

DOMINIKA DRAĞ, URSZULA SZUBA, \*AGNIESZKA ORONOWICZ-JAŚKOWIAK,  
MAGDALENA CHOJNOWSKA, WOJCIECH FELESZKO

# Zmiany w układzie oddechowym występujące u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności o typie humoralnym

Changes in respiratory system in patients with primary antibody deficiencies

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Kulus

## Summary

Primary antibody deficiencies are the most common primary immunodeficiencies. The diseases affect primarily pediatric patients, and their consequences extend to the whole lifespan of the individual. This group of diseases includes, among others, common variable immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, selective IgA deficiency, IgM deficiency, and IgG subclass deficiency. Due to the relative rarity of these disorders and symptoms that are mostly non-specific, the diagnosis is often delayed, even by a few years. The pulmonary and respiratory changes are relatively common and include not only infectious diseases, with pneumonia being one of the most frequent complication, but also bronchiectasis, chronic lung disease, bronchopulmonary dysplasia, granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease, and various lung tumors. The aim of this review was to present the respiratory signs and symptoms in patients with primary antibody deficiencies and discuss the therapeutic options. It must be underlined that the presence of diagnosis delay can frequently worsen the outcomes of the treatment, therefore these patients should be diagnosed as soon as it is possible.

## Keywords

X-linked agammaglobulinemia,  
common variable immunodeficiency,  
selective IgA deficiency, IgM deficiency,  
IgG subclass deficiency,  
lungs, pneumonia

## WSTĘP

Humoralne niedobory odporności, nazywane też niedoborami odporności z przewagą niedoboru przeciwciał, spowodowane nieprawidłowościami limfocytów B są najczęstszymi wśród pierwotnych niedoborów odporności i stanowią ok. 70-80% wszystkich niedoborów (1). Należą do nich m.in.: pospolity zmienny niedobór odporności (CVID), agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA), izolowany niedobór IgA, niedobór IgM, niedobory pod-

klas IgG. Ze względu na rzadkie występowanie tych chorób oraz mało charakterystyczne objawy, ich rozpoznanie bywa opóźnione nawet o kilkanaście lat (2). W pracy omówiono symptomatologię powyższych niedoborów, skupiając się na manifestacjach płucnych. W zależności od różnych źródeł obejmują one od 42% (1) do 58% (3) pacjentów, a wśród nich najważniejszą grupę stanowią nawracające zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych wywołane bakteriami otoczkowymi (4).

## AGAMMAGLOBULINEMIA SPRĘŻONA Z CHROMOSOMEM X (XLA) (AGAMMAGLOBULINEMIA BRUTONA)

Ta pierwotna agammaglobulinemia spowodowana jest mutacją genu kodującego kinazę tyrozynową *BTK*, co skutkuje całkowitym brakiem immunoglobulin wszystkich podklas oraz śladową ilością limfocytów B (5).

U większości z pacjentów rozpoznanie zostaje postawione już w pierwszych latach życia (z reguły w 2.-3. r.ż.) (5, 6). Początkowym objawem prowadzącym do pogłębienia diagnostyki immunologicznej jest zwiększona podatność na infekcje, w szczególności: zapalenia ucha środkowego, zapalenia płuc, zapalenia zatok przynosowych, rzadziej ostre biegunki, zapalenia spojówek i tkanki łącznej (6). Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi zapaleń płuc są bakterie otoczkowe *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Staphylococcus aureus* (6). Pacjenci z XLA są również szczególnie podatni na enterowirusowe zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (7).

Najczęstszym powikłaniem płucnym pacjentów z XLA jest rozstrzenie oskrzeli, zwłaszcza płatów dolnych i płata środkowego (8, 9).

### Leczenie

Dożylna suplementacja immunoglobulin (IVIG) skutkuje niższą częstością infekcji i hospitalizacji (10), natomiast nie zabezpiecza przed rozwinięciem przewlekłej choroby płuc (5).

