

Danuta KOWALCZYK

IgE w niedoborach odporności

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii,
Zakład Immunologii Klinicznej
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii
Collegium Medicum UJ w Krakowie
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Marek Zembala

Słowa kluczowe:

- IgE
- niedobór odporności
- zakażenia

Key words:

- IgE
- immunodeficiency
- infections

Immunoglobulina E (IgE) została odkryta w późnych latach 60-tych [1]. Od tej pory zaburzenia syntezy IgE zostały zaobserwowane w chorobach alergicznych, zakażeniach bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych, w schorzeniach autoimmunizacyjnych, nowotworowych, w chorobie przeszczep przeciw biorcy, w pierwotnych i wtórnych niedoborach odporności [2].

O ile rola IgE chorobach alergicznych jest znana, o tyle jej udział w patomechanizmie pozostałych schorzeń jest ciągle niewyjaśniony.

Poniżej przedstawiono przykłady PID, którym towarzyszą zaburzenia syntezy IgE.

Pierwotne niedobory odporności z podwyższonym poziomem IgE

Dokładny patomechanizm zwiększonej syntezy IgE w zaburzeniach odporności jest nieznany. Jedną z hipotez zakłada, że przyczyną może być nadmiar limfocytów Th2 i/lub ich cytokin, bądź niedobór limfocytów Th2 i/lub ich cytokin, co prowadzi do zmiany izotypu produkowanych przez limfocyty B immunoglobulin via IL-4 i syntezę IgE [3]. Koncepcja ta tłumaczyłaby zarówno zwiększoną podatność na zakażenia jak i podwyższony poziom IgE obserwowany w niektórych niedoborach odporności.

W zespole *DiGeorge'a*, który jest klasycznym niedoborem odporności komórkowej z obniżoną ilością limfocytów T i zaburzeniami w proporcjach ich subpopulacji, podwyższone poziomy IgE obserwuje się u ponad 30% chorych, aczkolwiek rzadko towarzyszą im objawy alergiczne.

Cechą charakterystyczną pacjentów z niedoborami odporności i równocześnie podwyższonym poziomem IgE jest skłonność do zakażeń gronkowcem złocistym. Przyczyna tego faktu jest nieznana i rodzi się pytanie, czy IgE i ewentualnie w jaki sposób, sprzyja tym zakażeniom?

Zespół hiper-IgE (HIES)

Zespół hiper-IgE jako niedobór odporności został zdefiniowany w roku 1972 przez *R.H. Buckley* [4], aczkolwiek pierwsze opisy pacjentów cierpiących na tę chorobę (nazwaną wtedy zespołem *Joba*) zostały opublikowane w roku 1966 [5]. Do obrazu kli-

Rola IgE została najlepiej poznana w różnych chorobach alergicznych. Jej etiopatogenetyczna rola w innych schorzeniach, w których również stwierdza się podwyższone poziomy IgE jest ciągle niejasna i stanowi przedmiot wielu badań. W poniższej pracy omówiono zaburzenia syntezy IgE obserwowane w pierwotnych niedoborach odporności (PID).

IgE in immunodeficiency diseases

The role of IgE is well known in allergic diseases. However, the exact biological role of IgE in other conditions with increased level of this immunoglobulin is still unclear. This paper will focus on IgE abnormalities in primary immunodeficiency diseases (PID).

nicznego HIES należą:

- nawracające gronkowcowe ropnie skóry;
- nawracające zapalenia płuc z tendencją do tworzenia *pneumatocele*;
- zmiany skórne, eczema;
- podwyższony poziom IgE w surowicy;
- eozynofilia;
- zaburzenia odporności;
- nieprawidłowości tkanki łącznej, szkieletu, zębów.

Zmiany skórne dotyczą prawie wszystkich pacjentów z HIES. Mogą pojawić się już w pierwszych dniach lub tygodniach życia i przypominają AZS z tendencją do lichenizacji. Ropnie mogą tworzyć się w różnych miejscach, ale ich najczęstszą lokalizacją jest twarz i szyja. Cechują je brak odczynu zapalnego (tzw. zimne ropnie). Często występują również zakażenia układu oddechowego, ale za szczególnie charakterystyczny znak kliniczny dla tego zespołu uważa się nawracające zapalenia płuc wywołane przez gronkowca złocistego z tendencją do powikłań i nieodwracalnej destrukcji płuc (*pneumatocele*, rozstrzenia oskrzeli). W miarę dorastania coraz wyraźniejsze stają się zmiany wyglądu twarzy (szeroko rozstawione oczy, tzw. „grube rysy twarzy”, bliżny po ropnych zmianach).

