

Zapalenie zatok przynosowych w pierwotnych niedoborach odporności

Rhinosinusitis in primary immunodeficiencies

A - Koncepcja i projekt badania,
B - Gromadzenie i/lub zestawianie danych,
C - Analiza i interpretacja danych,
D - Napisanie artykułu,
E - Krytyczne zrecenzowanie artykułu,
F - Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, pierwotne niedobory odporności, niedobory humoralne, terapia substytucyjna immunoglobulinami, CVID.

Keywords: chronic rhinosinusitis, primary immunodeficiencies, humoral immunodeficiency, immunoglobulin replacement therapy, CVID.

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.04.2026

Poprawiono: 09.06.2026

Zaakceptowano do druku: 26.06.2026

Data ostatniej recenzji: 26.05.2026

Autor do korespondencji

Aleksandra Dąbkowska
Oddział Otorynolaryngologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Polska; email: oaky.bp@gmail.com

Skrócona lista autorów

A. Dąbkowska, L. Ziuzia-Januszewska,
E. Brożek-Mądry

doi:10.67832/rhino/226642

**Aleksandra Dąbkowska^{1,A-D},
Laura Ziuzia-Januszewska^{1,E-F},
Eliza Brożek-Mądry^{1,F}**

¹Oddział Otorynolaryngologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa, Polska

Streszczenie:

Zapalenie zatok przynosowych należy do najczęstszych i istotnych klinicznie manifestacji pierwotnych niedoborów odporności (PNO), zwłaszcza niedoborów humoralnych, które stanowią około połowę wszystkich PNO. Pacjenci z niedoborami przeciwciał są szczególnie podatni na nawracające i oporne na leczenie zapalenia zatok, których przewlekły charakter często opóźnia rozpoznanie współistniejącego zaburzenia odporności. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnej wiedzy na temat epidemiologii, patofizjologii, diagnostyki oraz leczenia zapalenia zatok przynosowych w przebiegu PNO.

Częstość niedoborów immunoglobulin jest istotnie wyższa u chorych z nawracającym (13%) i opornym na leczenie (23%) przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (PZZP) niż w populacji ogólnej, co uzasadnia diagnostykę immunologiczną w tych grupach, zgodnie z wytycznymi EPOS 2020 i ICAR-RS 2021. Patogeneza ma charakter wieloczynnikowy i obejmuje dysfunkcję bariery nabłonkowej, upośledzenie opsonizacji i fagocytozy bakterii otoczkowych, zaburzenia odporności wrodzonej oraz rolę biofilmów bakteryjnych. Omówiono najważniejsze niedobory humoralne związane z zapaleniem zatok: pospolity zmienny niedobór odporności (CVID), selektywny niedobór IgA, niedobór przeciwciał swoistych (SAD), niedobór podklas IgG, agammaglobulinemię sprzężoną z chromosomem X, zespół hiper-IgM oraz zespół aktywowanej kinazy PI3K delta.

Podstawą leczenia swoistego pozostaje terapia substytucyjna immunoglobulinami u kwalifikujących się chorych, zmniejszająca częstość i ciężkość zakażeń. Leczenie uzupełniają celowana antybiotykoterapia, profilaktyka antybiotykowa, szczepienia oraz – w przypadkach opornych – endoskopowa chirurgia zatok przynosowych. Kluczowe znaczenie mają wczesne rozpoznanie niedoboru odporności, zapobieganie nieodwracalnym powikłaniom płucnym oraz wielospecjalistyczna współpraca laryngologów, immunologów i pulmonologów.

Abstract:

Rhinosinusitis is among the most common and clinically significant manifestations of primary immunodeficiencies (PIDs), particularly humoral deficiencies, which account for approximately half of all PIDs. Patients with antibody deficiencies are especially prone to recurrent and treatment-resistant rhinosinusitis, whose chronic course often delays the diagnosis of the underlying immune disorder. The aim of this paper is to review current knowledge on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis in the course of PIDs.

The prevalence of immunoglobulin deficiencies is significantly higher in patients with recurrent (13%) and difficult-to-treat (23%) chronic rhinosinusitis (CRS) than in the general population, justifying immunological evaluation in these groups, in line with the EPOS 2020 and ICAR-RS 2021 guidelines. The pathogenesis is multifactorial and involves epithelial barrier dysfunction, impaired opsonization and phagocytosis of encapsulated bacteria, disturbances of innate immunity, and the role of bacterial biofilms. The most important humoral deficiencies associated with rhinosinusitis are discussed: common variable immunodeficiency (CVID), selective IgA deficiency, specific antibody deficiency (SAD), IgG subclass deficiency, X-linked agammaglobulinemia, hyper-IgM syndrome, and activated PI3K delta syndrome.

The mainstay of specific treatment remains immunoglobulin replacement therapy in eligible patients, reducing the frequency and severity of infections. Treatment is complemented by targeted antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis, vaccination, and – in refractory cases – endoscopic sinus surgery. Early diagnosis of the immune deficiency, prevention of irreversible pulmonary complications, and multidisciplinary collaboration among otolaryngologists, immunologists, and pulmonologists are of key importance.

1. Wstęp

Termin zapalenie zatok przynosowych (ang. *rhinosinusitis*) zgodnie z wytycznymi European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2020) odnosi się do stanu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych charakteryzującego się obecnością dwóch lub więcej spośród następujących objawów: niedrożności nosa, kataru przedniego lub tylnego, bólu lub uczucia rozpięcia / ucisku w obrębie twarzy i/lub upośledzenia węchu, przy czym niezbędnym czynnikiem do postawienia rozpoznania jest niedrożność nosa lub katar przedni bądź tylny. Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP, ang. *acute rhinosinusitis*, ARS) trwa krócej niż 12 tygodni, zaś utrzymywanie się objawów przez co najmniej 12 tygodni stanowi podstawę do rozpoznania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP, ang. *chronic rhinosinusitis*, CRS). Z kolei nawracające ostre zapalenie zatok przynosowych (ang. *recurrent acute rhinosinusitis*, RARS) definiuje się jako występowanie czterech lub więcej epizodów ostrego zapalenia zatok w ciągu roku, z całkowitym ustąpieniem objawów między epizodami [2].

Niedobory odporności mogą być pierwotne lub wtórne do innych chorób lub stosowania leków immunosupresyjnych [1]. Pierwotne niedobory odporności (PNO) stanowią heterogenną grupę ponad 350 wrodzonych zaburzeń układu immunologicznego [3]. Najczęściej klasyfikuje się je na podstawie rodzaju dysfunkcji mechanizmów odpornościowych na zaburzenia dotyczące limfocytów B (odporności humoralnej), limfocytów T (odporności komórkowej), fagocytów lub układu dopełniacza (należących do mechanizmów odporności wrodzonej) bądź kombinacji tych mechanizmów [1, 4]. Największą grupę stanowią niedobory humoralne, tj. niedobory przeciwciał, odpowiadające za około połowę wszystkich PNO. Niedobory komórkowe, mieszane (obejmujące zarówno mechanizmy komórkowe, jak i humoralne) oraz niedobory fagocytarne stanowią po około 10–20% przypadków PNO, natomiast najrzadziej występują niedobory układu dopełniacza, odpowiadające za mniej niż 1% PNO [4].

Pacjenci z niedoborami przeciwciał są szczególnie podatni na nawracające infekcje dróg oddechowych, w tym zapalenia zatok przynosowych, które często przybierają przewlekły i oporny na standardowe leczenie charakter, a u części pacjentów konieczne jest leczenie niedoborów odporności w celu optymalnej kontroli towarzyszącego im PZZP [1, 4]. W środowiskach laryngologów i immunologów szeroko dyskutowano znaczenie badań przesiewowych w kierunku niedoborów odporności u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie zapaleniem zatok.

2. Epidemiologia

Według rejestrów europejskich PNO występują u od 1,3 (w Polsce) do 5 (we Francji) na 100 000 osób, przy czym obserwowane rozbieżności przypisywane były raczej niedostatecznemu raportowaniu tych zaburzeń niż rzeczywistym różnicom w częstości, ponadto wskazuje się na różnice w metodach diagnostycznych, dostępności do opieki zdrowotnej oraz różnice genetyczne między badanymi populacjami [7]. Podobnie trudna do jednoznacznego określenia jest częstość występowania PZZP, przede wszystkim z uwagi na rozbieżności między występowaniem subiektywnych objawów a obiektywnym potwierdzeniem rozpoznania w endoskopii nosa lub badaniach obrazowych, niemniej choroba ta jest uznawana za częstą. W badaniach populacyjnych częstość PZZP szacowana na podstawie objawów wynosiła 6,9–27,1% w Europie [2], w tym 10,9% w dużym europejskim badaniu GA²LEN [1], 2,1–13,8% w Stanach Zjednoczonych oraz 4,8–9,7% w Chinach [2]. U pacjentów z niedoborami odporności, zwłaszcza niedoborami humoralnymi, częstość ta jest znacznie wyższa, co czyni PZZP istotnym problemem klinicznym w tej populacji [1, 2]. Schwitzguébel i wsp. [5] przeprowadzili systematyczny przegląd literatury oraz metaanalizę dotyczącą częstości występowania niedoborów immunoglobulin u pacjentów z PZZP, obejmującą 13 badań i łącznie 1418 pacjentów, w którym nawracające PZZP zdefiniowano jako zapalenie zatok niepoddające się odpowiedniemu leczeniu zachowawczemu przez 4 miesiące, natomiast PZZP oporne na leczenie (*difficult-to-treat* CRS) określono jako chorobę niekontrolowaną pomimo prawidłowo przeprowadzonego leczenia chirurgicznego i zachowawczego przez co najmniej rok. W meta-analizie tej łączna częstość niedoborów immunoglobulin IgG, IgA i IgM wyniosła 13% u pacjentów z nawracającym PZZP i 23% u pacjentów z PZZP opornym na leczenie. U pa-

pacjentów z PZZP częściej występował również niedobór podklas IgG (5%-50%) oraz niedobór przeciwciał swoistych (ang. *specific antibody deficiency*, SAD; 8%-34%). Badanie wykazało również zwiększoną częstość alergii wziewnych u pacjentów z nawracającym PZZP, wynoszącą od 31% do 72%. Na podstawie tych wyników autorzy rekomendują wykonywanie badań stężeń immunoglobulin oraz dokładnej diagnostyki alergologicznej u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie PZZP. Badanie w kierunku PNO u pacjentów opornych na leczenie PZZP zalecają również autorki przeglądu systematycznego, w którym niedobory odporności stwierdzono u aż do 50% z tych chorych [6]. Podobnie, w wytycznych International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis (ICAR-RS) z 2021 roku zalecono rozważenie diagnostyki w kierunku zaburzeń odporności u pacjentów z RARS i opornym na leczenie PZZP [2].