## POSPOLITY ZMIENNY NIEDOBÓR ODPORNOŚCI (CVID)

Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) to pierwotna hipogammaglobulinemia charakteryzująca się nieprawidłowym formowaniem przeciwciał z towarzyszącym obniżonym stężeniem IgG i IgA oraz, w połowie przypadków, IgM (11). Występuje z częstością 1:10 000-1:50 000 urodzeń (5, 11).

Objawy pojawiają się najczęściej przed 10. rokiem życia (2). Zwraca uwagę długi czas od wystąpienia pierwszych manifestacji klinicznych do ustalenia rozpoznania, który wynosić może nawet 10 lat (2).

Nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych są najbardziej charakterystycznym objawem w momencie diagnozy (2). U chorych z CVID obserwuje się częstsze występowanie nowotworów układu pokarmowego i chłoniaków – ryzyko rozwoju chłoniaka u pacjentów z CVID wzrasta ponad 300-krotnie (8), a także chorób autoimmunizacyjnych, takich jak pierwotna małopłytkowość immunologiczna i niedokrwistość autoimmunohemolityczna (12).

Nawracające zakażenia układu oddechowego są dominującą symptomatologią – około połowa pacjentów przeżyła zapalenie płuc co najmniej raz w okresie przed postawieniem diagnozy (2). Dodatkowo są to zapalenia zatok obocznych nosa oraz ostre zapalenie ucha środkowego wywoływane przez różne bakterie, m.in. *Haemophilus influenzae* (8, 13), choć obserwuje się też zwiększoną częstość zakażeń wirusowych dróg oddechowych oraz ich cięższy przebieg (8).

Astma często współistnieje z CVID, ale nadal nie ma zgody co do tego, czy jest ona skutkiem choroby, czy też schorzeniem współwystępującym (14). Istnieje hipoteza, że u części pacjentów z astmą istnieje nierozpoznany niedobór odporności, który skutkuje zwiększoną podatnością na choroby infekcyjne (15).

Rozstrzenie oskrzeli jest jednym z markerów klinicznych prowadzących do rozpoznania CVID (ryc. 1) (16). Jego obecność jest zjawiskiem odosobnionym i nie wykazuje korelacji z innymi komplikacjami płucnymi w CVID (5). Rozstrzenie oskrzeli może też być wynikiem bardzo zaawansowanych postaci śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease* – ILD), w trakcie których dochodzi do pociągania bliznowaciejącej i włókniejącej tkanki płucnej (17). Rozstrzenie oskrzeli z okołoskrzelowym pogrubieniem ścian najczęściej lokalizuje się w oskrzelach do dolnych segmentów płuca prawego i lewego (18). Prawdopodobnie pierwotny defekt odporności dodatkowo moduluje postęp choroby, gdyż niższa liczba limfocytów CD4+ sprzyja powstawaniu rozstrzeni (17). Mimo że rozstrzenie oskrzeli rozwija około 50% chorych, to rzadko kiedy ulegają one progresji w kierunku choroby śródmiąższowej (ILD) (19).

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) występuje u znaczącego odsetka pacjentów z CVID (29-58%) (17). Najczęściej manifestuje się ona pod postacią: limfoidalnej hiperplazji płucnej (ang. *pulmonary lymphoid hyperplasia* – PLH), z grudkowym zapaleniem oskrzelików, limfocytarnym zapaleniem płuc (ang. *lymphocytic interstitial pneumonitis* – LIP) oraz guzkową hiperplazją limfoidalną, której manifestacją są guzki płucne (19). Patogeneza zmian płucnych w przebiegu CVID nie jest do końca wyjaśniona i nie można powiedzieć, iż zmiany są skutkiem powikłań infekcyjnych, natomiast występowanie ILD koreluje z obniżonym stężeniem limfocytów T CD4:CD8 w popłuczynach BAL (19).



