

Received: 21.03.2018  
Accepted: 25.05.2018  
Published: 06.07.2018

## Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze towarzyszące pierwotnym niedoborom odporności manifestacją zaburzeń procesów immunologicznych

### Bacterial, viral and fungal infections in primary immunodeficiency patients

Piotr Naporowski<sup>1</sup>, Danuta Witkowska<sup>1</sup>, Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska<sup>2</sup>, Andrzej Gamian<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Mikrobiologii Lekarskiej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

<sup>2</sup>III Katedra i Klinika Pediatrii, Immunologii i Reumatologii Wieków Rozwojowych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Oddział Immunologii Klinicznej i Pediatrii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### Streszczenie

Pierwotne niedobory odporności (PNO), to grupa chorób z dysfunkcją układu odpornościowego, często o poznanej już podłożu genetycznym. Ze względu na upośledzoną odporność komórkową, defekt odporności humoralnej i inne towarzyszące im wady wrodzone, dochodzi do częstych, uporczywych i nawracających infekcji w obrębie całego organizmu. Jednymi z najczęściej występujących infekcji są zakażenia wywołane przez *Salmonella* Enteritidis, *Shigella flexneri*, *Mycobacterium avium* complex, *Toxoplasma gondii*, CMV, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* czy *Pneumocystis jirovecii*. Zakażenia te mają ciężki przebieg, często nie poddają się leczeniu w konwencjonalny sposób, a chory pomimo intensywnej i długotrwałej terapii nie powraca do całkowitego zdrowia. Niemniej częstymi infekcjami występującymi u pacjentów cierpiących na PNO, są zakażenia wywołane przez wirusy. Zakażenia herpeswirusami czy WZW typu C u ludzi z niedoborami, przebiegają z podobną częstością jak u ludzi zdrowych, jednak ich przebieg jest gwałtowniejszy i z większymi uszkodzeniami w organizmie. Infekcje enterowirusowe pojawiające się mimo suplementacji przeciwciał, rozprzestrzeniają się spontanicznie w obrębie całego organizmu, atakując również ośrodkowy układ nerwowy. Równie uporczywymi u tych pacjentów z niedoborami są zakażenia skóry, paznokci i błon śluzowych wywołane przez grzyby, głównie z rodzaju *Candida*. Infekcje tymi patogenami często towarzyszą zaburzeniom hormonalnym oraz terapii immunosupresyjnej. Najbardziej niebezpiecznymi infekcjami dla chorych, są infekcje mieszane oraz zakażenie całego organizmu (sepsa). Do zakażeń dochodzi najczęściej w pierwszych latach życia dziecka, kiedy organizm nie wykształcił jeszcze w pełni funkcjonującej odporności. Rozpoznanie PNO u niemowląt może być utrudnione ze względu na obecność w surowicy przeciwciał pochodzących od matki i podobieństwo objawów chorób zakaźnych i zwykłych infekcji.

#### Słowa kluczowe:

pierwotne niedobory immunologiczne • zakażenia • bakterie • wirusy • grzyby • przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych

## Summary

Primary immunodeficiency diseases (PIDs) are genetic based disorders which lead to the dysfunction of the immune system. There are persistent and recurrent infections within PID patient due to cellular and humoral immunity impairment. The most common infections are caused by *Salmonella* Enteritidis, *Shigella flexneri*, *Mycobacterium avium* complex, *Toxoplasma gondii*, CMV, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* or *Pneumocystis jiroveci*. These infections have a severe course of disease with limited treatment in a conventional way. Full patient recovery after intensive and long-term therapy is often impossible. Viral infections in PID patients are equally frequent. The incidences of *Herpesviridae* and HCV infections are the same for PID patients and healthy people. However, the infections may have worse course of disease and leave more destruction in the body. Enteroviral infections occur despite the antibodies supplementation; they spread spontaneously throughout the body, also affecting the central nervous system. Skin, nails and mucous membranes infections are equally persistent problems caused by fungi, mainly *Candida* genus. Infections with these pathogens are often accompanied by hormonal disorders and immunosuppressive therapy. Sepsis and mixed infections are definitely the most dangerous for patients with infections. Infections occur most often in the first years of the child's life, when the body has not developed yet a fully functioning immunity system. The diagnosis of PNO in infants may be difficult due to the presence of antibodies from mother and the similarity of the symptoms of infectious diseases and common infections.

**Keywords:** primary immunodeficiency • infections • bacteria • viruses • fungi • Hematopoietic Stem Cell Transplantation • HSCT

**GICID** 01.3001.0012.1734  
**DOI:** 10.5604/01.3001.0012.1734  
**Word count:** 9784  
**Tables:** 3  
**Figures:** –  
**References:** 110

**Adres autorki:** dr hab. Danuta Witkowska, Laboratorium Mikrobiologii Lekarskiej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda PAN we Wrocławiu, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: witkows@iitd.pan.wroc.pl

## WPROWADZENIE

W procesie ewolucji organizmy żywe wykształciły różnorodne mechanizmy obronne. Należy jednak pamiętać, że im bardziej złożone są sposoby obrony organizmu, tym skuteczniej patogeny udoskonalają strategie unikania odpowiedzi immunologicznej, dlatego proces wykrywania patogenów nadal może być utrudniony. Zadaniem sprawnego układu odpornościowego człowieka jest skuteczna ochrona organizmu przed zagrożeniami w środowisku zewnętrznym (m.in. bakterie, wirusy, grzyby, pierwotniaki) i swoiste rozpoznanie oraz odróżnienie tego co „obce” od tego co „własne”, a następnie eliminacja „obcych” antygenów [53, 106]. Określone mechanizmy działania układu odpornościowego warunkują tolerancję własnych zdrowych komórek i tkanek oraz odpowiadają za zniszczenie różnych czynników chorobotwórczych. W okresie dojrzewania układu immunologicznego rozwijają się mechanizmy tolerancji, które zabezpieczają organizm przed wystąpieniem potencjalnie szkodliwych dla niego reaktyw-

ści, skierowanych przeciwko własnym antygenom lub hamują ich działanie [37, 66, 91]. Pojawiające się w czasie odpowiedzi immunologicznej autoreaktywne komórki B czy T są skutecznie eliminowane w procesie apoptozy w grasicy, węzłach chłonnych, czy w krwi obwodowej lub mogą być poddane supresji przez regulatorowe komórki T. Główny układ zgodności tkankowej jest odpowiedzialny za wiązanie i prezentację antygenów limfocytom T, a różnorodne receptory na komórkach T i B są zdolne do rozpoznania wnikaających czynników infekcyjnych [25, 106].

Na układ odpornościowy człowieka składa się filogenetycznie starsza gałąź, jaką jest odporność wrodzona oraz odporność nabyta, które współpracują ze sobą w wyniku bezpośredniego kontaktu lub przez mediatory [96]. Układ ten ma duże możliwości generowania zmienności różnych receptorów antygenowych limfocytów T czy cząsteczek immunoglobulin. Wytwarzane przez organizm przeciwciała mogą unieczynniać drobnoustroje atakujące organizm lub neutralizować toksyczne produkty bakteryjne [66].

Odporność wrodzona, nazywana nieswoistą, to wiele rodzajów komórek szybko reagujących na pojawienie się mikroorganizmów chorobotwórczych, niezależnie czy organizm miał z nimi wcześniejszy kontakt, czy też nie. Działanie jej jest szybkie, nie wymaga wstępnej aktywacji i prowadzi do ostrej odpowiedzi zapalnej. To niekosztowna metabolicznie i selektywna, oparta na fagocytozie pierwsza linia obrony, której celem ataku nie są własne struktury organizmu. Nie pozostawia trwałej pamięci immunologicznej, ale bardzo często wystarcza do całkowitej eliminacji zakażenia i stymuluje odporność nabytą [22, 96, 107]. Do czynników odporności wrodzonej należy fizjologiczna flora skóry oraz czynniki komórkowe, takie jak komórki NK (NK – natural killer), które zabijają zakażone komórki organizmu, dendrytyczne, a także komórki fagocytyczne np. neutrofile i makrofagi, które rozpoznają, wchłaniają i zabijają atakujące organizm drobnoustroje; inne leukocyty np. eozynofile, bazofofile i komórki tuczne uwalniają czynniki powodujące zapalenie, które dla drobnoustrojów atakujących organizm są toksyczne. Receptory PRR (PRR – pattern recognition receptors), rozpoznające konserwatywne, istotne dla przetrwania struktury różnych grup mikroorganizmów oraz przekazujące sygnał o zakażeniu, są niezmiennie i dziedziczone w ciągu życia osobnika [103]. Receptory te rozpoznają cząsteczki PAMP (PAMP – pathogen-associated molecular patterns) obecne na wirusach, bakteriach, pasożytach i grzybach. Identyfikują również wewnętrzne sygnały „niebezpieczeństwa” przez rozpoznanie cząsteczek DAMP (DAMP – damage-associated molecular patterns). Cząsteczki PAMP, takie jak: lipopolisacharyd (LPS – lipopolysaccharide), białka ściany komórkowej bakterii, kwas lipotejchowy, to wzorce molekularne związane z patogenami, które są rozpoznawane przez komórki tej odpowiedzi. Ich zadaniem jest rozpoczęcie kaskady stanu zapalnego, związanej z wytwarzaniem różnorodnych cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) oraz czynników chemotaktycznych, które wspomagają zwalczanie zakażenia oraz aktywowanie odpowiedzi swoistej [42, 78, 87].

Odporność nabyta (adaptacyjna) działa w następstwie pobudzenia po rozpoznaniu czynnika zakażającego i rozwija się wolno, a jej maksymalna aktywność utrzymuje się około 3-5 dni. Jest wysoce swoista, charakteryzuje ją pamięć immunologiczna i reprezentują ją, podobnie jak w przypadku odporności wrodzonej, czynniki komórkowe i humoralne. Do tych ostatnich należą antytoksyny, opsoniny, przeciwciała bakterioobójcze i przeciwciała neutralizujące, natomiast czynniki komórkowe to cytotoksyczne limfocyty T, pomocnicze komórki T. Odporność nabyta działa na zasadzie układu pamięci i przy ekspozycji na nową cząsteczkę, rozpoznając ją jako „obcy” antygen wywołuje specyficzną reakcję obronną, która może być szybko uruchamiana jeśli organizm napotka ten sam antygen ponownie. Głównymi komórkami tego układu są limfocyty T i B. Limfocyty T atakują wewnątrzkomórkowe drobnoustroje chorobotwórcze oraz wytwarzają cytokiny wspomagające inne komórki układu odpornościowego w walce z patogenem. Limfocyty B wytwarzają przeciwciała, które zabijają specyficzne drobnoustroje oraz pomagają w funkcjonowaniu komórek fagocytarnych. Wszystkie wymienione rodzaje komórek

współdziałają ze sobą w celu zwalczania rozwoju zakażenia. Prezentacja antygenów limfocytom, a następnie ich selekcja klonalna wzmocniają odpowiedź i wytwarzanie swoistych przeciwciał. W razie zakażenia charakterystyczne objawy stanu zapalnego, takie jak zaczerwienienie, gorączka, ból i utrata prawidłowych czynności, są zapoczątkowywane przez odporność wrodzoną [96]. Organizm zdrowego człowieka, wyposażony w sprawnie działający układ odpornościowy, jest odpowiednio przygotowany, by radzić sobie z każdym zakażeniem wywołanym różnymi drobnoustrojami. Różne składniki tego układu odpornościowego, wchodząc ze sobą w interakcję, skutecznie chronią organizm gospodarza przed rozwojem zakażenia, a zaburzenia w którymkolwiek z elementów, mogą spowodować nierównowagę i nieefektywne jego funkcjonowanie [11]. W przypadkach istniejącego w organizmie niedoboru odporności, zaburzenia te zwiększają podatność na powtarzające się i uporczywe infekcje [48, 71]. O niedoborze odporności mówi się wtedy, gdy układ odpornościowy jest nieskuteczny w obronie organizmu przed patogenami. Konsekwencją tych zaburzeń jest upośledzona odpowiedź organizmu na różne czynniki, ujawniająca się niesprawną eliminacją obcych antygenów lub niedoborem tolerancji na antygeny własne.