Makary i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę częstości występowania niedoborów humoralnych u 86 dzieci i 49 dorosłych z RARS, definiowanym jako ponad 3 epizody zapalenia zatok rocznie [7]. W badaniu wykluczono pacjentów z mukowiscydozą, chorobą układu oddechowego zaostrzaną przez aspirynę (ang. *aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD) oraz dyskinezą rzęsek. Ocena immunologiczna obejmowała morfologię krwi z rozmazem, stężenia IgG, IgA i IgM oraz wyjściowe i poszczepienne miana przeciwciał przeciw pneumokokowych. Wyniki wykazały istotne różnice pomiędzy dorosłymi i dziećmi w częstości nieprawidłowości immunologicznych (u 32,7% dorosłych i 17,4% dzieci), SAD (u 24,5% dorosłych i 2,3% dzieci) i niedoboru IgA (u 2% dorosłych i 5,8% dzieci). Ponadto u 9,3% dzieci oraz 8,1% dorosłych stwierdzono hipogammaglobulinemię, przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie. Wyniki te wskazują, że niedobory humoralne mogą stanowić istotny czynnik predysponujący do RARS i uzasadniają rozważenie diagnostyki immunologicznej u pacjentów z nawracającymi epizodami zapalenia zatok. W retrospektywnej analizie Vanlerberghe i wsp. przeprowadzonej u 307 pacjentów z opornym na leczenie PZZP (261 dorosłych i 46 dzieci), laboratoryjne wykładowe humoralnego niedoboru odporności stwierdzono u 21,8% badanych, w tym niedobór IgA u 2,2%, niedobór podklasy IgG2 u 2%, a niedobór podklasy IgG3 u 17,9%, przy czym 2,9% stwierdzono złożone niedobory głównych klas i/lub podklas immunoglobulin. W badaniu tym nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości niedoborów przeciwciał między dorosłymi a dziećmi [8]. W retrospektywnym badaniu porównującym 346 chorych z niedoborem IgA i/lub IgG z 11 438 pacjentami z prawidłowymi stężeniami tych immunoglobulin, Tie i wsp. stwierdzili istotnie częstsze występowanie PZZP u pacjentów z badanymi niedoborami immunoglobulin niż w grupie kontrolnej (12% vs 5%; $p < 0,001$) [9].

Znaczenie niedoborów odporności w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzP) pozostaje niejednoznaczne: choć u części pacjentów z PZZP i niedoborami immunoglobulin obserwuje się polipy nosa, dostępne badania nie potwierdzają jednoznacznego związku przyczynowego między zaburzeniami odporności a PZZPzP [6, 10]; pomimo tego u chorych z opornym na leczenie PZZPzP rozważenie diagnostyki immunologicznej może być zasadne, ponieważ rozpoznanie niedoboru odporności może wpływać na dalsze postępowanie terapeutyczne [2].

Zapalenie zatok w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności najczęściej współistnieje z innymi powikłaniami i chorobami towarzyszącymi, szczególnie rozstrzeniami oskrzeli, astmą, alergią i zapaleniem ucha środkowego [11, 12, 13]. PZZP w przebiegu PNO często wiąże się z cięższym przebiegiem. Wczesne rozpoznanie i agresywne leczenie PZZP mogą potencjalnie opóźniać rozwój lub ograniczać ryzyko wystąpienia nieodwracalnych powikłań płucnych, takich jak rozstrzenia oskrzeli [13, 14]. Dane te podkreślają kluczową rolę laryngologa w rozpoznawaniu pierwotnych niedoborów odporności i kierowaniu pacjentów na diagnostykę immunologiczną.

3. Patofizjologia

Patofizjologia zapalenia zatok przynosowych u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności (PNO) jest wieloczynnikowa i obejmuje złożone interakcje między defektami układu immunologicznego gospodarza, barierą nabłonkową, mikrobiotą zatokową oraz czynnikami środowiskowymi [15, 16]. Zrozumienie tych mechanizmów ma

kluczowe znaczenie dla opracowania skutecznych strategii terapeutycznych u tej szczególnej populacji pacjentów.

3.1. Nabłonek zatokowy jako bariera immunologiczna

Jak opisano w przeglądzie Kato i wsp., w ostatnich dekadach postrzeganie nabłonka zatokowego uległo istotnej zmianie - od pasywnej bariery mechanicznej do aktywnego organu immunologicznego o złożonych funkcjach biorących udział w mechanizmach wrodzonej i nabytej odporności [15].

Nabłonek zatokowy pełni wielorakie funkcje ochronne: stanowi fizyczną barierę mechaniczną poprzez ścisłe połączenia międzykomórkowe, zapewnia klirens śluzowo-rzęskowy usuwający patogeny i cząstki zanieczyszczeń oraz wydziela szereg cząsteczek o działaniu przeciwdrobnoustrojowym [15, 17]. Do kluczowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych wydzielanych przez nabłonek zatokowy należą: laktoferyna, lizozym, antytrypsyna, defensyny beta, katelicydyna LL-37, białka surfaktantu (SP-A, SP-D), inhibitor proteazy leukocytowej (SLPI) oraz białka PLUNC [15, 17].

3.2. Receptory rozpoznające wzorce (PRR)

Nabłonek zatokowy aktywnie uczestniczy w rozpoznawaniu patogenów poprzez receptory rozpoznające wzorce molekularne (ang. *pattern recognition receptors*, PRR) [15, 17, 18]. Do głównych klas PRR obecnych w nabłonku zatokowym należą: receptory Toll-podobne (ang. *Toll-like receptors*, TLR1-10), receptory NOD-podobne (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*, NLR), receptory RIG-I-podobne (inaczej, helikazy RNA, ang. *retinoic acid-inducible gene I-like receptors*, RLR) oraz receptory smakowe występujące poza jamą ustną, w tym receptor smaku gorzkiego T2R38 [15, 18]. PRR rozpoznają wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMP), takie jak lipopolisacharyd (LPS), peptydoglikan, flagelina czy kwasy nukleinowe wirusów [17, 18]. Aktywacja PRR przez PAMP prowadzi do szybkiego wydzielania peptydów przeciwdrobnoustrojowych, a także cytokin prozapalnych [15, 17], takich jak limfopoetyna zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), oraz interleukiny IL-25 i IL-33, które regulują odpowiedź zapalną i kierują polaryzację limfocytów T pomocniczych [15, 18]. Szczególną rolę w odporności wrodzonej zatok pełni receptor smaku gorzkiego T2R38 (kodowany przez gen *TAS2R38*) [19]. Receptor ten rozpoznaje cząsteczki związane z *quorum sensing* (acylo-homoserynolaktony, AHL) wydzielane przez bakterie gram-ujemne, takie jak *Pseudomonas aeruginosa* i w odpowiedzi indukuje wytwarzanie bakteriobójczego tlenku azotu (NO), wzmożony klirens śluzowo-rzęskowy oraz wydzielanie cytokin i chemokin [15, 19]. Polimorfizm genetyczny genu *TAS2R38* skutkujący niefunkcjonalnym receptorem został powiązany ze zwiększonym ryzykiem zakażeń *P. aeruginosa* u pacjentów z opornym na leczenie przewlekłym zapaleniem zatok, a także ze zwiększonym ryzykiem rozwoju PZZP i konieczności operacji z tego powodu [1, 18]. Ten mechanizm ilustruje, jak defekty w odporności wrodzonej mogą predysponować do kolonizacji bakteryjnej i tworzenia biofilmów.

3.3. Upośledzenie opsonizacji i fagocytozy w niedoborach przeciwciał

Niedobór przeciwciał prowadzi do upośledzonej opsonizacji i fagocytozy bakterii otoczkowych, które są głównymi patogenami odpowiedzialnymi za zapalenie zatok u pacjentów z PNO [3, 11]. Skuteczna obrona przed zakażeniami bakteryjnymi wymaga współdziałania przeciwciał (szczególnie IgG skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym otoczki), dopełniacza i fagocytów [3, 11]. Polisacharydowa otoczka bakterii takich jak *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu b stanowi kluczowy czynnik wirulencji, który utrudnia fagocytozę przez hamowanie rozpoznania bakterii przez fagocyty. Przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenom otoczkowym umożliwiają opsonizację bakterii, która jest sygnałem dla neutrofilów i makrofagów do fagocytozy i eliminacji patogenu [1, 11]. U pacjentów z niedoborami przeciwciał ten mechanizm jest upośledzony, co prowadzi do nawracających zakażeń bakteryjnych oraz przewlekłego zapalenia z uwalnianiem z rekrutowanych do miejsca zapalenia neutrofilów enzymów proteolitycznych i reaktywnych form tlenu, które uszkadzają nabłonek zatokowy i nasilają dysfunkcję bariery nabłonkowej [3, 11].

3.4. Rola zakażeń bakteryjnych w PZZP u osób z PNO

Najczęściej izolowanymi patogenami u pacjentów z niedoborami odporności humoralnej są: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Klebsiella spp.* [1, 4, 20]. Jak wspomniano wcześniej, niektóre z tych bakterii mają otoczkę polisacharydową, która utrudnia fagocytozę bakterii, a niedobory przeciwciał wpływają na upośledzenie opsonizacji tych drobnoustrojów [1, 11]. Ponadto część patogenów wytwarza związki upośledzające klirens śluzowo-rzęskowy, co sprzyja ich przetrwaniu w środowisku zatokowym [21, 23]. Szczególną rolę w patogenie opornego na leczenie przewlekłego zapalenia zatok, zwłaszcza u pacjentów z niedoborami odporności, mają biofilmy [21, 22]. Tworzenie biofilmów zostało powiązane z obniżoną ekspresją peptydów przeciwdrobnoustrojowych, w szczególności laktoferyny i MUC7, w błonie śluzowej nosa, a także ze zmniejszeniem liczby TLR rozpoznających bakterie gram-ujemne [22]. Psaltis i wsp. [21] wykazali, że ekspresja laktoferyny zarówno na poziomie mRNA, jak i białka, jest istotnie obniżona u pacjentów z PZZP.

