

# Łagodny zespół limfoproliferacyjny u 15-letniej dziewczynki z pospolitym zmiennym niedoborem odporności

## Benign limfoproliferative disorder in a 15-year girl with common variable immunodeficiency

BARBARA BASIEWICZ-WORSZTYNOWICZ<sup>1/</sup>, WIESŁAWA KARNAS-KALEMBA<sup>1/</sup>, DARIA AUGUSTYNIAK<sup>2/</sup>, ADAM JANKOWSKI<sup>1,2/</sup>

<sup>1/</sup> Katedra Propedeutyki Pediatrii i Klinika Immunologii Wieków Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu, al. J. Kasprzowicza 64/66, 51-137 Wrocław

<sup>2/</sup> Instytut Genetyki i Mikrobiologii Uniwersytetu Wrocławskiego, Pracownia Immunologii, ul. S. Przybyszewskiego 63/77, 51-148 Wrocław

W pracy opisano przypadek 15-letniej dziewczynki chorującej na nawracające zapalenia płuc z hepatosplenomegalią, która dwukrotnie przebyła anemię hemolityczną i samoistną małopłytkowość. Rozpoznano pospolity zmienny niedobór odporności i śródmiąższowe zapalenie płuc, a na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano łagodny zespół limfoproliferacyjny. W ostrej fazie choroby wykazano podwyższone stężenie chemokin IP-10 i MIP-1 $\alpha$  w surowicy. Stosowano dożylnie wlewy immunoglobulin oraz Encorton, uzyskując ustąpienie zmian w płucach oraz zmniejszenie wątroby i śledziony. *Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 95-98*

**Słowa kluczowe:** zespół limfoproliferacyjny, CVID, dzieci

This paper reports a history of a 15-year girl suffering from recurrent pneumonia with hepato/splenomegaly. She had also two episodes of autoimmune haemolytic anaemia and idiopathic thrombocytopenia. CVID and interstitial lung disease were diagnosed. Benign limfoproliferative disorder was diagnosed histopathologically. Elevated IP-10 and MIP-1 $\alpha$  chemokine serum levels were detected in the acute phase of the disease. The patient was given intravenous infusions of immunoglobulin and prednisone. The changes in the lungs resolved while both spleen and liver reduced in size. *Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 95-98*

**Key words:** limfoproliferative disorder, CVID, children

Pospolity zmienny niedobór odporności (*Common Variable Immunodeficiency* – CVID) charakteryzuje się zmniejszoną swoistą odpowiedzią humoralną, której towarzyszy niedobór immunoglobulin w surowicy. W tym zespole najczęściej obserwuje się zaburzenia dotyczące liczby lub nieprawidłowej funkcji limfocytów B, które nie odpowiadają właściwie na sygnały otrzymywane od limfocytów T. Zaburzeniom tym mogą towarzyszyć upośledzenie funkcji limfocytów T oraz zaburzenia produkcji interleukiny IL-2. Etiologia choroby nie jest znana. U około 20% pacjentów z CVID występują schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, takie jak: anemia hemolityczna, idiopatyczna małopłytkowość, toczeń trzewny układowy, idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół Sjögrena, *myastenia gravis* i inne [1].

W przebiegu tego zespołu u części pacjentów rozwijają się zmiany w płucach identyfikowane jako: limfocytarne zapalenie płuc (*Lymphoid Interstitial Pneumonia* – LIP), sarkoidoza, zmiany przypominające sarkoidozę

(*sarcoid like granulomatosis*), zespół limfoproliferacyjny (*limfoproliferative disorder*) czy chłoniak [2,3,4]. Po raz pierwszy związek śródmiąższowych zmian w płucach z niedoborami odporności opisali w 1973 Liebow i Carrington [5].

W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z pierwotnym zaburzeniem odporności, u której, oprócz schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, rozwinęły się zmiany śródmiąższowe w płucach. Ze względu na niewielką liczbę podobnych przypadków opisanych u dzieci, interesujące wydaje się zaprezentowanie przebiegu choroby i trudności diagnostycznych przed postawieniem ostatecznego rozpoznania.

### Opis przypadku

15-letnia dziewczynka od okresu niemowlęcego chorowała na nawracające zakażenia dróg moczowych i dróg oddechowych. W 1995 roku przebyła anemię hemolityczną

z przeciwciałami typu ciepłego w klasie IgG, leczoną Encortonem. W 1998 roku ponownie rozpoznano anemię hemolityczną, stwierdzono ponadto niedobór immunoglobulin klasy IgG i IgA, idiopatyczną małopłytkowość, leukopenię i splenomegalię. Ponownie zastosowano Encorton, uzyskując ustąpienie zmian. W 2002 roku, z powodu nawracających zapaleń płuc, przebywała w sanatorium w Karpaczu, a następnie w Rabce. W wykonanym wówczas TK klatki piersiowej opisano rozsiane zmiany drobnozłazkowe sugerujące sarkoidozę oraz wzmożony rysunek zrębowy płuc. W styczniu 2003 roku, z powodu nawracających zapaleń płuc, z oddziału alergologii w Wałbrzychu, pacjentka została skierowana do diagnostyki i leczenia w Klinice Immunologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu.