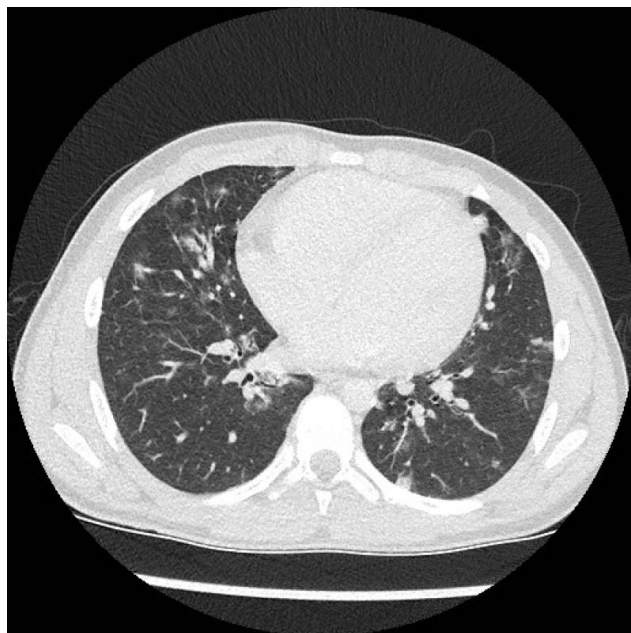
Ryc. 1. Zapalenie płuc z niedodmą płatową u 13-letniego dziecka z przewlekłymi zmianami osłuchowymi, leczonymi jako astma. U dziecka rozpoznano rozstrzenie oskrzeli jako manifestację CVID

Typowe objawy w tomografii komputerowej obejmują guzki, pogrubienie przegród, obraz typu mlecznej szyby oraz siateczki (20).

Przewlekła śródmiąższowa choroba płuc pozostaje wyzwaniem terapeutycznym u pacjentów z CVID, ponieważ objawy tej choroby nie ulegają wycofaniu pod wpływem substytucji IVIG (21), mimo że terapia może wiązać się z poprawą parametrów spirometrycznych (22).

Niekiedy pierwszą manifestacją CVID może być odmiana ILD, zwana ziarniniakowo-limfocytarną śródmiąższową chorobą płuc (ang. *granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease* – GLILD), gdzie dominują zmiany o charakterze ziarniniaków z grudkowym zapaleniem oskrzelików, guzkowej hiperplazji limfoidalnej oraz limfocytarnego śródmiąższowego zapalenia płuc (LIP) z towarzyszącymi ziarniniakami w innych tkankach (8, 23). GLILD występuje u około 15% pacjentów z CVID (13). Rozpoznanie kliniczne stawia się na podstawie obrazu płuc w tomografii komputerowej (ryc. 2) i dowodów na obecność ziarniniaków (24). Klinicznie GLILD wiąże się z obecnością u chorych duszności, splenomegalii oraz restrykcyjnych zaburzeń oddychania z niskimi wartościami  $DL_{CO}$  (25).

Występowanie GLILD skutkuje gorszym rokowaniem oraz częstszym występowaniem powikłań limfoproliferacyjnych (8, 25), których występowanie nie zmniejsza się wraz z wprowadzeniem terapii IVIG (26). Choć dokładna patogeniza pozostaje nieznana, wykazano korelację między występowaniem GLILD a zwiększonym stosunkiem limfocytów CD4+ do CD8+, dodatnim wywiadem w kierunku autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub



**Ryc. 2.** Ziarniniakowo-limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc u 11-letniego chłopca z CVID, początkowo diagnozowanego w kierunku sarkoidozy. W obu płucach liczne rozsiane zmiany ogniskowe (ziarniniaki) nieostro odgraniczone oraz liczne, powiększone węzły chłonne w śródpiersiu, jako wyraz proliferacji komórek limfoidalnych w płucach i węzłach chłonnych

małopłytkowości samoistnej, podwyższonym poziomem IgM i młodszym wiekiem (17).

Pacjenci z CVID mają większe ryzyko rozwinięcia powikłań płucnych niż pacjenci z XLA, prawdopodobnie częściowo z powodu opóźnienia diagnozy (27), a częściowo z powodu skłonności do autoimmunizacji będącej częścią składową tej choroby.

