

Małgorzata Sopińska, Karolina Kapusta,  
Edyta Heropolitańska-Pliszka, Anna Jung, Bolesław Kalicki

Received: 06.04.2016  
Accepted: 23.05.2016  
Published: 30.06.2016

## Późne rozpoznanie agammaglobulinemii u 8-letniego chłopca

### Late diagnosis of agammaglobulinemia in an 8-year-old boy

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki  
Adres do korespondencji: Małgorzata Sopińska, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 236, faks: +48 22 515 05 85, e-mail: msopinska@wim.mil.pl

Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Bolesław Kalicki, MD, PhD  
Correspondence: Małgorzata Sopińska, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 261 817 236 85, fax: +48 22 515 05 85, e-mail: msopinska@wim.mil.pl

#### Streszczenie

Agammaglobulinemia Brutona związana z chromosomem X zaliczana jest do pierwotnych niedoborów odporności. Jest to schorzenie o podłożu genetycznym, które wiąże się z występowaniem mutacji w genie *BTK* kodującym kinazę tyrozynową. Charakterystyczną cechą jest brak lub śladowe ilości limfocytów B oraz immunoglobulin, co skutkuje upośledzeniem odporności typu humoralnego. Kliniczne objawy agammaglobulinemii Brutona to nawracające bakteryjne zakażenia dróg oddechowych, zatok obocznych nosa oraz ucha środkowego. W badaniu przedmiotowym zwraca uwagę niedorozwój migdałków podniebiennych i obwodowych węzłów chłonnych. Osoby z agammaglobulinemią Brutona wykazują predyspozycję do ciężkich, przewlekłych, zagrażających życiu zakażeń, które najczęściej wywołwane są przez bakterie z otoczką polisacharydową, takie jak: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*. Diagnostyka w kierunku agammaglobulinemii opiera się na ocenie liczby limfocytów B oraz immunoglobulin. Leczenie agammaglobulinemii Brutona polega na regularnej substytucji immunoglobulin. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta przyjętego do szpitala z powodu zapalenia płuc. W wywiadzie występowały nawracające infekcje, w tym ciężkie zapalenia płuc.

**Słowa kluczowe:** pierwotne niedobory odporności, agammaglobulinemia, kinaza tyrozynowa, immunoglobuliny, zakażenia bakteryjne

#### Abstract

Chromosome X-linked Bruton agammaglobulinemia is classified as a primary immunodeficiency disorder. It is a genetic condition associated with a mutation in the *BTK* gene encoding tyrosine kinase. It is characterised by the lack or only trace amounts of B cells and immunoglobulins, which results in humoral immunodeficiency. Clinical signs of Bruton agammaglobulinemia include recurring bacterial respiratory tract infections, sinusitis and otitis media. Physical examination reveals hypoplastic palatine tonsils and peripheral lymph nodes. Patients are predisposed to severe, chronic and life-threatening infections, usually caused by polysaccharide encapsulated bacteria, such as: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* and *Moraxella catarrhalis*. The diagnostic process of agammaglobulinemia is based on B cell and immunoglobulin counts. Its treatment consists in regular immunoglobulin supplementation. The paper presents a case of a patient admitted to hospital due to pneumonia. The interview revealed recurring infections, including severe pneumonia.

**Key words:** primary immunodeficiency disorder, agammaglobulinemia, tyrosine kinase, immunoglobulins, bacterial infections

## WSTĘP

Pierwotne niedobory odporności (*primary immunodeficiency disorder*, PID) są grupą schorzeń o podłożu genetycznym. Choroba ta charakteryzuje się zaburzeniami w rozwoju i funkcji układu odpornościowego, co w 75% przypadków związane jest z nieprawidłową produkcją immunoglobulin<sup>(1)</sup>. Spośród PID na uwagę zasługuje agammaglobulinemia Brutona, zwana również agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X (*X-linked agammaglobulinemia*, XLA). Schorzenie to po raz pierwszy zostało opisane w 1952 roku przez amerykańskiego pediatrę Ogdena Brutona<sup>(2)</sup>. Choroba charakteryzuje się brakiem lub śladowymi stężeniami wszystkich typów immunoglobulin i bardzo niską liczbą dojrzałych obwodowych limfocytów B (około 1–2%)<sup>(3)</sup>. XLA spowodowane jest mutacją w genie kodującym cytoplazmatyczną kinazę tyrozynową (kinazy tyrozynowej Brutona – *BTK*), która uważana jest za niezbędną do proliferacji i różnicowania limfocytów B<sup>(4)</sup>. Mutacja w genie *BTK* zlokalizowana jest na chromosomie X<sup>(3,5)</sup>. Efektem tej nieprawidłowości jest poważne upośledzenie odporności immunologicznej typu humoralnego. Nastęstwem XLA są liczne zakażenia bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe. W przebiegu choroby liczba i aktywność limfocytów T pozostaje w normie, dzięki czemu zakażenia wirusowe odgrywają mniejszą rolę w zachorowalności tych dzieci<sup>(6)</sup>.

## OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny XLA charakteryzuje się nawracającymi bakteryjnymi zakażeniami dróg oddechowych, zatok obocznych nosa oraz ucha środkowego, które pojawiają się po ukończeniu 6. miesiąca życia, gdy zaczyna spadać stężenie matczynej immunoglobulin<sup>(7)</sup>. W niektórych przypadkach objawy pojawiają się dopiero po 5. roku życia. Cechą charakterystyczną jest również niedorozwój migdałków podniebiennych i obwodowych węzłów chłonnych<sup>(1)</sup>. Osoby z XLA w szczególny sposób narażone są na ciężkie, przewlekłe, zagrażające życiu zakażenia, takie jak: zapalenie płuc, ropniaki opłucnej, posocznice, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia tkanki łącznej<sup>(3)</sup>. Wśród patogenów najczęściej identyfikowane są bakterie z otoczką polisacharydową, takie jak: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*<sup>(1,3)</sup>, również często występują zakażenia pierwotniakami wywołujące giardiozę (*Giardia intestinalis*) lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez pikornawirusy (ECHO)<sup>(1)</sup>. W przypadkach XLA z neutropenią występuje duże ryzyko rozwoju sepsy o etiologii *Pseudomonas* sp. lub *Staphylococcus* sp. U chorych dodatkowo mogą występować objawy niezwiązane z zakażeniami, do których zaliczamy samoistne choroby jelit, alergię, aseptyczne zapalenie stawów oraz zespół przypominający zapalenie skórno-mięśniowe<sup>(1,8)</sup>.

## INTRODUCTION

Primary immunodeficiency disorder (PID) is a group of genetic conditions characterised by disorders of the development and function of the immune system. In 75% of cases, it is linked with impaired immunoglobulin production<sup>(1)</sup>. Of PID conditions, Bruton agammaglobulinemia, also called X-linked agammaglobulinemia (XLA), is worth particular attention. It was described for the first time by an American paediatrician, Ogden Bruton, in 1952<sup>(2)</sup>. The disease is characterised by the lack or trace concentrations of all types of immunoglobulins and a very low number of mature circulating B cells (approximately 1–2%)<sup>(3)</sup>. XLA is caused by a mutation in the gene encoding cytoplasmic tyrosine kinase (Bruton tyrosine kinase gene – *BTK*) which is considered crucial for the proliferation and differentiation of B cells<sup>(4)</sup>. The mutation in the *BTK* gene is located on chromosome X<sup>(3,5)</sup>. This abnormality results in severe humoral immunodeficiency. As a result, patients frequently develop bacterial, fungal and protozoan infections. The number and activity of T cells is normal and that is why viral infections play a lesser role in the morbidity of these patients<sup>(6)</sup>.

## CLINICAL PICTURE

The clinical picture of XLA is characterised by recurring bacterial infections of the respiratory tract, paranasal sinuses and middle ear occurring after the 6<sup>th</sup> month of life when the level of maternal immunoglobulins starts to decline<sup>(7)</sup>. In some cases, signs and symptoms develop after the 5<sup>th</sup> year of life. Other typical features are hypoplastic palatine tonsils and peripheral lymph nodes<sup>(1)</sup>. Patients with XLA are at a particular risk of severe, chronic and life-threatening infections, such as pneumonia, lung abscesses, sepsis, meningitis and connective tissue infections<sup>(3)</sup>. The most common pathogens are polysaccharide encapsulated bacteria, such as: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* and *Moraxella catarrhalis*<sup>(1,3)</sup>. Other common pathogens are protozoa causing giardiasis (*Giardia intestinalis*) and picornaviruses causing meningitis (ECHO viruses)<sup>(1)</sup>. Patients with XLA and neutropenia are at a high risk of sepsis caused by *Pseudomonas* sp. or *Staphylococcus* sp. Additionally, patients may develop other signs and symptoms, unrelated to infections, such as: idiopathic bowel diseases, allergies, aseptic arthritis and a syndrome resembling dermatomyositis<sup>(1,8)</sup>.

