

Aleksandra Szczawińska-Popłonyk¹, Ewa Samolewska², Anna Bręborowicz¹

¹Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. med. Anna Bręborowicz, prof. Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Zakład Radiologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Bogdan K. Pawlak

Obraz radiologiczny przewlekłych zmian oskrzelowych i płucnych u dzieci z wybranymi pierwotnymi niedoborami odporności

Radiographic presentation of the bronchial and pulmonary changes in children with selected primary immunodeficiencies

Abstract

In the paper authors presented issues concerning clinical manifestation of primary immunodeficiency diseases in children. Considering the frequently recognized changes in the respiratory tract in this group of disorders, particular attention was paid to the chronic bronchopulmonary disease taking into consideration its clinical course and radiographic presentation in selected cases.

Key words: immunodeficiency, children, tomography

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 219–229

Streszczenie

W niniejszej pracy zaprezentowano zagadnienia związane z objawami klinicznymi pierwotnych niedoborów odporności u dzieci. Ze względu na częstą lokalizację narządową zmian w układzie oddechowym w tej grupie schorzeń szczególną uwagę poświęcono przewlekłej chorobie oskrzelowo-płucnej z uwzględnieniem jej przebiegu klinicznego i obrazu radiologicznego w wybranych przypadkach klinicznych.

Słowa kluczowe: niedobór odporności, dzieci, tomografia

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 219–229

Wstęp

Przewlekła choroba oskrzelowo-płucna stanowi jedną z najczęstszych manifestacji narządowych w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności. Lokalizacja zmian w układzie oddechowym, ich rozległość i charakter są uwarunkowane stopniem upośledzenia funkcji układu odpornościowego, rodzajem specyficznego czynnika infekcyjnego oraz odpowiedzi gospodarza na zakażenie [1–4].

Podstawowym badaniem pozwalającym wykryć i wstępnie ocenić patologię mięszu płucnego

jest przeglądowe zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. Badanie to umożliwia uwidocznienie następujących wykładników radiologicznych chorób płuc: zagęszczeń mięszowych (pęcherzykowych) — plamistych, nieregularnych, segmentowych i płatowych z zaburzeniami objętości o różnym stopniu nasilenia w postaci niedodmy lub rozedmy oraz zagęszczeń śródmięszowych (zrębowych) — linijnych, pasmowatych, siateczkowatych i drobnoguzkowych. Czułość konwencjonalnych zdjęć radiologicznych w ocenie zmian pęcherzykowych i śródmięszowych jest wystarczająca,

Adres do korespondencji: Aleksandra Szczawińska-Popłonyk, Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego, ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.03.2007 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

natomiast ich swoistość — niska [5, 6]. Nieinwazyjnym badaniem obrazowym z wyboru w diagnostyce chorób płuc u dzieci jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) [7]. Obrazy uzyskane tą metodą charakteryzują się dużą rozdzielczością (0,4 mm) i różną czułością (57–95%), zależnie od rodzaju schorzenia. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości pozwala określić dokładnie morfologiczny charakter zmian, stopień ich nasilenia oraz ocenić progresję i remisję zmian w trakcie leczenia [8].

W przewlekłej chorobie oskrzelowo-płucnej u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności rozpoznawano następujące objawy radiologiczne [8–10]:

- rozstrzenia oskrzeli, pogrubienie ścian oskrzeli z zaleganiem w ich świetle gęstej treści;
- guzki różnej wielkości;
- obszary „mlecznego szkła” — delikatne zacieńczenia z widocznym rysunkiem naczyńowym płuc;
- mozaikową perfuzję wywołaną nierównomiernym ukrwieniem miąższu płucnego;
- pułapki powietrzne wynikające ze zwiększenia przestrzeni powietrznych dystalnie od oskrzelików końcowych;
- pogrubienie przegród międzyzrazikowych;
- rozstrzenia oskrzelików — objaw „kwitnącego drzewa”.

Materiał i metody

Zaburzenia odporności humoralnej

Objawy kliniczne są ściśle związane z zakażeniami, które typowo wywołują drobnoustroje ropotwórcze, zwłaszcza bakterie otoczkowe — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Przebiegają one jako nawracające zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli i zatok przynosowych. Infekcje te, jakkolwiek wywołane przez popularne patogeny, mogą się charakteryzować bardzo ciężkim przebiegiem, tendencją do przewlekania się i nawrotów [11]. Ponieważ u tych chorych funkcja limfocytów T jest prawidłowa, to nie dochodzi do zakażeń prątkiem gruźlicy, wirusem ospy wietrznej i półpaśca, *Histoplasma*, a doniesienia dotyczące zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis carinii* są rzadkie.

Najcięższy klinicznie przebieg w tej grupie niedoborów odporności charakteryzuje agammaglobulinemię. Rozwój powikłań przewlekłego zapalenia oskrzeli w postaci rozstrzeni oskrzeli i zmian marskich miąższu płucnego jest często bardzo szybki, a nierzadko nawet poprzedza rozpozna-

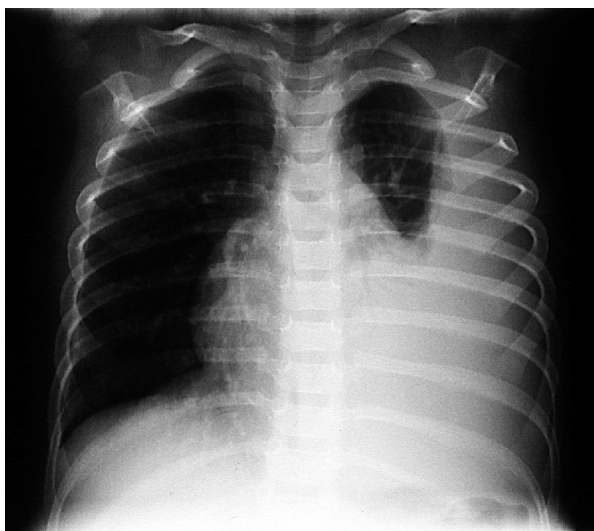
nie choroby podstawowej. U około 20% pacjentów z agammaglobulinemią związaną z chromosomem X przebieg zakażeń bakteryjnych ma charakter inwazyjny, uogólniony i bardzo ciężki, jednak u kolejnych 20% pacjentów choroba ma łagodniejszy przebieg i w konsekwencji rozpoznanie niedoboru odporności następuje dopiero w okresie wczesnego dzieciństwa: w 3.–5. roku życia. W tej grupie pacjentów zwłaszcza szerokie zastosowanie antybiotyków maskuje rozwój zakażenia w układzie oddechowym do czasu rozległych uszkodzeń strukturalnych [12]. Terapia substytucyjna preparatami gammaglobulin u wielu chorych nie zapobiega rozwojowi przewlekłej infekcyjnej choroby oskrzelowo-płucnej, zwłaszcza rozstrzeni oskrzeli, zlokalizowanych typowo w częściach środkowych i polach dolnych płuc [9, 13–15].

