



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Táto publikácia vznikla vďaka štedrému edukačnému grantu poskytnutému spoločnosťou CSL Behring.



CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA

Táto publikácia je určená pacientom a ich rodinám a nenahrádza odporúčania klinického imunológa.



K DISPOZÍCII SÚ TIEŽ:

- .BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA
- .HYPER-IGM SYNDRÓM
- .X-VIAZANÁ AGAMAGLOBULINÉMIA
- .ŤAŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCIA
- .WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

Grafické spracovanie a tlač: TIP. ALA snc (Taliansko)
www.tipolito-ala.it



CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA

Chronická granulómová choroba (CGD) je geneticky podmienené (vrodené) ochorenie, pre ktoré je charakteristické, že fagocytárne bunky organizmu (nazývané aj fagocyty) nedokážu vytvárať peroxid vodíka a ďalšie oxidanty potrebné na usmrtenie niektorých mikroorganizmov.

DEFINÍCIA

Chronická granulómová choroba (CGD) je geneticky podmienené (vrodené) ochorenie, pre ktoré je charakteristické, že fagocytárne bunky organizmu (nazývané aj fagocyty) nedokážu vytvárať peroxid a ďalšie oxidanty potrebné na usmrtenie niektorých mikroorganizmov. V dôsledku tejto poruchy funkčnosti fagocytov sú pacienti s CGD vo zvýšenej miere ohrození infekciami, ktoré spôsobujú určité baktérie a huby. Prejavom ochorenia je tiež hromadenie imunitných buniek do zhlukov, ktoré sa nazývajú granulómy (z čoho sa odvodzuje názov ochorenia) v miestach infekcie alebo iného zápalu.

Pojem „fagocytárny“ (z gréckeho slova phagein – jesť) je všeobecný termín označujúci akúkoľvek bielu krvinku v organizme, ktorá dokáže pohltiť mikroorganizmy a rozložiť ich v sebe na nepatrné vačky. Tieto vačky (nazývané aj fagozómy) sú naplnené tráviacimi enzýmami a ďalšími antimikróbnymi látkami. Fagocytárne bunky v krvi rozdeľujeme na dve základné skupiny – neutrofilny a monocytyn. Neutrofilny (tiež granulocyty alebo polymorfonukleárne leukocyty – PMN) tvoria 50-70% všetkých cirkulujúcich bielych krviniek a ako prvé odpovedajú na bakteriálne a hubové infekcie. Po usmrtení mikroorganizmov žijú neutrofilny v tkanive iba krátko, zhruba tri dni. Druhým typom fagocytov sú monocytyn, predstavujúce okolo 1-5% cirkulujúcich bielych krviniek. Monocytyn môžu žiť v tkanivách dlhý čas, pomaly sa meniac na bunky - makrofágy alebo tiež dendritické bunky, ktoré pomáhajú organizmu vyrovnáť sa s infekciami.

CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA

Fagocyty sa podobajú na améby, ľahko dokážu zmeniť svoj tvar a prejsť zo žíl do tkanív, a tam sa zaradiť medzi iné bunky. V tkanivách vycítia prítomnosť patogénov baktérií a húb, možných spúšťačov infekcií, a rýchlo sa presunú na miesto infekcie. Keď tam dorazia, dostanú sa k mikroorganizmu a pokúsia sa ho pohltiť a udržať v sebe, v uvoľnenom kúsku membrány, ktorá vo vnútri bunky vytvorí vačok podobný bubline - fagozóm. Do fagozómu uvoľňuje tráviace enzýmy a ďalšie antimikrobiálne substancie. Bunka tiež vytvára peroxid vodíka a iné toxické oxidanty, ktoré sa uvoľňujú priamo do fagozómu. Spolupôsobením peroxidu vodíka a ďalších látok dochádza k usmrteniu a stráveniu mikróbu.

