

AGNIESZKA JAŚKOWIAK¹, MAGDALENA CHOJNOWSKA², URSZULA SZUBA¹, DOMINIKA DRĄG¹, WOJCIECH FELESZKO¹

Płuca u dzieci z pierwotnymi złożonymi niedoborami odporności

Lungs in children with primary combined immunodeficiencies

¹Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny²Szpital Wolski im. dr Anny Gostyńskiej, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Warszawa

KEYWORDS

severe combined immunodeficiency, hiper-IgM syndrome, bare lymphocyte syndrome, DiGeorge syndrome, ataxia-telangiectasia

SUMMARY

Primary combined immunodeficiencies are characterized by inappropriate function of both T lymphocytes and B lymphocytes. This heterogenous group of diseased includes severe combined immunodeficiency, hiper-IgM syndrome, bare lymphocyte syndrome, ataxia-telangiectasia, and DiGeorge syndrome. Pulmonary manifestations are among the most common signs and symptoms of the diseases, with the most common being upper and lower respiratory tract infections, frequently caused by opportunistic pathogens such as *Pneumocystis carini*, cytomegalovirus, *Candida albicans*, respiratory syncytial virus, *Toxoplasma gondii*, and others. Recurrent respiratory tract infections may result in bronchiectasis and lung fibrosis. Moreover, lung tumors due to the reduced ability of the organism to detect and kill tumor cells are observed in some of the immunodeficiencies. Anatomical anomalies, such as laryngomalacia, bronchomalacia and tracheoesophageal fistula may also be observed depending on the immunodeficiency. The age of the first symptoms and of the diagnosis, as well as the severity of the symptoms, is dependent on the nature of the disease.

WSTĘP

Pierwotne złożone niedobory odporności cechują się wystąpieniem zaburzeń funkcji zarówno limfocytów T, jak i B (1). Stanowią one około 30% wszystkich przypadków pierwotnych niedoborów odporności (2). Grupa tych niedoborów jest dosyć heterogenna i obejmuje między innymi: ciężki złożony niedobór odporności (3), zespół hiper-IgM, zespół nagich limfocytów, ataksję-teleangiektazję, zespół DiGeorge'a, przewlekłą chorobę ziarniniakową (1). Złożone niedobory odporności przebiegają w sposób cięższy niż humoralne i przyjmuje się, że są rozpoznawane we wcześniejszym wieku (4). Są także trudniejsze do leczenia (5), a stosowane formy terapii obejmują: leczenie wlewami immunoglobulin (4), profilaktykę antybiotykową (6), profilaktykę przeciwgrzybiczą (7), a także przeszczep szpiku kostnego (8).

Objawy płucne są jedną z najbardziej typowych manifestacji pierwotnych niedoborów odporności, przy czym przeważają choroby infekcyjne (9). Jednakże reakcja organizmu gospodarza na przewlekłe bądź nawracające infekcje jest stosunkowo charakterystyczna i powoduje określoną konstelację zmian płucnych (9). Należy także podkreślić

toksyczny wpływ niektórych leków stosowanych w chorobie zasadniczej na płuca (10, 11).

Celem niniejszego przeglądu było zaprezentowanie zmian płucnych charakterystycznych dla wybranych złożonych niedoborów odporności.

CIĘŻKI ZŁOŻONY NIEDOBÓR ODPORNOŚCI (SCID)

SCID (ang. *severe combined immunodeficiency*) to grupa schorzeń charakteryzujących się upośledzoną funkcją limfocytów T i B (12). Wyróżnia się formy z nieprawidłową liczbą limfocytów T oraz obniżoną bądź prawidłową liczbą limfocytów B (13-15). Dodatkowo w niektórych postaciach choroby zaburzona może być również funkcja komórek NK (15, 16).