W badaniach z użyciem mikroskopii elektronowej wykazano, że błona śluzowa pacjentów z PZZP i obecnością biofilmów jest znacząco uszkodzona w porównaniu z błoną śluzową bez biofilmów, wykazując zmiany morfologiczne oraz zmniejszenie częstości uderzeń rzęsek, aż do całkowitego braku rzęsek. Wynikające z tego upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego dodatkowo sprzyja przetrwaniu bakterii [22].

Obecność biofilmów może również modulować odpowiedź immunologiczną adaptacyjną, choć wyniki badań nie są jednoznaczne. Hekiart i wsp. wykazali, że obecność biofilmów koreluje z przesunięciem w kierunku odpowiedzi Th1, z podwyższonymi poziomami IFN- γ , G-CSF, MIP-1 β oraz naciekiem neutrofilowym [23]. Z kolei późniejsze badania wykazały związek między biofilmami *S. aureus* a przesunięciem w kierunku odpowiedzi Th2, typowo związanej z reakcjami nadwrażliwości i alergicznymi [24]. Ta rozbieżność może odzwierciedlać heterogenność odpowiedzi gospodarza lub różnice w składzie gatunkowym biofilmów.

4. Diagnostyka

PZZP wtórne do PNO mogą objawiać się identycznie jak idiopatyczne PZZP, co często powoduje opóźnienie rozpoznania współistniejącego niedoboru odporności [1]. Obecnie wciąż brak jest jednoznacznych wytycznych co do zakresu i czasu diagnostyki immunologicznej u pacjentów z zapaleniem zatok. Choć większość publikacji zaleca wykonanie badań immunologicznych w diagnostyce RARS, przeglądy literatury wskazują, że brak jest standaryzowanych protokołów diagnostycznych [25, 26].

Według EPOS 2020, rutynowe badanie funkcji układu immunologicznego u wszystkich pacjentów z PZZP nie jest zalecane, ponieważ prawdopodobnie prowadziłoby do większej liczby wyników fałszywie dodatnich niż rzeczywistych rozpoznań niedoborów odporności. Diagnostykę immunologiczną należy rozważyć u pacjentów, u których obraz kliniczny sugeruje zaburzenia odporności humoralnej, zwłaszcza w przypadku współistnienia lub wywiadu nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych, takich jak zapalenia płuc, lub rozstrzeni oskrzeli, a także u chorych z PZZP opornym na standardowe leczenie, szczególnie gdy dochodzi do szybkiego nawrotu objawów po zakończeniu antybiotykoterapii [1]. Z kolei ICAR-RS z 2021 r. wskazuje, że PNO należy rozważyć u osób z trudnym do leczenia PZZP, podkreślając, że ze względu na częste współwystępowanie zapalenia zatok i niedoborów odporności, otolaryngolodzy są często pierwszymi lekarzami, do których zgłaszają się ci pacjenci, a u części chorych rozpoznanie PNO pozwoli na skuteczne leczenie substytucyjne immunoglobulinami [2].

U pacjentów z podejrzeniem humoralnego niedoboru odporności podstawowym badaniem jest oznaczenie stężenia immunoglobulin w surowicy. Jeżeli wyniki podstawowych oznaczeń są prawidłowe, ale podejrzenie kliniczne pozostaje wysokie, EPOS 2020 zaleca skierowanie chorego do immunologa klinicznego. Dalsza diagnostyka specjalistyczna może obejmować ocenę swoistej odpowiedzi przeciwciał na szczepienia oraz badania metodą

cytometrii przepływowej. Najbardziej właściwym sposobem potwierdzania zaburzeń produkcji przeciwciał jest ocena swoistych przeciwciał, zwykle klasy IgG, przed immunizacją i po immunizacji antygenami białkowymi, np. toksoidem tężcowym, oraz polisacharydowymi, np. pneumokokowymi [1].

Zgodnie z ICAR-RS 2021 [2], diagnostykę immunologiczną należy rozważyć u pacjentów z RARS i PZZP opornym na leczenie, a niedobór odporności należy podejrzewać szczególnie wtedy, gdy PZZP współwystępuje z nawracającymi zapaleniami płuc. Ponadto wytyczne wskazują na możliwość korzyści z przeprowadzenia diagnostyki immunologicznej w PZZP z polipami nosa, jednak dane dla poparcia takiej diagnostyki w tym przypadku są sprzeczne i o niskim poziomie wiarygodności [2]. Ponadto, według dokumentu *Practice Parameter for the Diagnosis and Management of Primary Immunodeficiency*, opracowanego przez grupę roboczą pod auspicjami trzech amerykańskich towarzystw alergologii i immunologii: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, American College of Allergy, Asthma & Immunology oraz Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology, w diagnostyce PNO kluczowe jest utrzymanie wysokiej czułości klinicznej u pacjentów z nawracającymi zakażeniami, chorobami autoimmunologicznymi, nowotworami lub współwystępowaniem tych stanów. Diagnostyka ta powinna być prowadzona stopniowo, z zastosowaniem badań przesiewowych jako pierwszego etapu oceny i pogłębieniem diagnostyki w przypadku ich nieprawidłowych wyników. W dokumencie tym podkreślono, że zasadnicze znaczenie dla rozpoznania PNO ma ocena swoistych odpowiedzi immunologicznych. Wstępna laboratoryjna ocena odporności humoralnej obejmuje oznaczenie stężeń IgG, IgA i IgM, ewentualnie podklas IgG, oraz ocenę odpowiedzi swoistej poprzez oznaczenie swoistych mian przeciwciał przeciwko antygenom białkowym i polisacharydowym, które należy interpretować w kontekście historii szczepień. Ponadto, jeżeli wynik diagnostyki może wpływać na postępowanie kliniczne, PNO powinny być definiowane na poziomie molekularnym i genetycznym [4]. Prawidłowa interpretacja wyników wymaga uwzględnienia norm wiekowych, gdyż stężenia immunoglobulin znacząco różnią się w zależności od wieku pacjenta [4].

W przypadkach, gdy podstawowa ocena nie pozwala na ustalenie rozpoznania lub gdy obraz kliniczny sugeruje bardziej złożony niedobór odporności, wskazana jest rozszerzona diagnostyka. Cytometria przepływowa umożliwia ilościową ocenę subpopulacji limfocytów B (w tym komórek naiwnych oraz komórek pamięci po przełączeniu klas immunoglobulin) w ocenie odpowiedzi humoralnej oraz subpopulacji limfocytów T w ocenie odpowiedzi komórkowej [4]. Ocena odpowiedzi na antygeny białkowe (np. toksoid tężcowy, błonicy) może być pomocna w różnicowaniu typów niedoborów przeciwciał [4]. Można również rozważyć ocenę składowych dopełniacza, gdyż niedobory dopełniacza mogą manifestować się podobnym fenotypem klinicznym [4].

Przed ustaleniem rozpoznania pierwotnego niedoboru odporności konieczne jest wykluczenie wtórnych przyczyn hipogammaglobulinemii, które mogą manifestować się podobnym obrazem klinicznym. Do najczęstszych przyczyn nabytej hipogammaglobulinemii należą: leki immunosupresyjne (rytuksymab, glikokortykosteroidy, leki przeciwpadaczkowe), choroby nowotworowe (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki), enteropatia z utratą białka, zespół nerczycowy oraz zakażenie HIV [11]. Należy również uwzględnić inne przyczyny nabytych niedoborów odporności, takie jak niedożywienie, depryzację snu, nasilony stres, nowotwory, narażenie na promieniowanie, choroby zakaźne (np. zakażenie HIV i AIDS), czy działania niepożądane leków [4].

Szczegółowy wywiad lekowy i ocena chorób towarzyszących są niezbędne przed skierowaniem pacjenta do immunologa.

Jeffrey Modell Foundation opracowała listę 10 sygnałów ostrzegawczych sugerujących pierwotny niedobór odporności, obejmującą:

U dzieci:

- Cztery lub więcej nowych epizodów zapalenia ucha w ciągu roku,
- Dwa lub więcej ciężkich epizodów zapalenia zatok przynosowych w ciągu roku,
- Antybiotykoterapia trwająca dwa miesiące lub dłużej, z niewielkim efektem klinicznym,
- Dwa lub więcej epizodów zapalenia płuc w ciągu roku,

- Brak prawidłowego przyrostu masy ciała lub prawidłowego wzrastania u niemowlęcia,
- Nawracające, głębokie ropnie skóry lub narządów wewnętrznych,
- Przetrwiała kandydoza jamy ustnej lub zakażenie grzybicze skóry,
- Konieczność leczenia zakażeń antybiotykami dożylnymi,
- Dwa lub więcej zakażeń głęboko umiejscowionych, w tym posocznica,
- Dodatni wywiad rodzinny w kierunku pierwotnego niedoboru odporności;

U dorosłych:

- Dwa lub więcej nowych epizodów zapalenia ucha w ciągu roku,
- Dwa lub więcej nowych epizodów zapalenia zatok przynosowych w ciągu roku, przy braku alergii,
- Jeden epizod zapalenia płuc rocznie przez więcej niż jeden rok,
- Przewlekła biegunka z utratą masy ciała,
- Nawracające zakażenia wirusowe, np. przeziębienia, opryszczka, brodawki wirusowe, kłykciny,
- Nawracająca konieczność leczenia zakażeń antybiotykami dożylnymi,
- Nawracające głębokie ropnie skóry lub narządów wewnętrznych,
- Przetrwiała zakażenie grzybicze skóry bądź innej lokalizacji,
- Zakażenie wywołane przez zwykle niepatogenne bakterie podobne do prątków gruźlicy,
- Dodatni wywiad rodzinny w kierunku pierwotnego niedoboru odporności [27].