## Leczenie

1. IVIG: odpowiednia suplementacja IgG pomaga powstrzymać poważne bakteryjne zakażenia, jednak wiele pacjentów z CVID w dalszym ciągu zmagają się z nawrotowymi zapaleniami zatok obocznych nosa, zapaleniami ucha środkowego czy zapaleniami oskrzeli (4). Ostatnie badania wykazują, iż podniesienie docelowego stężenia minimalnego immunoglobulin we krwi (z 600 do nawet 1000 mg/dl) istotnie zmniejsza ryzyko zachorowań na zapalenia płuc, redukując tym samym powikłania (28, 29). Jednakże chorzy są narażeni na progresję śródmiąższowych zmian płucnych mimo optymalnej terapii (27).
2. Leczenie przeciwbakteryjne: powtarzające się zapalenia oskrzeli i płuc są stanem predysponującym do rozstrzeni oskrzeli, stąd chorzy często odnoszą korzyści wynikające z dołączenia do podstawowego schematu terapii także profilaktycznego leczenia przeciwbakteryjnego; może być ono włączane na okres miesięcy lub lat, a nawet na stałe (4). Warto zwrócić uwagę, iż znaczna część pacjentów z CVID ignoruje objawy nowej infekcji lub opóźnia rozpoczęcie antybiotykoterapii, w szczególności osoby przyjmujące ją w profilaktyce (30). Pomimo że w ponad połowie przypadków to wirusy odpowiadają za nasilenie objawów ze strony układu oddechowego, włączenie antybiotyku powinno nastąpić zawsze przy pojawieniu się lub zmianie charakteru płwociny na ropny (30).
3. Leczenie chorób autoimmunizacyjnych z użyciem leków immunosupresyjnych oraz glikokortykosterydów: przyjęte schematy leczenia immunosupresyjnego chorób z autoagresji nie ulegają zmianie. Mimo iż stopień supresji układu immunologicznego przy doborze leków ma większe znaczenie u chorych na CVID, nie występują żadne ścisłe wytyczne terapii immunomodulujących (4).
4. Postępowanie w rozstrzeniach: powinno skupiać się na wspomaganie usuwania zalegającej wydzieliny, łagodzeniu stanu zapalnego oraz zmniejszaniu częstości infekcji według przyjętych standardów (31).
5. Leczenie śródmiąższowej choroby płuc: w przypadku zmian o charakterze ogniskowym konieczne może być wykonanie biopsji w celu rozpoznania, czy zmiana ma charakter bliznowaty, klonalny czy ziarniniakowaty (29). Postępujące uszkodzenie płuc może prowadzić do znaczącej chorobowości i mogą być konieczne tlenoterapia lub przeszczepienie płuc (29). Podkreśla się rolę leczenia i prewencji zakażeń w profilaktyce śródmiąższowej choroby płuc (4).
6. Szczepienia: pacjenci z CVID powinni otrzymać wszystkie szczepienia obowiązkowe oraz dodatkowe szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym.

## NIEDOBÓR IGA

Izolowany niedobór IgA (ang. *selective immunoglobulin A deficiency* – sIgAD) jest definiowany jako stężenie IgA we krwi poniżej wartości 7 mg/dl przy prawidłowych mianach IgM i IgG u pacjentów powyżej 4. roku życia (4). Obecnie jest to najczęstszy pierwotny niedobór odporności (4, 32). Choroba występuje u 1 na 300-700 żywych urodzeń w rasy białej w Stanach Zjednoczonych (4), stosunkowo rzadziej w populacji azjatyckiej – 1:18 000 (4, 32). Jednakże liczba chorych może być wyższa, gdyż u ponad 90% pacjentów niedobór IgA przebiega bezobjawowo (33). Jako najbardziej prawdopodobny czynnik molekularny wskazuje się mutacje receptora dla cytokin BAFF oraz APRIL. Jest to receptor TACI, biorący udział w aktywacji i końcowym różnicowaniu limfocytów B, już po zjawisku przełączania klas. Skutkiem jest zaburzenie transformacji w plazmocyty produkujące przeciwciała klasy IgA, a także IgG, co tłumaczy obserwowane klinicznie przenikanie się sIgAD oraz CVID (14, 34, 35). U pacjentów chorych na astmę znacznie częściej rozpoznaje się izolowany niedobór IgA i CVID w porównaniu do populacji ogólnej (14, 36). Jedną ze znanych przyczyn wtórnego niedoboru IgA jest farmakoterapia, w szczególności wskutek stosowania leków przeciwpadaczkowych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (4, 37, 38).

