

Received: 2004.04.12
 Accepted: 2005.04.21
 Published: 2005.05.25

Zmiany stawowe towarzyszące pierwotnym niedoborom odporności przebiegające z zaburzeniem syntezy przeciwciał

The arthritic pathologies accompanying primary immunodeficiencies with antibody synthesis disturbances

Jerzy Świerkot¹, Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska²,
 Adam Jankowski², Jacek Szechiński¹

¹ Zakład Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Katedra Propedeutyki Pediatrii Klinika Immunologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

W pracy omówiono zapalenia stawów występujące u pacjentów z pierwotnymi niedoborami przeciwciał. Opisano najczęstsze rodzaje zapaleń stawów, ich etiologię, obraz kliniczny i leczenie (septyczne zapalenie stawów – bakteryjne i wirusowe, aseptyczne zapalenie stawów). Przedstawiono inne niż pierwotne niedobory przeciwciał, przyczyny niedoborów immunoglobulin. Wyszczególniono także najczęstsze zachorowania obserwowane w pierwotnych niedoborach odporności, ze szczególnym uwzględnieniem chorób z kręgu autoagresji. Należy także pamiętać, że niektóre leki modyfikujące przebieg choroby mogą powodować niedobór immunoglobulin. Podkreślono rolę substytucji dożylnymi wlewami immunoglobulin, także w redukcji zmian stawowych. W diagnostyce różnicowej zapaleń stawów należy brać pod uwagę niedobory immunoglobulin.

Słowa kluczowe:

pierwotne niedobory przeciwciał • zapalenia stawów

Summary

The problem of arthritis in patients with primary antibody defects is presented in this study. We describe the most common kinds of arthritis (septic, viral, and aseptic), their etiology and treatment. Other diseases characterized by a lack of immunoglobulin are also shown. The most common diseases in primary hypogammaglobulinemia, especially autoimmune disorders, are dealt with. Many disease-modifying drugs (gold, D-penicillamine, sulfasalazine, azathioprine) cause symptomatic hypogammaglobulinemia in some patients. We emphasize the role of intravenous immunoglobulin replacement therapy in the reduction of the arthritis. The possibility of immunodeficiency should be kept in mind when evaluating patients with arthritis.

Key words:

primary antibodies defects • arthritis

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7430.pdf

Word count:

1203

Tables:

–

Figures:

2

References:

36

Adres autora:

dr n.med. Jerzy Świerkot, Zakład Reumatologii AM, ul. Wiśniowa 36, 53-137 Wrocław;
 e-mail: Jurekswierkot0@poczta.onet.pl

Pierwotne niedobory odporności przebiegające z przewagą zaburzeń biosyntezy przeciwciał są najczęściej występującymi niedoborami odporności. Przyjmuje się, że stanowią one od 52,6 [4] do 67,2% [17] wszystkich pierwotnych niedoborów odporności.

Cechą charakterystyczną tych niedoborów jest upośledzona synteza przeciwciał wynikająca z zaburzeń dojrzewania lub różnicowania się limfocytów B [27]. Prowadzi to do obniżenia liczby lub upośledzenia funkcji tych komórek. Inny patomechanizm to zaburzenia kooperacji pomiędzy limfocytami B i T [10,33]. Konsekwencją jest niedobór przeciwciał i wzmożona podatność na zakażenia, zwłaszcza dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, czy zapalenia stawów [6,19,22,30,32,35]. Obserwuje się także predyspozycję do zachorowań na choroby z kręgu autoagresji (trombocytopenia, anemia hemolityczna, r.z.s, toczeń układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena) [11,12,21,26,34]. Wykazano, że aż u 20–25% pacjentów z CVID stwierdza się występowanie objawów typowych dla chorób o podłożu autoimmunologicznym [7,13]. Podłoże występowania tych schorzeń jest złożone – wieloczynnikowe zależne od reakcji związanych z nawracającymi zakażeniami (typowych dla dzieci z CVID) i wynikającej z tego przewlekłej stałej stymulacji antygenowej [31], po reakcje krzyżowe związane np. z modulacją sieci antyidiotyposowej [13].