Fagocyty pacientov s CGD sa dokážu dostať na miesto infekcie, pohltiť infekčné mikróby a dokonca aj do fagozómu vypustiť tráviace enzýmy a ostatné antimikrobiálne látky, chýbajú im však enzýmy potrebné na tvorbu peroxidu vodíka a ďalších oxidantov. Preto fagocyty týchto pacientov vedia brániť organizmus proti niektorým infekciám, nie ale proti infekciám, na zvládnutie ktorých je potrebný práve peroxid vodíka. Porucha obrany voči infekciám sa vzťahuje iba na určité baktérie a huby. Pacienti majú normálnu imunitnú reakciu na väčšinu vírusov a niektoré druhy baktérií a húb, vďaka čomu nie sú neustále chorí. Obdobia bez infekcie trvajúce mesiace až roky môžu striedať série život ohrozujúcich infekcií zapríčinených mikrobami, na likvidáciu ktorých je nevyhnutný peroxid vodíka. Pri CGD sú hodnoty a množstvo protilátok na normálnej úrovni, preto na rozdiel od pacientov s poruchami funkcie lymfocytov, nie sú pacienti s CGD obzvlášť náchylní na vírusové infekcie.

Ako sme už uviedli vyššie, fagocytárne bunky nedokážu vytvárať peroxid vodíka, no inak plnia mnoho úloh v boji proti mikrobom. Pacienti s CGD sú teda náchylní na infekcie spôsobené určitými baktériami a hubami. Tvorba protilátok, funkcia T buniek, funkčnosť komplementu, jednoducho väčšina zvyšku imunitného systému je v poriadku.

KLINICKÝ OBRAZ

Deti s CGD sa zvyčajne narodí zdravé. Počas prvých mesiacov života sa u nich môžu objaviť opakované bakteriálne alebo hubové infekcie. Najčastejšie sa vyskytujúcim prejavom CGD v detstve je infekcia kože alebo kostí spôsobená baktériou *Serratia marcescens*. Deti s výraznou infekciou mäkkého tkaniva či kostí vyvolanou touto baktériou majú byť vyšetrené na CGD. Rovnako aj v prípade, ak je pôvodcom infekcie neobvyklá huba *Aspergillus*. Infekcie môžu postihovať akýkoľvek orgán alebo sústavu, no najčastejšie kožu, pľúca, lymfatické uzliny, pečeň, kosti a niekedy aj mozog. Infikované miesta sa hoja dlho a ťažko a zostávajú zjazvené. Častým problémom je infekcia lymfatických uzlín, pri ktorej je nutné odsať infekť z uzliny alebo uzlinu chirurgicky odstrániť, inak by infekciu nebolo možné vyliečiť.

Zápal pľúc (pneumónia) sa u pacientov s CGD objavuje bežne a opakovane. Temer 50% prípadov pneumónie pri CGD spôsobujú huby, najmä *Aspergillus*. Príčinou pneumónie bývajú aj iné mikroorganizmy, napr. *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* a *Nocardia*. Hubové pneumónie nastupujú veľmi pomaly, na začiatku sa prejavujú iba celkovou únavou, a až neskôr prichádza kašeľ alebo bolesť hrudníka. V mnohých prípadoch nie sú sprevádzané horúčkou, na rozdiel od bakteriálnych infekcií, ktoré majú rýchly nástup s horúčkou a kašľom. Obzvlášť pre *Nocardiu* sú typické vysoké horúčky, táto infekcia môže viesť ku vzniku abscesov v pľúcach nenávratne poškodzujúcich tkanivo pľúc. Pneumóniu teda môže vyvolať veľa rozličných mikroorganizmov. Infekcie je nutné zachytiť včas a agresívne ich liečiť po dlhú dobu, je preto veľmi dôležité, aby pacient vyhľadal lekára dostatočne skoro. Pacient by mal mať zrýchlený prístup k RTG vyšetreniu hrudníka a prípadne aj počítačovej tomografii (CAT), ako aj k ďalším vyšetreniam potrebným na stanovenie konkrétnej diagnózy. Obvykle je nutné nasadiť viacero antibiotík a liečba trvá mnoho týždňov.

CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA

Pacienti trpiajú aj abscesmi pečene. Môžu sa prejavovať iba celkovou únavou, často sú ale sprevádzané miernou bolesťou v pravej hornej časti brucha. Diagnóza sa stanoví na základe zobrazovacích vyšetrení a odobrať vzorky z abscesu biopsiou. Zhruba 90% abscesov v pečeni spôsobuje stafylokok. Namiesto veľkých a ľahko vysušiteľných hnisavých vačkov v pečeni často nachádzame tvrdé hrčky - granulómy a početné malé abscesy. Takúto pevnú masu infekcie je potrebné odstrániť chirurgicky.