Szacuje się, że schorzenia z grupy SCID występują z częstością od 1/50 000 do 1/100 000 urodzeń (17). Prawie 90% przypadków SCID stanowią chłopcy (12). Najczęstszą formą choroby, odpowiadającą za prawie połowę przypadków, jest SCID sprzężony z chromosomem X, spowodowany mutacją w genie kodującym wspólny łańcuch receptorowy gamma dla szeregu interleukin (12, 15). Wśród form dziedziczonych autosomalnie recesywnie dominuje SCID

związany z niedoborem deaminazy adenozyliny stanowiący ok. 15% przypadków (12). Obraz kliniczny we wszystkich postaciach jest podobny. Choroba rozpoczyna się zwykle we wczesnym dzieciństwie przewlekłą biegunką, spowolnionym rozwojem (13) lub ciężkimi, przedłużającymi się zakażeniami – najczęściej układu oddechowego (5). Bez wdrożenia odpowiedniej terapii prowadzi do śmierci w wyniku niewydolności narządowej lub uogólnionej infekcji. Leczeniem z wyboru jest przeszczep szpiku (5).

Płucne manifestacje choroby obejmują nawracające zapalenia płuc, najczęściej wywołane przez oportunistyczne patogeny, jak *Pneumocystis carinii* (PC) (5, 13, 16, 18), cytomegalowirus (13, 16, 18, 19) lub *Candida albicans* (13, 20). Także przewlekłe zakażenie wirusem RSV (ang. *respiratory syncytial virus*) lub nieustępujące zapalenie oskrzelików może być chorobą wskaźnikową SCID (21). Do rzadkości nie należą również infekcje spowodowane adenowirusem i wirusem paragrypy (16, 21) oraz zapalenia bakteryjne (20). W retrospektywnym badaniu Deerojanawonga i wsp. 13 na 15 dzieci z SCID prezentowało objawy płucne średnio już około 4. miesiąca życia (22). Najczęściej identyfikowanym patogenem u dzieci był PC. Późne płucne komplikacje choroby w tej grupie chorych obejmowały: infekcje dolnych dróg oddechowych, zarostowe zapalenie oskrzelików i limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (22). Zapalenie płuc o etiologii PC na zdjęciu rentgenowskim typowo obserwuje się pod postacią rozlanych zmian śródmiąższowych (16). Jednak identyczny obraz może występować także w przypadku wirusowego zapalenia płuc (16, 20). Ponadto obraz radiologiczny zakażenia PC nie zawsze jest typowy i czasem sugeruje bakteryjne zapalenia płuc (5).

W RTG klatki piersiowej u pacjentów z pierwotnymi zaburzeniami odporności można dopatrzeć się także pozapłucnych zmian. U chorych z SCID charakterystyczny jest brak cienia grasicy (20, 23). U chorych z niedoborem ADA dodatkowo można czasem zaobserwować nieprawidłowości dotyczące szkieletu osiowego, przynasad oraz połączeń kostno-chrzęstnych żeber (16, 23, 24). W tomografii komputerowej klatki piersiowej u pacjentów z SCID przeważają zmiany śródmiąższowe w płucach, odpowiadające zazwyczaj zakażeniom oportunistycznym lub zapaleniu płuc związanym z leczeniem choroby podstawowej: z toksycznością leków lub z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) po przeszczepie szpiku (11).

Choć w przebiegu SCID choroby płuc mają najczęściej charakter infekcyjny, niektóre powikłania płucne wydają się mieć niezakaźne podłoże. Zwłaszcza pacjenci z SCID z niedoborem ADA mogą być podatni na tego rodzaju powikłania. Wydaje się, że niedobór ADA predysponuje do rozwoju proteinozy pęcherzyków płucnych (PAP) (25). PAP jest rzadką chorobą płuc, spowodowaną nadmierną akumulacją białek surfaktantu w pęcherzykach płucnych, co powoduje upośledzenie wymiany gazowej i prowadzi do niewydolności oddechowej (16). W badaniu Grunebaum i wsp. PAP została stwierdzona u 7 z 16 pacjentów z ADA-

-SCID, u większości w ciągu pierwszego miesiąca od diagnozy niedoboru odporności, PAP nie stwierdzono natomiast u pacjentów z SCID o innym niż niedobór ADA podłożu genetycznym (25). W innym badaniu porównano kohortę pacjentów z SCID z niedoborem ADA i SCID sprzężonym z chromosomem X (26). Chorzy z obydwu grup mieli zbliżone objawy dotyczące układu oddechowego, podobny obraz zdjęć rentgenowskich (zmiany śródmiąższowe, nierównomierne zacielenia, obraz typu mlecznej szyby, pogrubienie ściany oskrzeli i sporadycznie zagęszczenia), ale dodatnie wyniki posiewów były znacznie rzadsze w grupie pacjentów z ADA-SCID (26). Możliwe jest, że u pacjentów z ADA-SCID, u których nie potwierdzono zakażenia, przyczyna choroby płuc może być związana z defektem metabolicznym, u podstawy którego leży niedobór deaminazy adenozyliny (26).