Szczególnie istotne znaczenie ma w tych przypadkach układ CD40–CD40L, gdyż jego niedobór prowadzi do zaburzenia transmisji sygnału – limfocyty T-pomocnicze – aktywacja komórek B, co ma znaczenie w CVID oraz w zespole hipergammaglobulinemii klasy M. Pod uwagę bierze się także, upośledzenie prezentacji antygeny, upośledzenie funkcji limfocytów T-pomocniczych oraz zaburzenie wytwarzania cytokin (zwłaszcza nadmiernej syntezy TNF przez aktywowane makrofagi wykazaną w badaniach *in vitro*). Powyższe procesy mogą być przyczyną indukowania procesów autoimmunizacyjnych u chorych z CVID. Kolejna z możliwości inicjacji chorób o podłożu autoimmunologicznym może polegać na wroście syntezy swoistych przeciwciał u osób z zaburzoną ogólnym wytwarzaniem IgG. Jest to mechanizm odmienny niż w klasycznych chorobach z autoagresji, w których dochodzi do poliklonalnej stymulacji limfocytów B.

Ponadto zaburzenie w sieci przeciwciał teoretycznie idyotypowych może prowadzić do autoagresji bez jednoczesnego wzrostu surowiczego poziomu globulin.

Również zaburzenie regulacji na poziomie limfocytów T, w tym supresorowych, prowadzić może do autoagresji bez koniecznej jednocześnie występującej hipergammaglobulinemii.

U pacjentów z niedoborem przeciwciał zdecydowanie częściej występują niektóre choroby nowotworowe (rak żołądka, rak jelita grubego, chłoniaki niezłośliwe) [9,16] (ryc. 1). Niekiedy pierwszym objawem choroby przebiegającej z zaburzeniem syntezy przeciwciał może być zapalenie stawów septyczne, wirusowe czy aseptyczne [27]. Częste zakażenia w obrębie stawów prowadzą do rozwoju przewlekłego zapalenia stawów i usposabiają do powstania artropatii i amyloidozy. W diagnostyce pierwotnych niedo-

borów odporności przebiegających z przewagą zaburzeń biosyntezy przeciwciał z towarzyszącym współistnieniem chorób reumatologicznych należy zawsze brać pod uwagę inne sytuacje kliniczne, które doprowadzić mogą do spadku stężenia przeciwciał (ryc. 2) [8,29].

SEPTYCZNE ZAPALENIA STAWÓW

Czynnikiem etiologicznym są najczęściej bakterie atypowe: *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. arthritis*, *Ureoplasma urealyticum* czy *Chlamydia* (charakterystyczne zwłaszcza dla agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X), których zwalczanie w organizmie jest uzależnione od funkcjonowania układu ADAC, zaburzonego w przypadku pierwotnych hipogammaglobulinemii. Nieupośledzona funkcja neutrofilów w przypadku zakażeń tymi drobnoustrojami nie może skompensować braku immunoglobulin, albowiem komórki te w małym stopniu uczestniczą w eliminacji tych patogenów. Systematyczna substytucja IVIG nie chroni także przed zakażeniami bakteriami atypowymi, ponieważ preparaty IgG zawierają mało swoistych przeciwciał przeciwko mikoplazmom [25]. Identyfikacja zakażeń spowodowanych tymi drobnoustrojami jest trudna ze względu na nieprzydatne w tym wypadku testy oparte na wykrywaniu swoistych przeciwciał. Pomocne jest badanie DNA bakterii w surowicy i/lub płynie stawowym metodą PCR [20].

Niekiedy septyczne zapalenie stawów może być wywołane bakteriami, takimi jak: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* zwłaszcza u pacjentów z wybiórczym niedoborem podklas IgG [24].