Szesnastomiesięczny chłopiec był leczony w Klinice Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Poznaniu z powodu lewostronnego zapalenia płuc i opłucnej z towarzyszącą posocznicą i objawami ostrej niewydolności nerek. W wywiadzie w okresie okołoporodowym wystąpił u chłopca ropień w okolicy pachwinowej leczony chirurgicznie. Ponadto dziecko chorowało na nawracające nadżerkowe zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Stan ogólny chłopca był ciężki. Utrzymała się wysoka gorączka i dołączyło się nadżerkowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. W morfologii krwi obwodowej stwierdzano leukopenię z agranulocytosą oraz małopłytkowość, a stężenia klas głównych immunoglobulin były istotnie obniżone w stosunku do normy wiekowej. Na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej ujawniono obecność litego ogniska miąższowego nacieczenia zapalnego przykręgosłupowo, w polu dolnym lewego płuca (ryc. 1). Mimo prowadzenia wielokierunkowej intensywnej farmakoterapii obserwowano progresję zmian ocenianych w badaniu radiologicznym i ultrasonograficznym w postaci rozległych zmian zapalno-niedodmowych w obrębie dolnego płata lewego płuca z masywnym odczynem opłucnowym, wymagającym prowadzenia drenażu ssącego jamy opłucnej (ryc. 2). W posiewie płynu z jamy opłucnej wyhodowano pałeczki *Pseudomonas aeruginosa*, których obecność wykazały także badania bakteriologiczne wymazu z gardła, odbytu i wydzielin z oskrzeli — oprócz dominującego tutaj gronkowca i pałeczek *Klebsiella pneumoniae*. Uzyskano także pozytywne wyniki badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem *Herpes simplex*. Uwzględniając dane z wywiadu osobniczego i bardzo ciężki przebieg choroby układu oddechowego, poszerzono badania diagnostyczne



Rycina 1. Miąższowy naciek zapalny zlokalizowany przykręgosłupowo w płacie dolnym płuca lewego

Figure 1. Alveolar inflammatory infiltration localized paravertebrally in the lower lobe of the left lung



Rycina 2. Lewostronne zapalenie płuc i opłucnej z płynem opłucnowym sięgającym VI żebra

Figure 2. Pulmonary infiltration with pleural effusion reaching the VI rib

układu odpornościowego. Wyniki badania immunofenotypu limfocytów krwi obwodowej, przeprowadzone w Katedrze Immunologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, wykazały śladowy odsetek dojrzałych limfocytów B CD19+CD20+, przy nieco wyższym odsetku komórek niżej zróżnicowanych (CD22+), a także brak komórek o fenotypie CD34+, co sugerowało niedobór w zakresie limfocytów B, najprawdopodobniej z powodu zablo-

kowania procesu ich różnicowania. W badaniu genetycznym, wykonanym za pośrednictwem Kliniki Immunologii Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, stwierdzono mutację genu *Btk*, co potwierdziło podejrzenie agammaglobulinemii typu Brutona. Chłopiec został zakwalifikowany do regularnej substytucji preparatami gammaglobulin; od tego czasu nie obserwuje się u niego poważnych powikłań infekcyjnych w obrębie układu oddechowego.

Agammaglobulinemię i pospolity zmienny niedobór odporności (CVID, *common variable immunodeficiency*) charakteryzuje wiele cech wspólnych: nawracające ropne zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych oraz częsty szybki rozwój rozstrzeni oskrzeli. Przewlekłą chorobę oskrzelowo-płucną o znacznym zaawansowaniu, objawiającą się obecnością rozstrzeni oskrzeli i włóknieniem płuc, niejednokrotnie stwierdza się wcześniej niż niedobór odporności [9,16]. Leczenie substytucyjne preparatami gammaglobulin, zapewniające stężenie IgG w surowicy przed przetoczeniem w wysokości 500–600 mg/dl, zmniejsza częstość epizodów zapaleń płuc u chorych [15, 17–19], jednakże progresja zmian płucnych może być asymptomatyczna i występować również u pacjentów w trakcie leczenia substytucyjnego [13, 19]. Prawidłowe parametry funkcji płuc można stwierdzić nawet w znacznym stopniu zaawansowania rozstrzeni oskrzeli i destrukcji płuc uwidocznionych dzięki badaniu HRCT [19–21]. Duża skłonność do procesów limfoproliferacyjnych prowadzi do rozwoju rozsianej limfadenopatii, ziarniniaków bez cech martwicy serowatej, przypominających sarkoidozę oraz limfocytarnego śródmiąższowego zapalenia płuc [16, 22]. Sporadycznie spotykane są zakażenia nietypowymi drobnoustrojami — *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacteria*, grzybami oraz *Mycoplasma pneumoniae* — infekcje te mogą mieć charakter przedłużający się i nawrotowy. Ostatnio zwrócono uwagę na rolę zakażeń wirusowych w rozwoju przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej u pacjentów z hipogammaglobulinemią. U 36% chorych z pospolitym zmiennym niedoborem odporności wykazano w materiale biopsyjnym płuc obecność adenowirusów, których rola w destrukcji nabłonka oddechowego, podtrzymywaniu reakcji zapalnej i rozwoju rozstrzeni oskrzeli jest znana. Szczególną predyspozycję do zakażeń wirusowych, zwłaszcza cytomegalii pod postacią rozsianej infekcji oraz zapalenia płuc i opłucnej, a także zakażenia *Pneumocystis jiroveci*, wykazuje grupa pacjentów z CVID charakteryzującym się znacznym upośledzeniem funkcji limfocytów T [12].