## DIAGNOSIS

The evaluation of a patient with suspected antibody deficiency encompasses a thorough interview concerning the child's development, diseases and family history of diseases. Another diagnostic step is conducting laboratory tests to assess humoral immunity. These tests include: serum immunoglobulin level<sup>(9)</sup>, specific antibodies to vaccine antigens,

## DIAGNOSTYKA

Ocena pacjenta z podejrzeniem niedoboru przeciwciał obejmuje szczegółowy wywiad dotyczący rozwoju i przebytych chorób dziecka oraz występowania chorób w rodzinie. Kolejnym etapem diagnostycznym są badania laboratoryjne oceniające odporność humoralną. Należą do nich: stężenie immunoglobulin w surowicy<sup>(9)</sup>, ocena miana swoistych przeciwciał dla antygenów szczepionkowych, takich jak: krztusiec, tężec, błonica, które świadczą o odpowiedzi immunologicznej na antygeny białkowe<sup>(10)</sup> (osoby z XLA nie wytworzą przeciwciał po szczepieniu) oraz izohemaglutyniny (anty-A, anti-B). Do specjalistycznych badań laboratoryjnych w XLA zaliczamy oznaczenie limfocytów B. Limfocyty B oznacza się, stosując swoiste przeciwciała monoklonalne znakowane fluoresceiną, skierowane przeciwko determinantom powierzchniowym tych komórek i analizując je za pomocą cytometrii przepływowej<sup>(11)</sup>.

## LECZENIE

Jedyną skuteczną metodą leczenia XLA jest systematyczna suplementacja immunoglobulin (zarówno dożylna – *intravenous immunoglobulin*, IVIG, jak i podskórna – *subcutaneous immunoglobulin*, SCIG) oraz profilaktyczna antybiotykoterapia<sup>(1,12)</sup>. Pierwsze preparaty immunoglobulin podawane były domięśniowo, następnie dożylnie, obecnie coraz częściej stosuje się drogę podskórną. Wlewy dożylnie immunoglobulin podawane są chorym w odstępie 3–4 tygodni, co wynika z ich okresu półtrwania. Średnia dawka immunoglobulin podawana dożylnie wynosi 0,4–0,8 g/kg m.c./miesiąc. Podaż podskórna ma miejsce raz w tygodniu za pomocą pomp infuzyjnych; dawka wynosi 0,1–0,2 g/kg m.c./tydzień. Leczenie powinno zapewnić stężenie IgG w granicach 5–8 g/l. Dzięki substytucyjnej podaży immunoglobulin zmniejszają się częstość i ciężkość zakażeń, rzadziej konieczne są antybiotykoterapie i hospitalizacje. Prowadzone prawidłowo leczenie zapobiega również występowaniu powikłań, głównie w układzie oddechowym, wynikających z nawracających i przewlekłych stanów zapalnych, np. rozstrzeni oskrzeli<sup>(13)</sup>.

Osoby z zaburzeniami odporności nie powinny być szczepione szczepionkami zawierającymi żywe bakterie lub wirusy, gdyż ryzyko wywołania choroby zakaźnej wirusem lub bakterią szczepionkową jest bardzo wysokie<sup>(14)</sup>. Szczepionki „zabite” są wskazane lub wręcz zalecane u niektórych chorych z pierwotnymi niedoborami odporności, natomiast u pacjentów, którzy w ogóle nie produkują przeciwciał, użycie szczepionek nie odnosi zamierzonego skutku.

## OPIS PRZYPADKU

Ośmioletni chłopiec (numer historii choroby 86023/2015) został przyjęty do Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie z powodu zapalenia płuc. U chłopca od tygodnia

such as pertussis, tetanus or diphtheria, which attest to the immune response to protein antigens<sup>(10)</sup> (patients with XLA do not produce antibodies after vaccination) and isohemagglutinins (anti-A, anti-B). Specialist laboratory tests in patients with XLA include B cell level determination. This is conducted using specific fluorescein-labelled monoclonal antibodies targeted against surface determinants of these cells and by analysing them with the use of flow cytometry<sup>(11)</sup>.