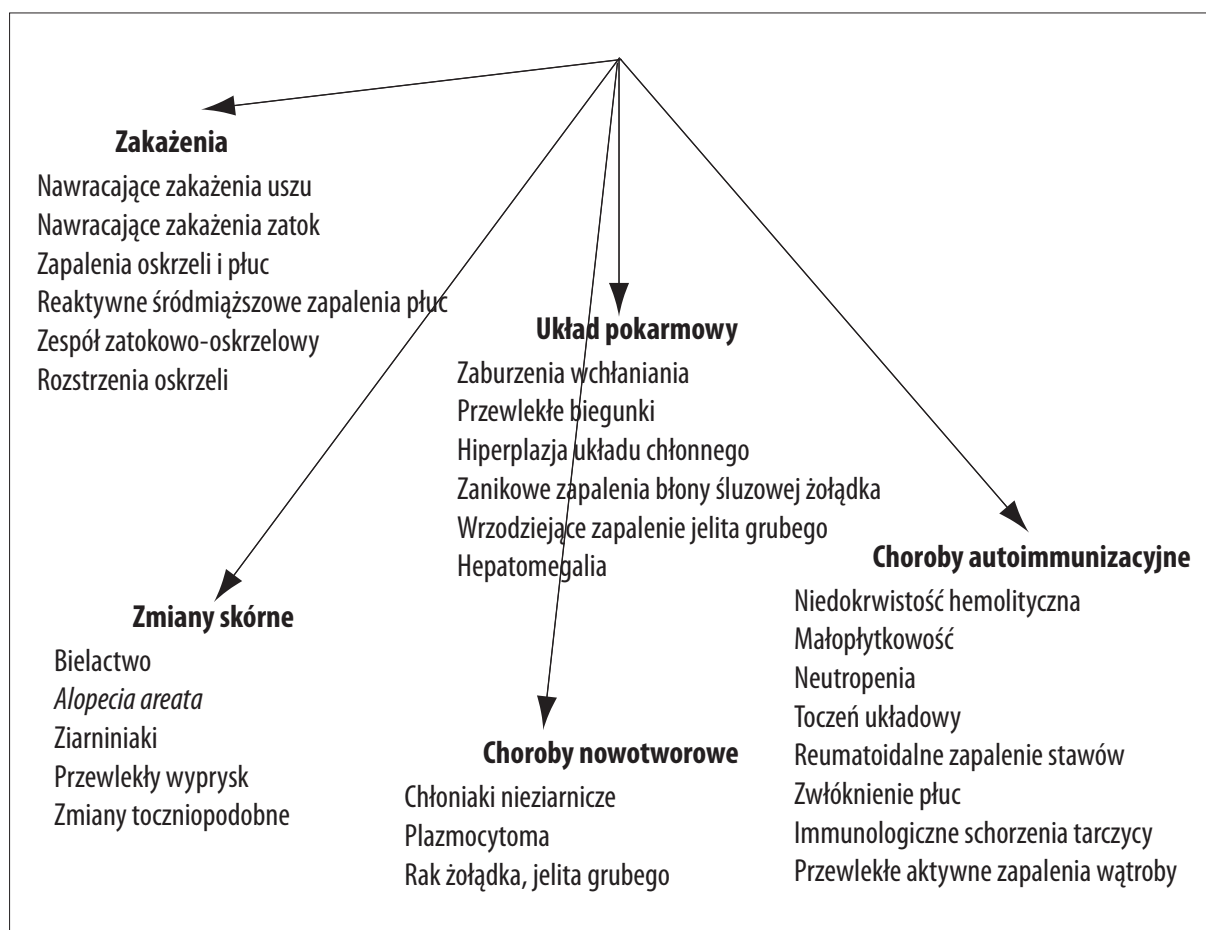
W obrazie klinicznym możemy obserwować nadżerkowe lub nienadżerkowe zapalenie stawów.

WIRUSOWE ZAPALENIA STAWÓW

Zapalenia stawów mogą być spowodowane także czynnikami wirusowymi, zwłaszcza adenowirusem typu I i echowirusem typu 11 i 19 [1].