Najczęstszym problemem w dysgammaglobulinemii IgA są przewlekłe zapalenie zatok (ryc. 3) oraz nawracające zakażenia układu oddechowego (ryc. 4, 5) (4, 16, 32, 34, 38, 39). Głównymi patogenami są wirusy i bakterie otoczkowe, jak *Haemophilus influenzae* (34) czy *Streptococcus pneumoniae* (34). Zwiększoną częstotliwość zakażeń zaobserwowano u osób z niedoborem IgA związanym z dodatkowym niedoborem subpopulacji IgG2 (37, 40). Zakażenia te mogą przybierać także nawrotowy charakter, prowadząc do rozstrzeni oskrzeli lub zarostowego zapalenia oskrzelików (41).

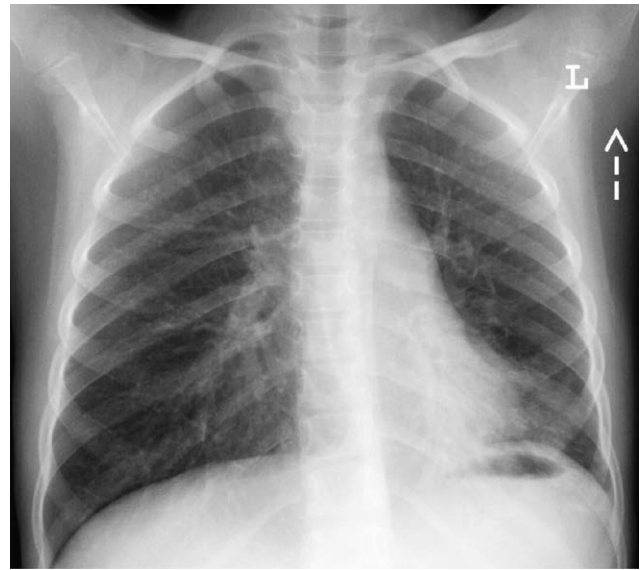


Ryc. 3. Masywne zgrubienia śluzówki u 4-letniej dziewczynki z niedoborem IgA

Chorzy częściej demonstrują objawy alergii pokarmowej lub wziewnej pod postacią alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej (4, 14, 34), a także pokrzywki czy atopowego zapalenia skóry (34, 39).

### Leczenie

Standardy leczenia izolowanego niedoboru IgA nie zostały ujednoczone. Przy zakażeniach układu oddechowego



Ryc. 4. Zapalenie płuc u 5-letniej pacjentki z niedoborem IgA. Zmiany mięszkowe w okolicy nadprzeponowej lewej oraz obustronne zmiany śródmiąższowe



Ryc. 5. Zapalenie płuc u 6-letniej pacjentki z niedoborem IgA z obecnością płynu w lewej jamie opłucnowej. W rzucie zacienienia związanego z obecnością płynu bronchogram powietrzny – najpewniej w mięszkowo-niedodmowej środkowej i dolnej części płuca. Zmiany mięszkowe w górnym biegunie prawej wnęki

używane są aktualne schematy antybiotykoterapii (4, 42), które bywają stosowane również w długoterminowej profilaktyce często nawracających infekcji (4, 42). Pomimo iż istnieją doniesienia o pozytywnym wpływie IVIG przy nawracających infekcjach niepoddających się leczeniu przeciwbakteryjnemu (4, 42), nie są one rutynowo stosowane z powodu ryzyka niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych (4, 42). Zaleca się także wykonywanie szczepień ochronnych w celu prewencji infekcji (4, 38, 42, 43).