ZESPÓŁ HIPER-IGM

Zespół hiper-IgM (HIM) jest rzadkim pierwotnym niedoborem odporności spowodowanym zaburzoną przełączaniem klas immunoglobulin (27) charakteryzującym się hipogammaglobulinemią i prawidłowym lub podwyższonym stężeniem IgM w osoczu (28, 29). Dodatkowo funkcja limfocytów T jest upośledzona (30). Jak dotąd poznano pięć typów HIM o różnym typie dziedziczenia. Zespół hiper-IgM związany z chromosomem X (XHIM), spowodowany mutacją w genie ligandu CD40, jest najczęstszą formą choroby (29, 30).

Obraz kliniczny w zależności od mutacji może się różnić, ale we wszystkich postaciach zakażenia bakteryjne są głównym, stałym objawem (27, 31), przy czym nawracające bakteryjne lub oportunistyczne zapalenia płuc i infekcje górnych dróg oddechowych są najczęstszym symptomem choroby (29-32). U ponad połowy chorych występuje też przewlekła biegunka, zwykle o etiologii *Cryptosporidium* (30, 31). Zespół hiper-IgM jest diagnozowany zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie, na ogół po wykryciu zakażenia *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* czy *Cryptosporidium parvum* (28, 32, 33). Zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis carinii* jest pierwszą kliniczną manifestacją choroby w 43,2% przypadków XHIM o początku w 1. roku życia (32) i jedną z częstszych infekcji w ogóle (30, 32). Ponadto za zapalenia płuc u pacjentów z XHIM odpowiedzialne są: CMV, adenowirus (30, 32), *Cryptococcus neoformans* oraz mykobakterie (32), a także HSV1, RSV, wirus paragrypy i *Histoplasma* (30). Zakażenia bakteriami otoczkowymi, tj. *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* typu B i *Staphylococcus*, są dużo rzadsze w tej grupie pacjentów (30).

Uważa się, że wykrycie rozstrzeni oskrzeli u młodej osoby powinno wzbudzić podejrzenie pierwotnego niedoboru odporności (21, 34). Rozstrzenie oskrzeli w grupie pacjentów z HIM, u których stwierdzano zapalenia płuc, występowało z częstością 17-25% (29, 32). W literaturze opisano również przypadek pacjenta z zespołem XHIM, u którego stwierdzono PAP (35).

ZESPÓŁ NAGICH LIMFOCYTÓW

Zaburzenie ekspresji cząsteczek MHC klasy I i II (ang. *major histocompatibility complex* – antygeny zgodności tkankowej) jest rzadkim, dziedzicznym autosomalnie recesywnie (36) pierwotnym niedoborem odporności występującym pod nazwą tzw. zespołu nagich limfocytów jako odpowiednio typu I i II (37). Niedobór MHC II przebiegający z panhipogammaglobulinemią i obniżoną liczbą limfocytów CD4+ występuje częściej niż niedobór MHC I (38). Ma znacznie cięższy przebieg i wiąże się z dużą śmiertelnością już we wczesnym dzieciństwie (37, 38). Podobnie jak w SCID, w niedoborze MHC typu II głównymi objawami choroby są pojawiające się zwykle w pierwszych miesiącach życia ciężkie zakażenia (34, 39, 40). Nawracające infekcje układu oddechowego są obecne niemal u każdego pacjenta, często występuje także przewlekła biegunka, prowadząca do spowolnienia rozwoju (36). Obraz kliniczny niedoboru MHC I jest różnorodny, u części występują poważne infekcje, a u niektórych pacjentów może nawet przebiegać bezobjawowo (34, 38). Niedobór MHC I z mutacją genu TAP należy do łżejszych postaci choroby. Objawy schorzenia pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych 6 lat życia (37). U chorych obserwuje się większą podatność na infekcje bakteryjne, zwłaszcza Gram-ujemne (38). Objawy kliniczne obejmują: nawracające infekcje zatok przynosowych z towarzyszącymi polipami, ziarniniakami, czasem perforacją przegrody nosa, zakażenia uszu oraz wrzodziejące zmiany skórne (37, 38). Objawy płucne występują zwykle w 2. dekadzie życia (37).