ASEPTYCZNE ZAPALENIA STAWÓW

U 10–30% pacjentów z hipogammaglobulinemią rozwija się aseptyczne zapalenie stawów przypominające reumatoidalne zapalenie stawów (r.z.s.) [14]. Występuje ono szczególnie często u pacjentów z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID) [23]. Aseptyczne zapalenie u tych chorych cechuje się symetrycznym zajęciem kilku lub wielu stawów: kolanowych, skokowych, nadgarstkowych oraz stawów dłoni, najczęściej bez występowania nadżerek [18]. Opisywano też przypadki nadżerkowych zmian stawowych, zapaleń ścięgien oraz guzków podobnych do stwierdzanych w r.z.s. [2]. W badaniu histopatologicznym stwierdza się różny obraz zmian; najczęściej błona maziowa wykazuje cechy przerostu z rozplemem naczyń i naciekami komórek zapalnych. W płynie stawowym u pacjentów z pierwotną hipogammaglobulinemią w przeciwieństwie do r.z.s. obserwuje się prawidłowe stężenie glukozy, jest on bogaty w komórki jednojądrowe i nie stwierdza się w nim czynnika reumatoidalnego. Na zdjęciach rentgenowskich często obserwuje się osteopenię, zwężenie szpar stawowych (wynikające z uszkodzenia chrząst-



Ryc. 1. Najczęstsze zachorowania obserwowane w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności przebiegających z zaburzeniami syntezy przeciwciał

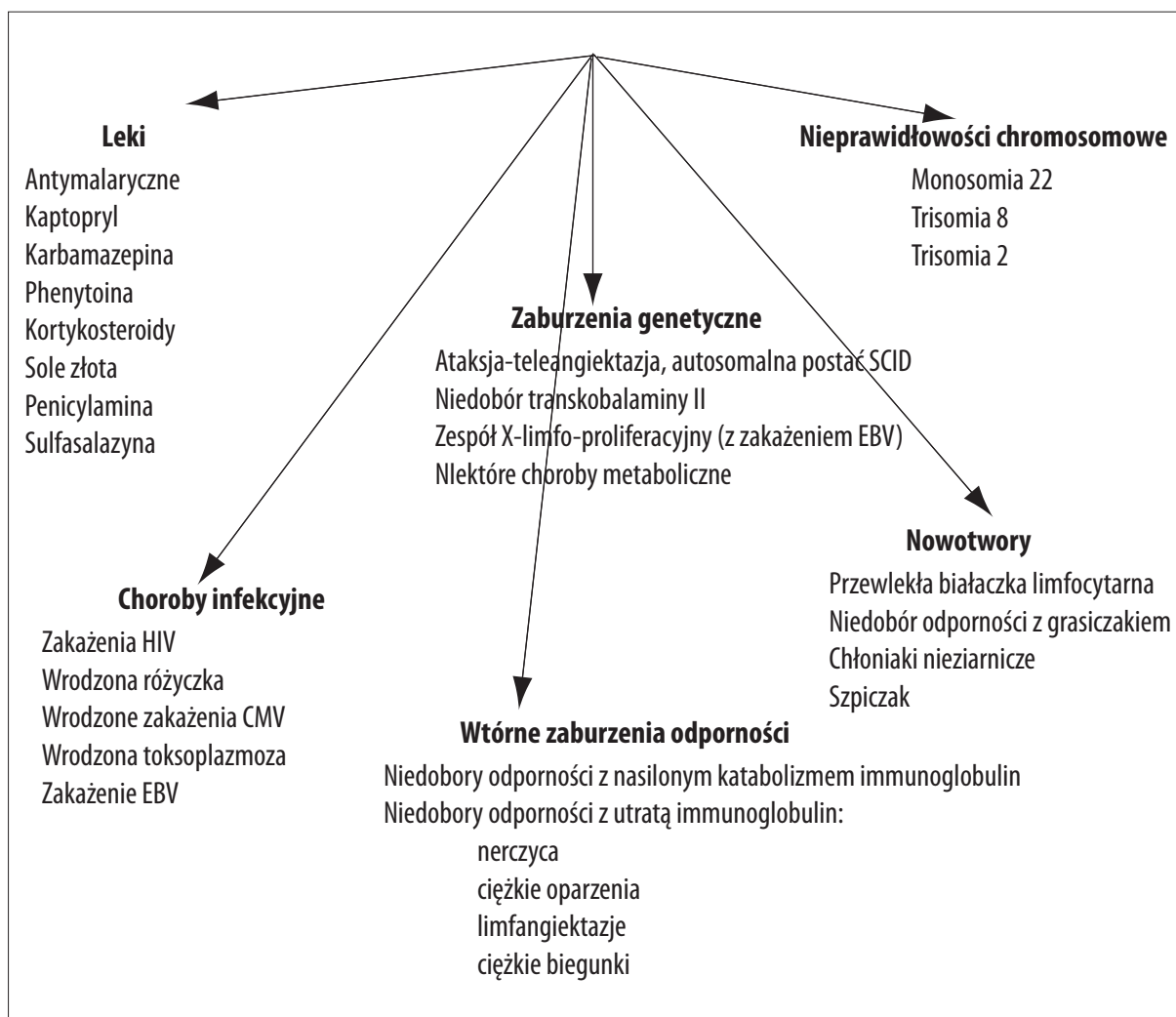
ki) oraz obrzęk tkanek miękkich. Natomiast tylko sporadycznie stwierdzane są nadżerki.