Według Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID – European Society for Immunodeficiencies) i Fundacji Jeffreya Modella (Jeffrey Modell Foundation) wraz z Grupą Ekspertów [47] istnieje 10 charakterystycznych ostrzegawczych objawów u dzieci i 6 ostrzegawczych objawów u dorosłych, których występowanie powinno zwracać uwagę lekarza każdej specjalności (tab. 1) [68].

Niemniej jednak zawsze należy pamiętać, że każdy człowiek może kilkakrotnie w ciągu roku chorować na łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych. Rozpoznanie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) (PID – primary immunodeficiency diseases) zatem nie jest łatwe. PNO należy podejrzewać w każdym przypadku stwierdzenia jednego z ostrzegawczych objawów przedstawionych w tabeli 1. Obligatoryjnym postępowaniem jest zebranie dokładnego wywiadu rodzinnego i osobniczego pacjenta oraz uważne badanie fizykalne (charakterystyczne cechy dysmorficzne, neurologiczne – cechy ataksji, zmiany skórne, zapalenie spojówek oraz osłabienie i wypadanie włosów), pozwalające często już na tym etapie sugerować występowanie PNO u badanego pacjenta. Niedozownym etapem diagnostyki PNO są stopniowe coraz bardziej szczegółowe badania laboratoryjne (immunologiczne, genetyczne), obrazowe. Trafnie postawiona diagnoza i zastosowanie odpowiedniego leczenia, zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań w tym zakażeń i zwiększa szansę na normalne życie [18, 71, 76].

Każda choroba występująca rzadziej niż jeden przypadek zachorowania na 2000 mieszkańców jest w Unii Europejskiej określana jako choroba rzadka i PNO mieszczą się w tej definicji. W związku z rzadkim występowaniem tych schorzeń często rozpoznanie ich bywa opóźnione, a część z nich jest rozpoznawana dopiero w wieku dorosłym. Pierwotne niedobory odporności występują średnio 1 przypadek na 10000

**Tabela 1.** Kliniczne objawy pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (wg Fundacji Jeffeya Modella z Grupą Ekspertów) [47] i dorosłych (wg WHO)

10 ostrzegawczych objawów PNO u dzieci	6 ostrzegawczych objawów PNO u dorosłych
Cztery lub więcej ropnych zakażeń uszu w ciągu roku	Cztery lub więcej zakażeń w ciągu roku wymagających antybiotykoterapii
Dwa lub więcej zakażeń zatok o ciężkim przebiegu w ciągu roku	Zakażenia wymagające długotrwałego stosowania antybiotyków lub zakażenia o charakterze nawracającym
Trwająca dwa miesiące lub dłużej antybiotykoterapia bez wyraźnej poprawy	Dwa lub więcej ciężkich zakażeń bakteryjnych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie kości, posocznica, zapalenie skóry)
Dwa lub więcej zapaleń płuc w ciągu roku	Dwa lub więcej zapaleń płuc w ciągu 3 lat, potwierdzonych badaniem RTG
Zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka lub przyrostu masy ciała	Zakażenie z nietypową lokalizacją lub spowodowane nietypowym patogenem
Powtarzające się głębokie ropnie skórne lub narządowe	Wywiad rodzinny wskazujący na PNO
Przewlekająca się grzybica jamy ustnej i skóry powyżej 1-go roku życia	
Konieczność długotrwałego stosowania antybiotyków dożylnych dla opanowania zakażenia	
Dwa lub więcej ciężkich zakażeń jak: zapalenia mózgu, kości, mięśni, skóry lub posocznica	
Wywiad rodzinny, wskazujący na pierwotne niedobory odporności	

żywych urodzeń [81] z wyjątkiem wrodzonego niedoboru IgA, który jest najczęstszy i występuje z częstością od 1:300 do 1:500 osób [15, 23, 73, 98].

PNO to niejednorodna grupa chorób uwarunkowanych genetycznie, wynikających z zaburzeń budowy, dojrzewania, różnicowania się i funkcjonowania komórek i białek układu odpornościowego [5, 81]. Zaburzenia te zwiększają podatność na powtarzające się i uporczywe infekcje. Ponadto brak niezbędnych informacji na temat chorób rzadkich może powodować, że pacjenci, którzy obecnie stanowią ponad 7% populacji Unii Europejskiej, nie zawsze mają zagwarantowany dostęp do właściwej opieki zdrowotnej. Jeśli PNO zostaną rozpoznane zbyt późno lub w ogóle pozostaną nierozpoznane, może to skutkować przewlekłymi schorzeniami, inwalidztwem, a nawet śmiercią [81]. Wskutek dysfunkcji układu odpornościowego dochodzić może do trwałych uszkodzeń wielu narządów i układów np.: płuc, serca, przewodu pokarmowego, układu kostnego, czy nerwowego. U części chorych z niedoborami może także występować opóźniony rozwój fizyczny, pierwotnie jak w przypadku SCID (SCID – severe combined immunodeficiency) czy zespołu Nijmegen lub wtórnie, wskutek uporczywych zakażeń i wyniszczających chorób prze-

wlekłych. Obecnie definiuje się około 250 PNO, często o znanych uwarunkowaniach genetycznych [2]. Postęp jaki dokonał się w diagnostyce immunologicznej i genetycznej umożliwił poznanie coraz większej liczby genów, w których mutacja jest przyczyną wrodzonych defektów odporności oraz znacznie lepsze zrozumienie patomechanizmów tych schorzeń. Uwarunkowania genetyczne PNO mogą być różnorodne, od wrodzonych i związanych z chromosomem X [7] do dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Niektóre z nich dziedziczą się jednogennie [11]. Czasami obserwowane są różnice przebiegu klinicznego w obrębie tej samej choroby, od łagodnych aż do ciężkich objawów, które nieleczone mogą prowadzić do śmierci pacjenta [54]. Niektóre PNO ujawniają się już w kilka dni lub miesięcy po urodzeniu (SCID, zespoły Wiscotta-Aldricha, Nijmegen, DiGeorge’a). Inne jak np. pospolity zmienny niedobór odporności (CVID – common variable immunodeficiency) mogą się ujawnić nawet kilkadziesiąt lat później. PNO są schorzeniami heterogennymi, występują przez całe życie i nigdy nie ustępują całkowicie [54, 81]. Pacjentów z niedoborami charakteryzuje nie tylko zwiększona wrażliwość na zakażenia, lecz także wysokie ryzyko rozwoju chorób autoimmunizacyjnych [21, 40, 59]. Występowanie PNO wiąże się

również ze zwiększonym ryzykiem transformacji nowotworowej w obrębie układu chłonnego i najczęściej są to chłoniaki ziarnicze, nieziarnicze czy białaczki [13].

Międzynarodowa Unia Towarzystw Immunologicznych (IUIS – International Union of Immunological Societies) w 2011 r. sklasyfikowała PNO w 8 kategoriach (tab. 2): 1) złożone niedobory, 2) inne dobrze zdefiniowane niedobory odporności, 3) niedobory z przewagą wytwarzania przeciwciał, 4) choroby z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej, 5) wrodzone zaburzenia komórek żernych, 6) zaburzenia odporności wrodzonej, 7) zaburzenia odpowiedzi zapalnej, 8) niedobory układu dopełniacza [12, 68].

Postępowanie terapeutyczne w niedoborach odporności ma na celu zmniejszenie zachorowalności oraz poważnych skutków i śmiertelności wynikającej z nawracających zakażeń. W zależności od zdiagnozowanej przyczyny polegać może na profilaktycznej lub interwencyjnej antybiotykoterapii, swoistych szczepieniach ochronnych (tam gdzie pozostaje zdolność do syntezy przeciwciał), leczeniu substytucyjnym (preparatami immunoglobulin, dopełniacza), podawaniu czynników wzrostu – G-CSF (G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor), czy na przeszczepianiu szpiku. W terapii wielu pierwotnych niedoborów immunologicznych „złotym standardem” jest leczenie preparatami immunoglobulin podawanymi dożylnie (IVIG – intravenous immunoglobulin) lub w postaci iniekcji podskórnych [61, 63, 84, 89]. Zawarte w tych preparatach przeciwciała chronią przed rozwojem zakażeń o różnej etiologii, przeciwdziałając tym samym różnym chorobom zakaźnym (zapobiegając enterowirusowemu zapaleniu mózgu, ospie wietrznej, różyczce, cytomegalii) [6, 22]. Stwierdzono skuteczność podawanych preparatów w zmniejszaniu częstości zapaleń płuc, ropnych zapaleń uszu czy innych poważnych zakażeń bakteryjnych. Terapia ma też ograniczenia, nie chroni przed patogenami z grupy mikobakterii, mikoplazm, chlamydii. Wszystkie wyżej wymienione możliwości terapii przyczyniają się do lepszej opieki nad pacjentami z PNO, co w znacznym stopniu poprawia jakość życia i przeżywalność chorych.

Celem pracy jest zwrócenie szczególnej uwagi na ważny temat jakim są pierwotne niedobory odporności. Temat często niedoceniany, zapominany, który dotyczyć może osób w każdym wieku, na całym świecie. Jego pierwszym i najczęstszym objawem mogą być uporczywe, trudne do leczenia i stanowiące często zagrożenie życia, zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze czy pierwotniakowe.

## ZAKAŻENIA BAKTERYJNE

W przypadku dotykających organizm człowieka zakażeń, niezmiernie ważna jest prawidłowa identyfikacja czynnika etiologicznego infekcji, ponieważ pozwala to na podjęcie celowanej i skutecznej terapii. U pacjentów z podejrzeniem zaburzeń w funkcjonowaniu układu odpornościowego jest to szczególnie ważne, ponieważ może wskazywać na rodzaj istniejącego deficytu w organizmie pacjenta. Prawidłowo zdiagnozowany rodzaj niedoboru odporności, pozwala na bardziej efektywną terapię. Mimo bardzo zróżnicowanego

obrazu klinicznego, charakterystyczne dla pacjentów z PNO są częste i nawracające zakażenia, wielokrotnie o ciężkim przebiegu, występujące we wszystkich tego typu schorzeniach. Znamienna dla tego typu infekcji jest często nieskuteczna i długotrwała antybiotykoterapia, a także zakażenia o niezwyklej lokalizacji wywołane przez zakażenia nietypowe dla osób zdrowych.

U pacjentów chorych na PNO zakażenia bakteryjne to jedne z najczęściej występujących infekcji, często szybko rozprzestrzeniające się na sąsiednie narządy, które mogą przyjmować postać ciężkiego uogólnionego zakażenia. Infekcje mogą przebiegać często jedna po drugiej, a w okresach między zakażeniami chorzy nie mogą wrócić do pełnego zdrowia. Niejednokrotnie obserwuje się także zakażenia patogenami oportunistycznymi, które u osób zdrowych mają charakter samoograniczający. Występowanie zakażeń tego typu może mieć charakter „wskaźnikowy”. Zakażenia oportunistyczne mogą być spowodowane m.in. przez gronkowce, prątki szczepionkowe BCG, grzyby czy wirusy [75].

Wybrane rodzaje/gatunki patogenów, zidentyfikowane jako czynniki etiologiczne wielu zakażeń występujących u pacjentów ze zdiagnozowanymi różnymi typami deficytów odporności, zamieszczono w tabeli 3 [27, 32, 68, 75, 81, 110].