Jednakże, Bjelac i wsp. [27] wykazali, że objawy ostrzegawcze JMF mają ograniczoną wartość diagnostyczną u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności: mniej niż 45% dorosłych pacjentów z PNO spełniało co najmniej dwa kryteria, natomiast w populacji pediatrycznej ich czułość wynosiła 64%. Autorzy podkreślili również, że profil objawów o największej wartości diagnostycznej różni się między dziećmi i dorosłymi, co wskazuje na konieczność interpretacji powyższych kryteriów z uwzględnieniem wieku pacjenta oraz kontekstu klinicznego.

Niemniej, opisywane w literaturze objawy mogące wskazywać na wyższe ryzyko PNO, powinny skłaniać do poszukiwania zaburzeń odporności u pacjentów z PZZP (Tabela 1).

Tabela 1. Wskazania do oceny immunologicznej u pacjentów z zapaleniem zatok przynosowych

Sygnały ostrzegawcze sugerujące niedobór odporności
2 lub więcej infekcji zatok przynosowych wymagających antybiotykoterapii w ciągu roku
2 lub więcej zapaleń płuc w ciągu roku
Nawracające zapalenie ucha środkowego
Konieczność długotrwałej antybiotykoterapii
Rozstrzenie oskrzeli o niewyjaśnionej etiologii
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku niedoborów odporności
PZZP oporny na standardowe leczenie zachowawcze
Konieczność rewizyjnych operacji ESS

Bardziej szczegółowe zalecenia odnośnie diagnostyki wybranych typów PNO przedstawiono również poniżej, w części dotyczącej poszczególnych zaburzeń.

5. Wybrane typy pierwotnych niedoborów odporności

Według klasyfikacji International Union of Immunological Societies (IUIS) z 2017 roku, PNO obejmują ponad 350 jednostek chorobowych sklasyfikowanych w różne kategorie patofizjologiczne [3]. Lista ta stale się powiększa dzięki postępom w sekwencjonowaniu nowej generacji, które umożliwiają identyfikację coraz większej liczby mutacji odpowiedzialnych za poszczególne zaburzenia [1, 3]. W kontekście zapalenia zatok przynosowych szczególne znaczenie mają niedobory humoralne, które stanowią ponad połowę wszystkich PNO i są najczęstszą grupą pierwotnych zaburzeń odporności [3], takie jak: pospolity zmienny niedobór odporności, selektywny niedobór IgA, niedobór przeciwciał swoistych (SAD), niedobór podklas IgG oraz agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X [1], a także zespół hiper-IgM oraz stosunkowo niedawno opisany zespół aktywowanej kinazy PI3K delta. Podsumowanie różnych typów niedoborów odporności przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Porównanie pierwotnych niedoborów odporności humoralnej związanych z zapaleniem zatok przynosowych

Typ niedoboru	Częstość	Profil immunologiczny	Główne manifestacje	PZZP (%)	Leczenie	Dziedziczenie
CVID	1:100 000 – 1:10 000 [11]	↓↓ IgG ↓ IgA i/lub IgM Upośledzona odpowiedź na szczepienia	Zapalenie zatok (36%) [12] Zapalenie płuc (31%) [12] Zapalenie oskrzeli (38%) [12] Rozstrzenie oskrzeli (14%) [12] Autoimmunizacja Zaburzenia limfoproliferacyjne Rozstrzenie oskrzeli	33-54% [28,30]	IgRT (IVIG/SCIG) Profilaktyka antybiotykowa ESS [1, 4, 6, 11, 12]	Większość przypadków sporadyczna, występowanie rodzinne u 5-25% pacjentów, najczęściej dziedziczenie autosomalne dominujące [11]
XLA	1:250 000 [4, 35]	Brak/śladowe IgG, IgA, IgM Brak limfocytów B (<2%) [4]	Zapalenie zatok (55-57%) [35,36] Zapalenie płuc (34-56%) [35,36] Zapalenie ucha środkowego (33,5-54%) [35,36] Przewlekła choroba płuc (47% - w 40-letniej obserwacji) [35]	57% [35]	IgRT Profilaktyka antybiotykowa	Sprzężone z chromosomem X - mutacja BTK
Niedobór podklas IgG	ok. 2,5% populacji [4], u 5-50% pacjentów z PZZP [5]	Prawidłowe całkowite IgG ↓ IgG1, IgG2, IgG3 lub IgG4 Najczęściej ↓IgG3	Nawracające infekcje dróg oddechowych Zapalenie zatok przynosowych Współistniejąca atopia Astma, ANN	Często (35%) [33]	Szczepienia Profilaktyka antybiotykowa Leczenie współistniejącej alergii IgRT (w ciężkim niedoborze, u starannie wyselekcjonowanych chorych)	Zmienne
SAD	Nieznana, ale częsta u osób z nawracającymi infekcjami; u 8-34% pacjentów z PZZP [5]	Prawidłowe IgG, IgA, IgM Prawidłowe podklasy IgG ↓ odpowiedź na PPSV23	Nawracające zapalenia zatok Nawracające zapalenia płuc Infekcje GDO Może współistnieć z ↓IgG subklas	częste, PZZP stwierdzono u 60% pacjentów z SAD i nawracającymi infekcjami dróg oddechowych [32]	Szczepienie PPSV23/PCV IgRT (w wybranych przypadkach) Profilaktyka antybiotykowa	Nieznane

Typ niedoboru	Częstość	Profil immunologiczny	Główne manifestacje	PZZP (%)	Leczenie	Dziedziczenie
Zespół hiper-IgM (HIGM)	Dla XHIGM (najczęstszej postaci) częstość szacowana na 1:1 035 000 wszystkich urodzeń (1:517 000 chłopców) [37]	IgM ↑ lub w normie ↓↓ IgG, IgA Dysfunkcja limfocytów T	Zapalenie płuc (56-81%) [37,38,39] Zapalenie zatok (34-43%) [37,38,39] Zapalenie ucha środkowego (42-45%) [37,38,39] PCP Neutropenia Biegunka Rozstrzenie oskrzeli Zakażenia OUN i posocznica Nowotwory	Częste	IgRT Profilaktyka PCP G-CSF Przeszczep szpiku	Sprzężone z chromosomem X (XHIGM) – mutacja CD40L/CD154 Rzadziej autosomalne recesywne, w tym mutacja CD40
APDS	1-2:1 000 000 [41]	↑ IgM IgG i IgA ↓ lub w normie Limfopenia CD4	Zapalenie zatok (26%) [40] Zapalenie ucha (29-49%) [40] Zapalenie płuc (44%-85%) [20,40] Biegunka Zakażenia herpeswirusami [40] Choroby zapalne i autoimmunologiczne Zaburzenia limfoproliferacyjne, w tym limfadenopatia i hepatosplenomegalia, przerost migdałków podniebiennych Chłoniaki Rozstrzenie oskrzeli	45% [20]	IgRT Leczenie immunosupresyjne: GKS, leniolizib (inhibitor PI3Kδ), rytuksymab, rapamycyna Profilaktyka antybiotykowa, przeciwwirusowa Przeszczep szpiku	Autosomalne dominujące; mutacja PIK3CD (APDS1) lub PIK3R1 (APDS2)
Selektywny niedobór IgA (SIGAD)	1:700-1:300 (najczęstszy PNO) [4]	IgA <7 mg/dL Prawidłowe IgG, IgM	Często bezobjawowy Nawracające infekcje dróg oddechowych Zapalenie zatok Choroby autoimmunologiczne Celiakia Nowotwory	Zmienna	Obserwacja (łagodne) Antybiotykoterapia zaostrzeń, w przypadku nawracających infekcji można rozważyć profilaktyczną antybiotykoterapię Leczenie atopii IgRT (rzadko; w ciężkim SIGAD przy nieskuteczności innego leczenia)	Sporadyczne lub rodzinne

Źródła: [1-7], [11-14], [20], [28-33], [35-4] Skróty: CVID – pospolity zmienny niedobór odporności; XLA – agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X; SAD – niedobór przeciwciał swoistych; HIGM – zespół hiper-IgM; APDS – zespół aktywowanej kinazy PI3K delta; SIGAD – selektywny niedobór IgA; IgRT – terapia substytucyjna immunoglobulinami; IVIG – immunoglobuliny dożyłne; SCIG – immunoglobuliny stosowane podskórnie; ESS – endoskopowa chirurgia zatok; GDO – górne drogi oddechowe; ANN – alergiczny nieżyt nosa; PCP – pneumocystozowe zapalenie płuc; PPSV23 – polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokowi; PCV – skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowi; ↓ – obniżony; ↑ – podwyższony.

5.1. Pospolity zmienny niedobór odporności (ang. *common variable immunodeficiency*, CVID) jest, wraz z niedoborem IgA, jednym z najczęściej występujących PNO i stanowi najczęstszy objawowy PNO u dorosłych, z szacowaną częstością występowania około 1:100 000 – 1:10 000 osób [11, 13]. Co istotne, rzeczywista częstość CVID może być znacznie wyższa niż opisywana w literaturze, ponieważ choroba ta pozostaje niedostatecznie rozpoznawana i diagnozowana [11]. Istotnym problemem klinicznym pozostaje również znaczne opóźnienie rozpoznania u pacjentów z CVID, opisywane w literaturze zwykle na średnio około 4-9 lat, w zależności od badanej populacji i okresu obserwacji [12, 13, 28, 29]. Co więcej, dane European Society for Immunodeficiency (ESID) wskazują, że opóźnienie to wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (HR 1,04; 95% CI: 1,02-1,06), rozstrzeni oskrzeli (HR 1,03; 95% CI: 1,01-1,04), nowotworów litych (HR 1,08; 95% CI: 1,04-1,11) oraz enteropatii (HR 1,02; 95% CI: 1,00-1,05), i nie uległo istotnemu zmniejszeniu w ciągu ostatnich czterech dekad [13], co podkreśla pilną potrzebę opracowania narzędzi wspierających wczesne rozpoznanie CVID.

