Deficiency Disorders. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 53.
- Bussone G., Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 332–336.

14. Holzelova E., Vonarbourg C., Stolzenberg M.C., Arkwright P.D., Selz F., Prieur A.M. i wsp. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1409–1418.
15. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I., Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1829–1836.
16. Abramson J., Goldfarb Y. AIRE: From promiscuous molecular partnerships to promiscuous gene expression. *Eur. J. Immunol.* 2015. Epub ahead of print
17. Kisand K., Boe Wolff A.S., Podkrajsek K.T., Tserel L., Link M., Kisand K.V. i wsp. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J. Exp. Med.* 2010; 207: 299–308.
18. Baba T., Nakamoto Y., Mukaida N. Crucial contribution of thymic Sirp alpha+ conventional dendritic cells to central tolerance against blood-borne antigens in a CCR2-dependent manner. *J. Immunol.* 2009; 183: 3053–3063.
19. Fuleihan R., Ramesh N., Geha R.S. Role of CD40-CD40-ligand interaction in Ig-isotype switching. *Curr. Opin. Immunol.* 1993; 5: 963–967.
20. Davies E.G., Thrasher A.J. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 167–180.
21. Qamar N., Fuleihan R.L. The hyper IgM syndromes. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2014; 46: 120–130.
22. Scott D., Botto M. The paradoxical roles of C1q and C3 in autoimmunity. *Immunobiology* 2015. Epub ahead of print
23. Ogden C.A., deCathelineau A., Hoffmann P.R., Bratton D., Ghebrehiwet B., Fadok V.A. i wsp. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J. Exp. Med.* 2001; 194: 781–795.
24. Davies K.A., Erlendsson K., Beynon H.L., Peters A.M., Steinsson K., Valdimarsson H. i wsp. Splenic uptake of immune complexes in man is complement-dependent. *J. Immunol.* 1993; 151: 3866–3873.
25. Marsh J.E., Farmer C.K., Jurcevic S., Wang Y., Carroll M.C., Sacks S.H. The allogeneic T and B cell response is strongly dependent on complement components C3 and C4. *Transplantation* 2001; 72: 1310–1318.
26. Stegert M., Bock M., Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Mol. Immunol.* 2015; 67: 3–11.
27. Bryan A.R., Wu E.Y. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 448.