Otoczkowe paciorkowce z gatunku *Streptococcus pneumoniae* czy Gram-ujemne pałeczki *Haemophilus influenzae*, to czynniki etiologiczne ropnych zakażeń, nękających pacjentów, u których przy prawidłowym stężeniu IgG i IgM zdiagnozowano niedobory przeciwciał, np. izolowany niedobór IgA [10], niedobór podklas IgG, a zwłaszcza niedobór swoistych przeciwciał przeciwko tym patogenom. W PNO najczęstszym objawem zakażeń bakteriami otoczkowymi jest przewlekające się zapalenie zatok, płuc czy ucha środkowego [5]. U chorych z niedoborem IgA występują zakażenia układu oddechowego częściej niż przewodu pokarmowego, co najprawdopodobniej wynika z obecności wydzielniczej IgM w błonie śluzowej przewodu pokarmowego [67] (tab. 3).

U chorych z PNO rzadziej występują bakteryjne infekcje skórne, zapalenie tkanki podskórnej, ropnie i owrzodzenia [82]. Drobnoustrojami izolowanymi ze zmian skórnych są także *Helicobacter* i *Campylobacter*. Wywołują one zarówno nietypowe bezobjawowe zapalenia tkanki łącznej, jak i poważne ropnie i owrzodzenia, a także bakteriemie, których zwalczanie wymaga długotrwałej antybiotykoterapii [19, 36, 101]. Ropnie zwykle tworzą się w skórze, węzłach albo narządach wewnętrznych: wątroba, płuca czy mózg i często są wtórnie infekowane przez szczepy *Staphylococcus aureus* [49]. Patogen ten jest charakterystyczny dla przewlekłej choroby ziarninikowej (CGD – chronic granulomatous disease), w której wskutek defektu oksydazy NADPH neutrofilii (brak generacji wolnych rodników tlenowych), komórki te (neutrofile), przy prawidłowych właściwościach żernych nie potrafią zabić patogenów. Powoduje to przewlekłe zakażenia i prowadzi do charakterystycznych ropni skórnych i narządowych, mimo że nie doszło do przerwania ciągłości tkanek. Należy także wspomnieć, że u chorych

**Tabela 2.** Klasyfikacja i przykłady pierwotnych niedoborów odporności wg IUIS z roku 2015 [80]

Podstawowa klasyfikacja PNO	
<b>PNO z upośledzeniem odporności komórkowej i humoralnej</b>	<b>Wrodzone zaburzenia liczby i/lub funkcji komórek fagocytycznych</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężki T-B-SCID z dysgenezą siateczki (mutacja genów RAG-1 lub RAG-2)</li> <li>• Defekty przemiany puryn niedobór ADA lub PNP</li> <li>• Brak ekspresji antygenów MHC klasy I lub II</li> <li>• Zespół hiper-IgM</li> <li>• Niedobór CD27</li> <li>• Zespół Omenna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekła choroba ziarniniakowa</li> <li>• LAD typ 1, 2 i 3</li> <li>• Niedobór elastazy (SCN2)</li> <li>• Choroba Kostmana</li> <li>• Deficyt receptora dla G-CSF</li> <li>• Zespół Shwachmana-Diamond</li> <li>• Zespół Papillon-Lefevre</li> <li>• Deficyt specyficznych ziarnistości neutrofilii</li> </ul>
<b>Inne dobrze zdefiniowane zespoły zaburzeń odporności</b>	<b>Defekty odporności wrodzonej, głównie dotyczące białek sygnałowych</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół Wiscotta-Aldricha</li> <li>• Zespół Di George'a</li> <li>• Zespół Nijmegen</li> <li>• Zespół Blooma</li> <li>• Zespół Ataksja-Teleangiectazja</li> <li>• Zespół Hiper IgE (HIES)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defekt receptora dla IL-12</li> <li>• Deficyt receptora 1 i 2 INF-gamma</li> <li>• Niedobór STAT 1</li> <li>• Dysplazja Lewandowsky'ego-Lutza (Epidermodysplasia verruciformis) (deficyt EVER 1)</li> <li>• Opryszczkowe zapalenie mózgu (HSE, niedobór TLR3)</li> </ul>
<b>Niedobory z przewagą zaburzeń produkcji przeciwciał</b>	<b>Zespoły autozapalne</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektywny niedobór IgA</li> <li>• Selektywny niedobór podklas IgG</li> <li>• Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X</li> <li>• Hipogammaglobulinemia z prawidłową liczbą limfocytów B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka śródziemnomorska</li> <li>• Zespół Hiper IgD</li> <li>• Zespół Muckle-Wells</li> <li>• Zespół Blaua</li> <li>• DIRA (deficyt antagonisty receptora dla IL-1)</li> <li>• Cherubinizm</li> </ul>
<b>Choroby związane z zaburzoną immunoregulacją</b>	<b>Zaburzenia układu dopełniacza</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rodzinny zespół hemofagocytarny z limfohistiocytozą (FHL)</li> <li>• Zespół Griscelli</li> <li>• Zespół Hermanskiego-Pudlaka</li> <li>• Zespół Chediak-Higashi</li> <li>• IPEX</li> <li>• APECED (APS-1)</li> <li>• ALPS</li> <li>• Niedobór ADA2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedobór podjednostki C1q</li> <li>• Niedobór podjednostki C5, C6, C7, C8, C9</li> <li>• Niedobór faktora B, D, H</li> <li>• Niedobór properdyny</li> <li>• Niedobór receptora 3 dla dopełniacza (CR3)</li> <li>• Niedobór trombomoduliny</li> <li>• Niedobór białkowego kofaktora błonowego (CD46)</li> </ul>

RAG - Recombination Activating Gene; ADA - deaminaza adenozynowa; PNP - fosforylaza nukleozydów purynowych; IPEX - Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome; APECED - Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy; APS-1 - Autoimmune Polyendocrine Syndrome type 1; ALPS - Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome

z PNO, oprócz zakażeń bakteryjnych dotyczących skóry, istnieje tendencja do rozwoju ziarniniaków (niezakaźne zmiany skórne), będących powikłaniami autoimmunologicznymi [101].

*Haemophilus influenzae*, a rzadziej *Chlamydia trachomatis* to drobnoustroje, które u chorych ze zdiagnozowanym PNO są odpowiedzialne za występowanie zapalenia spojówek. W niektórych przypadkach, zapalenie takie może się przekształcić w znacznie poważniejszy w skutkach typ infekcji, jakim jest zapalenie czy owrzodzenie rogówki [82]. Wśród pacjentów, ze zdiagnozowanymi różnymi typami PNO, stwierdzono występowanie zaka-

żeń bakteriami z rodzajów *Staphylococcus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, czy też pałeczkami jelitowymi z rodziny *Enterobacteriaceae*. Częste są także infekcje wywołane przez atypową, bo pozbawioną ściany komórkowej, bakterię z gatunku *Mycoplasma pneumoniae*.

Natomiast u chorych z ciężkimi postaciami pierwotnych niedoborów odporności, takimi jak SCID czy choroba Brutona (XLA - X-linked agammaglobulinemia), zdarzają się zapalenia płuc wywołane przez drobnoustroje z rodzaju *Mycoplasma* i zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi jak drożdżaki z rodzaju *Pneumocystis* (*Pneumocystis jirovecii*) [32, 105]. Zakażenia drożdża-

kami, wywołujące zapalenie płuc lub objawy ze strony przewodu pokarmowego, są również charakterystyczne u chorych z zaburzeniami przełączania klas przeciwciał (CSR – class switch recombination) [74]. Związany z defektem oddziaływania limfocytów B i T patomechanizm CSR, ma podstawowe znaczenie dla powstawania efektorowych komórek plazmatycznych, które wydzielają przeciwciała o wysokim powinowactwie do antygeny [102]. Do prawidłowego rozwoju limfocytów B i inicjacji CSR niezbędne jest oddziaływanie receptora CD40 z ligandem CD40 (CD40L, CD154) na aktywowanych limfocytach T CD4+.

Jak już wspomniano, czynnikiem etiologicznym zakażeń występujących u pacjentów z PNO, są także Gram-ujemne pałeczki należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, m.in. bakterie z rodzaju *Shigella* [88]. Gatunkami bakterii z tego rodzaju, odpowiedzialnymi za częste infekcje u pacjentów z PNO, są pałeczki *Shigella flexneri* i *Shigella sonnei*. Pierwsza z nich, jest przyczyną występowania czerwonki bakteryjnej, która jest ogromnym problemem, zwłaszcza w krajach rozwijających się. Natomiast *S. sonnei* uważa się za odpowiedzialną głównie za wywoływanie zapalenia okrężnicy, stanowiące poważny problem w krajach rozwiniętych [14]. Zakażenie pałeczkami *S. flexneri* zagraża życiu pacjenta z PNO, a leczenie wymaga długotrwałej, dożylniej antybiotykoterapii i odpowiedniego nawodnienia organizmu. Infekcja pałeczkami *S. sonnei* u człowieka z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym przechodzi samoistnie bądź ustępuje po podaniu antybiotyków. W zakażeniach wywołanych u pacjentów z PNO wymienionymi wyżej gatunkami bakterii, można mieć do czynienia z ciężkimi zapaleniami błon śluzowych odbytu oraz jelit, którym towarzyszą krwawe i ropne biegunki [74].

Znane są także przypadki wywołanego przez pałeczki *S. sonnei* ostrego zapalenia opon mózgowych o nawracającym charakterze mimo stosowania celowanej antybiotykoterapii. Towarzyszące temu często współistniejące infekcje i obecność u pacjentów bakterii *S. aureus*, *P. aeruginosa* i *S. pneumoniae* sugerowały istnienie nieprawidłowo funkcjonującego układu odpornościowego [14]. Przyczyną jest niewłaściwe funkcjonowanie receptora interleukiny 1 (IL-1) sprzężonego z kinazą-4 (IRAK-4), który jest pośrednikiem transdukcji sygnału receptora Toll-podobnego (TLR – Toll-like receptor) i nadrodziny receptora interleukiny 1 (IL-1R), co upośledza odporność wrodzoną [55]. Specyficzna sytuacja kliniczna występuje u niemowląt z agammaglobulinemią, chorobą wywołaną mutacjami genetycznymi dziedzicznymi z chromosomem X (XLA) objawiającą się głębokimi zaburzeniami wytwarzania wszystkich izotypów immunoglobulin. Ze względu jednak na obecne w surowicy krwi i utrzymujące się średnio do 4 miesiąca życia dziecka przeciwciała uzyskane biernie od matki, mimo ciężkiego defektu immunologicznego dzieci w tym okresie najczęściej nie zapadają na infekcje [77, 105].

W przypadku występowania niedoboru swoistych przeciwciał przy prawidłowej funkcji limfocytów T i komórek NK, najczęściej są stwierdzane zakażenia spowodowane bakteriami otoczkowymi (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), a miejscami infekcji są górne i dolne drogi oddechowe. Bakteriami wywołującymi zakażenia układu oddechowego, a skutkującymi przewlekłymi chorobami oskrzeli i płuc, tworzeniem się rozstrzeni oskrzeli czy zwłóknieniem płuc, są także *H. parainfluenzae*, *S. aureus* oraz różne gatunki z rodzajów *Pseudomonas* czy *Mycoplasma*. Późne rozpoznanie może doprowadzić do znacznego upośledzenia zdrowia, a nawet śmierci [32].

U osób ze zdiagnozowanym XLA lub CVID zdarzają się również nietypowe bakteryjne zakażenia układu oddechowego wywołane np. przez *Ureaplasma urealyticum*. Bakterie te u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym bywają czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowo-płciowego [20]. Dla tego typu niedoboru charakterystyczne są również infekcje spowodowane obecnością prątków niegruźliczych, jak *Mycobacterium hominis* i *Mycobacterium avium* wywołujące zakażenia płuc, węzłów chłonnych, skóry i tkanki podskórnej oraz zapalenia otrzewnej [8]. Bakterie należące do rodzajów *Mycoplasma* (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. felis*, *M. orale*, *M. salivarium*) i *Ureaplasma* (*U. urealyticum*), są u pacjentów ze zdiagnozowanym PNO odpowiedzialne nie tylko za infekcje układu oddechowego, lecz także niejednokrotnie są czynnikiem etiologicznym zapalenia stawów [9, 79, 97]. Głównie są to zapalenia obejmujące pojedyncze stawy: kolanowy, łokciowy, barkowy czy biodrowy, ale zdarzają się także symetryczne infekcje kilku stawów, które leczy się stosując tetracyklinę z jednoczesną suplementacją przeciwciał [31, 33]. U osób cierpiących na różne typy PNO występują także bakteryjne zakażenia żołądkowo-jelitowe i zakażenia wątroby, a do towarzyszących im uciążliwych objawów należą przewlekłe, nawracające biegunki, problemy z wchłanianiem składników odżywczych i utrata masy ciała [108]. Schorzeniem, z którym często muszą się zmagać chorzy, jest także zapalenie okrężnicy wywoływane przez bakterie z rodzaju *Campylobacter*, *Clostridium* czy *Salmonella* [105].