Choroba charakteryzuje się obniżonym poziomem IgG, a także IgA i/lub IgM oraz upośledzeniem odpowiedzi na szczepienia. Rozpoznanie CVID należy rozważyć u pacjentów w wieku powyżej 4 lat, u których stwierdza się obniżone stężenia IgG i IgA oraz upośledzoną odpowiedź humoralną, ale u których nie występują zmiany genetyczne ani inne przyczyny pierwotnego lub wtórnego niedoboru przeciwciał [4]. Według definicji zawartej w międzynarodowym konsensusie z 2016 roku, choć u większości pacjentów z CVID wystąpi 1 lub więcej typowa manifestacja kliniczna (zakażenia, zaburzenia autoimmunologiczne lub limfoproliferacyjne), to rozpoznanie można postawić również u pacjentów bezobjawowych (zwłaszcza w przypadkach rodzinnych), spełniających następujące kryteria: hipogammaglobulinemia (stwierdzona w odniesieniu dla zakresów referencyjnych dla wieku, z poziomem IgG obniżonym w co najmniej 2 pomiarach w odstępie większym niż 3 tygodnie, przy czym powtórne oznaczenie można pominąć przy bardzo niskim poziomie IgG, w przypadku występowania innych cech charakterystycznych i gdy wskazane jest jak najszybsze włączenie leczenia IgG, zaś u pacjentów ze stężeniem IgG > 100 mg/dl, powinno zostać dodatkowo wykazane osłabienie odpowiedzi na antygeny T-zależne i T-niezależne), obniżenie stężenia IgA i/lub IgM; oraz wykluczenie innych przyczyn hipogammaglobulinemii [11]. Warto zaznaczyć, że CVID nie jest pojedynczą jednostką chorobową, lecz zespołem klinicznym reprezentującym rodzinę zaburzeń o wspólnym fenotypie [11]. Początek objawów klinicznych i nieprawidłowości laboratoryjnych niekoniecznie występuje jednocześnie i mogą one pojawić się w dowolnym wieku, od wczesnego dzieciństwa do wieku starszego. CVID wiąże się z istotnie częstszym występowaniem PZZP [11]. W długoterminowym badaniu kohortowym obejmującym 224 pacjentów z CVID, PZZP występowało u 36,6% chorych w chwili rozpoznania, natomiast w okresie obserwacji odsetek ten wzrósł do 54% [28], zaś Maarschalk-Ellerbroek i wsp. stwierdzili PZZP u 33% spośród 61 pacjentów z CVID [30]. Do innych nawracających zapaleń dróg oddechowych obserwuje się przewlekłe zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc, zaś wśród powikłań związanych z CVID wymienia się zwłaszcza rozstrzenie oskrzeli (wynikające z destrukcji spowodowanej nawracającymi infekcjami) oraz konsekwencje dysregulacji układu immunologicznego, takie jak zaburzenia autoimmunologiczne, choroby ziarniniakowe, choroby zapalne przewodu pokarmowego, choroby limfoproliferacyjne, w tym chłoniak żołądka, oraz guzy lite [1, 11, 13]. Podstawą leczenia jest substytucja immunoglobulin, która zmniejsza częstość i ciężkość infekcji oraz poprawia przeżycie [1, 11, 12]. Ponadto CVID wymaga intensywnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego oraz czujnej oceny w kierunku chorób układu oddechowego oraz chorób limfoproliferacyjnych. U pacjentów z CVID i chorobą nowotworową lub ciężkim uszkodzeniem narządowym można rozważyć przeszczepienie komórek macierzystych [4].

Podobne spektrum bakteryjnych zakażeń zatok przynosowych i płuc oraz patogenów obserwuje się w zespole Gooda, postaci hipogammaglobulinemii/agammaglobulinemii o początku w wieku dorosłym, współistniejącą z grasiczakiem. Zespół Gooda wiąże się jednak częściej z zakażeniami oportunistycznymi, typowo nie obserwuje się natomiast częściej w CVID limfadenopatii i splenomegalii. Ponieważ grasiczaki często nie są wykrywane w rutynowej radiografii klatki piersiowej, rozpoznanie może wymagać wykonania TK klatki piersiowej [4].

5.2. Selektywny niedobór IgA (ang. *selective IgA deficiency*, SIGAD), jest najczęstszym niedoborem immunoglobulin w populacji ogólnej, z częstością szacowaną na około 1:700-1:300 osób rasy białej, przy czym w innych grupach etnicznych jest on rzadszy [4]. SIGAD należy rozpoznać u osób w wieku powyżej 4 lat ze stężeniem IgA w surowicy mniejszym niż 7 mg/dl oraz prawidłowymi stężeniami IgG i IgM w surowicy, u których wykluczono inne przyczyny hipogammaglobulinemii [4]. Niedoboru IgA nie należy jednak rozpoznawać u pacjentów ze stężeniami IgA w surowicy mniejszymi niż zakres normy dla wieku, ale większymi niż 7 mg/dl [4]. Większość pacjentów z SIGAD pozostaje bezobjawowa, jednak u części z czasem występują objawy kliniczne, które mogą obejmować zakażenia dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, atopię, choroby autoimmunologiczne, celiakię oraz choroby nowotworowe [1, 4]. Z tego powodu pacjentów z SIGAD należy monitorować pod kątem występowania powikłań [4]. Co istotne, niedobór IgA może powstawać wskutek stosowania niektórych leków, takich jak fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, sulfasalazyna, penicylamina, hydroksychlorochina oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, u pacjentów tych zatem konieczny jest dokładny wywiad uwzględniający stosowane leki [4]. Choć brak jest definitywnego leczenia SIGAD, w przypadku nawracających zakażeń układu oddechowego należy stosować intensywną antybiotykoterapię oraz rozważyć długotrwałe profilaktyczne stosowanie antybiotyków.

Ponadto w niedoborze IgA należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku alergii, a jeśli występuje, stosować leczenie przeciwalergiczne, ponieważ alergia może predysponować do zakażeń dróg oddechowych, zwłaszcza zapalenia zatok i zapalenia ucha środkowego [4].

5.3. Niedobór przeciwciał swoistych (ang. *specific antibody deficiency*, SAD) definiuje się jako upośledzenie odpowiedzi na antygeny polisacharydowe przy prawidłowych poziomach immunoglobulin i prawidłowej odpowiedzi na antygeny białkowe [31]. Częstość SAD w populacji jest nieznana, jednak jest znacznie wyższa u pacjentów z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych [4, 5]. Zgodnie z definicją zawartą we wspomnianych zaleceniach amerykańskich [4], SAD należy rozpoznawać u pacjentów w wieku powyżej 2 lat, z prawidłowymi mianami immunoglobulin i podklas IgG oraz upośledzoną odpowiedzią na polisacharyd otoczkowy pneumokoka. Jednocześnie podkreślono, że pacjenci z SAD mogą prawidłowo odpowiadać na szczepionki skoniugowane, dlatego rozpoznanie opiera się przede wszystkim na ocenie odpowiedzi na 23-walentną szczepionkę polisacharydową. W interpretacji uwzględnia się zarówno końcowe stężenia przeciwciał po szczepieniu, jak i ich przyrost względem wartości wyjściowych; wcześniejsze szczepienie szczepionkami skoniugowanymi może utrudniać ocenę, dlatego zaleca się analizę serotypów obecnych wyłącznie w szczepionce polisacharydowej [4]. Ponadto badania wskazują, że oprócz odpowiedzi poszczepiennej, znaczenie w SAD mają również wyjściowe miana przeciwciał przeciwpneumokokowych. Song i wsp. zaobserwowali, że niskie wyjściowe miana przeciwciał przeciwpneumokokowych są ściśle związane z występowaniem SAD, zwiększoną częstością infekcji górnych dróg oddechowych oraz alergii. W badaniu tym PZZP stwierdzono u 60% pacjentów z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych i SAD [32]. Chernikova i wsp. ocenili retrospektywnie 203 pacjentów z przewlekłym i nawracającym zapaleniem zatok przynosowych [31], analizując znaczenie wyjściowego i poszczepiennego odsetka serotypów pneumokoków z ochronnym mianem przeciwciał $\geq 1,3$ $\mu\text{g/ml}$ w kontekście diagnostyki SAD. Porównanie progów $\geq 70\%$ i $\geq 50\%$ ochronnych serotypów wykazało, że próg 70% lepiej identyfikował pacjentów z większym ryzykiem nawrotów zapalenia zatok. Autorzy podkreślili również, że ochronne miana obecne już przed szczepieniem wiązały się z mniejszą częstością nawrotów niż odpowiedź uzyskana dopiero po szczepieniu. SAD może mieć różne nasilenie: łagodne, umiarkowane lub ciężkie; wyróżnia się również postać „memory SAD”, w której początkowo prawidłowa odpowiedź poszczepienna zanika w ciągu 6 miesięcy. Leczenie zależy od ciężkości klinicznej i parametrów immunologicznych i może obejmować dodatkowe szczepienia skoniugowaną szczepionką pneumokokową, intensyfikację antybiotykoterapii, a w wybranych przypadkach czasową substytucję IgG [4].

5.4. Niedobór podklas IgG (ang. *IgG subclass deficiency*, IGGSD) jest stosunkowo częstym zaburzeniem charakteryzującym się obniżonym poziomem jednej lub więcej podklas IgG przy prawidłowym całkowitym poziomie IgG w surowicy. Rozpoznanie IGGSD należy rozważyć u pacjenta z nawracającymi zakażeniami, obniżonym stężeniem jednej lub więcej podklas IgG poniżej piątego percentyla oraz prawidłowymi całkowitymi stężeniami IgG, IgM i IgA [4]. Szacowana częstość niedoboru podklas IgG wynosi około 2,5% [4]. W badaniu retrospektywnym 78 dorosłych z IGGSD [33], najczęstszą formą tego zaburzenia był niedobór IgG3. U pacjentów z IGGSD występują nawracające infekcje dróg oddechowych, w tym zatok przynosowych, a także choroby alergiczne i atopowe, takie jak alergiczny nieżyt nosa lub astma, z kolei PZZP we wspomnianym badaniu stwierdzono u 27 pacjentów (34,6%) [33]. Zasady postępowania w IGGSD są podobne jak dla SIGAD i SAD i obejmują leczenie współistniejącej alergii, profilaktykę antybiotykową oraz ostrożne stosowanie IgGRT u wybranych chorych; części pacjentów korzyść może przynieść również szczepienie przeciw pneumokokom. [4]. W retrospektywnym badaniu 94 dzieci z RARS u aż 78,7% stwierdzono niedobór 1 lub 2 podklas IgG [34]. Należy jednak podkreślić, że znaczenie niedoboru podklas IgG jako przyczyny nawracających zakażeń pozostaje przedmiotem kontrowersji, a jego nadrozpoznowalność może skutkować nieuzasadnionym wdrażaniem długotrwałego leczenia [1].