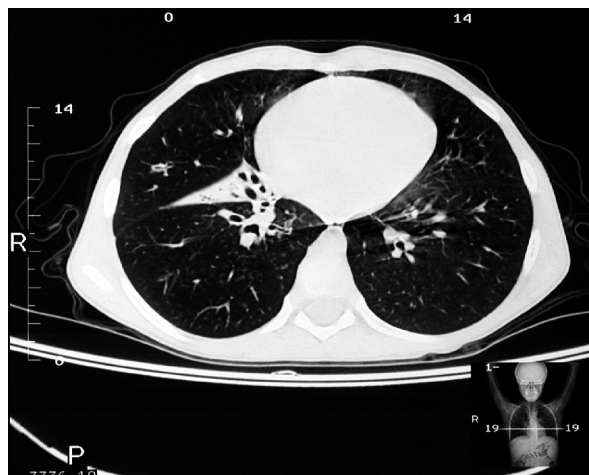


Rycina 3. Zmiany niedodmowe w płacie środkowym i dolnym płuca prawego z nadmiernym upowietrzeniem płata górnego tego płuca

Figure 3. Atelectasis changes in the middle and lower lobes of the right lung, with hyperaeration of the right upper lobe

Chłopiec z pospolitym zmiennym niedoborem odporności należący do licznej grupy dzieci, w której rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności ustalono w wyniku diagnostyki różnicowej nawracających infekcji układu oddechowego, od 2. roku życia chorował na nawracające zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, prowadzące do rozwoju przewlekłego zapalenia oskrzeli. Badanie mikrobiologiczne płwociny wykazało obecność pałeczek *Haemophilus influenzae*, a zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej uwidoczniało nadmierne upowietrzenie płata dolnego płuca prawego z zacienieniem kąta przeponowo-żebrowego, zmiany niedodmowe w płacie dolnym prawego płuca i obecność pasmowatych zagęszczeń (ryc. 3). Aby ocenić stopień zaawansowania zmian w układzie oddechowym, wykonano badanie HRCT, które ujawniło marskość płata środkowego płuca prawego i rozstrzenie oskrzeli w płacie środkowym (ryc. 4) i podstawnych segmentach płata dolnego płuca prawego oraz zmiany w drobnych obwodowych oskrzelikach typu *panbronchiolitis* — objaw „kwitającego drzewa” (ryc. 5). Pomimo prowadzonej terapii substytucyjnej u chłopca występują zaostrzenia przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej w przebiegu infekcji układu oddechowego z towarzyszącą progresją zmian radiologicznych.

Kolejny przypadek w materiale Kliniki dotyczy dziewczynki, u której od urodzenia stwierdzono wysiłek oddechowy i tlenozależność związane z okołoprodowym zakażeniem *Chlamydia trachomatis*,



Rycina 4. Rozstrzenia oskrzeli w marskim płacie środkowym prawego płuca

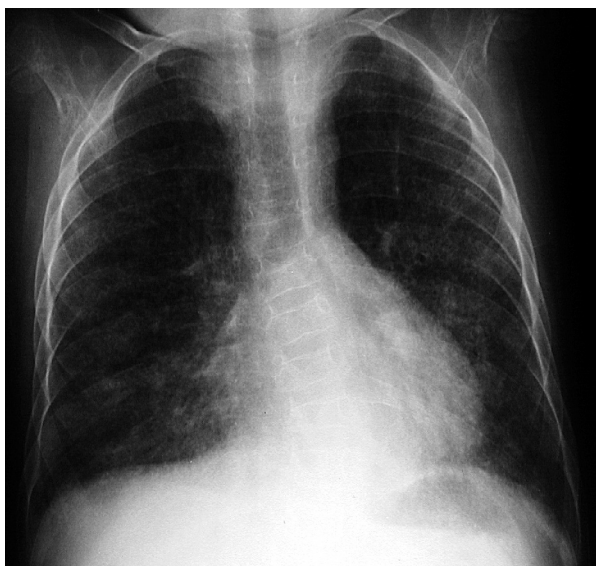
Figure 4. Bronchiectases in the fibrous right middle lobe



Rycina 5. Segmenty 7–10 płuca prawego z widocznym objawem „kwitającego drzewa” — *panbronchiolitis*

Figure 5. Segments 7–10 of the right lung with symptoms of *panbronchiolitis* — tree in buds

w którego następstwie rozwinęły się przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ryc. 6) i przewlekła niewydolność oddechowa wymagająca stałej tlenoterapii biernej. W obrazie klinicznym zwracały uwagę niedobór wzrostu i masy ciała, deformacja klatki piersiowej, palce pałeczkowate, przewlekłe zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej. W okresach zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej stwierdzano obecność patogennej wieloopornej flory bakteryjnej — *Citrobacter*, *Proteus* oraz *Sphingomonas*.



Rycina 6. Rozległe, obustronne zagęszczenia śródmiąższowe, z naciekiem miąższowym w polu dolnym płuca lewego

Figure 6. Extensive, bilateral interstitial infiltrations, with alveolar infiltration in the lower lobe of the left lung

Obserwowane od okresu niemowlęcego roziane zmiany śródmiąższowe z towarzyszącymi zaburzeniami wentylacji obwodowej wykazywały stałą progresję. W wieku 2 lat w po raz pierwszy wykonanym HRCT uwidoczniło obraz typu „mlecznego szkła” w obu płucach, z licznymi pęcherzami rozedmowymi w płatach górnych i płacie środkowym oraz wzmożony rysunek naczyniowy płuc. W zakresie badań układu odpornościowego stwier-

dzano hipogammaglobulinemię, a w 3. roku życia, w wyniku poszerzonej diagnostyki immunologicznej przeprowadzonej w Klinice Immunologii Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, ustalono rozpoznanie pospolitego zmiennego niedoboru odporności z przewagą defektu komórkowego. W tym samym czasie w obrazie klinicznym narastającej niewydolności oddechowo-kръżeniowej wykonane po raz kolejny badanie HRCT wykazało w całych płucach obraz bardzo nasilonej „mlecznej szyby” z pojedynczymi pęcherzami rozedmowymi i obszarami mniejszej gęstości tkanki płucnej, odpowiadające mozaikowej perfuzji oraz pułapkom powietrznym (ryc. 7A, B). Całość obrazu radiologicznego wskazywała na aktywne śródmiąższowe zapalenie z wypełnieniem płynem pęcherzyków i pogrubieniem na tle obrzęku lub nacieczenia przegród pęcherzykowych i odpowiadała pneumocystozie płucnej o bardzo ciężkim przebiegu, która pomimo intensywnej, celowanej farmakoterapii doprowadziła do zgonu pacjenta.