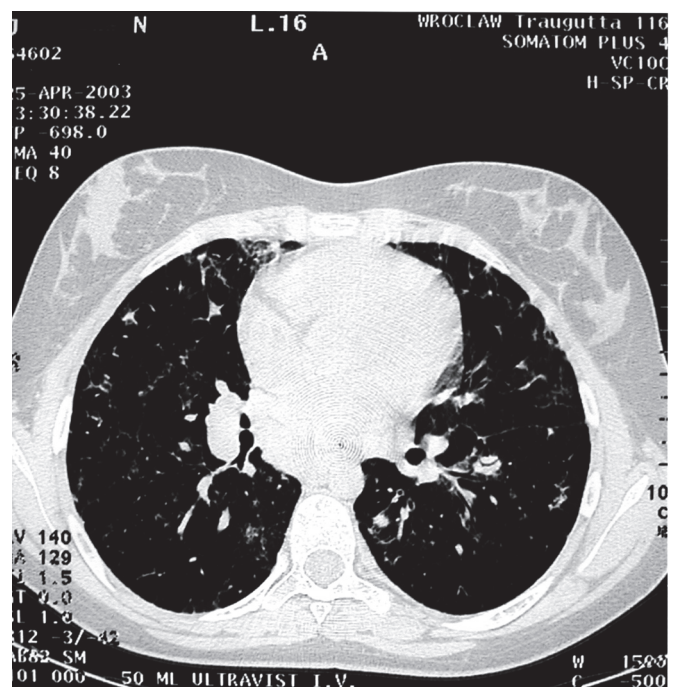
Przy przyjęciu do Kliniki stan ogólny pacjentki był dobry. Badaniem przedmiotowym stwierdzono trzeszczenia i rżenia drobnobańkowe u podstawy obu pól płucnych, powiększoną wątrobę, śledzionę sięgającą do linii pępka i linii pachwowej środkowej. W wykonanych badaniach dodatkowych wykazano: leukopenię  $2,5 \times 10^9/l$  (segm. 61%, limf. 36%, eoz. 3%), trombocytopenię  $68 \times 10^9/l$ ,  $pO_2$  67 mmHg. Pozostałe parametry morfologii, OB, CRP, jonogram surowicy, aktywność transaminaz i amylazy, białko całkowite, fibrynogen i D-dimery, czynnik reumatoidalny, seromukoid, przeciwciała przeciwjadrowe ANA i ANCA nie wykazywały odchylenia od przyjętych norm. Badania w kierunku zakażeń wirusowych (EBV, HIV, HAV, HBs, HCV, CMV), bakteryjnych (posiewy, badania w kierunku chlamydiozy i mycoplazmozy, gruźlicy – włącznie z PCR), odzwierzęcych (toksoplazmoza) wykluczyły infekcyjne tło choroby. W granicach normy utrzymywały się parametry spirometryczne VC, FEV1, FEV1%VC. Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazało rozległe zmiany zapalne w płucach.

Badania układu immunologicznego wykazały brak immunoglobuliny IgA (w nawiasach podano zakres normy dla wieku), głęboki niedobór immunoglobuliny IgG 1,81 g/l (8-18 g/l) oraz podklas IgG1 – 1,18 g/l (3,7-12,8 g/l), IgG2 – 0,36 g/l (1,06-6,1 g/l) i IgG4 – 0,02 g/l (0,4-2,3 g/l). Liczba i odsetek limfocytów T(CD3), CD3+CD4+, CD3+CD8, NK CD3-CD16+56+, B CD3-CD19+ mieściły się w normie. Stwierdzono upośledzoną odpowiedź limfocytów T na stymulację PHA i ConA. Ponadto stwierdzono obecność kompleksów immunologicznych w surowicy, obniżoną aktywność fagocytarną granulocytów i upośledzenie wybuchu tlenowego mierzonego testem chemiluminescencji. Obniżonej aktywności hemolitycznej dopełniacza (40 j/ml) towarzyszył niedobór składowej C4 (10 mg/dl) i okresowo składowej C3c (42 mg%).

