



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

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



BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA

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



K DISPOZÍCII SÚ TIEŽ:

- .CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA
- .HYPER-IGM SYNDRÓM
- .X-VIAZANÁ AGAMAGLOBULINÉMIA
- .ŤAŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCIA
- .WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

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



BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA

Bežná variabilná imunodeficiencia (CVID) je ochorenie, pre ktoré sú charakteristické nízke hodnoty imunoglobulínov (protilátok) v sére a zvýšená náchylnosť na infekcie. Genetické príčiny nízkych hodnôt sérových imunoglobulínov vo väčšine prípadov nepoznáme. 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.

DEFINÍCIA

Bežná variabilná imunodeficiencia (CVID) je ochorenie, pre ktoré sú charakteristické nízke hodnoty imunoglobulínov (protilátok) v sére a zvýšená náchylnosť na infekcie. Presnú príčinu CVID vo väčšine prípadov nepoznáme. 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 variujú od vážnych po mierne. V rannom detstve, adolescencii a dospelom veku sa môžu vyskytovať časté a neobvyklé infekcie. Vo väčšine prípadov je diagnóza stanovená až v dospelosti, v tretej alebo štvrtej dekáde života. U približne 20% pacientov sa však symptómy ochorenia a známky imunitnej nedostatočnosti objavujú už pred dovŕšením 16 rokov veku.

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



BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA

používa vo vzťahu k syndrómu spôsobenému vírusom HIV a nemal by byť preto dávaný do súvislosti s pacientami trpiacimi CVID, keďže ide o dve úplne odlišné poruchy.

Príčiny vzniku CVID vo veľkej miere nepoznáme, hoci aktuálne štúdie preukázali, že u niektorých pacientov CVID súvisí s určitými génmi. Výskum počas ostatných dekád odhalil u pacientov s CVID celé spektrum abnormalít lymfocytov (druh bielych krviniek). Väčšina pacientov s CVID má normálny počet B-lymfocytov, no tieto nedokážu dozrieť v plazmatické bunky schopné vytvárať rozličné typy imunoglobulínov a protilátok. U iných pacientov sú zas nedostatočne aktívne T-lymfocyty alebo majú priveľké množstvo T-cytotoxických lymfocytov.

KLINICKÝ OBRAZ

Bežná variabilná imunodeficiencia (CVID) postihuje mužov aj ženy. U niektorých pacientov sa symptómy objavujú už počas prvých rokov života, iní pacienti nemajú žiadne príznaky až do druhej či tretej dekády života, či dokonca ešte neskôr. U väčšiny pacientov sa CVID prejavuje opakovanými infekciami postihujúcimi uši, prínosové dutiny, nos, priedušky a pľúca (otitídy, sínusitídy, bronchitídy, pneumónie). 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. Tieto infekcie sú vyvolané najmä baktériami *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a *Streptococcus pneumoniae*. Liečba pľúcnych infekcií je zameraná na prevenciu ich návratu a s ním spojeného chronického poškodenia pľúcneho tkaniva. Pravidelný ranný kašeľ s vykašliavaním žltého alebo zeleného hlienu môže signalizovať chronickú infekciu alebo bronchiektáziu (rozšírenie, zjazvenie a zapálenie priedušiek).

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. Pomerne bežné je aj zväčšenie sleziny a zväčšenie lymfocytov v stenách tenkého čreva nazývaných Peyerove plaky.

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. Autoprotilátky sú protilátky namierené proti antigénom vlastného organizmu. Tieto autoprotilátky 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 kolená, 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 imunoglobulínu 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,

BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA

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).

Pri CVID je tiež zvýšené riziko vzniku onkologických ochorení, postihujúcich najmä lymfatický systém, kožu a tráviacu sústavu.

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). Zasiahnutie tráviaceho traktu môže u detí ohrozovať normálny rast alebo viesť k poklesu hmotnosti u dospelých.

DIAGNOSTIKA

Na CVID u detí a dospelých poukazuje opakovaný výskyt infekcií postihujúcich uši, prínosové dutiny, priedušky a pľúca. Ďalším dôležitým diagnostickým kritériom je absencia postvakcinačnej odpovede, čo znamená, že pacienti, ktorí boli očkovaní proti obrne, osýpkam, záškrtu a tetanu majú proti týmto vakcínam 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 diagnostiky 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).

GENETIKA A DEDIČNOSŤ

Kvôli nejasnej 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.

V ostatných rokoch boli objavené viaceré genetické mutácie súvisiace s CVID. V niekoľkých prípadoch bola CVID daná do súvislosti s autozomálne recesívnymi mutáciami génov pre ICOS (inducibilný ko-stimulátor). U približne 10% pacientov sa zistili mutácie génu pre TACI, potrebného na normálny rast a reguláciu B buniek. Kauzálny vzťah medzi týmito poruchami a imunitnou nedostatočnosťou však ešte nebol potvrdený, nakoľko ich nachádzame aj u ľudí s fyziologickými hodnotami imunoglobulínov.

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 zmiernuje autoimunitné symptómy. Liečba musí byť pravidelná, keďže poskytuje iba dočasnú ochranu a zvyčajne sa podáva počas celého života. Imunoglobulín sa vyrába z ľudskej plazmy od zdravých darcov. Pozostáva prevažne z imunoglobulínu IgG a obsahuje všetky dôležité protilátky prítomné v zdravej populácii.



BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA

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 pôsobiace proti týmto infekciám. Bronchiektázia je nevyliciteľná. Liečba sa zameriava na zvládanie infekcií a vylučovania sekréty, uvoľňovanie upchatých dýchacích ciest, niekedy na chirurgické odstránenie postihnutých častí pľúc a prevenciu komplikácií.

Pacientom trpiacim ochoreniami tráviaceho traktu a súvisiacim úbytkom hmotnosti je podávaná nutričná podpora. Skúma sa u nich prítomnosť *Giardia lamblia*, rotavírusu a rozličných ďalších infekcií postihujúcich tráviaci trakt.

Príznaky artritídy zväčša úspešne rieši substitučná imunoglobulínová liečba.

PROGNÓZA

Substitučná liečba imunoglobulínmi kombinovaná s antibiotickou liečbou značne zlepšuje vyhliadky pacientov s CVID. Cieľom liečby je zabrániť vzniku infekcií a chronickému ochoreniu pľúc. Perspektíva pacienta s CVID závisí od miery poškodenia pľúc a ďalších orgánov pred diagnostikovaním ochorenia a od úspešnosti liečby imunoglobulínmi a antibiotikami.

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.