Najczęstszym z niedoborów odporności humoralnej jest selektywny niedobór IgA (sIGAD, *selective IgA deficiency*), przebiegający często bez objawów. U pacjentów, u których występują symptomy zakażeń układu oddechowego — zapalenia oskrzeli i płuc, zatok przynosowych i uszu, może współistnieć także inny niedobór odporności humoralnej, na przykład niedobór podklasy IgG2 lub defekt wytwarzania swoistych przeciwciał. Z uwagi na to, że wytwarzanie IgG w sIGAD jest niezaburzone, powikłanie w postaci rozstrzeni oskrzeli jest spotykane rzadko [7, 23]. Nieliczne doniesienia



Rycina 7A, B. Nasilony obraz „mlecznej szyby” z pogrubieniem przegród międzyzrakowych, obszary mozaikowej perfuzji i pułapek powietrznych

Figure 7A, B. Intensive „white glass” presentation with thickening of the interlobular septa, areas of mosaic perfusion and air trapping

dotyczą poważnych powikłań choroby oskrzelowo-płucnej, sarkoidozy i hemosyderozy płucnej. Bezobjawowy bywa również niedobór jednej lub więcej podklas IgG, dotyczący nawet do 20% populacji. Niedobory podklas IgG najczęściej są diagnozowane u osób z nawracającymi zakażeniami górnych dróg oddechowych, astmą oskrzelową i szczególnie u pacjentów z deficytem IgG4 powikłanym przewlekłym zapaleniem oskrzeli i rozstrzeniami oskrzeli [24]. Poważne infekcje, zapalenia płuc o ciężkim przebiegu występują rzadziej. Zaburzenia w zakresie podklas IgG łączące się ze wzrostem stężenia IgG4 są związane z rozwojem hemosyderozy płucnej i zapalenia naczyń typu Schoenleina-Henocha.

Zaburzenia odporności komórkowej i złożone niedobory odporności

Złożone niedobory odporności cechuje wczesny początek infekcji o ciężkim przebiegu w postaci przewlekłego postępującego śródmiąższowego zapalenia płuc, często z udziałem drobnoustrojów oportunistycznych — *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *Candida* oraz wirusów — cytomegalowirusa (CMV, *cytomegalovirus*), wirusa syncytium nabłonka oddechowego (RSV, *respiratory syncytial virus*), adenowirusów, a powikłanie po szczepieniu *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) może prowadzić do uogólnionej postaci choroby o niepomyślnym przebiegu.

Wspólną cechą zróżnicowanej pod względem molekularnym i genetycznym grupy pierwotnych niedoborów odporności, jaką stanowi ciężki złożony niedobór odporności (SCID, *severe combined immunodeficiency*), jest znaczny niedobór funkcji limfocytów T i B, a często także komórek NK (*natural killer*). Początek infekcji o bardzo ciężkim przebiegu, z udziałem drobnoustrojów oportunistycznych, następuje już w okresie noworodkowym lub wczesnoniemowlęcym. Objawy ze strony układu oddechowego obejmują nawracające zapalenia płuc wywołane przez bakterie, wirusy (paragrypy, adenowirusy, RSV, CMV) i *Pneumocystis jiroveci*. Pneumocystoza płucna charakteryzuje się zwykle naciekami śródmiąższowymi z progresją prowadzącą do masywnego wysięku pęcherzykowego [25], jednak wirusowe zapalenie płuc może cechować znaczne podobieństwo przebiegu klinicznego i obrazu radiologicznego [6, 26, 27]. Pacjenci ze SCID spowodowanym defektem enzymatycznym szlaku przemiany puryn [niedobór dezaminazy adenozyliny (ADA, *adenosine deaminase*)], którego produkty uboczne mają działanie toksyczne i stymulujące apoptozę limfocytów, cechują się bardzo znaczną limfopenią. Objawy płucne i skłonność do zakażeń inwazyjnych mają podobny przebieg jak

w innych postaciach SCID. Cechą charakterystyczną niedoboru ADA są zmiany kostne o charakterze dysplazji kostnej w obrębie kręgosłupa, kości miednicy i chrzęstno-kostnych połączeń żeber.

Ciężki złożony niedobór odporności rozpoznano u 6-miesięcznej dziewczynki, która była hospitalizowana w Klinice autorów z powodu zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Infekcje układu oddechowego miały początek w okresie noworodkowym, występowały napadowy kaszel i krztuszenie utrudniające karmienie. W trakcie hospitalizacji dziewczynka była w ciężkim stanie ogólnym. Stwierdzono stany gorączkowe i znaczny wysięk oddechowy. Zdjęcie radiologiczne płuc wykazywało zagęszczenia bronchopneumoniczne w polach dolnych obu płuc i częściach przywnękowych, a w wydzielinie z dróg oddechowych wyhodowano *Stenotrophomonas maltophilia*. Diagnostyka immunologiczna ujawniła bardzo niskie stężenia klas głównych immunoglobulin w surowicy oraz całkowity brak antygenów charakterystycznych dla limfocytów T, sugerujące SCID. W celu szczegółowej diagnostyki i ustalenia ostatecznego rozpoznania dziewczynkę przekazano do ośrodka referencyjnego, gdzie została zakwalifikowana do przeszczepu szpiku kostnego. Po przeprowadzeniu tego zabiegu, w końcu 1. roku życia w wyniku powikłań nastąpił zgon pacjentki.

Nieprawidłowy rozwój narządów pochodzących z 3. i 4. kieszonki skrzelowej w okresie wczesnej embriogenezy prowadzi do unikalnej konstelacji objawów klinicznych w zespole DiGeorge'a: defektu limfocytów T o różnym stopniu nasilenia związanego z hipoplazją/aplazją grasicy, niewydolności przytarczyc i tężyczki hipokalcemicznej, zaburzeń rozwojowych w układzie sercowo-naczyniowym i dysmorfii twarzy. U około 80% pacjentów niedobór odporności ma łagodny przebieg z tendencją do immunokorekcji w 1. roku życia. W pozostałej grupie osób (forma kompletna zespołu DiGeorge'a) z defektem odpowiedzi komórkowej obserwuje się skłonność do zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi. Wirusowe zapalenia płuc wywołane przez RSV, CMV, wirusa ospy wietrznej — półpaśca (VZV, *varicella-zoster virus*) i wirusa paragrypy III oraz pneumocystoza płucna są najczęstszymi powikłaniami ze strony układu oddechowego [25]. Przebieg choroby oskrzelowo-płucnej komplikują dodatkowo objawy wrodzonej wady układu sercowo-naczyniowego (prawostronny łuk aorty, tetralogia Fallota, wspólny pień tętniczy, otwór w przegrodzie międzykomorowej).

Powikłania płucne o ciężkim przebiegu stwierdzono u leczonej w Klinice dziewczynki, u której w 6. miesiącu życia ustalono rozpoznanie zespołu

DiGeorge'a, rzadkiej postaci genetycznej spowodowanej delecją w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 10. (badanie genetyczne wykonano w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie).