Osteomyelitída (zápal kostí) obvykle postihuje kostičky rúk a chodidiel, no môže zasiahnuť aj chrbticu, najmä ak sa rozšíri z pľúcnej infekcie zapríčinenéj mikroskopickými hubami, napríklad Aspergilom. V súčasnosti je infekcie možné liečiť mnohými novými účinnými antibiotikami, dostupnými aj v perorálnej forme. Vďaka nim sa výrazne zlepšila úspešnosť liečby bez podstatnejšieho poškodenia orgánov. Pre úspech liečby je však nevyhnutné včasné stanovenie diagnózy a dlhodobé podávanie antibiotík.

V niektorých prípadoch vedú infekcie k vytvoreniu lokalizovaných opuchnutých zhlukov zinfikovaného tkaniva. Tieto opuchy môžu vytvoriť prekážku v tráviacej alebo močovej sústave. Často obsahujú mikroskopické skupiny buniek, ktoré sa nazývajú granulómy. Takáto formácia granulómov bola východiskom pre názov ochorenia. U malých detí sa môžu vytvoriť aj bez zistenej infekcie a náhle zablokovať močovú sústavu. V dôsledku týchto granulómov trpí zhruba 20% pacientov nejakým typom zápalového ochorenia čriev, ktoré je ťažko rozlíšiteľné od Crohnovej choroby.

DIAGNOSTIKA

Keďže najčastejší geneticky podmienený variant CGD postihuje iba chlapcov, mohlo by sa mylne zdať, že ochorením nemôžu trpieť aj dievčatá. CGD má však niekoľko genetických foriem a niektoré zasahujú aj ženy. Tie predstavujú približne 15% pacientov.

CGD sa líšia svojou závažnosťou a nedá sa vždy odhadnúť, kedy sa u pacienta rozvinie vážna infekcia. Sú preto pacienti, ktorí až do neskorej puberty alebo dospelosti nemajú infekciu, ktorá by upozornila na ochorenie. Aj keď sa v rannom detstve oveľa častejšie stretávame s infekciami vedúcimi k stanoveniu diagnózy, prekvapivo je priemerný vek, v ktorom je diagnóza stanovená, tri roky u chlapcov a sedem rokov u dievčat. Pediatri a internisti by nemali bez ďalšieho zavrňovať možnosť CGD u adolescenta alebo mladého dospelého s pneumóniou spôsobenou neobvyklým mikroorganizmom, napr. *Aspergillus fungus*. Každý pacient v akomkoľvek veku, u ktorého zistíme pneumóniu s prítomnosťou *Aspergilla*, *Nocardie*, *Burkholderia cepacia*, stafylokokový absces pečene alebo pneumóniu, prípadne infekciu kostí s *Serratia marcescens* by mal byť vyšetrený na CGD. O CGD svedčia určité obvyklé kombinácie mikroorganizmov a miest výskytu infekcie. Naopak, príležitostne sa vyskytujúca stafylokoková kožná infekcia, ani opakovaná infekcia stredného ucha nie sú úplne typickými pre CGD, hoci postihujú aj pacientov s týmto ochorením.

Najpresnejším vyšetrením pri CGD je zmeranie tvorby peroxidu vodíka vo fagocytoch. Peroxid vodíka vyprodukovaný zdravými fagocytmi spôsobuje oxidáciu chemickej látky dihydrorodamín, ktorá sa stane fluo-reskujúcou (svetielkujúcou) a možno ju zmerať pomocou špeciálneho prístroja. Fagocyty pacientov s CGD nedokážu vytvoriť dostatok peroxidu vodíka na fluorescenciu dihydrorodamínu. Pri diagnostike CGD sa ešte stále zvyknú používať aj iné vyšetrenia, napríklad NBT (nitro blue tetrazolium). NBT je vizuálne vyšetrenie, pri ktorom fagocyty tvoriace oxidanty zmodrejú a spočítajú sa pod mikroskopom. Pri tomto vyšetrení ľahšie dochádza k chybe a falošnej negativite, najmä u miernejších foriem CGD, pri ktorých môžu bunky ľahko zmodrieť, hoci sú v skutočnosti abnormálne.