Pacjenci z PNO, u których zdiagnozowano niedobór neutrofilii (neutropenia), często są narażeni na występowanie nawracających gorączek, zapalenie błon śluzowych, uogólnionych zakażeń, mimo wdrożonej antybiotykoterapii. Osoby z dysfunkcją fagocytów (przewlekła choroba ziarniniakowa, niedobór MPO), predysponowani są do nawracających, trudnych do wyleczenia zakażeń układu oddechowego, a przede wszystkim ropni skórnych i narządowych, wywołanych przez *Staphylococcus aureus*. Często też czynnikiem etiologicznym zakażeń są pałeczki *Klebsiella*, inne należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, fakultatywne beztlenowce jak *Aerobacter* [48].

U osób ze zdiagnozowanym zespołem hiper-IgE (HIES – hyper-IgE syndrome) określanym też zespołem Hioba, dla którego charakterystyczne są trzy postaci zespółu, autosomalna dominująca (AD-HIES) z upośledzoną funk-

cją cząsteczki sygnałowej STAT3 (chromosom 17q21) i dwie postacie recesywne (AR-HIES), niebezpieczne są nawracające zapalenia płuc z nasilonym odczynem zapalnym, wywołane przez *Staphylococcus aureus* czy *Haemophilus influenzae* lub paciorkowce *Streptococcus pneumoniae* [10]. Do obrazu choroby należą też tzw. zimne ropnie skórne (ropień jałowy) i wypryski skórne.

Jednak najpoważniejszymi zakażeniami bakteryjnymi zagrażającymi chorym z PNO są infekcje ogólnoustrojowe, takie jak posocznica, która jest zagrażającą życiu dysfunkcją narządową, spowodowaną zaburzoną regulacją odpowiedzi organizmu na zakażenie. Może występować we wszystkich ciężkich PNO, a zwłaszcza u osób niedoleczonych z głęboką neutropenią, niedoborem lub brakiem przeciwciał, takim jak agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA) czy pospolicie zmienny niedobór odporności (CVID) [32]. Infekcje ogólnoustrojowe są to najczęściej wtórne zakażenia krwiopochodne. U pacjentów z niedoborem typu XLA i CVID najczęściej identyfikowanymi patogenami są bakterie z rodzaju *Pseudomonas* oraz Gram-dodatnie paciorkowce *S. pneumoniae* i Gram-ujemne pałeczki *H. influenzae*. Te ostatnie są też wymieniane jako częsty czynnik sprawczy zapalenia opon mózgowych [6, 22]. Inne ciężkie zakażenia, takie jak: bakteryjne zapalenie stawów, zapalenia kości i szpiku kostnego czy zapalenie opon mózgowych są także charakterystyczne dla niedoborów najrządziej występujących, jakim są deficyty białek dopełniacza od C5 do C9. Za zachorowania te są odpowiedzialne przede wszystkim *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i względny beztlenowiec jakim jest *Listeria monocytogenes* [22, 105]. W ciężkich złożonych PNO przebiegających z defektem receptora IL-2 czy IFN-gamma, charakterystycznym czynnikiem patogennym może być prątek szczepionkowy BCG mogący doprowadzić do powstawania ropni skórnych, ognisk w kościach, płucach i mózgu, a czasami przyjmować postać uogólnionego BCG-itis [81].

## INFEKcje WIRUSOWE

W zwalczaniu i ograniczaniu zakażeń wirusowych najistotniejsza jest odporność typu komórkowego, w której istotne znaczenie mają limfocyty CD4+, CD8+ i komórki NK oraz uwalniane przez nie swoiste cytokiny (interferon I, TNF- $\alpha$ ), przyczyniające się do zabijania wirusów lub eliminacji zakażonych wirusem komórek. Niedobór liczby lub defekt funkcji limfocytów CD4+ i CD8+ oraz komórek NK, obserwowany w najcięższych PNO (SCID), sprzyjać będą szerzeniu się piorunujących w przebiegu zakażeń wirusowych (CMV, EBV, RSV, grypy) [75]. Istotne dla tego procesu są też specyficzne receptory znajdujące się na powierzchni komórek układu odpornościowego TLR, TIM (TIM – T-cell immunoglobulin domain and mucin domain), TAM (TYRO3, AXL, MER), CLR (CLR – C-type lectin receptors), RLR (RLR – RIG-I-like receptors) oraz białka NODD-LRR, a wszelkie mutacje w obrębie genów związanych z wyżej wymienionymi receptorami będą powodować uogólnione, ciężkie zakażenia.

Receptory TLR znajdują się głównie wewnątrz komórek dendrytycznych, natomiast pozostałe wewnątrz wszystkich komórek organizmu. Te oddziaływania wywołują kaskadę zdarzeń prowadzącą do wytwarzania interferonu. Interferony wiążąc się do receptorów aktywują inne cząsteczki sygnałowe powodujące ekspresję genów stymulowanych interferonem, co inicjuje odpowiedź przeciwwirusową. Receptory TLR dodatkowo stymulują wrodzoną odporność przez aktywację swoistych antygenowo limfocytów T i B. W szlaku sygnałowym prowadzącym do wytwarzania interferonu typu 1 mogą występować mutacje trzech białek, homologa B1 białka UNC-93, TLR3 i TRAF3, które wchodzą w szlak sygnałowy TLR. Występowanie autosomalnej recesywnej mutacji u homologa B1 białka UNC-93 zakłóca szlak sygnałowy, a to obniża jego aktywność i zwiększa skłonność do zachorowania na opryszczkowe zapalenie mózgu (HSE – herpes simplex encephalitis) [86]. Skutkiem tego jest utrudnienie w uwalnianiu TLR z retikulum endoplazmatycznego (ER) do endosomu [87]. Dzieci z tą mutacją, u których występowało nawracające opryszczkowe zapalenie mózgu, poddano leczeniu acyklowirem i chociaż terapia okazała się skuteczna, to jednak zakażenie powracało.

Podobnie dzieje się w przypadku zakażeń wirusem ECHO, kiedy dochodzi do zapalenia mózgu, także u pacjentów z agammaglobulinemią. Obraz kliniczny u pacjentów z niedoborem przeciwciał cierpiących na zapalenie mózgu wywołanym infekcją enterowirusową może być bardzo zróżnicowany. Niektórzy pacjenci mają ostre objawy, np. silny ból głowy i wysoką gorączkę, a u innych obraz kliniczny przypomina delikatne przeziębienie. U chorych mogą się pojawiać zmiany w zachowaniu, spadek umiejętności poznawczych, utrata słuchu, ataksja, parestezja, napady drgawkowe [79]. Heterozygotyczna, autosomalna, dominująca mutacja TLR3 hamuje jego aktywność, co również sprzyja zachorowaniom na HSE. U jednego z dwójki dzieci ze zdiagnozowaną mutacją TLR3, występowało nawracające zapalenie mózgu ustępujące po leczeniu acyklowirem. Natomiast u pozostałych członków rodziny z wykrytą mutacją w TLR3, nie dochodziło jednak do HSE. Można zatem przypuszczać, że różnice w obrazie klinicznym wskazują na niejednoznaczne skutki tej mutacji [88]. U innego dziecka, u którego również zaobserwowano nawracające opryszczkowe zapalenie mózgu stwierdzono, że z wystąpieniem tej infekcji połączona była mutacja czynnika 3 związanego z receptorem TNF (TRAF3) [89]. TRAF3 również występuje w szlaku sygnałowym, który prowadzi do wytwarzania interferonu typu 1. Badania i obserwacje dzieci, u których dochodziło do mutacji tych trzech białek sugerują, że są one niezbędne do ochrony centralnego układu nerwowego przed infekcjami HSV-1. Żadne z dzieci z mutacjami opisanymi białek nie miało ciężkich infekcji wywołanych przez inne wirusy. U większości chorych, u których dochodziło do HSE, nie stwierdzono zidentyfikowanej przyczyny genetycznej. Ważne jest podanie acyklowiru lub IFN- $\alpha$  dzieciom, u których wykryto opryszczkowe zapalenie mózgu [44, 62].



U chorych z niedoborami lub brakiem przeciwciał (XLA) (ARA – autosomal recessive agammaglobulinemia) występuje większość infekcji wirusowych [16]. Nie jest to jednak dowód wprost, że pacjenci z niedoborami mają większe problemy niż ludzie zdrowi z infekcjami wywołanymi przez wirusy z rodziny *Herpesviridae*, jak wirus cytomegalii (CMV), Epsteina-Barr (EBV), ospy wietrznej i półpaśca (VZV) czy wirus opryszczki (HSV-1/2) (tab. 3). Wirusowe zapalenie wątroby typu C u ludzi z niedoborami ma podobny przebieg jak u osób zdrowych [89]. Niemniej jednak stwierdzono, że w organizmie obciążonym deficytem immunologicznym infekcje te przebiegają gwałtowniej, zwłaszcza jeżeli występują w pierwszych latach życia pacjenta jeszcze przed rozpoznaniem PNO. Nie są to jednak infekcje na tyle silne, aby tylko na podstawie ich przebiegu jednoznacznie móc zdiagnozować niedobory immunologiczne [75].

Należy również zauważyć, że zdarza się, iż pacjenci z ciężkim przebiegiem infekcji wirusowej, nie są jednak diagnozowani pod kątem potencjalnych niedoborów odporności, a przeciż osoby z deficytami układu immunologicznego mają większe skłonności do wszelkiego typu zakażeń [27].

Stwierdzono, że pacjenci z PNO znacznie częściej niż osoby zdrowe zapadają na infekcje wirusowe, których przebieg jest zależny od typu zdiagnozowanego rodzaju niedoboru. Przy braku odpowiedniego poziomu naturalnych przeciwciał w organizmie, z wywołanego wirusem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, może się rozwinąć posocznica. Równie niebezpieczne mogą się okazać zakażenia wywołane poliovirusami, echowirusami czy wirusem *Coxsackie*, których skutkiem może być nie tylko zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, lecz także martwicze zapalenie powięzi [39].

Osoby ze zdiagnozowanym PNO często dotykają zakażenia enterowirusowe. Pomimo stosowanej w terapii niedoborów substytucji preparatami immunoglobulin i stwierdzenia prawidłowego stężenia przeciwciał klasy IgG w ich surowicach, znanych jest kilka przypadków, gdy zakażenie enterowirusami rozwinęło się w zapalenie mózgu [84, 85]. Być może powodem rozwoju zapalenia było to, że u pacjenta z PNO infekcja zaczęła się jeszcze przed rozpoczęciem leczenia substytucyjnego. Możliwe również, że objawy zakażenia enterowirusami pojawiły się jednak wiele lat po otrzymaniu szczepionki przeciw poliovirusowi i było to zachorowanie poszczepienne [24]. Zmodyfikowany od kilku lat kalendarz szczepień (wszystkie dawki szczepionki przeciwko poliomielitis zawierają zabite cząstki) w Polsce pozwoli uniknąć takich sytuacji w przyszłości [64]. Część pacjentów ma podwyższoną liczbę limfocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Poziom białek i glukozy może pozostawać w normie, jednak zazwyczaj stężenie białek jest podwyższone, a poziom glukozy spada. W początkowych stadiach zakażenia nie obserwuje się zmian w mózgu, co wykazano w badaniach tomograficznych i obrazowaniu rezonansem magnetycznym, natomiast w późniejszym

okresie dochodzi do zmniejszenia objętości istoty szarej i białej.

