

OBIČNA PROMENLJIVA IMUNODEFICIJENCIJA

*Brošura je namenjena pacijentima i njihovim porodicama
i ne može da zameni savete i predloge za lečenje kliničkog imunologa*

Obična promenljiva imunodeficijencija (Common Variable Immunodeficiency)

Druga izdanja :

Hronična Granulomatozna Bolest
(CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE)

Sindrom Povišenog IgM
(HYPER IgM SYNDROME)

Viskot-Oldrič sindrom
(WISKOTT-ALDRICH SYNDROME)

Teška kombinovana imunodeficijencija
(SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY)

X-Vezana Agamaglobulinemija
(X-LINKED AGAMMAGLOBULINAEMIA)



OBIČNA PROMENLJIVA IMUNODEFICIJENCija

DEFINICIJA

Obična promenljiva imunoDeficijencija (OPID) je poremećaj koji karakteriše nizak nivo serumskih imunoglobulina (antitela) i povećana sklonost ka infekcijama. U većini slučajeva genetski uzrok niskog nivoa serumskih imunoglobulina nije poznat. To je relativno laka forma imunodeficijencije, pa otuda u imenu "obična". Obzirom da stepen i vrsta serumskih imunoglobulina koji nedostaju varira od pacijenta do pacijenta, otuda u nazivu "promenljiva".

Kod nekih pacijenata sniženi su IgG i IgA, kod drugih su snižena tri glavna imunoglobulina (IgG, IgM, IgA). Klinički znaci i simptomi takođe variraju od ozbljnih do srednje ozbiljnih. Česte i neuobičajene infekcije prvi put se mogu javiti u ranom uzrastu, u adolescenciji ili u zrelog dobu. Kod većine pacijenata dijagnoza se ne uspostavi sve do treće, četvrte dekade života. Kod svega 20% pacijenata poremećaj se dijagnostikuje do 16. godine života.

Zahvaljujući relativno kasnom ispoljavanju simptoma i postavljanju dijagnoze, ovaj oblik imunodeficit-a se još naziva "stečena" agamaglobulinemija, agamaglobulinemija "zrelog doba", ili "zakasnela" hipogamaglobulinemija. Termin "stečena imunoDeficijencija" danas se koristi za sindrom koji izaziva HIV/AIDS virus i ne bi trebalo da se koristi za osobe kod kojih postoji Obična Promenljiva ImunoDeficijencija (OPID/CVID), jer se radi o potpuno različitim poremećajima.

Uzroci OPID(CVID) su uglavnom nepoznati, mada najnovije studije ukazuju na uključenost male grupe gena (kod nekih pacijenata). Istraživanja u posldnjih nekoliko decenija ukazuju na širok spektar abnormalnosti limfocita u imunom sistemu pacijenta sa OPID/CVID):

- mnogi imaju normalan broj B-limfocita, ali oni ne uspevaju da sazru u plazma ćelije sposobne da proizvedu različite vrste imunoglobulina i antitela.
- kod drugih pacijenata se javlja smanjenje funkcije ili nedostatak T helper limfocita – neophodnih za potpuni imuni odgovor organizma pomoću antitela.
- treća grupa pacijenata ima povećan broj citotoksičnih T limfocita (*cytotoxic T-lymphocytes*), a uloga ovih ćelija u bolesti još uvek je nejasna.

KLINIČKA SLIKA

OPID(CVID) se može javiti i kod muškaraca i kod žena. Kod većine pacijnata prisutne se česte infekcije uha, sinusa, nosa, bronhija i pluća. Ukoliko se upale pluća ponavljaju i imaju ozbiljan karakter, dolazi do trajnog oštećenja bronhijalnog stabla i hroničnih promena na bronhijama (disajnim putevima) u vidu proširenja i ožiljaka (bronhiektazije). Najčešće uzročnici ovih infekcija su bakterije koje su i inače široko rasprostranjene u populaciji: *Haemophilus influenzae*, *Pneumococcae*, *Staphylococcae*. Uobičajeni jutarnji kašalj sa žutim ili zelenim sadržajem (sputum/ispljuvak) ukazuje upravo na hroničnu infekciju ili bronhiektazije (proširenje, izbrazdanost i ožiljci na tkivu bronhija). Uspešno i blagovremeno lečenja je istovremeno i prevencija ponovnih infekcija, a samim tim i smanjenje rizika za pojavu hroničnih oštećenja plućnog tkiva.

Kod pacijenata sa OPID(CVID) takođe se javljaju uvećanja limfnih čvorova na vratu, u grudima ili u abdomenu (stomačnoj šupljini). Specifičan uzrok ove pojave kod OPID(CVID) nije poznat, a ona može biti posledica obične infekcije, urođenog poremećaja imuniteta, ili oba.

Slično tome, javlja se i uvećanje slezine, usled nakupljanja uvećanog broja limfocita na zidovima creva - takozvane Pejerove pločice (*Peyer's patches*).

Iako pacijenti sa OPID(CVID) ispoljavaju snižen odgovor antitelima na infekciju i niske vrednosti imunoglobulina u krvi (hipoglamaglobulinemija/hypogammaglobulinaemia) neka antitela koje uspeju da razviju, mogu napasti i sopstveno tkivo (autoantitela). Autoantitela mogu izazvati artritis ili endokrine poremećaje kao što je bolest štitne žlezde, a mogu napasti i razoriti ćelije krvi (npr. crvena, bela krvna zrnca ili krvne pločice). Zbog toga kod 20% slučajeva prvi simptomi mogu biti upravo niske vrednosti krvnih pločica u krvi ili komplikovane anemije usled razaranja crvenih krvnih zrnaca. Ipak, kod većine pacijenata sa OPID(CVID) kao prvi simptom javljaju se učestale infekcije.