Od urodzenia obserwowano u dziewczynki zaburzenia oddychania wymagające biernej tlenoterapii. Diagnostyka układu sercowo-naczyniowego ujawniła wrodzoną wadę serca — otwór w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu obrazu drugiego (ASD II, *atrial septal defect*) i przetrwały przewód tętniczy. Od 90. doby życia stwierdzano głębokie bezdechy wymagające resuscytacji i nawracające napady tężyczki oraz biochemiczne wykładniki niedoczynności przytarczyc. Zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej wykazywały zmiany zapalno-niedodmowe w płucach, które ze zmiennym nasileniem i lokalizacją utrzymywały się w ciągu pierwszych 5 miesięcy życia dziecka; dodatkowo widoczne były objawy relaksacji przepony. W badaniach mikrobiologicznych materiału z dróg oddechowych stwierdzano obecność gronkowca złocistego oraz pałeczek *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*. Wystąpiło pogorszenie stanu ogólnego z nasilaniem się objawów niewydolności oddechowej i towarzyszącym znacznym pogorszeniem obrazu radiologicznego płuc w postaci rozsianych zagęszczeń śródmiąższowych, zmniejszenia powietrzności pól płucnych okresowo z nadmiernym upowietrzeniem obwodu. W ciągu kolejnych miesięcy objawy zakażenia patogenną florą bakteryjną dotyczyły nie tylko układu oddechowego, ale także przewodu pokarmowego i układu moczowego. W 13. miesiącu życia dziecka w przebiegu gwałtownie narastających objawów niewydolności oddechowo-krażeniowej nastąpił zgon.

Zespół Wiskotta-Aldricha

Nawracające zakażenia należą, oprócz wyprysku i trombocytopenii z obecnością nieprawidłowych małych płytek krwi, do triady objawów wiążących w zespole Wiskotta-Aldricha (WAS, *Wiskott-Aldrich syndrome*). Infekcje mają zwykle początek w okresie niemowlęcym i są wywołane przede wszystkim przez bakterie ropotwórcze. U pacjentów z WAS, mimo obecności prawidłowych stężeń immunoglobulin w surowicy, obserwuje się głębokie upośledzenie odpowiedzi przeciwko antygenom białkowym, z czego wynika predyspozycja do zakażeń bakteriami otoczkowymi — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* — objawiających się klinicznie jako posocznice oraz zapalenia uszu, oskrzeli, płuc i opon mózgowo-rdzeniowych. Defekt funkcji limfocytów T i wynikające z niego objawy częściowego złożonego niedoboru odpor-

ności jest przyczyną częstych infekcji płucnych wywołanych przez *Pneumocystis jiroveci* i wirusy z grupy *Herpes*.

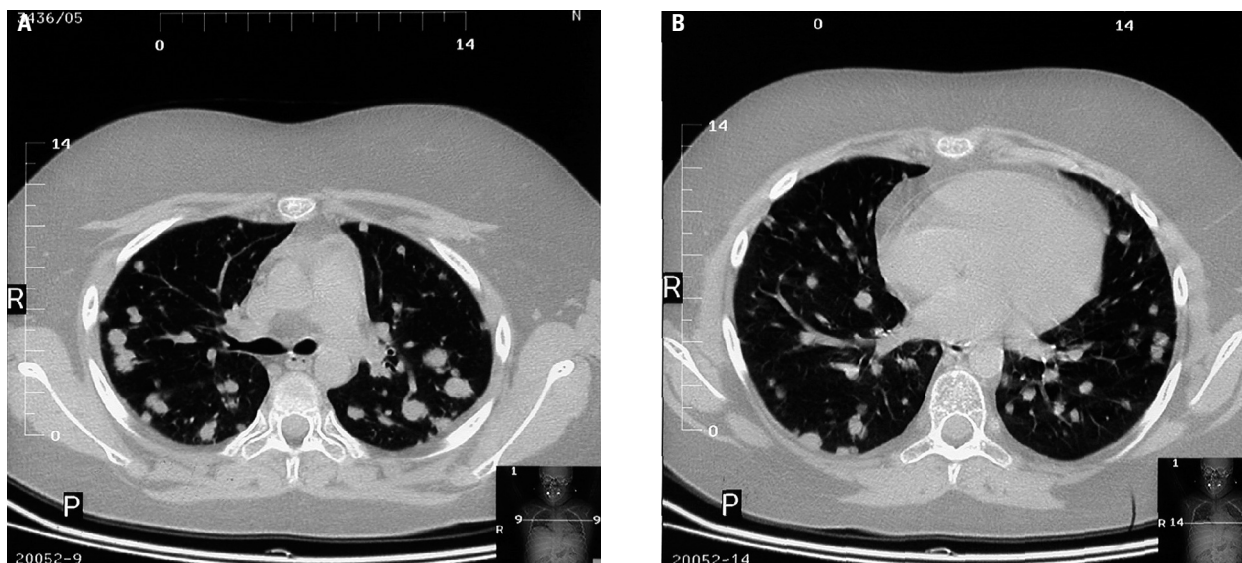
Defekty komórek żernych

Zaburzenia liczby i/lub funkcji układu fagocytarnego wiążą się z upośledzeniem odpowiedzi na zakażenia bakteriami ropotwórczymi, grzybami i innymi drobnoustrojami wewnątrzkomórkowymi. Charakterystyczny jest niezwykle ciężki przebieg infekcji z udziałem pospolitych patogenów; najczęstszymi czynnikami zakaźnymi są bakterie — *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, a także grzyby — *Candida* i *Aspergillus*, rzadziej — *Nocardia sp.* Tworzenie ropni skóry i głębokich ropni narządowych w obrębie płuc, wątroby, mózgu, tkanki podskórnej, upośledzone gojenie ran i tworzenie ziarniniaków w narządach wewnętrznych stanowią elementy obrazu klinicznego tej grupy zespołów upośledzonej odporności.

Zespół Griscelli

Objawy kliniczne i przebieg choroby, choć zróżnicowane w zakresie wyróżnianych obecnie 3 typów zespołu (GS1, GS2, GS3), obejmują przede wszystkim objawy skórne, neurologiczne i immunologiczne. Hipopigmentacja skóry i srebrno-szary kolor włosów (częściowy albinizm) są widoczne u wszystkich pacjentów z zespołem Griscelli. Defekt immunologiczny objawia się skłonnością do nawracających infekcji, szczególnie dróg oddechowych i układu moczowego. Zaburzenie aktywności cytotoksycznych limfocytów T leży u podłoża fazy akceleracji hematologicznej choroby przebiegającej jako zespół hemofagocytozy z hiperproliferacją limfocytów i makrofagów prowadzącą do infiltracji narządów wewnętrznych — węzłów chłonnych, śledziony, wątroby i mózgu [28].

