

Bežná variabilná imunodeficiencia



**ZDRUŽENIE
PACIENTOV
S PRIMÁRNOU
IMUNODEFICIENCIOU**

[www. imunodeficit.sk](http://www.imunodeficit.sk)

DEFINÍCIA

Bežná variabilná imunodeficiencia (CVID) je ochorenie, pre ktoré sú charakteristické nízke hodnoty imunoglobulínov a zvýšená náchylnosť na infekcie. Presnú príčinu CVID zatiaľ nepoznáme, predpokladá sa, že vzniká v dôsledku genetickej predispozície. Ide o relatívne častú formu imunodeficiencie, preto ju nazývame "bežná". Slovo "variabilná" zas vyjadruje skutočnosť, že stupeň a druh nedostatku imunoglobulínov a klinický priebeh ochorenia sa v jednotlivých prípadoch líšia. Niektorí pacienti majú zníženú hladinu imunoglobulínov IgG a IgA, iní majú zníženú hladinu všetkých troch hlavných typov imunoglobulínov (IgG, IgA aj IgM). Aj klinické prejavy a symptómy sú široké, od akútnych a chronických infekcií, cez zápalové a autoimunitné ochorenia, po zvýšený výskyt nádorových ochorení. V rannom detstve, adolescencii a dospelom veku sa môžu vyskytovať časté a neobvyklé infekcie. Vo väčšine prípadov je diagnóza stanovená až v dospelosti, medzi 20 – 40 rokom života, ochorenie sa však môže objaviť v akomkoľvek veku. CVID postihuje v rovnakej miere mužov aj ženy, prevalencia ochorenia (výskyt v populácii) je 1:20 000 – 50 000. Zásadným problémom pri CVID je neskoré stanovenie diagnózy, obvykle až po 6 – 8 rokoch od objavenia sa prvých príznakov. Oneskorené stanovenie správnej diagnózy znamená oneskorené začatie správnej liečby, čo spôsobuje mnohé komplikácie a nezriedka aj nezvratné poškodenia organizmu pacienta.

Vzhľadom na relatívne neskorý nástup symptómov a stanovenie diagnózy sa táto porucha zvykne nazývať aj "získaná" agamaglobulinémia, agamaglobulinémia s nástupom v dospelosti, neskoro nastupujúca hypogamaglobulinémia. Termín "získaná imunitná nedostatočnosť" sa v súčasnosti používa vo vzťahu k syndrómu spôsobenému vírusom HIV a nemal by byť preto dávany do súvislosti s pacientami trpiacimi CVID, keďže ide o dve úplne odlišné poruchy.

Výskum počas ostatných dekád odhalil u pacientov s CVID celé spektrum abnormalít lymfocytov (druh bielych krviniek). B-lymfocyty alebo B-bunky (pre účely laboratórnych vyšetrení označované aj ako bunky CD19 a CD20), sú špecializované bunky imunitného systému. Vznikajú a vyvíjajú sa v kostnej dreni. Zrelé B-lymfocyty sa nachádzajú v kostnej dreni, lymfatických uzlinách, slezine, v určitých úsekoch čriev a v krvnom obeh. B-lymfocyt reaguje na infekciu tým, že dozrieva a mení sa na plazmatickú bunku. Plazmatické bunky vytvárajú protilátky (nazývané aj imunoglobulíny), ktoré pomáhajú telu napádať a zabíjať cudzorodé látky (cudzorodé antigény). Protilátky sa dostavia na miesto pôsobenia cudzorodých látok, naviažu sa na ne, a buď ich zničia sami alebo ich označia pre útok iných látok. Väčšina pacientov s CVID má normálny počet B-lymfocytov, no tieto nedokážu dozrieť v plazmatické bunky schopné vytvárať rozličné typy imunoglobulínov. U iných pacientov sú zas nedostatočne aktívne T-lymfocyty alebo majú

priveľké množstvo T-cytotoxických lymfocytov.

Kvôli nejasej genetickej povahe CVID ešte nebol popísaný presný spôsob, akým sa dedí. V niektorých prípadoch postihuje nedostatok jedného alebo viacerých typov imunoglobulínov viacerých členov rodiny. Nie je napríklad nezvyčajné, že jeden člen rodiny má CVID, kým iný trpí selektívnym deficitom IgA.

PRÍZNAKY A SYMPTÓMY

U väčšiny pacientov sa CVID prejavuje opakovanými infekciami postihujúcimi uši, prínosové dutiny, nos, priedušky a pľúca (otitídy, sínusitídy, bronchitídy, pneumónie). Tieto infekcie sú vyvolané najmä baktériami *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a *Streptococcus pneumoniae*.