Wśród pacjentów cierpiących na PNO, u których w przeszłości podawano dożylnie immunoglobuliny lub inne preparaty krwiopochodne, zdarzały się pojedyncze przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu C. Jednak ulepszenie metod pozyskiwania tych przeciwciał wyeliminowało ten problem. Od tego czasu nie odnotowuje się zakażeń wynikających ze stosowania zanieczyszczonych preparatów immunoglobulin [86].

Należący do PNO limfoproliferacyjny zespół sprzężony z chromosomem X (XLP – X-linked lymphoproliferative syndrome) zwany również chorobą Duncana, powoduje często piorunujący rozwój mononukleozy zakaźnej lub prowadzi do rozwoju zespołu hemofagocytarnego (HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis). Związane jest to m.in. z niewystarczającą aktywacją proliferacji limfocytów T i komórek NK, co przy nadmiernym wytwarzaniu cytokin prozapalnych powoduje rozwój ogólnoustrojowej reakcji zapalnej prowadzącej do wielonarządowych uszkodzeń i cechującej się wysoką śmiertelnością. Szacuje się, że powikłania, takie jak: chłoniaki (głównie typu B), zespół hemofagocytarny czy niedokrwiłość aplastyczna, występują u około 1/3 pacjentów z chorobą Duncana. Biopsja wątroby wykazała nacieki limfocytarne w okolicy okołowrotnej z licznymi komórkami NK i limfocytami CD8 w okolicy periportalnej [83]. Limfoproliferacyjny zespół sprzężony z chromosomem X można podzielić na 2 typy, których podłożem jest mutacja genu *SH2D1A* zlokalizowanego na chromosomie Xq25, odpowiedzialnego za wytwarzanie białka SLAM, które zapobiega hamowaniu transdukcji sygnałów (XLP-1). Zahamowana zostaje również proliferacja komórek B i NK oraz ich zdolność do penetracji tkanek. Natomiast XLP-2 jest mutacją związaną z hamowaniem apoptozy warunkującą predyspozycję na zakażenie EBV u chorych ze zdiagnozowaną limfohistiocytozą hemofagocytarną (HLH) [70, 90]. Do leczenia HLH stosowano lek immunosupresyjny o nazwie Rituximab, który jest ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 [72]. Udało się wyleczyć w ten sposób kilku chorych na XLP-1 i mononukleozę zakaźną, ale w badaniach klinicznych lek okazał się nieskuteczny. W terapii leczenia HLH stosuje się Etopozyd, półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny oraz kortykosteroidy [45]. Natomiast w terapii XLP-1 stosuje się przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych.

Pacjenci z PNO, u których stwierdzono homozygotyczną mutację sąsiadujących genów *EVER1* lub *EVER2* na chromosomie 17, są predysponowani do infekcji wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV – human papilloma virus) [94]. Ta autosomalna, recesywna mutacja prowadzi do występowania choroby zwanej dysplazją Lewandowsky'ego-Lutza (EV – epidermodysplasia verruciformis). Jej objawami są genodermatoza, pojawianie się brodawek płaskich, łupieżu prostego i innych zmian skórnych w okolicach tułowia, szyi i twarzy. Zmiany są wywo-

lane infekcją HPV o serotypach, które wśród zdrowych immunologicznie ludzi nie powodują groźnych zakażeń. Dodatkowo zwykle są odporne na standardowe leczenie IFN- $\alpha$  i retinoidami. Białka kodowane przez geny *EVER* mają zdolność do łączenia się z transporterem cynku ZnT1, tworząc kompleks ZnT1/*EVER* odpowiedzialny za utrzymanie prawidłowego poziomu cynku w komórkach.

Innym rodzajem PNO sprzyjającym rozwojowi infekcji RSV, jest zespół WHIM (WHIM – warts-hypogammaglobulinemia infections myelokathexis syndrome) należący do zespołu złożonych niedoborów odporności [46]. Podobnie jak w przypadku EV, może się objawiać występowaniem brodawek na skórze, ponadto nawracającymi infekcjami dróg oddechowych, niedoborem przeciwciał i mielokateksją, czyli retencją dojrzałych granulocytów w szpiku kostnym [3]. Przyczyną występowania tego zespołu jest heterozygotyczna mutacja genu kodującego receptor dla chemokiny CXCR4, co skutkuje ekspresją skróconej formy tego receptora [51]. Prawidłowo funkcjonujący CXCR4 steruje uwalnianiem dojrzałych granulocytów, a jego skrócona forma powoduje zatrzymanie ich w szpiku kostnym [99]. Zatrzymane granulocyty ulegają apoptozie, przez co dochodzi do spadku liczby neutrofilii we krwi obwodowej i do neutropenii [44]. W leczeniu zespołu WHIM stosuje się czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów G-CSF, który wspomaga pokonywanie przez neutrofile bariery szpik-krew lub podając pleriksafor AMD3100, antagonistę receptora CXCR4. Niedobór granulocytów w tym zespole może doprowadzić do przewlekłych chorób płuc. Zdecydowanie częściej dochodzi do rozwoju nowotworów spowodowanych działaniem HPV [99].

## ZAKAŻENIA GRZYBICZE I PIERWOTNIAKOWE

Zakażenia grzybicze są charakterystyczne przede wszystkim dla tych PNO, gdzie stwierdza się dysfunkcję limfocytów T, np. dla ciężkich złożonych niedoborów odporności (SCID). Czynnikiem sprawczym są przede wszystkim drobnoustroje z rodzajów *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma* czy *Pneumocystis jirovecii* (tab. 3). Infekcje tego rodzaju mają tendencję do uogólniania się zakażenia o przewlekającym się przebiegu, trudno poddają się leczeniu, pomimo stosowania nowoczesnych leków przeciwgrzybiczych. Kliniczne objawy mogą dotyczyć błon śluzowych (jamy ustnej, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego), skóry, układu oddechowego (zatoki, płuca), wątroby, kości, mózgu. Zakażenie grzybicze może przebiegać z różnymi niespecyficznymi objawami, jak np. nawracająca gorączka, pieczenie i ból błon śluzowych, biegunka, niespecyficzny kaszel, ból głowy czy dezorientacja – nakazująca u chorego zawsze uwzględnić w leczeniu leki przeciwgrzybicze.

U pacjentów z PNO infekcje grzybicze ujawniają się głównie uporczywymi i nawracającymi zakażeniami skóry, paznokci i błon śluzowych, zakażenia wywołane przez drożdżopodobne grzyby z gatunku *Candida*

*albicans*. Kandydoza (drożdżycza) jest chorobą heterogeniczną, mającą podłoże m.in. w endokrynopatiach, jak np. niedoczynność przytarczyc, nadnerczy czy niewydolność jajników oraz stany autozapalne, takie jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby, bielactwo nabyte czy łysienie. Występowanie u pacjentów z PNO zakażeń drożdżakami z rodzaju *Candida*, może być także skutkiem długotrwałego stosowania leków immunosupresyjnych, a zwłaszcza wziewnych steroidów. Pacjenci z przewlekłą kandydozą skórno-śluzówkową (CMC – chronic mucocutaneous candidiasis) mają też często problemy z infekcjami wywołanymi obecnością innych patogenów. Występują u nich również infekcje bakteryjne m.in. dróg moczowych, układu oddechowego oraz skóry, a także infekcje grzybicze wywołane przez dimorficzny gatunek *Histoplasma capsulatum* czy drożdżaki z gatunku *Cryptococcus neoformans* oraz trudne do leczenia zakażenia mieszane [52]. Ponadto, obserwuje się również dermatofitozy, prowadzące do zniekształceń skóry, paznokci i włosów. Zakażenia grzybicze często samostannie rozprzestrzeniają się między narządami, a w późniejszym wieku mogą również być czynnikiem etiologicznym grasiczaka czy miastonii [65]. Pacjenci z CMC w wieku dziecięcym często cierpią na uporczywe i przewlekłe kandydozy błon śluzowych układu moczowo-płciowego oraz jamy ustnej (pleśniawki).

Dla należącego do pierwotnych niedoborów odporności CMC i autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogruzołowej APECED (APECED – autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia), wspólną cechą charakterystyczną jest występowanie u pacjentów kandydoz, co niewątpliwie utrudnia prawidłową diagnostykę PNO. APECED, znany również jako autoimmunologiczny syndrom wielogruzołowy typu 1, APS1 (APS1 – autoimmune polyglandular syndrome type 1) spowodowany jest mutacjami w obrębie genu *AIRE* (*AIRE* – autoimmune regulator) [1].

Zwiększona wrażliwość na grzybicze infekcje śluzówkowo-skórne jest zwykle związana z istniejącymi wadami w komórkowej odpowiedzi immunologicznej i jest obserwowana u ludzi z pierwotnymi lub nabytymi wadami/niedoborami w obrębie komórek T [28, 29]. Za czynnik warunkujący podatność na tego typu infekcje, uważa się upośledzoną zdolność limfocytów T do uwalniania niektórych cytokin oraz upośledzenie procesu dojrzewania komórek dendrytycznych [93]. Jak stwierdzono, do rozwoju przeciwgrzybiczej odpowiedzi układu odpornościowego niezbędne są komórki T pomocnicze, które z powodu pobudzenia przez komórki prezentujące antygen, są odpowiedzialne za syntezę interleukin: IL-17 i IL-22. U pacjentów z CMC zaobserwowano obniżoną liczbę komórek Th17, pełniących kluczową rolę w odpowiedzi przeciw kandydozie, co potwierdzono również w badaniach na modelu mysim [17, 28, 38, 60]. W większości przypadków w surowicy krwi pacjentów ze zdiagnozowanym CMC, stwierdza się wysoki poziom przeciwciał anty-*Candida* i prawidłowy poziom immunoglobulin. U pacjentów, u których występują dodatkowo

**Tabela 3.** Drobnoustroje powodujące zakażenia u ludzi z niedoborami immunologicznymi różnego rodzaju [27,32,68,75,81,110]

Typ niedoboru	Drobnoustroje		
	Bakterie Gram+/Gram-	Wirusy	Grzyby
<b>Złożone niedobory</b>	<i>Streptococcus, Staphylococcus, Mycobacterium, Listeria, Clostridium, Haemophilus, Moraxella, Neisseria, Pseudomonas, Enterobacteriaceae, Campylobacter, Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia, Bordetella</i>	<b>Herpeswirusy</b> (HSV-1/2, VZV, EBV, CMV) <b>Adenowirusy</b> <b>Poliomawirusy</b> <b>Papillomawirusy</b> (HPV) <b>Pokswirusy</b> (wir. krowianki, ospy prawdziwej) <b>Parwowirusy</b> (rumień zakaźny) <b>Hepadnawirusy</b> (HBV) <b>Retrowirusy</b> (HIV) <b>Reowirusy</b> (rotawirusy) <b>Ortomyksowirusy</b> (wirusy grypy) <b>Paramyksowirusy</b> (RSV, paragrypa) <b>Rabdowirusy</b> (wirus wścieklizny) <b>Pikornawirusy</b> (polio, <i>Coxsackie</i> , enterowirusy, ECHO, HRV, WZW A) <b>Flawiwirusy</b> (wir. żółtej gorączki, WZW C)	<i>Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma, Pneumocystis, Scedosporium</i>
<b>Niedobór limfocytów T i B</b>	<i>Listeria, Mycobacterium, Bakterie ropotwórcze, Campylobacter,</i>	Wszystkie, zwłaszcza: RSV, EBV, paragrypa typu 3	<i>Candida, Aspergillus</i>
<b>Niedobory z przewagą produkcji przeciwciał</b>	<i>Streptococcus, Staphylococcus, Mycobacterium, Clostridium, Haemophilus, Moraxella, Neisseria, Pseudomonas, Enterobacteriaceae, Campylobacter, Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia, Bordetella</i>	<b>Herpeswirusy</b> (HSV-1/2, VZV, EBV, CMV) <b>Adenowirusy</b> <b>Poliomawirusy</b> <b>Papillomawirusy</b> (HPV) <b>Pokswirusy</b> (wir. krowianki, ospy prawdziwej) <b>Parwowirusy</b> (rumień zakaźny) <b>Retrowirusy</b> (HIV) <b>Reowirusy</b> (rotawirusy) <b>Ortomyksowirusy</b> (wirusy grypy) <b>Paramyksowirusy</b> (RSV, Paragrypa) <b>Pikornawirusy</b> (polio, <i>Coxsackie</i> , enterowirusy, ECHO, HRV, WZW A)	<i>Candida, Pneumocystis</i>
<b>Wrodzone zaburzenia komórek żernych</b>	<i>Staphylococcus, Mycobacterium, Nocardia, Pseudomonas, Enterobacteriaceae, Aerobacter</i>	<b>Herpeswirusy</b> (HSV-1/2, VZV, EBV, CMV) <b>Adenowirusy</b> <b>Poliomawirusy</b> <b>Pokswirusy</b> (wir. krowianki, ospy prawdziwej) <b>Parwowirusy</b> (rumień zakaźny) <b>Reowirusy</b> (rotawirusy) <b>Ortomyksowirusy</b> (wirusy grypy) <b>Pikornawirusy</b> (polio, <i>Coxsackie</i> , enterowirusy, ECHO, HRV, WZW A)	<i>Candida, Aspergillus</i>
<b>Niedobory układu dopełniacza</b>	<i>Streptococcus, Staphylococcus, Haemophilus, Moraxella, Neisseria, Enterobacteriaceae,</i>	<b>Herpeswirusy</b> (HSV-1/2, CMV)	