5.5. Agammaglobulinemia jest ciężkim niedoborem odporności humoralnej, charakteryzującym się bardzo małym lub niewykrywalnym stężeniem immunoglobulin w surowicy, głębokim obniżeniem liczby krążących limfocytów B oraz prawidłową liczbą i funkcją limfocytów T [4]. Około 85% przypadków stanowi postać sprzężona z chromosomem X (ang. *X-linked agammaglobulinemia*, XLA), spowodowana mutacją genu BTK kodującego ki-

nazę tyrozynową Brutona, enzym kluczowy dla wczesnego dojrzewania limfocytów B; defekt ten prowadzi do zahamowania ich różnicowania i skutkuje znacznym zmniejszeniem liczby dojrzałych limfocytów B w krążeniu obwodowym i ciężkim niedoborem wszystkich izotypów immunoglobulin w surowicy [4, 35, 36]. Choroba dotyczy głównie chłopców, a jej częstość szacuje się na około 1:250 000 żywych urodzeń [4, 35]. Objawy pojawiają się zwykle we wczesnym dzieciństwie, po ukończeniu 6. miesiąca życia, gdy zanikają ochronne przeciwciała matczyne [1, 35]. W wieloośrodkowym opartym na badaniu rejestrowym IPINet (Italian Primary Immunodeficiency Network) obejmującym 168 pacjentów z XLA, Lougaris i wsp. stwierdzili, że najczęstszą manifestacją kliniczną przy rozpoznaniu były zakażenia układu oddechowego, obejmujące zapalenie płuc u 39,9% pacjentów, zapalenie ucha środkowego u 32,7% oraz zapalenie zatok przynosowych u 17,9% pacjentów. Ponadto u 13,1% chorych w momencie rozpoznania stwierdzano cechy przewlekłej choroby płuc, a wśród innych objawów obserwowano zakażenia skóry, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz zakażenia inwazyjne, w tym sepsę i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [35]. Dane z rejestru USIDNET obejmującego 240 pacjentów z XLA potwierdzają, że najczęstsze objawy stanowiły infekcje dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc u 56,2%, zapalenie zatok u 54,6% oraz zapalenie ucha środkowego u 54,2% chorych [36]. Leczenie agammaglobulinemii wymaga wczesnego rozpoznania, regularnej substytucji IgG, agresywnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego oraz monitorowania stanu układu oddechowego, ponieważ przewlekła choroba płuc istotnie pogarsza rokowanie pacjentów z XLA [4, 35, 36]. U pacjentów z agammaglobulinemią i zagrażającą życiu przewlekłą chorobą płuc należy rozważyć przeszczepienie płuc [4]. Enterowirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u pacjentów z agammaglobulinemią należy leczyć dużymi dawkami IVIG zawierającymi mierzalne przeciwciała przeciwko zakażającemu wirusowi [4].

5.6. Zespół hiper-IgM (ang. *Hyper-IgM syndrome*, HIGM lub HIM) obejmuje heterogenną grupę zaburzeń charakteryzujących się prawidłowym lub podwyższonym poziomem IgM przy znacznie obniżonych poziomach IgG, IgA i IgE [4]. Najczęstszą postacią jest zespół hiper-IgM sprzężony z chromosomem X (XHIGM), spowodowany mutacjami w genie dla liganda CD40 (CD40L/CD154), prowadzącymi do zaburzenia interakcji limfocytów T z limfocytami B, upośledzenia przełączania klas immunoglobulin oraz defektu odpowiedzi komórkowej [4, 5]. Z kolei mutacje w genie dla receptora dla CD40 powodują postać dziedziczną w sposób autosomalny recesywny [4]. Choroba zwykle ujawnia się we wczesnym dzieciństwie nawracającymi i ciężkimi bakteryjnymi zakażeniami górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażeniami przewodu pokarmowego, zakażeniami oportunistycznymi, takimi jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, oraz neutropenią [4, 37]. W badaniu Winkelsteina i wsp. obejmującym 79 pacjentów z HIGM, ponad połowa pacjentów rozwijała objawy niedoboru odporności i była diagnozowana przed ukończeniem 1. roku życia, a ponad 90% przed 4. rokiem życia. Najczęstszymi infekcjami były: zapalenie płuc (81% pacjentów), infekcje górnych dróg oddechowych (49%), w tym zapalenie zatok (43%) i nawracające zapalenie ucha środkowego (43%), nawracająca/przewlekła biegunka (34%), zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (14%), posocznica (13%), zapalenie tkanki łącznej (13%), zapalenie wątroby (9%) oraz zapalenie kości i szpiku (1%) [37]. W danych z rejestru USIDNET wśród 132 pacjentów z HIGM zakażenia występowały u 91% chorych i najczęściej dotyczyły układu oddechowego; zapalenia płuc zgłoszono u 75%, zakażenia ucha u 42%, a zapalenia zatok u 36% pacjentów. Częstymi manifestacjami były także zakażenia oportunistyczne, zwłaszcza spowodowane przez *Pneumocystis jirovecii*, neutropenia, przewlekła biegunka oraz nowotwory [38]. W badaniu Moazzami i wsp. [39] u 62 pacjentów z HIGM, najczęstszą manifestacją ze strony układu oddechowego było zapalenie płuc (56,4%), a następnie zapalenie ucha środkowego (45,1%), zapalenie zatok (33,8%) oraz rozstrzenie oskrzeli (14,5%). Powikłania ze strony układu oddechowego były główną przyczyną chorobowości, a niewydolność oddechowa stanowiła główną przyczynę śmiertelności (37,5%) w tej grupie chorych [39]. U 30-40% pacjentów z zaburzeniami CD40 lub CD40L występują zakażenia *Pneumocystis jirovecii*, z tego powodu profilaktyka tych zakażeń jest wskazana u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem niedoboru. Neutropenię u pacjentów z niedoborem CD40 lub CD40L należy leczyć czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), można też rozważyć przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

5.7. Zespół aktywowanej kinazy PI3K delta (ang. *activated phosphoinositide 3-kinase delta [PI3Kδ] syndrome*, APDS) jest stosunkowo nowo opisanym wrodzonym niedoborem odporności, po raz pierwszy zidentyfikowanym

w 2013 roku, spowodowanym mutacjami typu *gain-of-function* w genach *PIK3CD* (kodującym podjednostkę p110δ – APDS1) lub *PIK3R1* (kodującym podjednostkę p85δ – APDS2) [20, 40]. Zespół charakteryzuje się spektrum objawów klinicznych obejmujących zwiększoną podatność na infekcje (zapalenia ucha środkowego, zatok przynosowych, oskrzeli i płuc), zaburzenia autoimmunologiczne, objawy ze strony przewodu pokarmowego przypominające chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz zaburzenia limfoproliferacyjne: limfadenopatię, hepatosplenomegalię, a także zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków z komórek B [20, 40]. W rejestrze APDS Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności obejmującym 140 pacjentów, zakażenia dróg oddechowych stwierdzono u 89% chorych [41]. W przeglądzie systematycznym Jamee i wsp. obejmującym 55 publikacji i 243 pacjentów z APDS (w tym 179 z APDS1 i 64 z APDS2), do najczęstszych manifestacji klinicznych należały zakażenia układu oddechowego, w tym zapalenie płuc u 43,6%, zapalenie ucha środkowego u 28,8% oraz zapalenie zatok przynosowych u 25,9% chorych. Wśród innych objawów wymieniono nienowotworowe zaburzenia limfoproliferacyjne (70,4%), zaburzenia autoimmunologiczne (28%), enteropatię (26,7%), zaburzenia wzrostu (20,6%) i nowotwory złośliwe (12,8%) [40]. W międzynarodowym badaniu kohortowym Coulter i wsp. przewlekłe zapalenie zatok występowało u 45% pacjentów [20]. Ze względu na rzadkość choroby i heterogeniczny obraz kliniczny, wielu pacjentów nie jest diagnozowanych przez wiele lat od wystąpienia objawów. Leczenie APDS było dotychczas głównie objawowe z substytucją immunoglobulinową, terapią immunosupresyjną (w przypadkach zaburzeń autoimmunologicznych lub powikłań zapalnych) oraz profilaktyką antybiotykową lub przeciwwirusową. Niedawno zatwierdzony został leniolizib – selektywny inhibitor PI3Kδ – jako terapia celowana w leczeniu znaczącej choroby limfoproliferacyjnej [40].

6. Leczenie

W chwili obecnej jedynym leczeniem specyficznym dla zapalenia zatok przynosowych w niedoborach odporności jest terapia substytucyjna immunoglobulinami u kwalifikujących się pacjentów. U wielu pacjentów z PZZP i niezbyt nasilonymi humoralnymi zaburzeniami odporności stwierdzanymi w badaniach laboratoryjnych, specyficzne metody leczenia nie są dostępne lub wskazane, a w niektórych przypadkach nadinterpretacja wyników może prowadzić do niepotrzebnego leczenia substytucyjnego IgG lub nadmiernego przepisywania antybiotyków. Z tego powodu w EPOS 2020 podkreślono istotne znaczenie ustalania rozpoznania i jego implikacji, w tym zaleceń dotyczących leczenia i monitorowania pacjentów, we współpracy z immunologiem klinicznym [1].

W odniesieniu do leczenia zachowawczego, proponuje się płukanie nosa roztworem soli fizjologicznej oraz donosowe glikokortykosteroidy zgodnie z wytycznymi EPOS2020 i ICAR-RS 2021 [1, 2, 11]. Należy jednak podkreślić, że dane dotyczące skuteczności tych interwencji w populacji pacjentów z niedoborami odporności są ograniczone, a większość zaleceń zostało zaadaptowanych z badań ogólnej populacji pacjentów z PZZP.

W przypadku zaostrzeń bakteryjnych u pacjentów z niedoborami odporności kluczowe znaczenie ma wczesne wdrożenie celowanej antybiotykoterapii, optymalnie na podstawie posiewu z zatok [2, 4]. Jest to istotne ze względu na zwiększone ryzyko zakażeń bakteriami opornymi oraz atypową florę bakteryjną (w tym *Pseudomonas aeruginosa*) u pacjentów z niedoborami odporności. Posiew z aspiratu z zatoki lub wymazu z przewodu nosowego środkowego pod kontrolą endoskopową [2] optymalnie powinien być pobrany przed rozpoczęciem empirycznej antybiotykoterapii. Najczęstszymi patogenami wywołującymi zakażenia u pacjentów z PNO są *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae*, co powinno ukierunkować empiryczny wybór antybiotyku [1, 4, 12, 20].