## TREATMENT

The only effective treatment method in XLA is systematic immunoglobulin supplementation (both intravenous – IVIG and subcutaneous immunoglobulin – SCIG) and prophylactic antibiotic therapy<sup>(1,12)</sup>. The first immunoglobulin products were administered intramuscularly, subsequently intravenously, and currently, the subcutaneous route of administration is becoming more and more common. Intravenous immunoglobulin infusions are administered every 3–4 weeks, which results from their half-life. In this case, the average dose is 0.4–0.8 g/kg of body weight per month. Subcutaneous immunoglobulins are administered by infusion pumps on a weekly basis, and the dosage is 0.1–0.2 g/kg of body weight per week. The treatment should ensure IgG levels within 5–8 g/L. Thanks to immunoglobulin supplementation, the incidence and severity of infections decline, antibiotic use can be reduced and hospitalisations are rarer. Adequate treatment also prevents complications, mainly those associated with the respiratory system and resulting from recurring and persistent inflammation, e.g. bronchiectasis<sup>(13)</sup>.

Immunodeficient individuals should not receive vaccines with living bacteria and viruses since the risk of disease induction is very high<sup>(14)</sup>. Inactivated vaccines are recommended or even indicated in certain patients with primary immunodeficiency disorder. Patients who do not produce antibodies at all do not benefit from vaccination.

## CASE REPORT

An 8-year-old boy (medical history number 86023/2015) was admitted to the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology of the Military Institute of Medicine in Warsaw, Poland, due to pneumonia. The boy had cough and fever of 38°C for a week preceding hospitalisation and was treated symptomatically without effects. On the day preceding hospitalisation, chest X-ray was conducted. It revealed inflammatory areas in the left lung field. The child was born in the 36<sup>th</sup> week of gestation (G1, P1); Apgar 10, birth weight 2,690 g. The pre- and postnatal period was not complicated. The boy was vaccinated only on the first day of life (BCG and hepatitis B). The mother claimed that it took approximately 3 months for the umbilicus to heal, and considerable ulceration at the BCG injection site persisted for 12 months. After the 6<sup>th</sup> month of life, purulent skin lesions appeared on the neck and groins; they healed for 2 months. After completing the first year of life

występowały kaszel i gorączka do 38°C. Był leczony objawowo bez poprawy. W dniu poprzedzającym hospitalizację wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej, w którym opisano zmiany zapalne w lewym polu płucnym.

Dziecko z CI, PI, urodzone w 36. Hbd, 10 pkt w skali Apgar, z masą ciała 2690 g. Cięża i okres noworodkowy niepowikłane. Chłopiec był szczepiony tylko w 1. dniu życia – BCG i WZW B. Z relacji od matki wynika, że gojenie pępka trwało około 3 miesiące, natomiast w miejscu szczepienia BCG utrzymywało się duże owrzodzenie przez 12 miesięcy, po 6. miesiącu życia pojawiły się zmiany ropiejące na skórze w okolicy szyi i pachwin, które goiły się przez około 2 miesiące. Po ukończeniu 1. roku życia do 6. roku życia pacjent był zdrowym dzieckiem, uczęszczał do przedszkola. Od 6. roku życia zaczął częściej chorować, rozpoznawano: zapalenie ucha środkowego i zapalenia krtani, zapalenie oskrzeli oraz dwukrotnie zapalenie płuc w ciągu jednego roku. Oba zapalenia płuc były leczone antybiotykami w warunkach szpitalnych (kларыtromycyna, amoksycylina z kwasem klawulanowym), poza tym od rozpoczęcia edukacji szkolnej obserwowano przewlekający się katar.