Przyczyny HIES są ciągle nieznane. W różnych badaniach koncentrujących się na zaburzeniach immunologicznych stwierdzono liczne nieprawidłowości, ale nie znaleziono określonego i specyficznego defektu, który występowałby u wszystkich tych chorych. Za istotne uznano poziom IgE powyżej 10 000 IU/ml. Obserwowane spontaniczne zmiany poziomu IgE nie korelowały ani ze stanem klinicznym, ani z eozynofilią.

Zespół Wiskott-Aldrich (WAS)

Choroba dziedziczy się recesywnie w sposób sprzężony z chromosomem X. Na obraz kliniczny zespołu składa się [6]:

- trombocytopenia z małymi płytkami,
- krwiste biegunki,
- zmiany skórne,
- nawracające zakażenia,
- wysoka zapadalność na nowotwory.

Zmiany skórne poza typowymi wybroczynami, są identyczne jak w AZS i stanowią częstą i wczesną manifestację kliniczną tego zespołu. Najczęstszą przyczyną wczesnej śmierci są ciężkie zakażenia i schorzenia nowotworowe, głównie limfoproliferacyjne.

Zaburzenia odporności dotyczą zarówno limfocytów T jak i limfocytów B. Obserwuje się postępujący spadek limfocytów T co

Adres do korespondencji:

Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Zakład Immunologii Klinicznej PA-IP, CM UJ
30-663, Kraków, ul. Wielicka 265
e-mail: dkowalcz@cm-uj.krakow.pl

może być związane z charakterystyczną dla zespołu wzmożoną apoptozą. Konsekwencją zaburzeń odporności humoralnej jest upośledzona synteza swoistych przeciwciał. Poziom IgM jest zwykle obniżony, poziom IgG prawidłowy, poziom IgA, IgD i IgE podwyższony.

Gen odpowiedzialny za WAS koduje cytoplazmatyczne białko zwane WASP, które między innymi bierze udział w reorganizacji aktyny, ale pytanie, w jaki sposób reguluje produkcję IgE, pozostaje bez odpowiedzi.

Zespół Omenna (OS)

Zespół *Omenna* [7] należy do ciężkich skojarzonych niedoborów odporności. Jednym z pierwszych, wczesnych objawów tego niedoboru jest uogólniona erytrodermia z płatowym łuszczeniem, limfadenopatia i hepatosplenomegalia. Nawracające ciężkie zakażenia prowadzą do śmierci zwykle w pierwszych miesiącach życia, a jedynym skutecznym leczeniem jest przeszczep komórek macierzystych szpiku. Głównym zaburzeniem w badaniach laboratoryjnych jest eozynofilia i podwyższony poziom IgE przy obniżonych poziomach pozostałych immunoglobulin. Choroba jest genetycznie uwarunkowana, a jej przyczyną jest mutacja genu RAG1 lub RAG2, która uszkadza aktywność rekombinacyjną białka RAG.

W badaniach immunofenotypowych krwi stwierdza się obec-

ność limfocytów T i brak lub obniżone poziomy limfocytów B. Obecne limfocyty T produkują cytokiny głównie typu Th2, co może tłumaczyć pewne charakterystyczne cechy tego zespołu jak hipereozynofilia i podwyższony poziom IgE. Zagadką pozostaje, które komórki i gdzie produkują IgE, skoro limfocyty B są niewykrywalne zarówno we krwi jak i w narządach limfatycznych.

Reasumując, niedobory odporności i podwyższone poziomy IgE są skojarzone ze sobą dosyć często, ale pomimo coraz szerszej znajomości patomechanizmów PID ciągle nie potrafimy do końca wyjaśnić skomplikowanego procesu dysregulacji IgE.

Piśmiennictwo

1. **Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM.** Physico-chemical properties of human antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1966; 97: 75-85.
2. **Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM.** Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. *Allergy* 2002; 57: 995-1007.
3. **Coffman RL, Carty J.** T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon-gamma. *J Immunol* 1896; 136: 949-954.
4. **Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ.** Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
5. **Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ.** Job's syndrome: recurrent, 'cold', staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1: 1013-1015.
6. **Thrasher AJ, Kinnon C.** The Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp. Immunol* 2000; 120: 2-9.
7. **Villa A, Santagata S, Bozzi F et al.** Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell* 1998; 93: 885-896.