Opakujúce sa ťažké pľúcne infekcie môžu viesť k trvalému rozšíreniu a poškodeniu priedušiek, spôsobujúcemu chronickú poruchu ich činnosti. Tento stav označujeme pojmom **bronchiektázia**. V rozšírených prieduškách sa hromadí hlien, čo sa prejavuje častými záchvatmi kašľa s vykašliavaním hlienu a niekedy aj krvi.

Pacienti s CVID môžu mať **zväčšené lymfatické uzliny na krku, hrudníku alebo bruchu**. Presná príčina tohto javu nie je známa, zväčšenie uzlín môže byť vyvolané infekciou, zlou reguláciou imunitného systému alebo obomi. Približne tretina pacientov má **zväčšenú slezinu** (splenomegália).



Hoci majú pacienti s CVID zníženú úroveň imunitnej odpovede a nízke hladiny imunoglobulínu v krvi (hypogamaglobulinémia), niektoré z imunoglobulínov (protilátok), ktoré ich organizmus dokáže vytvoriť, môžu napadnúť ich vlastné tkanivá. Auto-protilátky sú protilátky namierené proti antigénom vlastného organizmu. Tieto autoprottilátky napádajú a ničia krvné bunky (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky). V približne 20% prípadoch sa CVID skôr ako opakovanými infekciami prejaví **znížením počtu krvných doštičiek** (idiopatická trombocytopenická purpura) **alebo ťažkou anémiou zapríčinenou deštrukciou červených krviniek** (autoimunitná hemolytická anémia), či obomi (Evansov syndróm), zriedkavo aj znížením počtu bielych krviniek (autoimunitná neutropénia).

Pacienti môžu trpieť aj bolestivým zápalom jedného alebo viacerých kĺbov. Tento stav sa nazýva **polyartritída**. Artritída spôsobená CVID typicky zasahuje väčšie kĺby ako kolenná, členky, lakte a zápästia. Menšie kĺby (napríklad v prstoch) sú postihnuté iba zriedka. Symptómy zápalu kĺbov pri správnej imunoglobulínovej a antibiotickej liečbe obvykle vymiznú. V niektorých prípadoch však artritída pretrváva napriek liečbe.

Mnohí pacienti s CVID sa sťažujú na **symptómy v oblasti tráviaceho traktu**, ako sú bolesti brucha, nadúvanie, nevoľnosť, zvracanie, hnačka a pokles hmotnosti. Tráviaci trakt je dôležitou bariérou pre infekcie. Je to najväčší imunitný orgán v tele a produkuje najväčšie množstvo imunoglobulí-

nu IgA. Preto sa CVID veľmi často prejavuje práve v tráviacom trakte. Jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich prejavov postihnutia tráviaceho traktu je prechodná alebo chronická hnačka, jej príčinou je obvykle baktéria *Giardia lamblia*, komplikácie spôsobujú aj *Cryptosporidium parvum*, cytomegalovírus, *Salmonella*, *Clostridium difficile* a *Campylobacter jejuni*. Okrem infekcií spôsobených baktériami a parazitmi môže pacient trpieť aj zápalom čreva, ktoré sa prejavuje chronickou hnačkou, poklesom hmotnosti, nedostatočným vstrebávaním výživných látok zo stravy (malabsorbcia) a nadmerným množstvom tuku v stolici (steatorea).

Kým nenastanú komplikácie, CVID zvyčajne nespôsobuje výrazné fyzické abnormality. U niektorých pacientov je badateľné zväčšenie sleziny a lymfatických uzlín. Pacienti s chronickou pľúcnou chorobou môžu mať ťažkosti cvičiť kvôli zníženej vitálnej kapacite pľúc (množstvo vzduchu, ktoré vydýcheme pri maximálnom výdychu po maximálnom nádychu). Zasiachnutie tráviaceho traktu môže u detí ohrozovať normálny rast alebo viesť k poklesu hmotnosti u dospelých.

STANOVENIE DIAGNÓZY

Na CVID u detí a dospelých poukazuje opakovaný výskyt infekcií postihujúcich uši, prínosové dutiny, priedušky a pľúca. Ďalším dôležitým diagnostickým kritériom je absencia

postvákinačnej odpovede, čo znamená, že pacienti, ktorí boli očkovaní proti obrne, osýpkam, záškrtu a tetanu majú proti týmto vakcínám veľmi málo protilátok alebo nemajú žiadne.

Diagnóza je potvrdená nálezom nízkych hladín imunoglobulínov. Charakteristickým znakom CVID je zníženie hladiny IgG a IgA o viac ako 2 smerodajné odchýlky priemernej hodnoty pre daný vek, zníženie hladiny IgM sa vyskytuje v približne polovici prípadov. V rámci diagnos-

tiky je vyšetrený aj počet T-lymfocytov a ich funkčnosť. Špeciálnymi laboratórnymi metódami sa zistí, či B-lymfocyty vytvárajú protilátky a či T-lymfocyty fungujú normálne.