Po stanovení diagnózy je možné vyšetriť genetický typ ochorenia v niekoľkých špecializovaných laboratóriách.

DEDIČNOSŤ

Chronická granulómová choroba (CGD) je geneticky podmienená porucha, teda sa dedí a prenáša v rámci rodiny. Možné sú dva spôsoby prenosu. Jedna forma ochorenia, predstavujúca okolo 75% prípadov sa dedí vo viazanosti na chromozóm X. Tri ďalšie formy sa dedia ako autozómovo recesívne, nie na chromozóme X. Vždy je dôležité vedieť, o akú formu dedičnosti v rámci rodiny sa jedná, aby bolo možné zvážiť riziko prenosu na prípadné budúce deti a iné dôsledky pre všetkých členov rodiny.

LIEČBA

Základom liečby je včasná diagnostika a bezodkladná, agresívna liečba vhodnými antibiotikami. Antibiotickú liečbu proti najpravdepodobnejšiemu zdroju infekcie je potrebné zahájiť ešte pred obdržaním výsledkov laboratórnych vyšetrení. Potom liečbu upravíme podľa citlivosti konkrétneho mikroorganizmu na antibiotikum. Proti ťažkým infekciám zvyčajne nasadzujeme intravenózne antibiotiká. Zlepšenie stavu nastáva až po mnohých dňoch liečby. V minulosti boli niektorí pacienti po zlyhaní agresívnej antibiotickej liečby život ohrozujúcich infekcií liečení transfúziami granulocytov. Takáto liečba však našťastie už nie je bežná vďaka širokej dostupnosti nových účinných antibakteriálnych a antimykotických antibiotík.

Pacientom, najmä deťom, trpiacim častými infekciami sa ako prevencia odporúča každodenné užívanie perorálnych antibiotík. Takto liečení pacienti môžu zažívať dlhé obdobia bez infekcií, predlžuje sa tiež interval medzi závažnými infekciami. Najúčinnjším antibiotikom na prevenciu bakteriálnych infekcií pri CGD je kombinácia trimetoprimu a sulfametoxazolu (SMX/TPM). Liečba SMX/TPM znižuje frekvenciu výskytu bakteriálnych infekcií o temer 70%. Poskytuje ochranu pred väčšinou bakteriálnych patogénov. Liečba je aj bezpečná, pretože príliš nenaruša črevnú mikroflóru a nezasahuje do

normálneho bakteriálneho prostredia v čreve. Podľa dostupných údajov sa profylaxia SMX/TPM javí byť rovnako účinná aj pri dlhodobom používaní. Dôvodom je skutočnosť, že baktéria, pred ktorou organizmus chráni, sa v organizme obvykle nevyskytuje inde, ako na mieste infekcie. Človek by sa teda naň nemal stať rezistentným.

Na nabudenie imunity sa využíva aj interferón gamma, prirodzený produkt imunitného systému. Liečba interferónom gamma znižuje frekvenciu infekcií o viac ako 70% a redukuje ich závažnosť. Podávanie interferónu gamma nevedie k vyliečeniu CGD, keďže podstatou ochorenia nie je jeho nedostatok. Posilňuje však imunitu v toľkých ohľadoch, že tým čiastočne kompenzuje poruchu tvorby peroxidu. Medzi vedľajšie účinky liečby patrí horúčka, nočné mory, únava a poruchy koncentrácie. Vedľajšie účinky môžu zmierniť antipyretiká (protizápalové lieky). Sú pacienti, ktorí odmietajú liečbu interferónom gamma kvôli injekčnej aplikácii alebo neakceptovateľným vedľajším účinkom. Intenzita vedľajších účinkov závisí od dávky, možno ich preto minimalizovať znížením interferónu na úroveň, kedy napriek nižšej dávke a frekvencii podávania ešte stále môže pôsobiť ako prevencia infekcie.

Nedávno sa zistilo, že každodenné užívanie perorálneho antimykotika s účinnou látkou itraconazol znižuje u pacientov s CGD výskyt hubových infekcií. Maximálne možná prevencia infekcií spočíva v každodennom užívaní SMX/TPM a itraconazolu a injekciách gamma interferónu trikrát do týždňa. Pri takejto liečbe klesá výskyt infekcií na priemernú úroveň jednej ťažkej infekcie zhruba každé štyri roky. Svoju úlohu vo frekvencii infekcií samozrejme zohrávajú aj individuálne genetické predpoklady. Niektorí pacienti majú infekcie častejšie, iní menej často ako je štvorročný priemer.