Mechanizmy patogenetyczne aseptycznego zapalenia stawów u osób z hipogammaglobulinemią nie są do końca poznane, ale istnieje wyraźna różnica w porównaniu z patogenezą r.z.s. W reumatoidalnym zapaleniu stawów limfocyty B są zaangażowane w miejscowe wytwarzanie immunoglobulin i przeciwciał przecioglobulinowych (czynnik reumatoidalny), u chorych zaś z pierwotnym niedoborem przeciwciał stwierdza się upośledzoną liczbę lub funkcję limfocytów B, czego konsekwencją jest zaburzona synteza przeciwciał. U niektórych chorych z hipogammaglobulinemią wykazano nadmierną aktywność limfocytów T, spowodowaną zmniejszonym hamującym wpływem produktów limfocytów B, m.in. immunoglobulin, co może indukować zapalenie błony maziowej. U chorego z agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X Chhatopadhyay i wsp. [5] wykazali zwiększoną aktywność limfocytów T supresorowych w błonie maziowej i krwi obwodowej, natomiast u chorych z r.z.s. jest ona zmniejszona.

LECZENIE

Podstawowym postępowaniem u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności przebiegającymi z przewagą zaburzeń syntezy przeciwciał jest substytucja IVIG,

stosowana w odstępach 3–4 tygodni, w przeciętnej dawce 300–500 mg/kg m.c [3]. Nie zostały jeszcze jednoznacznie ustalone wskazania do zastosowania IVIG w r.z.s. Wiadomo natomiast o korzyściach wynikających ze stosowania IVIG w przebiegu innych schorzeń autoimmunizacyjnych: choroby Kawasaki, zespół Guillaina-Barrégo, miastonii, *dermatomyositis*, chorobie Leśniowskiego-Crohna, zespole antyfosfolipidowym, SLE czy immunologicznych zapaleniach naczyń [19,36]. W wypadku chorób autoimmunizacyjnych wskazane jest zastosowanie dawek znacznie wyższych – rzędu 600–800 mg/kg m.c., a nawet 1000 mg/kg m.c. Przesłanki do podawania IVIG w tej grupie schorzeń opierają się na antydytypowych właściwościach tych preparatów, neutralizacji endotoksyn, hamowaniu nadmiernego wytwarzania i uwalniania cytokin odpowiedzialnych za rozwój wyżej wymienionych chorób, blokowaniu receptorów Fc na makrofagach uniemożliwiając niszczenie komórek docelowych [17]. Ponadto aseptyczne zapalenie stawów dobrze reaguje na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Podejmowane są także próby leczenia blokerami TNF- α pacjentów z CVID i współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi. Smith i wsp. [28] opisali korzystny efekty terapii blokerami TNF- α 21-letniego mężczyzny chorującego na CVID, młodzieńcze zapalenie stawów i łysienie plackowate. Tego typu leczenie ma uzasadnienie teoretyczne, gdyż w CVID obserwuje się podwyższony poziom TNF- α .



Ryc. 2. Przyczyny niedoboru immunoglobulin inne niż pierwotne niedobory odporności przebiegające z przewagą zaburzeń syntezy przeciwciał

Septyczne zapalenie stawów wymaga stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania. Ze względu na częste zakażenia mikoplazmami terapia ta powinna być skierowana także przeciwko bakteriom atypowym: makrolidy, tetracykliny, chinolony stosowane przez 8–10 tygodni [20]. Opisano także korzystny wpływ terapii Econorem (nowy antybiotyk pleuromutilin) w przypadkach nieodpowiadających na wyżej wymienione postępowanie [15]. Obserwowano także dobre rezultaty stosowania minocykliny (antybiotyku, który był także stosowany

w r.z.s.) u chorych z CVID i aseptycznym zapaleniem stawów [30].