Na potvrdenie diagnózy CVID neexistuje nijaký špeciálny test. So znížením hladiny imunoglobulínov sa stretávame aj pri iných primárnych imunodeficienciách. Definitívna diagnostika CVID tak spočíva vo vylúčení všetkých ostatných príčin zníženej hladiny imunoglobulínov (hypogamaglobulinémie).



MOŽNOSTI LIEČBY

Substitučná imunoglobulínová liečba

Liečba bežnej variabilnej imunodeficiencie je podobná liečbe ďalších porúch prejavujúcich sa nízkymi hodnotami imunoglobulínov. V prípade, ak pacient nemá výrazný deficit T-lymfocytov a nedošlo k poškodeniu orgánov, **substitučná imunoglobulínová liečba** temer vždy zmierni príznaky ochorenia. Podstatou substitučnej liečby je nahradenie chýbajúcich imunoglobulínov, ktoré pomáha organizmus chrániť pred celou škálou infekcií a zároveň zmierňuje autoimunitné symptómy. Liečba musí byť pravidelná, keďže poskytuje iba dočasnú ochranu a zvyčajne sa podáva počas celého života.

Imunoglobulín sa do organizmu dostáva infúziou. Táto infúzia môže byť aplikovaná dvomi rôznymi spôsobmi. Oba sú účinné, každý z nich má svoje výhody a nevýhody. **Intravenóznou (IV) infúziou** sa imunoglobulín dostáva žilou priamo do krvného obehu. Podanie infúzie trvá 2-4 hodiny. Najväčšou výhodou IV infúzie je, že umožňuje podanie vysokých dávok imunoglobulínu, v dôsledku čoho ju stačí absolvovať raz za 3 až 4 týždne. Nevýhodou je, že kvôli infúzii je potrebné navštíviť ambulanciu lekára alebo nemocnicu, pretože ju dokáže podať iba zdravotnícky pracovník.

Niektorým pacientom býva zle počas alebo po IV infúzii. **Podkožnou alebo subkutánnou infúziou** sa imunoglobulín aplikuje pod kožu na nohu, bruchu alebo ruke pomocou ihly alebo prenosnej pumpy. Subkutáne infúzie trvajú iba 1-2 hodiny, zvyčajne je však nutné ich opakovať raz alebo aj viac krát týždenne. **Najmodernejšie lieky určené na subkutánnu aplikáciu však stačí podávať raz za tri – štyri týždne**, a to vďaka obsahu zložky nazvanej hyaluronidáza, ktorá umožňuje aplikáciu veľkých objemov imunoglobulínu. Hyaluronidáza je prirodzená sa vyskytujúci proteín, ktorý uľahčuje prietok imunoglobulínu do tukového tkaniva a jeho vstrebanie krvným riečištom. Subkutánne infúzie si môžu aplikovať doma sami pacienti alebo ich príbuzní. Musia byť zaškolení, ochotní a musia presne dodržiavať dávkovanie a viesť si záznamník liečby, do ktorého zaznamenávajú kedy bol imunoglobulín podaný a v akej dávke.

Dávka imunoglobulínu je stanovená tak, aby ho v krvi bolo vždy správne množstvo a infekcie boli pod kontrolou. Dlhodobá liečba vyžaduje pravidelné monitorovanie hladín IgG a udržiavanie preddosubstitučných (tzv. trough) koncentrácií IgG najmenej nad 5 g/l u dospelých.

Väčšina pacientov nepocituje nijaké vážne vedľajšie účinky substitučnej imunoglobulínovej liečby. U niektorých pacientov sa vyskyt-

nú symptómy ako bolesti hlavy, závraty, horúčka, zimnica, nevoľnosť, zvracanie alebo bolesti chrbtových svalov. Závažnejšie vedľajšie účinky ako "aseptická" menigitída, pokles červených krviniek, tromboembolická príhoda (krvné zrazeniny, napr. v srdci, mozgu alebo pľúcach) a vážne alergické reakcie sú veľmi vzácne. Tieto vedľajšie účinky sa zriedkavejšie vyskytujú, ak sa imunoglobulín podáva subkutánne. Subkutánne infekcie niekedy spôsobujú opuchy a bolesť v mieste podania infúzie.

Imunoglobulín podávaný pri liečbe sa vyrába z ľudskej plazmy od zdravých darcov. Substitučná terapia imunoglobulínom je veľmi bezpečná. Hoci všetky biologické produkty majú veľmi malé riziko prenosu vírusových infekcií, pri imunoglobulíne je toto riziko minimalizované starostlivým výberom darcov plazmy, testovaním odobratej plazmy, a aj samotným spôsobom výroby. Substitučná liečba chráni organizmus pred mnohými bežnými a vážnymi infekciami, nedokáže však zabrániť všetkým infekciám.