## NIEDOBÓR IGM

Niedobór IgM jest rzadkim niedoborem odporności. Charakteryzuje się izolowanym, niskim mianem IgM w surowicy (44). W chorobie tej poziomy pozostałych klas immunoglobulin pozostają w normie, choć znane są także przypadki niedoboru IgM z podwyższonym stężeniem IgE (45). Występowanie tego zaburzenia odporności obserwuje się zarówno u dzieci, jak i dorosłych (46). Patogeneza schorzenia pozostaje nieznana, choć łączy się ją z nieprawidłowościami w obrębie chromosomów 1, 18, 22q11.2 (47). Pomimo iż opisane są rodzinne przypadki występowania, żaden molekularny ani genetyczny czynnik nie został dowiedziony (46).

Obraz kliniczny jest stosunkowo stały. Najczęściej pojawiają się nawracające infekcje układu oddechowego (40-43), takie jak zapalenia ucha środkowego czy zapalenia zatok (44, 45). Nie wykazano charakterystycznych dla niedoboru IgM czynników etiologicznych (48).

U części pacjentów rozpoznaje się choroby alergiczne (astmę oraz alergiczny nieżyt nosa) (40-43) oraz choroby autoimmunizacyjne (choroba Hashimoto czy reumatoidalne zapalenie stawów) (44, 46).

## Leczenie

Leczenie tego niedoboru odporności stanowi wyzwanie kliniczne ze względu na brak możliwej selektywnej suplementacji IgM (49). U pacjentów z nawracającymi infekcjami były prowadzone próby terapii dożylnymi wlewami IVIG, które odnosiły pozytywne rezultaty (44, 46).

## NIEDOBÓR PODKLAS IGG

IgG jest najliczniejszą klasą przeciwciał krwi, na którą składają się cztery podklasy ponumerowane zgodnie z ich stężeniem ( $IgG1 > IgG2 > IgG3 > IgG4$ ) (50). Izolowanym niedoborem podklas IgG określa się obniżenie miana jednej lub więcej podklas IgG w surowicy o więcej niż dwa odchylenia standardowe poniżej średniej określonej dla danego wieku (4, 40). Jednokrotne stwierdzenie takiego wyniku nie uprawnia do postawienia rozpoznania (4, 40). Każdy nieprawidłowy poziom podklasy IgG należy potwierdzić przynajmniej jednym dodatkowym badaniem ich stężeń w okresie nie krótszym niż jeden miesiąc od pierwszego nieprawidłowego badania (4, 40). Niedobór IgG1 lub IgG2 częściej niż niedo-

bór IgG3 czy IgG4 skutkuje obniżeniem całkowitego miana IgG (37, 40) i charakteryzuje się ropnymi zakażeniami (37). Stężenie IgG1 osiąga swoje docelowe stężenie już około 5. roku życia (40), natomiast pozostałe składowe mogą nie osiągać wartości prawidłowych dla dorosłej populacji aż do okresu dojrzewania (40). Najczęściej rozpoznaje się niedobory podklas IgG2 (32) i IgG3 (4, 32, 37).

Przebieg choroby u osób z izolowanym niedoborem podklas IgG zazwyczaj jest bezobjawowy (51). Najczęstszymi objawami są nawracające zakażenia układu oddechowego, wirusowe i bakteryjne (te ostatnie są wywoływane przez *S. pneumoniae* (4, 32) i *H. influenzae* (4, 32)), prowadzące niekiedy do przewlekłych zmian, jak rozstrzenie oskrzeli (32) czy zarostowe zapalenie oskrzelików (32, 52). Częstość oraz ciężkość zakażeń może zmniejszać się z wiekiem, pomimo utrzymującego się niskiego stężenia przeciwciał (4). Astma oraz choroby autoimmunologiczne także występują powszechniej u chorych na izolowany niedobór podklas IgG niż w ogólnej populacji (4, 32).