W diagnostyce pacjentów z nawracającymi zakażeniami, głównie bakteryjnymi, z dolegliwościami bólowymi w obrębie układu ruchu należy zawsze brać pod uwagę pierwotne niedobory odporności. Właściwe leczenie substytucyjne dożylnymi preparatami immunoglobulin oraz antybiotykoterapia znacznie zmniejsza poważne powikłania i śmiertelność u tych chorych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ackerson B.K., Raughunathan R., Keller M.A., Bui R.H., Phinney P.R., Imagawa D.T.: Echovirus 11 arthritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1987; 6: 485–488
- [2] Barnett E.V., Winkelstein A., Weinberger H.J.: Agammaglobulinemia with polyarthritis and subcutaneous nodules. *Am. J. Med.*, 1970; 48: 40–47
- [3] Bernatowska E.: Preparaty gammaglobulin stosowane w leczeniu substytucyjnym wrodzonych niedoborów odporności humoralnej. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2002; 56(Supl.): 23–31
- [4] Bernatowska E., Michałkiewicz J., Gregorek H., Madaliński K., Skopczyńska H., Pietrucha H., Pac M., Wolska-Kuśnierz B., Kurenko-Deptuch M., Lange A., Zeman K., Czeszko J.: Twenty years of investigations into primary immunodeficiency diseases in the Department of Immunology of the Children's Memorial Health Institute, Warsaw. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2000; 25: 119–126
- [5] Chattopadhyay C., Natvig J.B., Chattopadhyay H.: Excessive suppressor T-cell activity of the rheumatoid synovial tissue in X-linked hypogammaglobulinemia. *Scand. J. Immunol.*, 1980; 11: 455–459
- [6] Cunningham-Rundles C., Bodian C.: Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol.*, 1999; 92: 34–48