ZESPÓŁ DIGEORGE'A

Zespół DiGeorge'a, zwany także zespołem delecji 22q11.2 (41), jest częstą chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący (42) lub autosomalny recesywny, najczęściej jednak występuje sporadycznie (43). Występuje z częstością od 1/2000 do 1/4000 żywych urodzeń (42). Opisano już ponad 1800 cech i anomali występujących w zespole DiGeorge'a (44). Obejmują one: wrodzone wady serca, rozszczep podniebienia, zaburzenia uczenia, dysmorfie twarzowo-czaszkową i brak grasicy i przytarczyc lub obecność hipoplastycznej grasicy i przytarczyc (43, 45). Hipoplastyczna lub nieobecna grasica powoduje komórkowy niedobór odporności (45). W zależności od ciężkości objawów zespół DiGeorge'a dzieli się na: całkowity (aplazja grasicy i przytarczyc) i niecałkowity (hipoplazja grasicy i przytarczyc) (46), przy czym u pacjentów z zespołem całkowitym rokowanie jest niekorzystne ze względu na hipokalcemię oraz komórkowy niedobór odporności (43, 45, 46), a jedynym sposobem leczenia całkowitego zespołu jest przeszczep szpiku kostnego (47).

Częstość występowania niedoboru odporności u pacjentów z zespołem DiGeorge'a wynosi 77% (48). Rzadko jednak to infekcje są pierwszym objawem zespołu DiGeorge'a – częściej objawia się on hipokalcemią i wadami serca w okresie noworodkowym (47, 48). Infekcje są jednak ważną przyczyną śmiertelności jedynie w okresie ponoworodkowym (47, 48). Obserwuje się zwiększoną zapadalność na

infekcje patogenami typowo związanymi z komórkowymi niedoborami odporności, takimi jak grzyby (49), *Pneumocystis carinii* (22), inne infekcje bakteryjne (22) oraz systemowe infekcje wirusowe (50, 51).

Anomalie strukturalne płuc i górnych dróg oddechowych są rzadko opisywane w literaturze mimo często występującej niewydolności krążeniowo-oddechowej, nierzadko wtórnej do wrodzonych wad serca (43). Należy podkreślić, że wady tchawicy i oskrzeli mogą być patofizjologicznie wtórne do powstających wad serca (43, 52). Opisywane są przypadki bądź grupy przypadków z przetoką tchawiczo-przełykową (53, 54), atrezią przełyku (53-55), atrezią nozdrzy tylnych (53), nieprawidłowo wykształconymi chrząstki tchawicy (43) lub zmniejszoną liczbą chrzęstnych pierścieni tchawiczych (52), atrezią tchawicy (56), krótką tchawicą (52), zewnętrznym uciskiem na tchawicę (52), wadami nagłośni (57), laryngomalacją (47, 57, 58), bronchomalacją (22, 57), oskrzelem tchawiczym (jest to dodatkowe oskrzele, występujące prawie wyłącznie w płucu prawym, odchodzące bezpośrednio od tchawicy) (43) bądź asymetryczną budowę drzewa oskrzelowego (59). Ponadto opisano przypadek aplazji lewego płuca u pacjenta z fenotypem zespołu DiGeorge'a (60) oraz przypadek atrezji oskrzela u dziecka z zespołem DiGeorge'a, tetralogią Fallota i przetoką tchawiczo-przełykową (61). Stosunkowo często stwierdza się nieprawidłowy podział płuc na płaty (62, 63). Warto podkreślić, że część z ww. wad zwiększa śmiertelność pacjentów na aspiracyjne zapalenie płuc, a także ogólną związaną z chorobami infekcyjnymi układu oddechowego (44).