W Klinice autorów leczono 11-letnią dziewczynkę z przewlekłym rozsianym zapaleniem mózgu i padaczką, zapaleniem płuc o ciężkim przebiegu i pancytopenią. Śródmiąższowe nacieki w płucach ujawnione wcześniej w zdjęciu radiologicznym i tomografii komputerowej klatki piersiowej, w powiązaniu z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej i obrazem przewlekłego zapalenia błony śluzowej oskrzeli w bronchoskopii były powodem podejrzenia zakażenia gruźliczego. Pomimo braku potwierdzenia mikrobiologicznego przeprowadzono leczenie przeciwprątkowe, które nie przyniosło poprawy klinicznej ani radiologicznej. Kolejne badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazywało nadal obecność rozsianych zmian miąższowo-zrębowych w obu płucach, a w tomo-



Rycina 8A, B. W obu płucach liczne, rozsiane, dobrze ograniczone guzki o średnicy do 12 mm, zlokalizowane głównie podopłucnowo i obwodowo

Figure 8A, B. Disseminated, well confined nodules of diameter up to 12 mm, localized mainly subpleurally and peripherally in both lungs

grafii komputerowej ujawniono liczne rozsiane, dobrze ograniczone guzki o średnicy od kilku do 12 mm, występujące w przewodzie podopłucnowo i obwodowo (ryc. 8A, B). Wobec niejednoznacznego obrazu radiologicznego, w celu oceny histopatologicznej i mikrobiologicznej stwierdzanych zmian, przeprowadzono klinową resekcję miąższu płucnego. Badanie histologiczne fragmentu miąższu płuca ujawniło skupienia obfitych nacieków limfoidalnych powodujących zatarcie struktury płuca, zajmujących ściany oskrzeli i naczyń o różnej średnicy wraz z obszarami martwicy i wylewów krwi oraz wypełnienie światła pęcherzyków otaczającego miąższu płuca przez liczne makrofagi. Powyższy obraz, zgodnie z wynikiem badania histopatologicznego wykonanego w Zakładzie Patologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, odpowiadał *lymphomatoid granulomatosis*. Uwzględniając całość obrazu klinicznego: cechy fenotypowe (częściowy albinizm i charakterystyczny srebrno-szary kolor włosów), zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym i układzie oddechowym, nieprawidłowości w badaniach immunologicznych (podwyższenie odsetka subpopulacji limfocytów T CD8+, a zwłaszcza limfocytów aktywowanych CD3+DR+ w obrazie immunofenotypowym limfocytów oraz defekt chemotaksji i zdolności bakteriobójczej w badaniu czynnościowym granulocytów) oraz cechy fazy akceleracji hematologicznej (pancytopenia, aplazja szpiku kostnego), wysunięto podejrzenie zespołu Griscelli typu 2. Rozpoznanie choroby potwierdzono w badaniu mikroskopo-

wym włosa, ujawniającym charakterystyczny nieregularny rozkład dużych skupisk melaniny, oraz badaniem genetycznym wykonanym w Szpitalu Necker w Paryżu, w którym zidentyfikowano pojedynczą heterozygotyczną mutację genu Rab27a.

Podobne objawy kliniczne, obejmujące defekt immunologiczny związany z upośledzonym zabijaniem wewnątrzkomórkowym pochłoniętych drobnoustrojów i defektem chemotaksji, a ponadto zaburzeniami w postaci neutropenii i braku aktywności komórek NK, obserwuje się u chorych z zespołem Chédiaka-Higashiego. Nawracające zakażenia górnych dróg oddechowych, uszu, oskrzeli i płuc z tworzeniem ropni są najczęściej wywołane przez gronkowca złocistego, *Pseudomonas* i *Aspergillus*. Faza akceleracji choroby, objawiająca się uogólnioną limfadenopatią i naciekami limfohistocytarnymi, może być wywołana zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Drobnoustroje wytwarzające katalazę i przyczyniające się do rozkładu produktów metabolizmu tlenowego — bakterie: *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, grzyby — *Aspergillus* są najczęstszymi czynnikami infekcyjnymi w przewlekłej chorobie ziarniniakowej (CGD, *chronic granulomatous disease*). Wewnątrzkomórkowe przetrwanie tych mikroorganizmów aktywuje sprawną funkcjonalnie odpowiedź typu komórkowego, prowadząc w rezultacie do tworzenia charakterystycznych dla tej choroby ziarniników, lokalizujących się najczęściej w przewodzie pokarmowym, układzie moczowym i — rzadziej — w układzie oddechowym. Infekcje płucne są naj-

częstszym objawem klinicznym CGD i u znacznej większości pacjentów mają etiologię grzybiczą; aspergilloza jest też najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie chorych [29]. Zakażenia wirusem RS (*respiratory syncytial virus*), choć nieczęste u pacjentów z CGD, mogą się objawiać jako zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, o charakterze litego nacieku pneumonicznego w obrazie radiologicznym [30]. Spośród innych powikłań w obrębie układu oddechowego wymienia się odczyn opłucnowy, inwazyjne zakażenia ścian klatki piersiowej prowadzące do zapalenia szpiku kostnego, limfadenopatię dotyczącą węzłów chłonnych wnęk płucnych i śródpiersia.

Infekcje oskrzelowo-płucne, mające nawrotowy charakter i ciężki przebieg kliniczny, są charakterystyczne dla zespołu hiper-IgE (HIES, *hyper-IgE syndrome*). U około 90% chorych zapalenie płuc rozwija się przynajmniej raz w życiu, a u znacznej większości występują ponad 3 epizody. Najczęstszymi patogenami są *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Przewlekłe powikłania zapaleń płuc bardzo często występują pod postacią pęcherzy rozedmowych, przetok oskrzelowo-opłucnowych i rozstrzeni oskrzeli, które z kolei ulegają nadkażeniu takimi drobnoustrojami, jak *Pseudomonas aeruginosa* i *Aspergillus fumigatus*, prowadząc do dalszej destrukcji tkanki płucnej. Rzadziej zapalenia płuc wywołane są zakażeniem *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium avium-intracellulare* i *Nocardia sp.* Zapalenia górnych dróg oddechowych, wyrostka sutkowatego i zapalenia oskrzeli występują wielokrotnie u znacznej większości pacjentów z HIES [31].