U chorych z niedoborami podklas IgG częściej niż populacji ogólnej rozpoznaje się: limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc, kryptogenne organizujące się zapalenie płuc, idiopatyczne włóknienie płuc oraz epizody niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc (53), a także zmiany płucne opisywane jako śródmiąższowe zapalenie płuc z ziarniniakami z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (PR3-ANCA i anti-RNP) (54).

## Leczenie

Leczenie izolowanego niedoboru podklas IgG obejmuje standardowe postępowanie w alergiach (4) oraz profilaktyczną antybiotykoterapię (4). Terapia IVIG może zostać włączona w nawracających lub ciężkich przypadkach nieodpowiadających na antybiotykoterapię, chociaż wytyczne nie są jednoznaczne (4, 50, 53, 54).

## WNIOSKI

W większości niedoborów odporności typu humoralnego dochodzi do zmian płucnych, głównie związanych z częstotścią infekcji dróg oddechowych. Nie udało się jednak przyporządkować żadnej cechy radiologicznej bądź histologicznej do konkretnego niedoboru humoralnego (54). Niezależnie od typu deficytu odporności czy histologicznego aspektu choroby, podawanie IVIG u istotnej części pacjentów przynosi poprawę kliniczną, radiologiczną i histologiczną (54). Do zaleceń wprowadzono również podawanie szczepionek skoniugowanych, w tym 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV13) u wszystkich dzieci i dorosłych z upośledzeniem odporności (38, 43, 55). Ważne jest szczepienie chorych szczepionkami skoniugowanymi w przypadku braku odpowiedzi na szczepionki polisacharydowe (55).

**Konflikt interesów**  
**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów  
None

**Adres do korespondencji**

\*Agnieszka Oronowicz-Jaśkowiak  
Klinika Pneumonologii  
i Alergologii Wieków Dziecięcego  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa  
tel.: +48 (22) 317-94-19  
e-mail: ajaskowiak@email.com

**Piśmiennictwo**

1. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB et al.: Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(1): 16-22.
2. Quinti I, Soresina A, Spadaro G et al.: Long-Term Follow-Up and Outcome of a Large Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27(3): 308-316.
3. Bondioni MP, Duse M, Plebani A et al.: Pulmonary and Sinusal Changes in 45 Patients With Primary Immunodeficiencies. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31(4): 620-628.
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al.: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(5): 1186-1205.e1-78.
5. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L et al.: Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(1): 116-126.
6. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM et al.: X-Linked agammaglobulinemia. *Medicine* 2006; 85(4): 193-202.
7. McKinney RE, Katz SL, Wilfert CM: Chronic Enteroviral Meningoencephalitis in Agammaglobulinemic Patients. *Clin Infect Dis* 1987; 9(2): 334-356.
8. Hampson FA, Chandra A, Sreaton NJ et al.: Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol* 2012; 67(6): 587-595.
9. Pac M, Dmenska H, Bernatowska E: Pulmonary manifestation of X-linked agammaglobulinemia. *Eur Respir J* 2014; 44 (suppl. 58): P1239.
10. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH: High- vs Low-Dose Immunoglobulin Therapy in the Long-term Treatment of X-linked Agammaglobulinemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1992; 146(3): 335.
11. Walport MJ: Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; suppl. 1: 1-28.
12. Wang J, Cunningham-Rundles C: Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005; 25(1): 57-62.
13. Cunningham-Rundles C, Bodian C: Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clin Immunol* 1999; 92(1): 34-48.
14. Urm S-H, Yun HD, Fenta YA et al.: Asthma and Risk of Selective IgA Deficiency or Common Variable Immunodeficiency: A Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(8): 813-821.
15. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP et al.: Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4): 719-723.
16. Touw C, Ven A Van De, de Jong P: Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy* 2010; 21: 793-805.
17. Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L et al.: Pulmonary radiologic findings in common variable immunodeficiency: clinical and immunological correlations. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2014; 113(4): 452-459.
18. Gharagozlou M, Ebrahimi FA, Farhoudi A et al.: Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey by high resolution CT scan. *Monaldi Arch Chest Dis* 2016; 65(2): 69-74.
19. Quinti I, Soresina A, Guerra A et al.: Effectiveness of Immunoglobulin Replacement Therapy on Clinical Outcome in Patients with Primary Antibody Deficiencies: Results from a Multicenter Prospective Cohort Study. *J Clin Immunol* 2011; 31(3): 315-322.
20. Park JES, Beal I, Dilworth JP et al.: The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol* 2005; 54(3): 359-364.
21. Gregersen S, Aaløkken TM, Mynarek G et al.: Development of pulmonary abnormalities in patients with common variable immunodeficiency: associations with clinical and immunologic factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(6): 503-510.