ciężkie zakażenia bakteryjne, należy zawsze wykonać bardziej szczegółowe badania celem dokładnego określenia typu niedoboru. Badania genetyczne wykazały związek między kandydozą i zapaleniem tarczycy, a chromosomem 2 oraz między kandydozą związaną z niskim poziomem ekspresji ICAM-1 na chromosomie 11, jednak nie zidentyfikowano odpowiedzialnego za to genu [4, 69]. Badania genetyczne i funkcjonalne różnych przypadków CMC, wykazały mutację, upośledzającą zdolność układu odpornościowego do kontrolowania

grzybicy w organizmie oraz utratę funkcji zlokalizowanego na chromosomie 9 genu *CARD9*, kodującego białko zawierające domenę rekrutacyjną kaspazy-9 [52]. Podobnie jak w przypadku innych białek *CARD*, N-końcowa domena białka *CARD9* pośredniczy w wiązaniu z innymi cząsteczkami, wyposażonymi w taką domenę oraz w silnie poskręcany C-końiec umożliwiający oligomeryzację białka. U tych pacjentów, w obrębie genu *CARD9*, dochodzi do mutacji zerowej w obrębie kodonu kodującego aminokwas 295 (Q295X), która skutkuje przedwczesną

terminacją [34, 38, 43, 57]. Po raz pierwszy skutki mutacji w białku CARD9 opisano u rodziny, w której występowały częste i nawracające zakażenia drożdżakami *C. albicans* [38]. W rodzinie zaobserwowano przewlekłe kandydozy śluzówkowo skórne, a trójka dzieci zmarła z powodu zakażenia centralnego układu nerwowego wywołanego przez drożdżaki *C. albicans* oraz *C. dubliniensis* prowadzącego do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. U tych dzieci, z mutacjami zerowymi w CARD9 (G72S; R373P), zdiagnozowano zespół spontanicznej kandydozy centralnego układu nerwowego (scNCS – syndrome of spontaneous central nervous system candidiasis), spowodowanej zakażeniem mózgu i/lub opon mózgowo-rdzeniowych drożdżakami *Candida*, ale bez wystąpienia urazu mechanicznego, w tym czynników jatrogennych, takich jak cewniki, wenflony, zabiegi chirurgiczne [26].

Jak już wspomniano, odpowiedzialne za obronę organizmu przed rozwojem infekcji grzybiczej są limfocyty Th17, powstające po przekształceniu naiwnych komórek T CD4<sup>+</sup> w obecności TNF- $\alpha$  oraz interleukin: IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-23 [60, 92]. Wytwarzanie tych cytokin odbywa się poprzez komórki szpikowe, w reakcji prozapalnej, w szlaku sygnałowym dektyny-1/CARD9 po związaniu do komórki spory lub strzępki grzyba. Dochodzi do fosforylacji motywu receptorów immunologicznych zawierających reszty tyrozyny ITAM (ITAM – immunoreceptor tyrosine-based activation motif), który przyłącza i aktywuje domenę SH2 kinazy tyrozynowej śledziony (SYK – spleen tyrosine kinase) [41, 100]. Kompleks dektyna-1/SYK angażuje CARD9, który wiąże się z komórkami B białaczki/chłoniaka 10 (BCL10 – B-cell leukemia/lymphoma 10) i tkanką limfatyczną związaną z błonami śluzowymi 1 (MALT1 – mucosa-associated lymphoid tissue 1) w celu aktywacji wewnątrzkomórkowego sygnału po rozpoznaniu infekcji grzybiczej. W następnych etapach tego szlaku sygnałowego biorą udział jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-kappa B (NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa B), kinaza białkowa aktywowana mitogenem p38 (MAPK – mitogen activated protein kinase) i kinazy JNK (JNK – c-Jun N-terminal kinases), co powoduje uwalnianie tych cytokin. Oprócz dektyny-1 i -2 oraz indukowanej w makrofagach lektyny typu C (Mincle – macrophage-inducible C-typelectin) do rozpoznawania grzybów mogą również być zaangażowane adaptory ITAM FcR $\gamma$  (FcR $\gamma$  – Fc receptor gamma) do aktywacji SYK oraz sygnał za pośrednictwem szlaku CARD9 [95, 109]. W oparciu o badania prowadzone na mysich komórkach Card9 wykazano, że ludzkie białko CARD9 typu dzikiego aktywuje zależny od dektyny-1 szlak sygnałowy w mysich makrofagach Card9. Aktywacja szlaku nie zachodzi w obecności białka z mutacją Q295X [38]. Podobnie jak w przypadku mysiego modelu Card9, pacjenci z mutacjami w CARD9 mieli obniżoną liczbę limfocytów Th17, co zwiększało ich podatność na zakażenia grzybicze. Można zatem wnioskować, że szlak sygnałowy za pośrednictwem białka CARD9 wpływa na różnicowanie się komórek Th17, a limfocyty Th17 pełnią kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciw drożdżakom *Candida* u pacjentów z CMC [17,

28]. U pacjentów z mutacją związaną z białkiem CARD9, coraz częściej diagnozuje się również zakażenia wywołane przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton* czy *Exophiala* oraz z gatunku *Phialophora verrucosa* [56, 58, 104]. Wszystkie z nich są bardzo inwazyjne i powodują zakażenia poza granicami nabłonka, także centralnego układu nerwowego [35]. Rolę dektyny-1, jako receptora rozpoznającego patogen (PRR), opisano także u ludzi z pojedynczą mutacją dotyczącą dektyny-1, co prowadziło do przedwczesnego kodonu stop, wad w ekspresji i zmniejszenia wytwarzania TNF, IL-6 i IL-17 [100]. Pacjentki z taką mutacją cierpiały na nawracające kandydozy sromowo-pochwowe i grzybicę paznokci. Nie zaobserwowano jednak wpływu na fagocytozę strzępek grzybów oraz na lizę wewnątrzkomórkową [30].

W pierwotnych niedoborach odporności, oprócz zakażeń drożdżakami z rodzaju *Candida*, występują również infekcje wywołane innymi patogenami grzybiczymi. Kanegane i wsp. [50] opisali przypadek 3-miesięcznego dziecka z silnym kaszlem, przyspieszonym oddechem i sinicą spowodowaną niedotlenieniem oraz stwierdzonymi nieprawidłowościami przy osłuchiwaniu płuc. U badanego dziecka diagnostyka obrazowa wykazała śródmiąższowe zapalenie płuc, a w diagnostyce laboratoryjnej stwierdzono podwyższoną liczbę leukocytów we krwi i poziom C-reaktywnego białka. Wstępne podejrzenie zakażenia, wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* lub wirusa CMV, nie zostało potwierdzone. Na podstawie szczegółowych badań poziomów immunoglobulin IgA, IgM i IgG w surowicy oraz braku komórek B w krwi obwodowej, wstępnie rozpoznano u pacjenta występowanie XLA. Po wykonaniu wielu bardziej szczegółowych badań zdiagnozowano u dziecka XLA, spowodowaną antysensowną mutacją (Arg28His) w genie kodującym kinazę tyrozynową Brutona (BTK – Bruton's tyrosine kinase). Pomimo prawidłowej liczby i funkcji limfocytów T, podejrzewano u pacjenta zapalenie płuc wywołane infekcją *Pneumocystis jiroveci*. Diagnozę potwierdził podwyższony poziom  $\beta$ -D glukozanu (>300 pg/ml, przy normie <20 pg/ml) oraz KL-6 (8750 U/ml, norma <500). Wprawdzie w płwocinie dziecka metodami biologii molekularnej nie wykazano obecności *Pneumocystis jiroveci*, ale mogło to być spowodowane zbyt małym gromadzeniem tej wydzieliny. Niemniej jednak po podaniu pacjentowi sulfametoksazolu i trimetoprimu oraz dożylnie immunoglobulin, odnotowano znaczną poprawę stanu zdrowia dziecka [50]. Zakażenia o etiologii *Pneumocystis jiroveci* są charakterystyczne dla PNO (SCID, zespoły ataksja-teleangiektazja, Nijmegen, hiper-IgM sprzężony z chromosomem X) przebiegających z obniżoną liczbą limfocytów T o fenotypie CD4<sup>+</sup>; stąd też konieczność stosowania przewlekłej profilaktyki sulfametoksazolem i trimetoprimem.

Zakażenia pierwotniakowe są typowe u pacjentów z PNO, u których stwierdzono dysfunkcję w odporności komórkowej. Typowe jest objawowe zakażenie *Toxoplasma gondii*, które u osób z immunokompetentnym układem odpornościowym nie prowadzi do objawów klinicznych.

Charakterystyczne są też zakażenia *Cryptosporidium parvum* przyczyniające się do wyniszczenia pacjenta wskutek przewlekłej biegunki i wymiotów. Problemem wywołanym przez pierwotniaki mogą być także infekcje *Giardia intestinalis* prowadzące do przewlekłego zakażenia, przyczyniające się do pogorszenia samopoczucia, bóli i wzdęć brzucha, niechęci do jedzenia czy wysypek skórnych, które to objawy bardzo długo się utrzymują mimo leczenia [75, 81].