Poniższy opis przypadku dziewczynki z HIES dotyczy jednej z 2 pacjentek z tym niedoborem odporności leczonych w Klinice Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej w Poznaniu. U dziewczynki występowały bardzo ciężkie objawy kliniczne choroby. Od okresu niemowlęcego chorowała na nawracające zakażenia układu oddechowego — zapalenia gardła, 4-krotnie przebyła ropne zapalenie ucha środkowego, zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Od 4. roku życia występowały u niej nawracające epizody obturacji dolnych dróg oddechowych w przebiegu zakażeń układu oddechowego z towarzyszącą gorączką, prowadzące do upośledzenia tolerancji wysiłku. W 4. roku życia pacjentka chorowała na krztusiec. W 5. roku życia, w trakcie kolejnego epizodu zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, wymagającego po raz pierwszy hospitalizacji w Klinice Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, przeprowadzono diagnostykę różnicową. Obraz radiologicz-

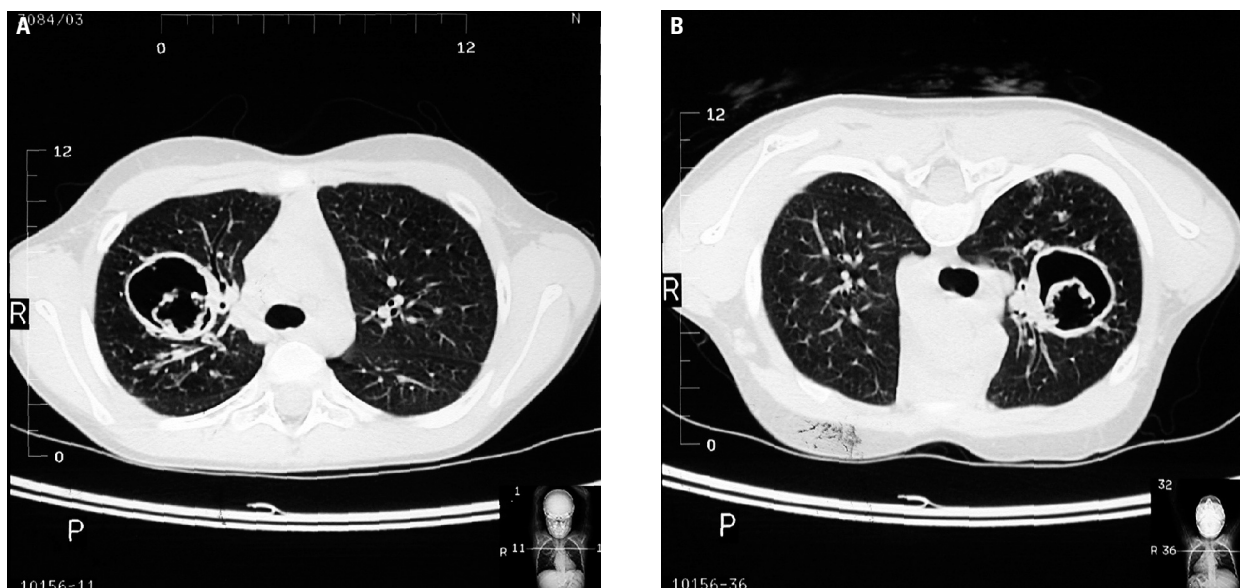
ny klatki piersiowej wskazywał na rozsiane zagęszczenia zrębowe w obu płucach i naciek zapalny w płacie dolnym lewego płuca z zacięciem kąta przeponowo-żebrowego. Badanie mikrobiologiczne materiału z dolnych dróg oddechowych ujawniło obecność patogennej flory bakteryjnej: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*. W badaniu spirometrycznym stwierdzono istotne zaburzenia wentylacji o charakterze restrykcyjnym i zmniejszony przepływ przez obwodowe i centralne drogi oddechowe. Oznaczone wówczas całkowite stężenie IgE w surowicy wynosiło 51 820,0 jμ./ml, a badanie czynnościowe granulocytów, przeprowadzone w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ujawniło wielokierunkowe zaburzenia: obniżenie zdolności bakteriobójczej, fagocytozy, migracji swobodnej i chemotaksji oraz brak takich enzymów, jak: mieloperoksydaza, β-glukuronidaza i lizozym.

Mimo prowadzonego programowego przetwarzania preparatów gammaglobulin i profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, zgodnie z zaleceniem Kliniki Immunologii Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, wielokrotnie następowały ciężkie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej, przebiegające z niewydolnością oddechową. Przeprowadzone w celu adekwatnej oceny destrukcji miąższu płucnego badanie HRCT klatki piersiowej ujawniło rozsiane w obu płucach zmiany drobnoguzkowe i obraz „kwitającego drzewa” odpowiadające zmianom o charakterze *bronchiolitis*. W ostatnich latach doszło do rozwoju kolejnego powikłania płucnego w postaci przewlekłego zakażenia *Aspergillus fumigatus* i rozwoju *aspergilloma* (ryc. 9A, B), wymagającego zabiegu torakochirurgicznego ze względu na niepowodzenie leczenia zachowawczego.

Zaburzenie adhezji neutrofilów do śródbłonna naczyń i migracji tych komórek do miejsca toczącego się procesu zapalnego stanowi podstawę patogenetyczną zespołów niedoborów cząstek adhezyjnych, cechujących się zmiennym brakiem tworzenia ropy w ognisku zapalnym i skłonnością do zmian martwiczych tkanek. W układzie oddechowym zakażenia dotyczą zatok przynosowych, oskrzeli i płuc.

Zaburzenia układu dopełniacza

Niedobory składowych początkowych klasycznej drogi aktywacji, zwłaszcza C1q i C4, wiążą się z bardzo wysokim ryzykiem (> 90%) rozwoju schorzeń autoimmunizacyjnych, szczególnie tocznia układowego [24]. W defektach terminalnych składowych kompleksu C5–C9 występują zakażenia bakteriami rodzaju *Neisseria* o poważnym przebie-



Rycina 9A, B. W segmencie 2. płuca prawego widoczna jama z kulą grzybnia, przemieszczająca się zależnie od zmiany pozycji dziecka — *aspergilloma*

Figure 9A, B. A cavity in the segment 2 of the right lung with *aspergilloma*, changing location depending on the patient's position

gu. Najcięższe powikłania infekcyjne w układzie oddechowym zdarzają się w niedoborze składowej C3 dopełniacza i najczęściej objawiają jako nawracające zapalenia płuc.