CGD je možné vyliečiť transplantáciou krvotvorných buniek kostnej drene, túto možnosť však nevyužije mnoho pacientov. Niektorí pacienti nemajú súrodencov so zhodným tkanivom, ktorý by mohol byť darcom, iní uspokojivo



CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA

prospievajú s konvenčnou liečbou a riziko spojené s transplantáciou je pre nich prívysoké. Časť pacientov trpiaca trvalými ťažkosťami kvôli život ohrozujúcim infekciám by však mala vedieť, že transplantácia je možnosťou, ako sa vyliečiť. V štádiu klinického skúšania je génová terapia, ktorou ešte nedokážeme CGD vyliečiť. Sú však laboratóriá, ktoré sa tomuto výskumu venujú a v budúcnosti môže byť génová terapia riešením.

Jedným zo základných odporúčaní pre pacientov, na ktorých sa zhodnú mnohí lekári, je neplávať inde ako v dôkladne chlórovaných bazénoch. Voda v jazerách, a dokonca aj slaná voda v mori, obsahuje mikroorganizmy, ktoré nie sú nebezpečné pre zdravých plavcov, no u ľudí s CGD môžu vyvolať infekciu. *Aspergillus* bol zistený v mnohých vzorkách marihuany, pacienti by sa preto mali marihuane vyhýbať. Veľmi riziková je aj práca v záhrade, najmä narábanie s rašelinou (vzniká pri rozklade a rozpade machov, trávnatých rastlín a stromov), pri ktorom akútne hrozí život ohrozujúce vdychnutie *Aspergilla* do celých pľúc. Rašelina by sa v obydliach ľudí trpiacich CGD nemala vôbec používať, pri jej aplikácii v susedných záhradách by sa pacienti mali zdržiavať doma. Rašelina prestáva byť taká nebezpečná až potom, čo sa pevne spojí so zemou a nehrozí jej roztrúsenie a rozšírenie do okolia. Pacienti by tiež nemali hnojiť ani kompostovať, presádzať rastliny, upratovať pivnice a garáže, vykonávať búracie práce na stavbe, pracovať v prašnom prostredí, dotýkať sa vlhkej a plesnivej trávy a vyhýbať sa stohom slamy. Včasná zahájenie liečby má veľký význam, preto by pacienti mali ísť k lekárovi pri najmenšom podozrení na infekciu.

PROGNÓZA

Spoznanie abnormality fagocytárných buniek a potreby včasnej, agresívnej antibiotickej liečby infekcií výrazne zlepšili kvalitu života pacientov s chronickou granulómovou chorobou. Za ostatných 20 rokov došlo k značnému zlepšeniu chorobnosti a úmrtnosti. Veľká väčšina detí s CGD sa dožije dospelosti a mnohí dospelí pacienti zastávajú zodpovednú prácu, sú zosobášení a majú deti. Pravdou však tiež je, že väčšina pacientov s CGD čelí výraznému riziku infekcie a musí užívať preventívnu liečbu a vyhľadať lekára pri prvom podozrení na infekciu. Pacienti s CGD musia zniesť opakované hospitalizácie, pri ktorých sa zisťuje presné miesto a príčina infekcií, na liečbu tých závažnejších sa používajú intravenózne antibiotiká. Obdobia bez infekcie možno predĺžiť preventívnym užívaním antibiotík a liečbou interferónom gamma. Ťažké infekcie sa zvyknú vyskytovať zriedkavejšie, keď pacienti vstúpia do puberty. Záverom opätovne zdôrazňujeme, že mnohí pacienti s CGD ukončia strednú školu, študujú na univerzite a žijú relatívne normálny život.

Celosvetová organizácia usilujúca sa o zlepšenie kvality života ľudí s primárnymi imunodeficienciami.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI je charitatívna organizácia registrovaná vo Veľkej Británii,
registračné číslo 1058005



Copyright 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.

Sprievodca primárnymi imunodeficienciami pre pacientov a ich rodiny, na základe ktorej vznikol tento materiál, bol vytvorený Immune Deficiency Foundation za podpory Baxter Healthcare Corporation.