22. Arish N, Eldor R, Fellig Y et al.: Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax* 2006; 61(12): 1096-1097.
23. Park JH, Levinson AI: Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010; 134(2): 97-103.
24. Boursiquot J-N, Gérard L, Malphettes M et al.: Granulomatous Disease in CVID: Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Treatment Efficacy in a Cohort of 59 Patients. *J Clin Immunol* 2013; 33(1): 84-95.
25. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA et al.: Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 415-421.
26. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB et al.: Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 535-542.
27. Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H et al.: Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Respirology* 2010; 15(2): 289-295.
28. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM: Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137(1): 21-30.
29. Cunningham-Rundles C: How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010; 116(1): 7-15.
30. Sperlich JM, Grimbacher B, Workman S et al.: Respiratory Infections and Antibiotic Usage in Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017. pii: S2213-2198(17)30387-2.
31. Nonas S: Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35(4): 753-766.
32. Ozkan H, Atlihan F, Genel F et al.: IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15(151): 69-74.
33. Verma N, Grimbacher B, Hurst JR: Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 651-660.
34. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M et al.: IgA Deficiency: Correlation Between Clinical and Immunological Phenotypes. *J Clin Immunol* 2009; 29(1): 130-136.
35. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N et al.: Progression of Selective IgA Deficiency to Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 147(2): 87-92.
36. Juhn YJ: Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): Is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(2): 247-257.e3
37. Sigal LH: Basic science for the clinician 58: IgG subclasses. *J Clin Rheumatol* 2012; 18(6): 316-318.
38. Nuorti JP, Whitney CG: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6-18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. *Weekly* 2013 June 28; 62(25): 521-524.
39. Erkocoglu M, Metin A, Kaya A et al.: Allergic and autoimmune disorders in families with selective IgA deficiency. *Turkish J Med Sci* 2017; 47(2): 592-598.
40. Agarwal S, Cunningham-Rundles C: Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99(3): 281-283.
41. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A: Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol* 2017; 85(1): 3-12.
42. Latiff AHA, Kerr MA: The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* 2007; 44(2): 131-139.
43. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R et al.: Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(34): 944-947.

44. Yel L, Ramanuja S, Gupta S: Clinical and Immunological Features in IgM Deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150(3): 291-298.
45. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH et al.: Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol* 2008; 2008: 624850.
46. Louis AG, Gupta S: Primary Selective IgM Deficiency: An Ignored Immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46(2): 104-111.
47. Kung S-J, Gripp KW, Stephan MJ et al.: Selective IgM deficiency and 22q11.2 deletion syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99(1): 87-92.
48. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH et al.: Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97(6): 717-730.
49. Yel L, Ramanuja S, Gupta S: Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150(3): 291-298.
50. Ocampo CJ, Peters AT: Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27(1): 34.
51. Fried AJ, Bonilla FA: Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(3): 396-414.
52. Kim J-H, Park S, Hwang Y Il et al.: Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases. *J Korean Med Sci* 2016; 31(10): 1560.
53. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S: Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 2010; 159(3): 344-350.
54. Popa V, Colby TV, Reich SB: Pulmonary Interstitial Disease in Ig Deficiency. *Chest* 2002; 122(5): 1594-1603.
55. Celińska-Löwenhoff M, Musiał J: Niedobory odporności humoralnej u osób dorosłych. *Alerg Astma Immunol* 2014; 19(4): 202-209.

nadesłano: 2.10.2017

zaakceptowano do druku: 3.11.2017