Przy przyjęciu w stanie ogólnym średnim, cierpiący, w badaniu przedmiotowym stwierdzono brak migdałków podniebiennych, stłumiony odgłos opukowy pod lewą łopatką, osłuchowo ściszenie szmeru pęcherzykowego nad polem płuca lewego. W badaniach dodatkowych wysokie parametry stanu zapalnego: WBC  $21,26 \times 10^3$ , CRP 16,8 mg/dl przy normie do 0,8 mg/dl, OB 50 mm/h, wskaźniki funkcji nerek i wątroby prawidłowe. W posiewie krwi wyhodowano *Haemophilus influenzae*. W badaniu ultrasonograficznym jam opłucnowych uwidoczniło w lewej jamie opłucnowej płyn o grubości do około 11 mm oraz w mięszu płucnym zmiany niedodmowe. W związku z nawracającymi zapaleniami płuc oznaczono u dziecka stężenie immunoglobulin – stwierdzono znacznie obniżone wartości (IgM 18 mg/dl przy normie 63–204 mg/dl, IgA <6 mg/dl przy normie 47–203 mg/dl, IgG 165 mg/dl przy normie 526–1528 mg/dl), w proteinogramie – znacznie obniżone stężenie frakcji gamma, alfa-1-antytrypsyna w normie. Poszerzono diagnostykę, wykonując cytometrię przepływową, na podstawie której stwierdzono znacznie obniżone stężenie limfocytów B (0,07%). W badaniu cytometrycznym w rozkładzie leukocytów krwi obwodowej stwierdzono podwyższony odsetek limfocytów, a obniżony granulocytów, limfocytozę, podwyższony odsetek i liczbę limfocytów T oraz głęboki niedobór limfocytów B. Ze względu na brak limfocytów B w dostarczonej próbce krwi ocena dojrzewania limfocytów B była niemożliwa. Nie ma podstaw do rozpoznania zaburzeń wewnątrzkomórkowej ekspresji BTK w monocytach pacjenta. Dodatkowo wykonano oznaczenie grupy krwi – 0 RhD+; przeciwciał odpornościowych do krwinek czerwonych nie wykryto. Na krwinkach brak antygenów A i B z układu AB0. W surowicy przeciwciał naturalnych anty-A w klasie IgM i IgG nie stwierdzono. Miano przeciwciał anty-B wynosi w klasie IgM 2, w IgG – 64.

up to the 6<sup>th</sup> year of life, the boy was healthy and attended kindergarten. He began catching infections more frequently from the age of 6: otitis media and episodes of laryngitis, bronchitis as well as two episodes of pneumonia in one year. Both episodes of pneumonia were treated with antibiotics in hospital settings (clarithromycin, amoxicillin with clavulanic acid). Moreover, chronic rhinitis was observed from the time the boy began the primary school.

At admission, the patient was in pain in a general moderate condition. The physical examination revealed the lack of palatine tonsils, dull percussion sounds under the left scapula and quieter vesicular murmur above the left lung field. Additional tests revealed elevated inflammatory markers: WBC  $21.26 \times 10^3$ , CRP 16.8 mg/dL (normal range: up to 0.8 mg/dL) and ESR 50 mm/h as well as normal kidney and liver function parameters. Blood culture revealed *Haemophilus influenzae*. An ultrasound scan of the pleural cavities demonstrated the presence of fluid in the left pleural cavity with the thickness of 11 mm and areas of atelectasis in the pulmonary parenchyma. Due to recurring pneumonia, immunoglobulin concentrations were tested and considerably decreased levels were noted (IgM 18 mg/dL with the normal range of 63–204 mg/dL, IgA <6 mg/dL with the normal range of 47–203 mg/dL and IgG 165 mg/dL with the normal range of 526–1,528 mg/dL). Protein electrophoresis revealed significantly decreased concentrations of the gamma fraction; alpha-1-antitrypsin was normal. Flow cytometry was added to the diagnostic work-up. It revealed low concentrations of B cells (0.07%). Leukocyte profiling in cytometry demonstrated elevated lymphocyte levels but decreased concentrations of granulocytes, lymphocytosis, increased percentage and count of T cells and profound B cell deficiency. Due to the lack of B cells in the examined blood sample, it was not possible to assess B cell maturation. There are no grounds for diagnosing disorders in intracellular BTK expression in patient's monocytes. In addition, blood type was determined (0 RhD+); no anti-red blood cell immune antibodies were detected. No AB0 A and B antigens were found on blood cells. No natural anti-A IgM and IgG antibodies were found in the serum. Anti-B IgM and IgG antibody titres were 2 and 64, respectively.