ATAKSJA-TELEANGIEKTAZJA

Ataksja-teleangiektazja (A-T) to rzadki neurodegeneracyjny zespół genetyczny dziedziczony w sposób autosomalny recesywny (64). Występuje z częstością około 1-2,5 przypadku na 100 000 (65). Do mutacji dochodzi w genie ATM, którego produkt białkowy zaangażowany jest w naprawę uszkodzeń DNA (66). Jej głównymi cechami są zaburzenia neurologiczne i charakterystyczne zmiany skórne, a także niedobór odporności i zwiększona zapadalność na nowotwory (64, 67). Należy podkreślić, że objawy A-T są bardzo heterogenne (67). Choroby płucne są częste u pacjentów z A-T i stanowią znaczącą przyczynę śmiertelności (68, 69).

Niedobór odporności występuje u ponad 2/3 chorych na A-T i przejawia się zarówno niskim poziomem jednej lub więcej klasy przeciwciał, jak i niską liczbą limfocytów, zwłaszcza limfocytów T (69). Część pacjentów z A-T cierpi na częste infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych (67). Podkreśla się, że u każdego pacjenta z A-T należy dokonać oceny układu odpornościowego w celu wykluczenia niedoboru i profilaktyki zakażeń (67).

25% pacjentów z A-T rozwija przewlekłą chorobę płuc (67). Proces patofizjologiczny prowadzący do niej jest wieloczynnikowy i obejmuje nieprawidłową naprawę uszkodzeń, uogólniony proces zapalny, przedwczesne starzenie się i stres oksydacyjny (70), jak również niedobór odporności,

zmniejszony klirens wydzieliny z płuc i częste aspiracje (67). Chorobę płuc można u pacjentów z A-T podzielić na trzy fenotypy: nawracające infekcje dróg oddechowych, chorobę śródmiąższową/włóknienie i chorobę płuc związaną z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi z powodu zaburzeń opuszkowych i rdzeniowych (68).

Nawracające infekcje dróg oddechowych, zwłaszcza dolnych dróg oddechowych, mogą prowadzić do rozwoju rozstrzenia oskrzeli (68, 69, 71). Brakuje badań o charakterystyce mikrobiologicznej zapaleń płuc u pacjentów z A-T, z tego powodu najczęściej stosuje się antybiotykoterapię empiryczną podobną jak w przypadku pacjentów z populacji ogólnej, ze wskazaniem do posiewu identycznymi jak w przypadku populacji ogólnej (67).

Dokładna częstość występowania choroby śródmiąższowej płuc nie jest znana (67). W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na 437 pacjentach stwierdzono 25 przypadków choroby śródmiąższowej (72). Do najczęstszych objawów należały: kaszel, duszność i gorączka, a radiologicznie najczęściej stwierdzano dwustronne zmiany śródmiąższowe i zaciemnienia w obrazie RTG oraz pogrubienie przegród międzypęcherzykowych na TK (72).

Rozwój zespołu opuszkowego predysponuje pacjentów z A-T do rozwoju zaburzeń połykania i zwiększa ryzyko aspiracji, co przyczynia się do rozwoju choroby płuc, najczęściej w 2. dekadzie życia (73). Ponadto zaburzenia funkcji mięśniowej mogą przyczynić się do zmniejszenia objętości oddechowej i nieefektywnego kaszlu, a w konsekwencji do rozwoju infekcji (74).

Zaleca się coroczną spirometrię oraz szczepienia na grypę i pneumokoki oraz agresywne leczenie infekcji układu oddechowego (67). Różnicowanie zmian restrykcyjnych w przebiegu choroby śródmiąższowej z zaburzeniami koordynacji mięśni oddechowych i skoliozą może nastręczać trudności (67).