Ponadto Bareiss i wsp. w retrospektywnym badaniu kohortowym wykazali, że szczepienie przeciwko pneumokokom szczepionką polisacharydową (PPSV23) u pacjentów z niskimi wyjściowymi mianami przeciwciał przeciw pneumokokowym prowadzi do istotnego zmniejszenia częstości rozpoznania PZZP i RARS, stosowania antybiotykoterapii oraz kortykosteroidów [42]. Wyniki te sugerują, że nawet u pacjentów z suboptymalnymi odpowiedziami poszczepiennymi szczepienie może przynosić częściowe korzyści kliniczne. Jak wspomniano powyżej, u pacjentów z niskimi mianami przeciwciał przeciw pneumokokowym korzystne, w tym w zmniejszaniu konieczności antybiotykoterapii, może być szczepienie przeciwko pneumokokom z zastosowaniem szczepionek skoniugowanych (PCV 13) [1].

Terapia substytucyjna immunoglobulinami (ang. *immunoglobulin replacement therapy*, IgRT) jest podstawą leczenia pacjentów z istotnymi niedoborami przeciwciał, w tym z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID), agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X (XLA) oraz ciężkim niedoborem przeciwciał swoistych (SAD) [1, 4, 11, 29]. W retrospektywnym badaniu 58 dorosłych pacjentów z PNO, w tym 30 z CVID, 18 z hipogammaglobulinemią i 10 z SAD [25] IgRT prowadziła do istotnej redukcji liczby infekcji zatok, zmniejszenia nasilenia zapalenia zatok ocenianego na podstawie skali Lund-Mackay (ze średnio 7,6 do 3,5 punktu) oraz zmniejszenia konieczności wykonywania endoskopowych operacji zatok (z 19% do 3,4% pacjentów) [43]. Podobnie, Behnke i wsp. stwierdzili spadek częstości zapalenia zatok po zastosowaniu IgRT w populacji pediatrycznej [44]. IgRT stanowi podstawę leczenia pacjentów z CVID ze względu na udowodnioną skuteczność w redukcji częstości i ciężkości zakażeń, szczególnie infekcji dolnych dróg oddechowych [1, 11, 12], a tym samym zmniejszenie częstości konieczności hospitalizacji i antybiotykoterapii, a także zapobieganie nieodwracalnym powikłaniom, takim jak rozstrzeni oskrzeli [29]. W retrospektywnym badaniu 31 dorosłych pacjentów z CVID lub SAD i PZZP, IgRT wiązała się z istotnym zmniejszeniem punktacji Lund-Mackay oraz częstości zapaleń zatok i zakażeń płuc wymagających antybiotykoterapii ratunkowej, a u 56% chorych umożliwiła odstawienie profilaktycznej antybiotykoterapii [45]. Należy jednak zauważyć, że skuteczność tego leczenia w zapobieganiu przewlekłym powikłaniom nawracających zakażeń jest niepewna. Quinti i wsp. w długoterminowej obserwacji 224 pacjentów z CVID stwierdzili, że odpowiednia terapia substytucyjna istotnie zmniejszyła częstość ostrych zakażeń, jednak wzrósł odsetek pacjentów z chorobami przewlekłymi, przede wszystkim zapaleniem zatok i chorobą płuc [28]. Ponadto wskazania do IgRT w SAD są mniej jednoznaczne i zależą od ciężkości objawów klinicznych oraz odpowiedzi na szczepienia i profilaktykę antybiotykową [4, 11]. Bonilla i wsp. rekomendują rozważenie IgRT u pacjentów z SAD, u których nieskuteczne są inne metody leczenia po uwzględnieniu ciężkości choroby ocenianej na podstawie wyników badań immunologicznych i przebiegu klinicznego [4]. Niskodawkowa profilaktyka antybiotykowa stanowi alternatywę lub uzupełnienie IgRT u wybranych pacjentów z niedoborami odporności i nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych [4, 21, 23, 25]. Do stosowanych antybiotyków należą między innymi amoksycylina, trimetoprim z sulfametoksazolem oraz azytromycyna (która poza działaniem przeciwbakteryjnym wykazuje też działanie immunomodulujące i przeciwzapalne), a także schematy rotacyjne [11, 46, 47, 48]. Smits i wsp. wykazali porównywalną skuteczność IgRT oraz profilaktyki antybiotykowej w redukcji częstości zakażeń dróg oddechowych u pacjentów z niedoborem podklas IgG i/lub SAD [46]. Wyniki tego badania sugerują, że u wybranych pacjentów z łagodniejszymi postaciami niedoborów przeciwciał profilaktyka antybiotykowa może być skuteczną i mniej kosztowną alternatywą dla IgRT. Jednocześnie w podgrupie chorych z zakażeniami utrzymującymi się mimo profilaktycznej antybiotykoterapii zmiana leczenia na substytucję immunoglobulin wiązała się ze zmniejszeniem częstości infekcji, dlatego autorzy sugerowali, że IgRT należy rozważać przede wszystkim u pacjentów, u których zakażenia utrzymują się mimo profilaktycznej antybiotykoterapii. W randomizowanym badaniu pacjentów z CVID lub XLA leczonych IgRT przeprowadzonym przez Milito i wsp. [47] niskodawkowa profilaktyka azytromycyną (250 mg 3 razy w tygodniu) istotnie redukowała liczbę zaostrzeń zapaleń dróg oddechowych, a także zmniejszała zużycie antybiotyków stosowanych w leczeniu zaostrzeń oraz konieczność hospitalizacji [47]. Grammatikos i wsp. w retrospektywnej analizie 105 dorosłych pacjentów z niedoborami przeciwciał wykazali, że profilaktyczna antybiotykoterapia wiązała się ze zmniejszeniem liczby dodatnich posiewów płwociny oraz istotną redukcją hospitalizacji z powodu zakażeń, również u chorych nieotrzymujących IgRT. Autorzy podkreślili jednak retrospektywny charakter badania, konieczność indywidualizacji terapii oraz potrzebę potwierdzenia wyników w prospektywnych badaniach randomizowanych [48]. Brak badań z grupą kontrolną w niedoborach przeciwciał podkreślają również wytyczne [1, 2, 11]. Ponadto w badaniu obserwacyjnym obejmującym pacjentów z wybranymi niedoborami odporności profilaktyczna antybiotykoterapia zmniejszała częstość zakażeń u chorych z XLA, natomiast u pacjentów z HIM i CVID nie wykazano podobnego efektu. Wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ antybiotyki stosowano u chorych z częstymi zakażeniami górnych dróg oddechowych mimo substytucji immunoglobulin [1, 49]. Obecnie brak konsensusu odnośnie antybiotykoterapii u pacjentów z opornym na leczenie PZZP i PNO. Choć profilaktyczna antybiotykoterapia może zmniejszać częstość zakażeń, to wiąże się z ryzykiem narastania oporności przeciwdrobnoustrojowej i zmian w mikrobiomie zatok. Jako strategię ograni-

czania oporności wskazuje się wczesną antybiotykoterapię celowaną wynikiem posiewu, stosowanie mniejszych dawek oraz okresową zmianę antybiotyku co 1–6 miesięcy, jednak skuteczność takiego postępowania nie została jednoznacznie potwierdzona [1, 2].

Endoskopowa chirurgia zatok przynosowych (ESS) może być rozważana u pacjentów z niedoborami odporności i PZZP opornym na leczenie zachowawcze [1, 2]. Badanie Khalida i wsp., porównujące wyniki leczenia chirurgicznego PZZP u pacjentów z niedoborami odporności, głównie wtórnymi, oraz u pacjentów immunokompetentnych, sugeruje, że obie grupy mogą uzyskiwać po ESS porównywalną poprawę wyników endoskopowych i jakości życia [50]. Podobne wyniki, wskazujące na porównywalną korzyść z leczenia chirurgicznego w grupie pacjentów immunokompetentnych i z niedoborami odporności w zakresie objawów i jakości życia, przedstawiono w przeglądzie systematycznym Mazzy i wsp. [6]. Również przegląd systematyczny Samargandy i wsp. wskazuje, że ESS może przynieść korzyści u pacjentów z PZZP i niedoborami odporności w zakresie objawów, jakości życia oraz wyników endoskopowych i radiologicznych, przy średnim raportowanym odsetku rewizji około 14% [51]. W badaniu Miglaniego i wsp., obejmującym 424 dorosłych pacjentów poddanych ESS, klinicznie istotną poprawę SNOT-22 uzyskano we wszystkich analizowanych podtypach PZZP, natomiast odsetek rewizji ESS był większy u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (40%) i niedoborami odporności (14%) w porównaniu z innymi badanymi grupami chorych z PZZP [52]. Z kolei w dużym retrospektywnym badaniu kohortowym Gao i wsp., porównującym wyniki ESS u pacjentów z zaburzeniami odporności oraz u chorych immunokompetentnych, u osób z PNO w pierwszym tygodniu po zabiegu stwierdzono zwiększone ryzyko przetoczenia krwi (OR 2,62; 95% CI 1,26–5,45), ostrego zapalenia zatok przynosowych (OR 1,76; 95% CI 1,40–2,22), zastosowania antybiotykoterapii (OR 1,26; 95% CI 1,11–1,44) oraz leczenia glikokortykosteroidami doustnymi (OR 1,38; 95% CI 1,16–1,64). W okresie miesiąca po ESS pacjenci z PNO częściej zgłaszali się do szpitalnego oddziału ratunkowego (OR 1,93; 95% CI 1,25–3,00), natomiast w pięcioletniej obserwacji wykazywali większe prawdopodobieństwo konieczności rewizyjnej ESS (OR 1,36; 95% CI 1,07–1,73) [53]. Wyższy wskaźnik rewizji u pacjentów z niedoborami odporności podkreśla potrzebę optymalizacji leczenia zachowawczego po operacji [52] oraz ścisłego monitorowania endoskopowego. Celem ESS u pacjentów z niedoborami odporności jest nie tylko poprawa objawów, ale również ułatwienie drenażu zatok, umożliwienie skuteczniejszego dostarczania leków miejscowych oraz możliwość uzyskania materiału do posiewu w celu ukierunkowania antybiotykoterapii [2, 11, 51]. Wytyczne podkreślają jednak, że dane dotyczące wskazań do leczenia operacyjnego oraz jego skuteczności w tej populacji pozostają ograniczone [1, 2].