Based on the overall clinical picture, left lateral exudative pneumonia and sepsis caused by *Haemophilus influenzae* was diagnosed in a boy with agammaglobulinemia. The patient was treated with ceftriaxone for 21 days, Ig Vena (20 g), fluconazole (6 mg/kg of body weight) *i.v.*, ibuprofen as well as Pulmicort and Berodual nebulisation. After two days of treatment, the patient's condition improved considerably. Fever and chest pain subsided. Duller percussion sounds over the left lung and quieter vesicular murmur still persisted. Control laboratory tests revealed a decline of inflammatory markers: WBC  $11.65 \times 10^3$  and CRP 6.2 mg/dL. Four days after the initial ultrasound examination, a follow-up ultrasound scan of the pleural cavity demonstrated abnormal pulmonary image in the lower field of the left lung. Fluid with the thickness of 5 mm could be seen in the



Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano wyśiękowe zapalenie płuc lewostronne, posocznicę o etiologii *Haemophilus influenzae* u chłopca z agammaglobulinemią. W leczeniu stosowano ceftriakson przez 21 dni, Ig Vena (20 g), flukonazol (6 mg/kg m.c.) *i.v.*, ibuprofen, nebulizacje z Pulmicortu, Berodualu. Po dwóch dobach leczenia stan pacjenta znacznie się poprawił, ustąpiły gorączka i dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, nadal utrzymywało się ściszenie odgłosu opukowego nad płucem lewym oraz szmeru pęcherzykowego. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych parametry zapalne obniżyły się: WBC  $11,65 \times 10^3$ , CRP 6,2 mg/dl. Po kolejnych 4 dniach od pierwszego badania ultrasonograficznego jam opłucnowych w kontrolnym badaniu stwierdzono płuco lewe w dolnym jego polu bez prawidłowego echogramu płucnego. W lewej jamie opłucnowej widoczny ślad płynu grubości 5 mm. Po 3 tygodniach leczenia wykonano kontrolny radiogram klatki piersiowej, w którym utrzymywały się zagęszczenia śródmiąższowe po stronie lewej za sercem i przy sercu, oraz badanie ultrasonograficzne jam opłucnowych, w którym w płucu lewym w dolnym jego polu utrzymywały się zmiany zapalne o nieco mniejszym nasileniu. W lewej jamie opłucnowej bez wolnego płynu. W badaniu przedmiotowym odgłos opukowy jawny, szmer pęcherzykowy prawidłowy. Kontrolne parametry stanu zapalnego były niskie. Po 22 dobach hospitalizacji chłopca wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem ponownego zgłoszenia się do Kliniki w celu kolejnego podania immunoglobulin oraz wykonania tomografii klatki piersiowej o wysokim stopniu rozdzielczości (*high-resolution computed tomography*, HRCT), i wykluczenia rozstrzeni oskrzeli. Po 4 tygodniach pacjent zgłosił się do Kliniki. Od czasu poprzedniej hospitalizacji stan chłopca pozostawał dobry. W wykonanym proteinoqramie stężenie frakcji gamma nieznacznie poniżej dolnej granicy normy. Przetoczono immunoglobuliny w dawce 0,8 g/kg. Nie wykonano tomografii ze względu na brak zgody rodziców. Chłopca przekazano do dalszej opieki w Poradni Immunologicznej.

## PODSUMOWANIE

Agammaglobulinemia Brutona stwierdzona u 8-letniego chłopca jest rzadko występującą chorobą, jednak z charakterystycznymi objawami występującymi już od okresu niemowlęcego. W omówionym przypadku dość charakterystyczny był okres szkolny z nawracającymi zapaleniami płuc o ciężkim przebiegu. Przypadek chłopca przedstawiono ze względów dydaktycznych, gdyż trafne i wczesne rozpoznanie poprawia rokowanie i jakość życia. Podstawą leczenia jest systematyczna suplementacja immunoglobulin (IVIG), której celem jest zmniejszenie częstości i ciężkości zakażeń oraz ograniczenie liczby antybiotykoterapii i hospitalizacji.

Opisany w artykule przypadek chłopca jest ciekawym przypadkiem diagnostycznym i szkoleniowym, zwłaszcza dla

left pleural cavity. After 3 weeks of treatment, follow-up radiography showed interstitial densities on the left side behind and at the heart. Another ultrasound examination of the pleural cavity revealed persisting inflammatory changes of slightly lower intensity in the lower field of the left lung. There was no free fluid in the left pleural cavity. Physical examination demonstrated normal percussion sounds and vesicular murmur. The levels of inflammatory markers were low. After 22 days of hospitalisation, the boy was discharged in a good overall condition with recommendations to report back to the Department for another administration of immunoglobulins, high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest and to rule out bronchiectasis. After 4 weeks, the patient reported back to the Department. Since hospitalisation, the boy's condition remained good. Protein electrophoresis demonstrated that the gamma fraction was slightly below the normal range. Immunoglobulin transfusion at a dose of 0.8 g/kg was performed. Computed tomography was not conducted due to the lack of parental consent. The boy was referred to the Immunology Clinic for further treatment.