Ďalšie metódy liečby

Pacienti trpiaci chronickým zápalom prínosových dutín alebo poškodením pľúc zvyčajne vyžadujú aj dlhodobú **liečbu širokospektrálnymi antibiotikami**. Pri podozrení na mykoplazmové a chlamidiálne infekcie sú podávané špecifické antibiotiká

pôsobiacie proti týmto infekciám.

Bronchiectázia je nevyliciteľná. Liečba sa zameriava na zvládanie infekcií a vylučovania sekrétu, uvoľňovanie upchatých dýchacích ciest, niekedy na chirurgické odstránenie postihnutých častí pľúc a prevenciu komplikácií.

Pacientom trpiacim anémiou je podávaná **substitučná liečba železom, kyselina listová a vitamín B12**.

Autoimunitné ochorenia sa liečia podávaním **kortikosteroidov a imunosupresív** (liekov na potlačenie imunitnej odpovede). Na liečbu autoimunitnej trombocytopenie a neutropénie možno použiť lieky s účinnou látkou **rituximab**. Rituximab je monoklonálna protilátka (typ proteínu), ktorá bola navrhnutá tak, aby rozpoznala špecifickú štruktúru (antigén) nachádzajúcu sa na niektorých bunkách v tele a naviazala sa na ňu. Rituximab bol vytvorený tak, aby sa zameral na antigén CD20, ktorý sa nachádza na povrchu B-lymfocytov. Keď sa rituximab naviaže na antigén, spôsobí to bunkovú smrť.

Príznaky artritídy zväčša úspešne rieši substitučná imunoglobulínová liečba.

Pacientom trpiacim ochoreniami tráviaceho traktu a súvisiacim úbytkom hmotnosti je podávaná nutričná podpora.

Prognóza

Substitučná liečba imunoglobulínmi kombinovaná s antibiotickou liečbou značne zlepšuje vyhliadky pacientov s CVID. Perspektíva pacienta s CVID závisí od miery poškodenia pľúc a ďalších orgánov pred diagnostikovaním ochorenia



a od úspešnosti liečby imunoglobulínmi a antibiotikami. Substitučná liečba imunoglobulínmi znižuje výskyt akútnych bakteriálnych infekcií, nedokáže však vyriešiť problematickejšie

komplikácie ochorenia, ako chronická pľúcna choroba, granulomatóza, autoimunitné ochorenia, ochorenia tráviaceho traktu a prepuknutie onkologických ochorení.

Pacienti s CVID majú zvýšené riziko vzniku nádorových ochorení, najmä lymfatického systému, kože a tráviacej sústavy.

Pacienti by mali byť sledovaní lekárom, pravidelné a dôkladné vyšetrenia ich zdravotného stavu sú základnou prevenciou vzniku komplikácií. Minimálne raz ročne by malo byť pacientom vykonané funkčné vyšetrenie pľúc a v prípade zhoršenia nálezu aj CT hrudníka. Pacienti by mali byť pravidelne monitorovaní pre možný rozvoj autoimunitných a nádorových ochorení.

So správnou liečbou môže väčšina pacientov s CVID žiť spokojný život.

Použitá literatúra:

1. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies. Common Variable Immunodeficiency. Immune Deficiency Foundation, 2007
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/Common%20variable%20immunodeficiency_06.02.08.pdf
2. CUNNINGHAM-RUNDLES, Ch. How I treat common variable immune deficiency. Blood First Edition Paper, 2010. Dostupné na <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2014/05/CunninghamRundles.pdf>
3. JESEŇÁK, M., BÁNOVČIN, P., et al. Vrodené poruchy imunity. A-medi management s.r.o., 2014, 580 s.



**ZDRUŽENIE
PACIENTOV
S PRIMÁRNOU
IMUNODEFICIENCIOU**

Združenie pacientov s primárnou imunodeficienciou zastupuje záujmy pacientov s vrodenými poruchami imunity a ich rodín. Naším cieľom je zvyšovať informovanosť o primárnych imunodeficienciách, presadzovať ich včasnú diagnostiku a všestranne pomáhať pacientom a ich blízkym vyrovnat' sa s ochorením a zmierniť jeho finančné a sociálne dopady. Ak potrebujete pomoc, podporu či radu alebo vás zaujíma naša činnosť, môžete sa na nás obrátiť:



imunodeficit

emailom: info@imunodeficit.sk

poštou: Združenie pacientov s primárnou imunodeficienciou, Nezábudková 52, 821 01 Bratislava

www.imunodeficit.sk