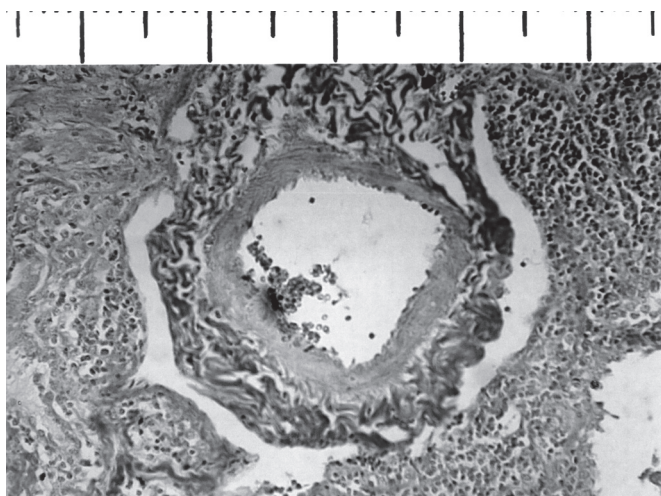
Dziewczynkę konsultowano w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej, gdzie wykonano m.in. mielogram, trepanobiopsję, scyntyografię wątroby i śledziony, których wyniki były prawidłowe. W wykonanym badaniu TK jamy brzusznej stwierdzono liczne węzły chłonne w przestrzeni

zaotrzewnowej i w okolicy wnęki śledziony. Badanie TK klatki piersiowej wykazało liczne zmiany w mięszu obu pól płucnych (ryc. 1), pojedyncze powiększone węzły chłonne oraz pakiet węzłów o wymiarach 7,2 x 4,0 x 1,6 cm w śródpiersiu tylnym. Pacjentkę skierowano do Kliniki Chorób Płuc, gdzie wykonano poziom pojemności dyfuzyjnej płuc (49% normy), bronchofiberoskopię (pobrano popłuczyny oskrzelowe na BK, mykogram i badanie cytologiczne) oraz biopsję transbronchialną (wynik badania histopatologicznego opisano jako naciek limfocytny wokół naczyń). Ponieważ wyniki badań nie wyjaśniły przyczyny opisywanych zmian radiologicznych, zdecydowano się na otwartą biopsję płuc w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej. Badanie histopatologiczne fragmentu tkanki płucnej wykazało rozsiane nacieki zapalne w mięszu płuc (ryc. 2). Immunopatologicznie stwierdzono poliklonalny naciek limfocytny (immunohistochemicznie – limfocyty CD20+, CD3+, CD45RO+). Obraz histologiczny oceniono wstępnie jako limfocytny śródmiąższowy zapalenie płuc. Pacjentkę konsultowano w Klinice Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, gdzie histopatolog zweryfikował rozpoznanie jako łagodny zespół limfoproliferacyjny z zajęciem płuc w przebiegu pospolitego zmiennego niedoboru odporności.

Przed rozpoczęciem leczenia oznaczono w surowicy pacjentki stężenia chemokin IP-10 (*interferon-gamma-inducible protein-10*) i MIP-1 $\alpha$  (*Macrophage Inflammatory Protein 1- $\alpha$* ) immunoenzymatyczną metodą fazy stałej ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) przy użyciu DuoSet ELISA Development System (R&D,



Ryc. 1 Liczne ogniska konsolidacji tkanki płucnej, pogrubienie zrębu płuca o charakterze siateczki oraz obszary o zmniejszonej powietrzności typu „mlecznego szkła”



Ryc.2. Naciek zapalny wokół naczynia złożony z małych limfocytów z domieszką plazmacytów i histiocytów, nielicznych neutrofilów i eozynofiliów; na obwodzie widoczne fragmenty powietrznej tkanki płucnej

Mineapolis, USA). Poziom chemokiny IP-10 w surowicy wynosił 564 pg/ml, podczas gdy w grupie dzieci zdrowych (n=13) średnie stężenie było  $76,4 \pm 14,6$  pg/ml. Stężenie MIP-1 $\alpha$  w surowicy wynosiło 610,3 pg/ml w porównaniu do  $26,3 \pm 25,9$  pg/ml w grupie kontrolnej (n=16).

Przez cały okres diagnostyczny i leczniczy stosowano dożylnie wlewy immunoglobulin (Endobulin 0,2 g/kg w dawkach podzielonych co 3 tygodnie). We wrześniu 2003 roku rozpoczęto leczenie Encortonem w dawce 50 mg/dobę. Z uwagi na zgłaszane od maja bóle głowy, dziewczynka była konsultowana wielokrotnie przez neurologa i okulistę, który stwierdzał jedynie nieco zatarte granice tarczy nerwów wzrokowych. We wrześniu pojawiły się zmiany na dnie oka sugerujące nadciśnienie śródczaskowe. Wykonane badanie MR wykazało odcinkowe poszerzenie przestrzeni płynowej przymózgowej w okolicach czołowych oraz nadmiernie poszerzony układ komorowy w stosunku do wieku.