Zakażenia są najbardziej reprezentatywnym, najlepiej poznanym przejawem pierwotnych niedoborów

odporności; często są pierwszym ich objawem. Dlatego też wiedza, dotycząca określonych czynników etiologicznych zakażeń w poszczególnych typach PNO, przyczynia się do poprawy opieki nad tą grupą pacjentów i przekłada się na bardziej efektywne leczenie. Należy jednak pamiętać, że zakażenia to nie jedyny objaw PNO, albowiem w tej grupie chorych zdecydowanie częściej dochodzi do rozwoju chorób o podłożu autoimmunizacyjnym i nowotworowym. One też mogą być pierwszym i jedynym przejawem pierwotnych niedoborów odporności.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Aaltonen J., Björnses P., Perheentupa J., Horelli-Kuitunen N., Palotie A., Peltonen L., Lee Y.S., Francis F., Henning S., Thiel C., Leharach H., Yaspo M.L.: An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat. Genet.*, 1997; 17: 399-403
- [2] Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Gaspar H.B., Holland S.M., Klein C., Nonoyama S., Ochs H.D., Oksenhendler E., Picard C. i wsp.: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front. Immunol.*, 2014; 5: 162
- [3] Aprikyan A.A., Liles W.C., Park J.R., Jonas M., Chi E.Y., Dale D.C.: Myelokathexis, a congenital disorder of severe neutropenia characterized by accelerated apoptosis and defective expression of bcl-x in neutrophil precursors. *Blood*, 2000; 95: 320-327
- [4] Atkinson T.P., Schäffer A.A., Grimbacher B., Schroeder H.W. Jr., Woellner C., Zerbe C.S., Puck J.M.: An immune defect causing dominant chronic mucocutaneous candidiasis and thyroid disease maps to chromosome 2p in a single family. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001; 69: 791-803
- [5] Ballou M.: Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002; 109: 581-591
- [6] Basile N., Danielian S., Oleastro M., Rosenzweig S., Prieto E., Rossi J., Roy A., Zelazko M.: Clinical and molecular analysis of 49 patients with X-linked agammaglobulinemia from a single center in Argentina. *J. Clin. Immunol.*, 2009; 29: 123-129
- [7] Bonilla F.A., Geha R.S.: 12. Primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 111: S571-S581
- [8] Bonilla F.A., Geha R.S.: Immunodeficiencies caused by B cell defects. W: *Molecular Biology of B Cells*, red.: T. Honjo, M. Reth, A. Radbruch, F. Alt, T. Honjo, M. Neuberger. Elsevier Academic Press, San Diego CA 2003, 403-416
- [9] Bonilla F.A., Geha R.S.: 2. Update on primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: S435-S441
- [10] Celińska-Löwenhoff M., Musiał J.: Niedobory odporności humoralnej u osób dorosłych. *Alerg. Astma Immunol.*, 2014; 19: 202-209
- [11] Champi C.: Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment. *J. Pediatr. Health Care*, 2002; 16: 16-21
- [12] Chapel H.: Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. *Clin. Exp. Immunol.*, 2012; 168: 58-59
- [13] Chapel H., Cunningham-Rundles C.: Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br. J. Haematol.*, 2009; 145: 709-727
- [14] Chapel H., Puel A., von Bernuth H., Picard C., Casanova J.L.: Shigella sonnei meningitis due to interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency: first association with a primary immune deficiency. *Clin. Infect. Dis.*, 2005; 40: 1227-1231
- [15] Christensen H.O., Fandrup S.: *Inborn Immune Deficiency: Handbook for Parents, Patients, Nurses and Doctors*. Immun Defekt Foreningen, Oksbøl 2014
- [16] Conley M.E., Dobbs A.K., Farmer D.M., Kilic S., Paris K., Grigoriadou S., Coustan-Smith E., Howard V., Campana D.: Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; 27: 199-227
- [17] Conti H.R., Shen F., Nayyar N., Stocum E., Sun J.N., Lindemann M.J., Ho A.W., Hai J.H., Yu J.J., Jung J.W., Filler S.G., Masso-Welch P., Edgerton M., Gaffen S. L.: Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 299-311
- [18] Cooper M.A., Pommering T.L., Korányi K.: Primary immunodeficiencies. *Am. Fam. Physician*, 2003; 68: 2001-2008
- [19] Cuccherini B., Chua K., Gill V., Weir S., Wray B., Stewart D., Nelson D., Fuss I., Strober W.: Bacteremia and skin/bone infections in two patients with X-linked agammaglobulinemia caused by an unusual organism related to *Flexispira/Helicobacter* species. *Clin. Immunol.*, 2000; 97: 121-129
- [20] Cultrera R., Seraceni S., Germani R., Contini C.: Molecular evidence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* colonization in preterm infants during respiratory distress syndrome. *BMC Infect. Dis.*, 2006; 6: 166
- [21] Cunningham-Rundles C.: Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.*, 2008; 28: S42-S45
- [22] Cunningham-Rundles C., Bodian C.: Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol.*, 1999; 92: 34-48
- [23] Czyżewska-Buczyńska A., Lewandowicz-Uszyńska A., Jankowski A.: IgA istotny element układu odporności – wybrane zagadnienia. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 38-47
- [24] DeVries A.S., Harper J., Murray A., Lexau C., Bahta L., Christensen J., Cebelinski E., Fuller S., Kline S., Wallace G.S., Shaw J.H., Burns C.C., Lynfield R.: Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 2316-2323
- [25] Dębińska A., Boznański A.: Rola receptorów Toll-podobnych (TLR) w patogenezie schorzeń alergicznych - gdzie leży prawda? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 230-237
- [26] Drewniak A., Gazendam R.P., Tool A.T., van Houdt M., Jansen M.H., van Hamme J.L., van Leeuwen E.M., Roos D., Scalais E., De Beaufort C., Janssen H., van den Berg T.K., Kuijpers T.W.: Invasive

fungal infection and impaired neutrophil killing in human CARD9 deficiency. *Blood*, 2013; 121: 2385-2392

[27] Dropulic L.K., Cohen J.I.: Severe viral infections and primary immunodeficiencies. *Clin. Infect. Dis.*, 2011; 53: 897-909

[28] Eyerich K., Foerster S., Rombold S., Seidl H.P., Behrendt H., Hofmann H., Ring J., Traidl-Hoffmann C.: Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 2640-2645

[29] Eyerich K., Rombold S., Foerster S., Behrendt H., Hofmann H., Ring J., Traidl-Hoffmann C.: Altered, but not diminished specific T cell response in chronic mucocutaneous candidiasis patients. *Arch. Dermatol. Res.*, 2007; 299: 475-481

[30] Ferwerda B., Ferwerda G., Plantinga T.S., Willment J.A., van Spruiel A.B., Venselaar H., Elbers C.C., Johnson M.D., Cambi A., Huysamen C., Jacobs L., Jansen T., Verheijen K., Masthoff L., Morré S.A. i wsp.: Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 1760-1767

[31] Franz A., Webster A.D., Furr P.M., Taylor-Robinson D.: Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br. J. Rheumatol.*, 1997; 36: 661-668

[32] Fried A.J., Bonilla F.A.: Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009; 22: 396-414

[33] Furr P.M., Taylor-Robinson D., Webster A.D.: Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994; 53: 183-187

[34] Gavino C., Cotter A., Lichtenstein D., Lejtenyi D., Fortin C., Legault C., Alirezaie N., Majewski J., Sheppard D.C., Behr M.A., Foulkes W.D., Vinh D.C.: CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2014; 59: 81-84

[35] Gavino C., Hamel N., Zeng J.B., Legault C., Guiot M.C., Chankowsky J., Lejtenyi D., Lemire M., Alarie I., Dufresne S., Boursiquot J.N., McIntosh F., Langelier M., Behr M.A., Sheppard D.C. i wsp.: Impaired RAS-GRF1/ERK-mediated GM-CSF response characterizes CARD9 deficiency in French-Canadians. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016; 137: 1178-1188

[36] Gerrard J., Alfredson D., Smith I.: Recurrent bacteremia and multifocal lower limb cellulitis due to *Helicobacter*-like organisms in a patient with X-linked hypogammaglobulinemia. *Clin. Infect. Dis.*, 2001; 33: E116-E118

[37] Gładkowska-Rzeczycska J.J.: Paleopathology in Poland at the beginning of the 21st century; Studies in Historical Anthropology, 2006; 4: 25-48

[38] Glocker E.O., Hennigs A., Nabavi M., Schäffer A.A., Woellner C., Salzer U., Pfeifer D., Veelken H., Warnatz K., Tahami F., Jamal S., Manguiat A., Rezaei N., Amirzargar A.A., Plebani A. i wsp.: A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 1727-1735

[39] Granados E.L., Porpiglia A.S., Hogan M.B., Matamoros N., Krasovec S., Pignata C., Smith C., Hammarstrom L., Bjorkander J., Belohradsky B.H., Casariego G.F., Rodriguez M.C., Conley M.E.: Clinical and molecular analysis of patients with defects in  $\mu$  heavy chain gene. *J. Clin. Invest.*, 2002; 110: 1029-1035

[40] Griffith L.M., Cowan M.J., Notarangelo L.D., Puck J.M., Buckley R.H., Candotti F., Conley M.E., Fleisher T.A., Gaspar H.B., Kohn D.B., Ochs H.D., O'Reilly R.J., Rizzo J.D., Roifman C.M., Small T.N. i wsp.: Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 124: 1152-1160

[41] Gross O., Gewies A., Finger K., Schäfer M., Sparwasser T., Peschel C., Förster I., Ruland J.: Card9 controls a non-TLR signalling pathway for innate anti-fungal immunity. *Nature*, 2006; 442: 651-656

[42] Gruda M.C., Rugeberg K.G., O'Sullivan P., Guliasvili T., Scheirer A.R., Golobish T.D., Capponi V.J., Chan P.P.: Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One*, 2018; 13: 0191676

[43] Herbst M., Gazendam R., Reimnitz D., Sawalle-Belohradsky J., Groll A., Schlegel P.G., Belohradsky B., Renner E., Klepper J., Grimbacher B., Kuijpers T., Liese J.: Chronic *Candida albicans* meningitis in a 4-year-old girl with a homozygous mutation in the CARD9 gene (Q295X). *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2015; 34: 999-1002

[44] Hernandez P.A., Gorlin R.J., Lukens J.N., Taniuchi S., Bohinjec J., Francois F., Klotman M.E., Diaz G.A.: Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat. Genet.*, 2003; 34: 70-74

[45] Imashuku S.: Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2011; 33: 35-39

[46] Jasińska A., Młynarski W.: Wrodzona neutropenia - diagnostyka i leczenie. *Hematologia*, 2011; 2: 63-70

[47] Jeffrey Modell Foundation. <http://www.info4pi.org/> (09.03.2018)

[48] Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babusikova E.: Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front. Pediatr.*, 2014; 2: 77

[49] Johnston S.L.: Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent superficial abscesses. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008; 152: 397-405

[50] Kanegane H., Nakano T., Shimono Y., Zhao M., Miyawaki T.: Pneumocystis jiroveci pneumonia as an atypical presentation of X-linked agammaglobulinemia. *Int. J. Hematol.*, 2009; 89: 716-717

[51] Kawai T., Choi U., Whiting-Theobald N.L., Linton G.F., Brenner S., Sechler J.M., Murphy P.M., Malech H.L.: Enhanced function with decreased internalization of carboxy-terminus truncated CXCR4 responsible for WHIM syndrome. *Exp. Hematol.*, 2005; 33: 460-468

[52] Kirkpatrick C.H.: Chronic mucocutaneous candidiasis: immunology for the pediatrician, edited by Harry R. Hill, MD. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001; 20: 197-206

[53] Kotb M.: Infection and autoimmunity: a story of the host, the pathogen, and the copathogen. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1995; 74: 10-22

[54] Kotyla P.J.: Pierwotne niedobory odporności – wstęp do chorób autoimmunizacyjnych. *Forum Reumatol.*, 2015; 1: 30-37

[55] Krause J.C., Ghandil P., Chrabieh M., Casanova J.L., Picard C., Puel A., Creech C.B.: Very late-onset group B *Streptococcus* meningitis, sepsis, and systemic shigellosis due to interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency. *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 49: 1393-1396

[56] Lanternier F., Barbati E., Meinzer U., Liu L., Pederghana V., Migaud M., Héritier S., Chomton M., Frémond M.L., Gonzales E., Galeotti C., Romana S., Jacquemin E., Angoulvant A., Bidault V. i wsp.: Inherited CARD9 deficiency in 2 unrelated patients with invasive *Exophiala* infection. *J. Infect. Dis.*, 2015; 211: 1241-1250

[57] Lanternier F., Mahdavian S.A., Barbati E., Chaussade H., Kumar Y., Levy R., Denis B., Brunel A.S., Martin S., Loop M., Peeters J., de Selys A., Vanclaire J., Vermeylen C., Nassogne M.C. i wsp.: Inherited CARD9 deficiency in otherwise healthy children and adults with *Candida* species-induced meningitis, colitis, or both. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015; 135: 1558-1568