Zwiększona zapadalność na nowotwory u pacjentów z A-T dotyczy przede wszystkim chłoniaków i białaczek, a także nowotworów piersi u kobiet (75), ale także m.in. nowotworów płuc (76, 77). Opisuje się także zajęcie mięszu płucnego w przebiegu chłoniaka u dzieci i młodych dorosłych z A-T (78, 79). Naciek chłoniaka należy klinicznie i radiologicznie różnicować ze śródmiąższową chorobą płuc (67). Należy zwrócić uwagę na możliwość szybkiego pogorszenia funkcji płuc i rozwoju włóknienia płuc (10) w wyniku podawania chemioterapeutyków. Na koniec należy podkreślić, że u pacjentów z A-T należy unikać badań wymagających promieniowania jonizującego ze względu na predyspozycję do nowotworów (80).

WNIOSKI

Biorąc pod uwagę częstość manifestacji płucnych u pacjentów ze złożonymi niedoborami odporności, zasadne wydaje się stwierdzenie, że pacjenci z ciężkimi postaciami niedoborów odporności powinni być regularnie badani pod kątem objawów chorób płucnych i ewentualnych ich komplikacji. Najczęstszym powikłaniem u pacjentów z niedoborami odporności jest rozstrzenie oskrzeli. Istnieją ponadto komplikacje płucne specyficzne dla danych niedoborów.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Agnieszka Jaškowiak
ul. Kraski 41, 02-804 Warszawa
tel. + 48 662-266-948
ajaskowiak@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

1. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al.: Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Dec; 124(6): 1161-1178. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.013.
2. Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ: The Molecular Pathology of Primary Immunodeficiencies. *J Mol Diagnostics* 2004; 6(2): 59-83.
3. van der Burg M, Gennery AR: Educational paper. *Eur J Pediatr* 2011 May; 170(5): 561-571.
4. Schwartz RA: Pediatric Severe Combined Immunodeficiency Treatment and Management: Approach Considerations, Pharmacologic Prophylaxis Against Infection, IVI g Replacement Therapy 2017; <http://emedicine.medscape.com/article/888072-treatment>.
5. Jeanes AC, Owens CM: Chest imaging in the immunocompromised child. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3(1): 59-69.
6. Ramanuja S, Wolf K, Sadat M, Mahoney S: Newly diagnosed chronic granulomatous disease in a 53-year-old woman with Crohn disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 Aug; 95(2): 204-209.
7. Gallin J, Alling D, Malech H, Wesley R: Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003; 248(24): 2416-2422.
8. Buckley RH: Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long-term outcomes. *Immunol Res* 2010; 49(1-3): 25-43.
9. Buckley RH: Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 (suppl. A): S225-233.
10. Chen R-L, Wang P-J, Hsu Y-H et al.: Severe lung fibrosis after chemotherapy in a child with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(1): 77-79.

11. Newson T, Chippindale AJ, Cant AJ: Computed tomography scan assessment of lung disease in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 1999; 158(1): 29-31.
12. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE et al.: Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997; 130(3): 378-387.
13. Mccusker C, Warrington R: Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2011; 7: S11.
14. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A et al.: 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(8): 696-726.
15. Mackay IR, Rosen FS, Buckley RH: Primary Immunodeficiency Diseases Due to Defects in Lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; 343(18): 1313-1324.
16. Hollingsworth CL: Thoracic disorders in the immunocompromised child. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(2): 435-447.
17. Puck JM: The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1246(1): 108-117.
18. Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E et al.: Genetic causes of bronchiectasis: Primary immune deficiencies and the lung. *Respiration* 2007; 74(3): 264-275.
19. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F et al.: Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993; 123(4): 564-572.
20. Hong J, Knutsen AP: Pulmonary Disease in Primary Immunodeficiency Disorders. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013; 26(2): 57-68.
21. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E: Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr* 2014; 2: 77.
22. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA et al.: Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24(5): 324-330.
23. Yin EZ, Frush DP, Donnelly LF, Buckley RH: Primary immunodeficiency disorders in pediatric patients: clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001 Jun; 176(6): 1541-1552.
24. Manson D, Diamond L, Oudjhane K et al.: Characteristic scapular and rib changes on chest radiographs of children with ADA-deficiency SCIDS in the first year of life. *Pediatr Radiol* 2013; 43(5): 589-592.
25. Grunebaum E, Cutz E, Roifman CM: Pulmonary alveolar proteinosis in patients with adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(6): 1588-1593.
26. Booth C, Algar VE, Xu-Bayford J et al.: Non-infectious lung disease in patients with adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2012; 32(3): 449-453.
27. Qamar N, Fuleihan RL: The hyper IgM syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46(2): 120-130.
28. Picard C, Puel A, Bustamante J et al.: Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(6): 451-459.
29. Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N et al.: Clinical and laboratory findings in Hyper-IgM syndrome with novel CD40L and AICDA mutations. *J Clin Immunol* 2009; 29(6): 769-776.
30. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H et al.: The X-Linked Hyper-IgM Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(6): 373-384.
31. Pituch-Noworolska A, Kowalczyk D, Macura-Biegun A: The clinical features of hyper-IgM syndrome. A 4 cases report. *Centr Eur J Immunol* 2007; 12(3): 105-112.
32. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C et al.: Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131(1): 47-54.
33. Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A: Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: Clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev* 2005; 203: 48-66.
34. Donato L, de la Salle H, Hanau D et al.: Association of HLA class I antigen deficiency related to a TAP2 gene mutation with familial bronchiectasis. *J Pediatr* 1995; 127(6): 895-900.
35. Gallagher J, Adams J, Hintermeyer M et al.: X-linked Hyper IgM Syndrome Presenting as Pulmonary Alveolar Proteinosis. *J Clin Immunol* 2016; 36(6): 564-570.
36. Hanna S, Etzioni A: MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(2): 269-275.

37. Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J et al.: TAP deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000; 121(2): 173-178.
38. Dzik M, Majdan M: Molekularne podłoże niedoboru głównych antygenów zgodności tkankowej HLA klasy I i zespół nagich limfocytów. *Postep Hig Med Dosw* 2005; 59: 245-259.
39. Ben-Mustapha I, Ben-Farhat K, Guirat-Dhouib N et al.: Clinical, immunological and genetic findings of a large Tunisian series of major histocompatibility complex class II deficiency patients. *J Clin Immunol* 2013; 33(4): 865-870.
40. Villard J, Masternak K, Lisowska-Groszpierska B et al.: MHC class II deficiency: a disease of gene regulation. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(6): 405-418.
41. Swillen A, Vogels A, Devriendt K, Fryns JP: Chromosome 22q11 deletion syndrome: Update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet* 2000; 97(2): 128-135.
42. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A: Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004; 89(2): 148-151.
43. Huang RY, Shapiro NL: Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome: A current review. *Am J Otolaryngol* 2000; 21(5): 326-330.
44. Lee J-Y, Han Y-J, Marrinan E et al.: Aspiration pneumonia in the child with DiGeorge syndrome. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60(6): 449.
45. Burn J: Closing time for CATCH22. *J Med Genet* 1999; 36(10): 737-738.
46. Demczuk S, Aurias A: DiGeorge syndrome and related syndromes associated with 22q11.2 deletions. A review. *Ann Genet* 1995; 38(2): 59-76.
47. Mueller W, Peter HH, Wilken M et al.: The DiGeorge syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147(5): 496-502.
48. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1): 1-18.
49. Marcinkowski M, Bauer K: Fatal aspergillosis with brain abscesses in a neonate with DiGeorge syndrome. *Pediatr Inf Dis J* 2000; 19: 1214-1216.
50. Sánchez-Velasco P, Ocejo-Vinyals J: Simultaneous Multiorgan Presence of Human Herpesvirus 8 and Restricted Lymphotropism of Epstein-Barr Virus DNA Sequences in a Human Immunodeficiency. *J Infect* 2001; 183: 338-342.
51. Resch B, Manzoni P, Lanari M: Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10(3): 148-153.
52. Sein K, Wells T, Landing B, Chow C: Short Trachea, with Reduced Number of Cartilage Rings-A Hitherto Unrecognized Feature of DiGeorge Syndrome. *Pediatr Pathol* 1985; 4: 81-88.
53. Dische M: Lymphoid tissue and associated congenital malformations in thymic agenesis. Findings in one infant and two severely malformed stillborns. *Arch Pathol* 1968; 86: 312.
54. Kilic SS, Gurpinar A, Yakut T et al.: Esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula in a patient with digeorge syndrome. *J Ped Surg* 2003; 38: E21-E23.
55. Digilio MC, Marino B, Giannotti A et al.: Chromosome 22q11 microdeletion and isolated conotruncal heart defects. *Arch Dis Child* 1997; 76(1): 79-80.
56. Moerman P, de Zegher F, Vandenberghe K et al.: Laryngeal atresia sequence as part of the DiGeorge developmental field defect. *Genet Couns* 1992; 3(3): 133-137.
57. Markert M, Majure M, Harville T: Severe laryngomalacia and bronchomalacia in DiGeorge syndrome and CHARGE association. *Pediatric* 1997; 24: 364-369.
58. Wells T, Landing B, Galliani C: Abnormal growth of the thyroid cartilage in the DiGeorge syndrome. *Pediatric* 1986; 6: 209-225.
59. Chegar BE, Tatum SA, Marrinan E et al.: Upper airway asymmetry in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(8): 1375-1381.
60. Fitoz S, Uçar T, Erden A, Günlemez A: DiGeorge syndrome associated with left lung aplasia. *Br J Radiol* 2001; 74(884): 764-766.
61. Saydam TC, Mychaliska GB, Harrison MR: Esophageal lung with multiple congenital anomalies: Conundrums in diagnosis and management. *J Pediatr Surg* 1999; 34(4): 615-618.
62. Moerman P, Goddeeris P, Lauwerijns J, Van der Hauwaert LG: Cardiovascular malformations in DiGeorge syndrome (congenital absence of hypoplasia of the thymus). *Br Heart J* 1980; 44(4): 452-459.