Już po miesięcznej kuracji odnotowano znaczną poprawę stanu zdrowia, od 5. tygodnia rozpoczęto stopniowe zmniejszanie dawek po 2,5 mg/tydzień Encortonu, dochodząc do 10 mg/dobę. Uzyskano prawie całkowitą remisję zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, śledziona uległa znacznemu zmniejszeniu (potwierdzone w badaniu USG), wątroba powróciła do prawidłowych wymiarów, ustąpiły bóle głowy i wycofały się opisywane uprzednio zmiany na dnie oka. W badaniach dodatkowych utrzymuje się prawidłowa liczba leukocytów i płytek krwi, nie obserwuje się kompleksów immunologicznych, normalizacji uległa fagocytoza, IgG w surowicy waha się od 3,6 do 4,5 g/L, nadal stwierdza się brak IgA i obniżoną aktywność hemolityczną dopełniacza.

## Dyskusja

U wszystkich dzieci z uporczywie nawracającymi i przedłużającymi się zakażeniami powinna być przeprowadzona diagnostyka w kierunku pierwotnych zaburzeń odporności [6,7]. W przedstawionym przypadku, pomimo częstych zachorowań i wielokrotnych hospitalizacji, dziewczynka nie została objęta właściwym leczeniem, podczas gdy szybkie wdrożenie terapii może zdecydować o zahamowaniu rozwoju choroby. Proces diagnostyczny w naszej klinice trwał około 7 miesięcy, ponieważ częste zakażenia utrudniały kontynuowanie badań inwazyjnych. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu zmian w centralnym układzie nerwowym towarzyszących chorobie, a obserwowanych w przedstawionym przypadku.

Według danych z piśmiennictwa, w chorobach z zajęciem tkanki śródmiąższowej płuc, chemokiny są mediatorem gromadzenia się komórek tworzących naciek zapalny. Oznaczone przez nas w ostrej fazie schorzenia chemokiny IP-10 i MIP-1 $\alpha$  wykazują wielokrotnie wyższe stężenia w surowicy, w porównaniu do wyników w grupie kontrolnej.

Reasumując, u dzieci z rozpoznaniem CVID, gdy objawy kliniczne wskazują na zmiany śródmiąższowe w płucach, diagnostyka winna być zgodna z konsensusem ATS/ERS z 2001 roku dla idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc [9] i obejmować ocenę kliniczną, radiologiczną, a w przypadkach wymagających szczegółowej diagnostyki różnicowej, również histologiczną. Zarówno wyniki naszych badań, jak i opracowania innych autorów sugerują, że oznaczanie chemokin może mieć w przyszłości znaczenie diagnostyczne w chorobach śródmiąższowych płuc [10].

*Autorzy dziękują dr A. Szymanowskiej-Woch oraz dr B. Muszczyńskiej-Bernhard z DC Gruźlicy i Chorób Płuc we Wrocławiu oraz dr med. R. Langfort z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie za życzliwość i pomoc w trakcie diagnozowania pacjentki.*



**Piśmiennictwo**

1. Report of WHO Scientific group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Suppl.): 1-28.
2. Davies CW, Juniper MC, Gray W i wsp. Lymphoid interstitial pneumonia associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000; 55: 88-90.
3. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong B i wsp. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 251-261.
4. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee A i wsp. Common variable immune deficiency: A respiratory physicians perspective. *Thorax* 2000; 55: (Suppl. 3): 41.
5. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin N Am* 1973; 57: 809-843.
6. Bernatowska E, Michałkiewicz J, Gregorek H i wsp. Twenty years of investigations into primary immunodeficiency diseases in the Department of Immunology of the Children's Memorial Health Institute, Warsaw. *Centr Eur J Immunol* 2000; 25: 119-126.
7. Stasiak-Barmuta A, Hofman J. Diagnostyka niedoborów odporności wieku rozwojowego. *Klin Chorób Zakaż i Zakaż Szpit.* 1999; 3; 59-64.
8. Frangogianis N, Mendoza L, Smith C. Induction of the synthesis of the C-X-C chemokine interferon-gamma-inducible protein-10 in experimental canine endotoxemia. *Cell Tissue Res* 2000; 302: 265-276.
9. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
10. Petrek M, Pantelidis P, Southcott A i wsp. The source and role of ANTES in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1199-1202.