7. Podsumowanie

Zapalenie zatok przynosowych stanowi częstą i istotną klinicznie manifestację pierwotnych niedoborów odporności, szczególnie niedoborów humoralnych. Wczesne rozpoznanie niedoboru odporności u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie zapaleniem zatok ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia odpowiedniego leczenia i zapobiegania nieodwracalnym powikłaniom. Skuteczne leczenie w zmniejszaniu częstości infekcji może stanowić profilaktyka antybiotykowa oraz substytucja immunoglobulinowa, wpływająca poprzez przywrócenie prawidłowego poziomu przeciwciał na poprawę fagocytozy bakterii oraz wzmocnienie obrony śluzówkowej. Choć część badań wskazuje, że IgRT stanowi skuteczną i bezpieczną terapię w leczeniu zapalenia zatok u pacjentów z niedoborami odporności, przynosząc długoterminową poprawę jakości życia, kluczowe jest zindywidualizowane podejście oraz wielospecjalistyczna współpraca laryngologów, immunologów i pulmonologów, które umożliwiają uwzględnienie zarówno aspektów immunologicznych, jak i otorynolaryngologicznych tego złożonego schorzenia.

Bibliografia

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl 29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600
2. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739. doi:10.1002/alr.22741
3. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96-128. doi:10.1007/s10875-017-0464-9
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-1205.e1-78. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.049
5. Schwitzguébel AJP, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1523-1531. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.016
6. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(10):1029-1033. doi:10.1002/alr.21789
7. Makary CA, Purnell PR, O'Brien DC, Chaiban R, Yilmaz Demirdağ Y, Ramadan H. Antibody deficiencies are more common in adult versus pediatric recurrent acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(5):103004. doi:10.1016/j.amjoto.2021.103004
8. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ENT*. 2006;2(4):161-166.
9. Tie K, Aboueisha MA, Wang M, Caradonna DS, Brook CD. The impact of primary immunodeficiency on the severity of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2025;46(1):104541. doi:10.1016/j.amjoto.2024.104541
10. Carr TF, Koterba AP, Chandra RK, Hulse KE, Ocampo CJ, Peters AT, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(4):241-244. doi:10.2500/ajra.2011.25.3653
11. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International consensus document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59. doi:10.1016/j.jaip.2015.07.025
12. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1547-1554. doi:10.1086/587669
13. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):201. doi:10.1186/s13023-018-0941-0
14. Lopes JP, Cunningham-Rundles C. The Importance of Primary Immune Deficiency Registries: The United States Immunodeficiency Network Registry. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(3):385-402. doi:10.1016/j.iac.2020.03.002

15. Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1491-1503. doi:10.1016/j.jaci.2022.02.016
16. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449-1456.e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1324
17. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):37-42. doi:10.1016/j.jaci.2009.04.045
18. Lane AP. The role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(3):205-212. doi:10.1007/s11882-009-0030-5
19. Lee RJ, Cohen NA. Sinonasal solitary chemosensory cells "taste" the upper respiratory environment to regulate innate immunity. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(5):366-373. doi:10.2500/ajra.2014.28.4077
20. Coulter T, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screatton N, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):597-606.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.021
21. Psaltis AJ, Bruhn MA, Ooi EH, Tan LW, Wormald PJ. Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2007;117(11):2030-2035. doi:10.1097/MLG.0b013e31812e01ab
22. Fastenberg JH, Hsueh WD, Mustafa A, Akbar NA, Abuzeid WM. Biofilms in chronic rhinosinusitis: Pathophysiology and therapeutic strategies. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2016;2(4):219-229. doi:10.1016/j.wjorl.2016.03.002
23. Hekiert AM, Kofonow JM, Doghramji L, Kennedy DW, Chiu AG, Palmer JN, et al. Biofilms correlate with TH1 inflammation in the sinonasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(4):448-453. doi:10.1016/j.otohns.2009.06.090
24. Foreman A, Holtappels G, Psaltis AJ, Jervis-Bardy J, Field J, Wormald PJ, et al. Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011;66(11):1449-1456. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02678.x
25. Makary CA, Luong AU, Azar A, Kim J, Ahmed OG, Chaaban MR, et al. Evaluation and treatment of rhinosinusitis with primary antibody deficiency in adults: Evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(12):2205-2230. doi:10.1002/alr.23206
26. Mandava S, Lin J, Joshua C, Payne SC, Mattos JL. Evaluation and workup of immunodeficiencies in recurrent acute rhinosinusitis: A scoping review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(6):1017-1023. doi:10.1002/alr.23106
27. Bjelac J, Yonkof JR, Fernandez J. Differing Performance of the Warning Signs for Immunodeficiency in Pediatric Versus Adult Patients. *J Clin Immunol*. 2019;39(1):90-98. doi:10.1007/s10875-018-0582-z
28. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007;27(3):308-316. doi:10.1007/s10875-007-9075-1
29. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency – from genetics to therapy: a review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1371-1383. doi:10.1007/s00431-021-04287-6

30. Maarschalk-Ellebreek LJ, Hoepelman AI, van Montfrans JM, Ellebreek PM. The spectrum of disease manifestations in patients with common variable immunodeficiency disorders and partial antibody deficiency in a university hospital. *J Clin Immunol.* 2012;32(5):907-921. doi:10.1007/s10875-012-9671-6
31. Chernikova DA, Stiehm R, Estevez D, Song CH. Comparison of Two Different Criteria for Specific Antibody Deficiency in Patients With Chronic and Recurrent Rhinosinusitis. *Allergy Rhinol.* 2020;11:2152656720980408. doi:10.1177/2152656720980408
32. Song CH, Estevez D, Chernikova DA, Hernandez F, Sakai-Bizmark R, Stiehm R. Low Baseline Pneumococcal Antibody Titers Predict Specific Antibody Deficiency, Increased Upper Respiratory Infections, and Allergy Sensitization. *Allergy Rhinol.* 2020;11:2152656719900338. doi:10.1177/2152656719900338
33. Khokar A, Gupta S. Clinical and Immunological Features of 78 Adult Patients with Primary Selective IgG Subclass Deficiencies. *Arch Immunol Ther Exp.* 2019;67(5):325-334. doi:10.1007/s00005-019-00556-3
34. Veskitkul J, Vichyanond P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33(4):276-280. doi:10.12932/AP0591.33.4.2015
35. Lougaris V, Soresina A, Baronio M, Montin D, Martino S, Signa S, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):429-437. doi:10.1016/j.jaci.2020.03.001
36. Hernandez-Trujillo V, Zhou C, Scalchunes C, Ochs HD, Sullivan KE, Cunningham-Rundles C, et al. A Registry Study of 240 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia Living in the USA. *J Clin Immunol.* 2023;43(6):1468-1477. doi:10.1007/s10875-023-01502-x
37. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs HD, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-Linked Hyper-IgM Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 79 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(6):373-384. doi:10.1097/01.MD.0000100046.06009.B0
38. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, Scholl PR, Buckley RH, Fuleihan RL, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2016;36(5):490-501. doi:10.1007/s10875-016-0291-4
39. Moazzami B, Yazdani R, Azizi G, et al. Respiratory Complications in Patients with Hyper IgM Syndrome. *J Clin Immunol.* 2019;39(6):557-568. doi:10.1007/s10875-019-00650-3
40. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K δ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(3):323-333. doi:10.1007/s12016-019-08738-9
41. Maccari ME, Kracker S, Chandra A, Ehl S, Seidel MG, Tutein Nolthenius J, et al. Natural history of clinical manifestations in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (APDS): Time-to-event analyses using the European Society for Immunodeficiencies-APDS registry. *Clin Immunol.* 2026;283:110632. doi:10.1016/j.clim.2025.110632
42. Bareiss AK, Kattar N, Tivis R, Unis G, Do T, Montelibano L, et al. Health-care utilization for sinusitis after pneumococcal vaccination in patients with low antibody titers. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(8):1018-1024. doi:10.1002/alr.22954
43. Makary CA, Behnke J, Peppers BP, Ramadan HH. Outcome of Immunoglobulin Replacement Therapy in Adults With Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2022;132(4):732-736. doi:10.1002/lary.29694
44. Behnke J, Jimenez-Herrera P, Peppers BP, Ramadan HH, Makary CA. Outcome of immunoglobulin replacement therapy in children with rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(5):795-797. doi:10.1002/alr.22921

45. Walsh JE, Gurrola JG 2nd, Graham SM, Mott SL, Ballas ZK. Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(1):30-36. doi:10.1002/alr.21839
46. Smits BM, Kleine Budde I, de Vries E, ten Berge IJM, Bredius RGM, van Deuren M, et al. Immunoglobulin Replacement Therapy Versus Antibiotic Prophylaxis as Treatment for Incomplete Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):382-392. doi:10.1007/s10875-020-00841-3
47. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):584-593. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.051
48. Grammatikos AP, Albur M, Gompels M, Barnaby CL, Allan S, Johnston S. Antibiotic prophylaxis for the prevention of respiratory tract infections in antibody deficient patients: A retrospective cohort study. *Clin Infect Pract.* 2020;7-8:100048. doi:10.1016/j.clinpr.2020.100048
49. Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kiliç S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr.* 2005;47(3):239-246.
50. Khalid AN, Mace JC, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24(3):230-233. doi:10.2500/ajra.2010.24.3464
51. Samargandy S, Grose E, Chan Y, et al. Medical and surgical treatment outcomes in patients with chronic rhinosinusitis and immunodeficiency: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(2):162-173. doi:10.1002/alr.22647
52. Miglani A, Divekar RD, Azar A, Rank MA, Lal D. Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(9):1047-1051. doi:10.1002/alr.22146
53. Gao J, Karp C, Hur K. Immunodeficiency and Surgical Outcomes in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2025;135(10):3464-3466. doi:10.1002/lary.32456