[58] Lanternier F., Pathan S., Vincent Q.B., Liu L., Cypowij S., Prando C., Migaud M., Taibi L., Ammar-Khodja A., Boudghene Stambouli O., Guellil B., Jacobs F., Goffard J.C., Schepers K., del Marmol V. i wsp.: Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 1704-1714

[59] Lehman H.K.: Autoimmunity and immune dysregulation in primary immune deficiency disorders. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2015; 15: 53

- [60] LeibundGut-Landmann S., Gross O., Robinson M.J., Osorio F., Slack E.C., Tsoni S.V., Schweighoffer E., Tybulewicz V., Brown G.D., Ruland J., Reis e Sousa C.: Syk-and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 630-638
- [61] Lewandowicz-Uszyńska A.: Preparaty immunoglobulin: wskazania kliniczne, mechanizmy działania, rodzaje preparatów gamma-globulin. W: *Leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin w pierwotnych niedoborach odporności*. red.: A. Lewandowicz-Uszyńska, B. Pietrucha, A. Szaflarska. Kolaż, Warszawa 2012, 51-57
- [62] Lewandowicz-Uszyńska A., Pasternak G., Kuraszewicz A., Prościak M., Gul K., Lewicka P., Pirogowicz I.: Pierwotne niedobory odporności u dzieci - obraz kliniczny. W: *Dziecko - jego zdrowie i jego środowisko : objawy alarmowe w pediatrii z perspektywy gastroenterologa, ginekologa i immunologa klinicznego*. red.: I. Pirogowicz, B. Iwańczak, A. Lewandowicz-Uszyńska. Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2017, 13-21
- [63] Lewandowicz-Uszyńska A., Szaflarska A., Pietrucha B., Wójcik J., Pochylczuk R., Kuśmirek B.: Standards of treatment with subcutaneous immunoglobulins in primary immunodeficiencies - guidelines for doctors and nurses drawn up by three immunology centers in Poland. W: *Proceeding of the 15th Meeting of the European Society Immunodeficiencies - ESID*, red.: A. Etzioni, E. Gambineri. Florence 2013, 123-125
- [64] Lewicka P., Lewandowicz-Uszyńska A.: Szczepienia ochronne u dzieci z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności. W: *Dziecko - jego zdrowie i jego środowisko : zaburzenia rozwoju fizycznego dzieci w różnych aspektach klinicznych*. red.: I. Pirogowicz, A. Lewandowicz-Uszyńska, B. Iwańczak. Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2017, 103-115
- [65] Lilic D.: New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2002; 15: 143-147
- [66] Lis J., Jarzab A., Witkowska D.: Rola mimikry molekularnej w etiologii schorzeń o charakterze autoimmunizacyjnym. *Postepy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 475-491
- [67] Macpherson A.J., McCoy K.D., Johansen F.E., Brandtzaeg P.: The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol.*, 2008; 1: 11-22
- [68] Madkaikar M., Mishra A., Ghosh K.: Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders. *Indian Pediatr.*, 2013; 50: 579-586
- [69] Mangino M., Salpietro D.C., Zuccarello D., Gangemi S., Rigoli L., Merlino M.V., Briuglia S., Bisignano G., Mingarelli R., Dallapiccola B.: A gene for familial isolated chronic nail candidiasis maps to chromosome 11p12-q12. 1. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2003; 11: 433-436
- [70] Marsh R.A., Madden L., Kitchen B.J., Mody R., McClimon B., Jordan M.B., Bleasing J.J., Zhang K., Filipovich A.H.: XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*, 2010; 116: 1079-1082
- [71] McCusker C., Warrington R.: Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2011; 7: S11
- [72] Milone M.C., Tsai D.E., Hodinka R.L., Silverman L.B., Malbran A., Wasik M.A., Nichols K.E.: Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood*, 2005; 105: 994-996
- [73] Notarangelo L.D.: Primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 125: S182-S194
- [74] Notarangelo L.D., Lanzi G., Peron S., Durandy A.: Defects of class-switch recombination. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117: 855-864
- [75] Ochs H.D., Smith C.E., Puck J.M.: *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and cellular approach*. Oxford University Press, Oxford 2006
- [76] Oliveira J.B., Fleisher T.A.: Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010; 125: S297-S305
- [77] Oliveira J.B., Notarangelo L.D., Fleisher T.A.: Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 8: 499-509
- [78] Pachathundikandi K., Backert S.: Heptose 1, 7-bisphosphate directed TIFA oligomerization: a novel PAMP-recognizing signaling platform in the control of bacterial infections. *Gastroenterology*, 2018; 154: 778-783
- [79] Paessler M., Levinson A., Patel J.B., Schuster M., Minda M., Natchamkin I.: Disseminated *Mycoplasma orale* infection in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002; 44: 201-204
- [80] Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Holland S.M., Klein C., Nonoyama S., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J.M., Sullivan K.E., i wsp.: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J. Clin. Immunol.*, 2015; 35: 696-726
- [81] Pietrucha B., Heropolitańska-Pliszka E., Klaudel-Dreszler M., Wolska-Kusnierz B., Matosek A., Bernatowska E.: Wybrane zagadnienia z immunologii klinicznej – niedobory przeciwciał i niedobory komórkowe (część I). *Pediatr. Pol.*, 2011; 86: 548-558
- [82] Plebani A., Soresina A., Rondelli R., Amato G.M., Azzari C., Cardinale F., Cazzola G., Consolini R., De Mattia D., Dell'Erba G., Duse M., Fiorini M., Martino S., Martire M., Masi M. i wsp.: Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin. Immunol.*, 2002; 104: 221-230
- [83] Prościak M., Urbaniak-Piszczek M., Lewandowicz-Uszyńska A., Pirogowicz I., Lewandowicz-Uszyńska A., Iwańczak B.: Zespół hemofagocytarny - choroba znana i nieznana. W: *Dziecko - jego zdrowie i jego środowisko : zaburzenia rozwoju fizycznego dzieci w różnych aspektach klinicznych*. red.: Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, Wrocław 2017, 79-88
- [84] Quartier P., Debré M., De Blic J., de Sauevzac R., Sayegh N., Jabbado N., Haddad E., Blanche S., Casanova J.L., Smith C.I., Le Deist F., de Saint Basile G., Fischer A.: Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J. Pediatr.*, 1999; 134: 589-596
- [85] Quartier P., Foray S., Casanova J.L., Hau-Rainsard I., Blanche S., Fischer A.: Enteroviral meningoencephalitis in X-linked agammaglobulinemia: intensive immunoglobulin therapy and sequential viral detection in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000; 19: 1106-1108
- [86] Quinti I., Pierdominici M., Marziali M., Giovannetti A., Donnanno S., Chapel H., Bjorkander J., Aiuti F., European Study Group for the Surveillance of Immunoglobulin Safety: European surveillance of immunoglobulin safety - results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin. Immunol.*, 2002; 104: 231-236
- [87] Rajae A., Barnett R., Cheadle W.G.: Pathogen-and danger-associated molecular patterns and the cytokine response in sepsis. *Surg. Infect.*, 2018; 19: 107-116
- [88] Ramel D., Lagarrigue F., Pons V., Mounier J., Dupuis-Coronas S., Chicanne G., Sansonetti P.J., Gaitis-Iacovoni F., Tronchère H., Payrastre B.: *Shigella flexneri* infection generates the lipid P15P to alter endocytosis and prevent termination of EGFR signaling. *Sci Signal*, 2011; 4: ra61
- [89] Razvi S., Schneider L., Jonas M.M., Cunningham-Rundles C.: Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin. Immunol.*, 2001; 101: 284-288
- [90] Rigaud S., Fondanèche M.C., Lambert N., Pasquier B., Mateo V., Soulas P., Galicier L., Le Deist F., Rieux-Laucat F., Revy P., Fischer A., de Saint Basile G., Latour S.: XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*, 2006; 444: 110-114

- [91] Romagnani S.: Immunological tolerance and autoimmunity. Intern. Emerg. Med., 2006; 1: 187-196
- [92] Ruland J.: CARD9 signaling in the innate immune response. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2008; 1143: 35-44
- [93] Ryan K., Hong M., Arkwright P.D., Gennery A.R., Costigan C., Dominguez M., Denning D., McConnell V., Cant A.J., Abinun M., Spickett G.P., Lilic D.: Impaired dendritic cell maturation and cytokine production in patients with chronic mucocutaneous candidiasis with or without APECED. Clin. Exp. Immunol., 2008; 154: 406-414
- [94] Sarpong S., Skolnick H.S., Ochs H.D., Futatani T., Winkelstein J.A.: Survival of wild polio by a patient with XLA. Ann. Allergy. Asthma. Immunol., 2002; 88: 59-60
- [95] Sato K., Yang X.L., Yudate T., Chung J.S., Wu J., Luby-Phelps K., Kimberly R.P., Underhill D., Cruz P.D.Jr., Ariizumi K.: Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor  $\gamma$  chain to induce innate immune responses. J. Biol. Chem., 2006; 281: 38854-38866
- [96] Sochocka M.: Rozpoznawanie patogenów przez wrodzony system odporności Postępy Hig. Med. Dośw., 2008; 62: 676-687
- [97] Sordet C., Cantagrel A., Schaefferbeke T., Sibilia J.: Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. Joint Bone Spine, 2005; 72: 503-514
- [98] Strober W., Sneller M.C.: IgA deficiency. Ann. Allergy, 1991; 66: 363-375
- [99] Taniuchi S., Masuda M., Fujii Y., Izawa K., Kanegane H., Kobayashi Y.: The role of a mutation of the CXCR4 gene in WHIM syndrome. Haematologica, 2005; 90: 1271-1272
- [100] Taylor P.R., Tsoni S.V., Willment J.A., Dennehy K.M., Rosas M., Findon H., Haynes K., Steele C., Botto M., Gordon S., Brown G.D.: Dectin-1 is required for  $\beta$ -glucan recognition and control of fungal infection. Nat. Immunol., 2007; 8: 31-38
- [101] Tokuda K., Nishi J., Miyanojara H., Sarantuya J., Iwashita M., Kamenosono A., Hizukuri K., Wakimoto N., Yoshinaga M.: Relapsing cellulitis associated with *Campylobacter coli* bacteremia in an agammaglobulinemic patient. Pediatr. Infect. Dis. J., 2004; 23: 577-579
- [102] Vale A.M., Schroeder H.W.Jr.: Clinical consequences of defects in B-cell development. J. Allergy Clin. Immunol., 2010; 125: 778-787
- [103] Wang L., Ning S.: "Toll-free" pathways for production of type I interferons. AIMS Allergy Immunol., 2017; 1: 143-163
- [104] Wang X., Wang W., Lin Z., Wang X., Li T., Yu J., Liu W., Tong Z., Xu Y., Zhang J., Guan L., Dai L., Yang Y., Han W., Li R.: CARD9 mutations linked to subcutaneous phaeohyphomycosis and TH17 cell deficiencies. J. Allergy Clin. Immunol., 2014; 133: 905-908
- [105] Winkelstein J.A., Marino M.C., Lederman H.M., Jones S.M., Sullivan K., Burks A.W., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Ochs H.D.: X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine, 2006; 85: 193-202
- [106] Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Białka osłony komórkowej pałeczek jelitowych i ich udział w patogenności oraz odporności przeciwbakteryjnej. Postępy Hig. Med. Dośw., 2009; 63: 176-199
- [107] Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Defensyny i katelicydyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. Postępy Hig. Med. Dośw., 2008; 62: 694-707
- [108] Wood P., Stanworth S., Burton J., Jones A., Peckham D.G., Green T., Hyde C., Chapel H.: Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. Clin. Exp. Immunol., 2007; 149: 410-423
- [109] Yamasaki S., Ishikawa E., Sakuma M., Hara H., Ogata K., Saito T.: Mincle is an ITAM-coupled activating receptor that senses damaged cells. Nat. Immunol., 2008; 9: 1179-1188
- [110] Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoon M., Shaghghi M., Modaresi M., Azizi G., Aghamohammadi A.: Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol., 2017; 27: 213-224

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.