63. El-Fouly MH, Higgins JV, Kapur S et al.: Digeorge anomaly in an infant with deletion of chromosome 22 and dup(9p) due to adjacent type II disjunction. *Am J Med Genet* 1991; 38(4): 569-573.
64. Boder E: Ataxia-telangiectasia: an overview. *Kroc Found Ser* 1985; 19: 1-63.
65. Palau F, Espinós C: Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1(1): 47.
66. Shiloh Y, Kastan MB: ATM: Genome stability, neuronal development, and cancer cross paths. *Adv Cancer Res* 2001; 83: 209-254.
67. McGrath-Morrow SA, Gower WA, Rothblum-Oviatt C et al.: Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(9): 847-859.
68. Bott L, Lebreton J, Thumerelle C et al.: Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr* 2007; 96(7): 1021-1024.
69. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA et al.: Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004; 144(4): 505-511.
70. Pagano G, Korkina LG, Brunk UT et al.: Congenital disorders sharing oxidative stress and cancer proneness as phenotypic hallmarks: prospects for joint research in pharmacology. *Med Hypotheses* 1998; 51(3): 253-266.
71. Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A et al.: Ataxia-Telangiectasia in Iran: Clinical and Laboratory Features of 104 Patients. *Pediatr Neurol* 2007; 37(1): 21-28.
72. Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, Langston C: Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(6): 537-543.
73. Lefton-Greif MA, Crawford TO, Winkelstein JA et al.: Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2000; 136(2): 225-231.
74. McGrath-Morrow S, Lefton-Greif M, Rosquist K et al.: Pulmonary function in adolescents with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(1): 59-66.
75. Reiman A, Srinivasan V, Barone G et al.: Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. *Br J Cancer* 2011; 105(4): 586-591.
76. Uchisaka N, Takahashi N, Sato M et al.: Two Brothers with Ataxia-Telangiectasia-like Disorder with Lung Adenocarcinoma. *J Pediatr* 2009; 155(3): 435-438.
77. Kim JH, Kim H, Lee KY et al.: Genetic polymorphisms of ataxia telangiectasia mutated affect lung cancer risk. *Hum Mol Genet* 2006; 15(7): 1181-1186.
78. Canny GJ, Roifman C, Weitzman S et al.: A pulmonary infiltrate in a child with ataxia telangiectasia. *Ann Allergy* 1988; 61(6): 422-423.
79. Yalçın B, Kutluk MT, Sanal O et al.: Hodgkin's disease and ataxia telangiectasia with pulmonary cavities. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(5): 399-403.
80. Pollard JM, Gatti RA: Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1323-1331.

nadesłano: 19.05.2017

zaakceptowano do druku: 09.06.2017