W Klinice autorów leczono dziewczynkę, u której w 2. roku życia z powodu pierwszej w życiu poważnej infekcji wymagającej hospitalizacji wykonano zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. Wykazało ono zlewające się zagęszczenia miąższowe w obrębie obu płuc. Stopniowa progresja tego stanu doprowadziła do rozwoju rozsiągniętych zagęszczeń drobnoguzkowych, dających w badaniu HRCT klatki piersiowej obraz „siatki” świadczący o pogrubieniu przegród międzyzrądkowych i *peribronchium*, z pogrubieniem zrębu. W badaniu bronchoskopowym wykazano objawy przewlekłego zapalenia błony śluzowej oskrzeli, a w posiewach treści z dolnych dróg oddechowych obecna była nieprawidłowa flora bakteryjna — *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria sp.* oraz *Staphylococcus aureus*. Diagnostyka immunologiczna była podstawą rozpoznania niedoboru odporności wynikającej z niedoboru składowej C4 dopełniacza i podklasy IgG3. Biorąc pod uwagę prezentowany obraz radiologiczny płuc i związane z defektem składowej C4 wysokie ryzyko schorzeń z autoagresji, wykonano poszerzone oznaczenie autoprzeciwciał, które wypadło ujemnie. Dziewczynka pozostaje pod obserwacją w kierunku rozwoju choroby układowej tkanki łącznej.

Wnioski

Powikłania płucne to częsty objaw narządowy niedoborów odporności, a obserwowany zróżnicowany obraz zmian płucnych w znacznym stopniu zależy od rodzaju immunodeficytu. Najistotniejszą rolę w patogenezie choroby oskrzelowo-płucnej odgrywa zwiększona podatność na zakażenia, choć spotyka się także uszkodzenie miąższu płucnego o podłożu nieinfekcyjnym, związane z procesem limfoproliferacyjnym, autoimmunizacją, chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi oraz leczeniem immunosupresyjnym, chemioterapią i radioterapią. Badania obrazowe są pomocne w ocenie klinicznej pacjentów z niedoborami odporności, ponieważ służą identyfikacji tych chorych, u których zmiany płucne ulegają progresji, monitorowaniu przebiegu schorzenia i podejmowaniu decyzji terapeutycznych [32].

Piśmiennictwo

1. Jeanes A.C., Owens C.M. Chest imaging in the immunocompromised child. *Paediatr. Respir. Rev.* 2002; 3: 59–69.
2. Hollingsworth C.L. Thoracic disorders in the immunocompromised child. *Radiol. Clin. North Am.* 2005; 43: 435–447.
3. Pennington D.J., Lonergan G.J., Benya E.C. Pulmonary disease in the immunocompromised child. *J. Thorac. Imag.* 1999; 14: 37–50.
4. Conces D.J. Noninfectious lung disease in immunocompromised patients. *J. Thorac. Imag.* 1999; 14: 9–24.
5. Edwards E.A., Metcalfe R., Milne D.G. i wsp. Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationship. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 36: 87–93.

6. Emoto T., Matsumoto T., Tanaka N. i wsp. HRCT findings of pulmonary complications in non-AIDS immunocompromised patients: are they useful in differential diagnosis? *Radiation Med.* 2003; 21: 7–15.
7. Rusconi F., Panisi C., Dellepiane R.M. i wsp. Pulmonary and sinus disease in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 1101–1105.
8. Gattoni F., Tagliaferri B., Boioli F. i wsp. Computerised tomography of the lungs in patients with congenital immunodeficiency. Comparison with clinicoradiologic assessment. *Radiol. Med.* 1999; 98: 26–35.
9. Newson T., Chippindale A.J., Cant A.J. Computed tomography scan assessment of lung disease in primary immunodeficiency. *Eur. J. Pediatr.* 1999; 158: 29–31.
10. Crawford S.W. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration* 1999; 66: 385–395.
11. Quezada A., Norambuena X., Bravo A. i wsp. Recurrent pneumonia as warning manifestation for suspecting primary immunodeficiencies in children. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2001; 11: 295–299.
12. Kainulainen L., Nikoskelainen J., Vuorinen T. i wsp. Viruses and bacteria in bronchial samples from patients with primary hypogammaglobulinemia. *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* 1999; 159: 1199–1204.
13. Kainulainen L., Varpula M., Liippo K. i wsp. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1031–1036.
14. Eastham K.M., Fall A.J., Mitchell L. i wsp. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324–327.
15. Manson D., Reid B., Dalal I. i wsp. Clinical utility of high-resolution pulmonary computed tomography in children with antibody deficiency disorders. *Pediatr. Radiol.* 1997; 27: 794–798.
16. Thickett K.M., Kumararatne D.S., Banerjee A.K. i wsp. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *Q. J. Med.* 2002; 95: 655–662.
17. Pourpak Z., Aghamohammadi A., Sedighpour L. i wsp. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2006; 39: 114–120.
18. Martinez Garcia M.A., de Rojas M.D., Nauffal Manzur M.D. i wsp. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir. Med.* 2001; 95: 191–195.
19. Gracia de J., Vendrell M., Alvarez A. i wsp. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 4: 745–753.
20. Santamaria F., Montella S., Camera L. i wsp. Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 480–486.
21. Roberts H.R., Wells A.U., Milne D.G. i wsp. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 2000; 55: 198–204.
22. Leiba A., Apter S., Leiba M. i wsp. Acute respiratory failure in patients with sarcoidosis and immunodeficiency — an unusual presentation and a complicated course. *Lung* 2004; 182: 73–77.
23. Ozkan H., Atilhan F., Genel F. i wsp. 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: 69–74.
24. Oxelius V.A. Immunoglobulin G subclasses and human disease. *Am. J. Med.* 1984; 76: 7–18.
25. Datta D., Ali S.A., Henken E.M. i wsp. *Pneumocystis carinii pneumonia*: the time course of clinical and radiographic improvement. *Chest* 2003; 124: 1820–1823.
26. Mayaud Ch., Cadranet J. A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 2000; 55: 511–517.
27. Spencer D., Fall A. Investigation of the child with interstitial lung disease. *Indian. J. Pediatr.* 2000; 67: 141–146.
28. Szczawińska-Popłonyk A., Kycler Z., Bręborowicz A. i wsp. Zmiany guzkowe w płucach w przebiegu zespołu Griscelli. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006; 74: 354–355.
29. Carnide E.G., Jacob A., Castro A.M. i wsp. Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 5–9.
30. Usel G., Premkumar A., Malech H.L. i wsp. Respiratory syncytial virus infection in patients with phagocyte defects. *Pediatrics* 2000; 106: 835–837.
31. Grimbacher B., Holland S.M., Puck J.M. Hyper-IgE syndromes. *Immunol. Rev.* 2005; 203: 244–250.
32. Wesolowski S., Oniszh K., Kuś J. Clinical significance of pattern types in high resolution tomography image of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2000; 69: 434–440.