- [7] Espinoza L.R., Gutierrez S., Berman A.: Immunodeficiency states and associated rheumatic manifestations. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995; 7: 65–69
- [8] Farr M., Kitas G.D., Tunn E., Bacon P.A.: Immunodeficiencies associated with sulphasalazine therapy in inflammatory arthritis. *Br. J. Rheum.*, 1991; 30: 413–417
- [9] Filipovich A.H., Mathur A., Kamat D., Kersey J.H., Shapiro R.S.: Lymphoproliferative disorders and other tumors complicating immunodeficiencies. *Immunodeficiency*, 1994; 5: 91–112
- [10] Fisher M.B., Hauber I., Eggenbauer H., Thon V., Vogel E., Schaffer E., Lokaj J., Litzman J., Wolf H.M., Mannhalter J.W.: A defect in the early phase of T cell receptor-mediated T cell activation in patients with common variable immunodeficiency. *Blood*, 1994; 84: 4234–4241
- [11] Friedman J.M., Fialkow P.J., Davis S.D., Ochs H.D., Wedgwood R.J.: Autoimmunity in the relatives of patients with immunodeficiency diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 1977; 28: 375–388
- [12] Gause A., Inderrieden D.C., Laas R., Arlt A.C., Gross W.L.: Common variable immunodeficiency (CVID) and inclusion body myositis (IBM). *Immunobiology*, 2000; 202: 199–203
- [13] Giannouli S., Anagnostou D., Soliotis F., Voulgarelis M.: Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Clin. Rheumatol.*, 2004; 23: 449–452
- [14] Hansel T.T., Haeney M.R., Thomson R.A.: Primary hypogammaglobulinemia and arthritis. *Br. Med. J.*, 1987; 295: 174–175
- [15] Heilmann C., Jensen L., Jensen J.S., Lundstrom K., Windsor D., Webster D.: Treatment of resistant mycoplasma infection in immunocompromised patients with a new pleuromutilin antibiotic. *J. Infect.*, 2001; 43: 234–238
- [16] Herbst E.W., Armbruster M., Rump J.A., Buscher H.P., Peter H.H.: Intestinal B cell defects in common variable immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994; 95: 215–221
- [17] Kowalczyk D., Zembala M.: Zespoły niedoboru odporności. W: *Zarys immunologii klinicznej*. Red. Zembala M., Górski A., PZWŁ, Warszawa, 2001; 11–58
- [18] Lee A.H., Levinson A.I., Schumacher H.R. Jr.: Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. *Semin. Arthritis. Rheum.*, 1993; 4: 252–264
- [19] Lewandowicz-Uszyńska A., Jargulińska E., Jankowski A.: Immunomodulacyjne właściwości dożylnych preparatów immunoglobulin wykorzystywane w leczeniu schorzeń autoimmunologicznych. Immunomodulacja nowe możliwości w ochronie zdrowia. Red. Siwicki A.K., Skopińska-Ryżewska E., Swiderski F., Studio Przygotowawcze Wydawnictw "Edycja", 2004; 171–180
- [20] Lewandowicz-Uszyńska A., Jurowska-Liput J., Kozioł D., Jargulińska-Forysiak E.: Zakażenia mykoplazmatyczne – problem ciągle aktualny. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2001; 12: 291–294
- [21] Liblau R.S., Bach J.F.: Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1992; 99: 16–27
- [22] Martinez Garcia M.A., de Rojas M.D., Nauffal Mazur M.D., Monoz Pamplone M.P., Compte Torrero L., Macian V., Perpina Tordera M.: Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir. Med.*, 2001; 95: 191–195
- [23] Mihola D., Frint B., Balogh Z.: Erosive polyarthritis in a patient with agammaglobulinaemia. Primary immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations. *Orv. Hetil.*, 2003; 28: 919–924
- [24] Pipitone N., Fioravanti A., Marcolongo R., Pitzalis C.: Articular involvement in the course of primary hypogammaglobulinemia. *Recenti. Prog. Med.*, 2001; 92: 63–67
- [25] Roifman C.M., Rao C.P., Lederman H.M., Lavi S., Quinn P., Gelfand E.W.: Increased susceptibility to mycoplasma infection in patients with hypogammaglobulinemia. *Am. J. Med.*, 1986; 80: 590–594
- [26] Sanal O., Ersoy F., Metin A., Tezcan I., Berkel A.I., Yel L.: Selective IgA deficiency with unusual features: development of common variable immunodeficiency, Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.*, 1995; 37: 526–529
- [27] Siwińska-Gołębiowska H., Wawrzyniak M.: Pierwotne niedobory odporności przebiegające z przewagą zaburzeń biosyntezy przeciwciał. W: *Zaburzenia odporności u dzieci*. Red. K. Zeman., PZWŁ, Warszawa, 2002; 86–99
- [28] Smith K.J., Skelton H.: Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *Br. J. Dermatol.*, 2001; 144: 597–600
- [29] So A.K., Peskett S.A., Webster A.D.B.: Hypogammaglobulinaemia associated with gold therapy. *Ann. Rheum. Dis.*, 1984; 43: 581–582
- [30] Soubrier M., Dubost J.J., Micheau V., Zmantar C., Ristori J.M., Bussiere J.L.: Response to minocycline of arthritis associated with agammaglobulinemia. A case-report. *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, 1997; 64: 195–197
- [31] Stein C.M.: Immunodeficient states and associated rheumatic manifestations. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1996; 8: 52–56
- [32] Van der Hilst J.C., Smits B.W., van der Meer J.W.: Hypogammaglobulinaemia: cumulative experience in 49 patients in a tertiary care institution. *Neth. J. Med.*, 2002; 60: 140–147
- [33] Waldmann T.A., Durm M., Broder S., Blackman M., Blaese R.M., Strober W.: Role of suppressor T cell in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia. *Lancet*, 1974; 2: 609–611
- [34] Wang L.H., Tsai M.J., Huang M.T., Lin S.C., Chiang B.L.: Autoimmune manifestations in patients with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr. Taiwan*, 1999; 40: 243–249
- [35] Webster A.D.: Virus infection in primary immunodeficiency. *J. Clin. Pathol.*, 1994; 47: 965–967
- [36] Wiland P.: Role of intravenous immunoglobulin preparations (IVIG) in therapy of autoimmune diseases. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2003; 28: 41–45