## CONCLUSION

Bruton agammaglobulinemia detected in the 8-year-old boy presented above is a rare disease but it is manifested by typical signs from infancy. In this case, the school period was relatively characteristic – with recurring pneumonia of a severe course. This case was presented for didactic purposes since an accurate and early diagnosis improves prognosis and quality of life. The mainstay of treatment is systematic immunoglobulin supplementation (IVIG). Its aim is to decrease the incidence and severity of infections and reduce antibiotic use and hospitalisation.

The patient reported above is an interesting diagnostic and didactic case, particularly for young doctors. It shows that recurring respiratory tract infections are not always associated with the “immune training.” Immunodeficiency disorders belong to rare diseases, and consequently, recurring infections in a patient do not instantaneously suggest immunodeficiency. The clinical picture of our patient was not typical since the boy was healthy before the age of 6. The only abnormality that could suggest immune deficiency was the infancy period with umbilicus difficult to heal or persisting reaction after BCG vaccine (live vaccine). The purpose of this article was to draw attention to the necessity of including rare diseases, such as immunodeficiency, in differential diagnosis of patients with recurring respiratory tract infections, particularly preschool or primary school children. Early diagnosis of such diseases is essential for optimal therapy, patient's quality of life and prevention of organ damage.

### Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

młodych lekarzy, pokazującym, że nawracające infekcje dróg oddechowych nie zawsze związane są z „treningiem immunologicznym”. Niedobory odporności należą do rzadko spotykanych chorób, co wiąże się z tym, że mając pacjenta z nawracającymi infekcjami, nie myślimy w pierwszej kolejności o deficytach odporności. Obraz kliniczny przedstawionego pacjenta nie był charakterystyczny, gdyż chłopiec do wieku 6 lat był zdrowym dzieckiem. Jedynym odchyleniem, które mogłoby sugerować zaburzenia odporności, był wywiad niemowlęcy, a w nim trudno gojący się pępek oraz długo gojący się odczyn po szczepieniu BCG – żywa szczepionka. W powyższym artykule chcieliśmy zwrócić uwagę na konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej pacjentów z nawracającymi zakażeniami układu oddechowego, zwłaszcza w wieku przedszkolnym i szkolnym, również rzadkich chorób, do których należą np. deficyty odporności. Wczesne rozpoznanie chorób z powyższej grupy ma decydujące znaczenie dla optymalnego leczenia i jakości życia chorego oraz zapobiega uszkodzeniom narządów.

#### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

#### Piśmiennictwo / References

1. Havlicekova Z, Jesenak M, Freiburger T *et al.*: X-linked agammaglobulinemia caused by new mutation in *BTK* gene: a case report. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158: 470–473.
2. Bruton OC: Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722–728.
3. Lee KH, Shyur SD, Chu SH *et al.*: Clinical manifestations and *BTK* gene defect in 4 unrelated Taiwanese families with Bruton's disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29: 260–265.
4. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds.): *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. Oxford University Press, Oxford 2007.
5. Väliaho J, Smith CI, Vihinen M: BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat* 2006; 27: 1209–1217.
6. Conley ME, Howard V: Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002; 141: 566–571.
7. Endo LM, Giannobile JV, Dobbs AK *et al.*: Membranous glomerulopathy in an adult patient with X-linked agammaglobulinemia receiving intravenous gammaglobulin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 405–409.
8. Behniafard N, Aghamohammadi A, Abolhassani H *et al.*: Autoimmunity in X-linked agammaglobulinemia: Kawasaki disease and review of the literature. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 155–159.
9. Lederman HM, Winkelstein JA: X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 145–156.
10. Stiehm ER: Clinical and laboratory evaluation of the child with suspected immunodeficiency. *Pediatr Rev* 1985; 7: 53–61.
11. Pacheco SE, Shearer WT: Laboratory aspects of immunology. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 623–655.
12. Wasserman RL, Church JA, Stein M *et al.*: Safety, efficacy and pharmacokinetics of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin (IVIg) in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2012; 32: 663–669.
13. Wood P, Stanworth S, Bruton J *et al.*: UK Primary Immunodeficiency Network: Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 410–423.
14. Bernatowska E (ed.): *Profilaktyka zakażeń w stanach zaburzonej odporności*. Centrum Doskonałości w Pediatrii przy Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa 2004.