Ukoliko ne dobijaju optimalne količine ili ne dobijaju redovno terapiju imunoglobulinima (immunoglobulin replacement therapy), kod nekih pacijenata sa OPID(CVID) mogu se razviti veoma bolne upale jednog ili više zglobova (poliartritis). Da bi se sa sigurnošću utvrdilo da li je artritis izazvan bakterijom, ili ne, mora se punktirati zglobna tečnost i ispitati na prisustvo bakterija (ponekad uzročnik može biti bakterija Mikoplazma/*Mycoplasma*, ali je često veoma teško utvrditi njeno prisustvo. Tipični artritis udružen sa OPID(CVID) može da zahvatiti veće zglobove (kao što su kolena, nožni i ručni članci, laktovi), a ređe zahvata manje zglobove (na prstima). Simtomi upale zglobova kod OPID(CVID) lako nestaju primenom redovne terapije imunoglobulinima i odgovarajućim antibioticima. I pored toga, kod nekih pacijenata upala zglobova se može ponavljati.

Jedan broj pacijenata sa OPID(CVID) ispoljava stomačne (gastrointestinalne) tegobe kao što su bol, nadimanje, muka, povraćanje, dijareja i gubitak težine. Pažljivim pregledima organa za varenje, kod ovih pacijenata se najčešće utvrđi malapsorpcija/nedovoljno apsorbovanje (malabsorption) masti i određenih šećera. Uzimanjem uzorka crevne sluzokože za biopsiju i fecesa (stolice), mogu se utvrditi krakteristične promene (npr. prisustvo parazita *Giardia lamblia*),

značajne za postavljanje dijagnoze i lečenje. Eradikacijom (iskorenjavanjem) ovog parazita, nestaju i simptomi.

Najzad, kod nekih pacijenata sa OPID(CVID) javlja se povećani rizik od karcinoma limfoidnog sistema, i kože. Ovi pacijenti imaju obično uvećanu slezinu i limfne čvorove. Kod drugih se razvije hronična plućna bolest, koja utiče na smanjenje vitalnog kapaciteta pluća (maksimalna količina udahnutog vazduha), a samim tim i opšte fizičke sposobnosti.

DIJAGNOSTIKOVANJE

Na Običnu promenljivu imunodeficijenciju (OPID/CVID) kod dece i odraslih sumnja se kada njihova životna istorija obiluje čestim infekcijama uha, sinusa, bronhija i pluća. Dijagnoza se potvrđuje niskim vrednostima serumskih imunoglobulina u krvi, uključujući IgG, IgA, a često i IgM. Pacijenti koji su potpuno imunizirani protiv dečije paralize, boginja, difterije i tetanusa obično imaju veoma nizak nivo ili odsustvo antitela na jednu ili više ovih vakcina. Imunizacija drugim vakcinama kao što je pneumokokna vakcina, obično se koristi za utvrđivanje stepena imunodeficijencije. U nekim slučajevima, ovi testovi pomažu lekaru da definiše da li će pacijent imati koristi od supstitucione terapije imunoglobulinima. Broj T-limfocita i njihova funkcija takođe se mogu odrediti iz uzorka krvi. Specijalnim laboratorijskim tehnikama može se odrediti da li B-limfociti u laboratorijskoj epruveti proizvode antitela (na uzorku tkiva), kao i da li T-limfociti normalno funkcionišu.

GENETIKA I NASLEĐIVANJE

Zbog nejasne genetske prirode OPID(CVID), put nasleđivanja ovog poremećaja imuniteta nije definisan. U nekim slučajevima, u jednoj porodici bude identifikovana više nego jedna osoba sa smanjenim vrednostima jednog ili više različitih imunoglobulina u krvi. Na primer, dešava se da jedan član porodice ima OPID(CVID) dok drugi ima selektivnu IgA deficijenciju (alergijski

problem). U poslednjih nekoliko godina, otkriveno je da se mutacije nekoliko različitih gena mogu povezati sa OPID(CVID). Na primer, kod jedne porodice utvrđena je inducible co-stimulatory (ICOS), a kod nekoliko porodica i prisustvo proteina na B- limfocitima (CD19), koji uzrokuje autozomalno - recesivnu Običnu promenljivu imunodeficijenciju (CVID). Mutacija ćelijskih receptora (TACI) u dva faktora (BAFF i APRIL) koji su potrebni za normalan rast i regulaciju B- limfocita, takođe je pronađena kod oko 10% pacijenata sa OPID(CVID). Uzročna uloga ovih mutacija kod imunih poremećaja, još uvek nije sasvim jasna, obzirom da se neke od ovih mutacija mogu naći i kod osoba sa normalnim vrednostima imunoglobulina u krvi.

TRETMAN-LEČENJE

Lečenje OPID slično je lečenju drugih poremećaja imuniteta kod kojih se javljaju niske vrednosti serumskih imunoglobulina. U odsudstvu značajnog oštećenja T-limfocita ili oštećenja organa, terapija imunoglobulinima gotovo uvek donosi poboljšanje. Imunoglobulini se ekstrahuju iz velikih pulova humane plazme dobrovoljnih davalaca čija krv sadrži gotovo sve IgG i sva važna antitela prisutna kod zdravog dela populacije.

Pacijenti sa hroničnim sinuzitisom ili hroničnom plućnom bolesti zahtevaju dugoročni tretman antibioticima širokog spektra dejstva. Ukoliko se sumnja na mikoplazmu ili hlamidiju (*mycoplasma ili chlamydia*), postoji indikacija za primenu antibiotika specifičnih za ovu vrstu mikroorganizama.

Ukoliko se razviju bronhiktazije, važna je fizikalna terapija i dnevna drenaža da bi se uklonio sekret iz bronhija i pluća.

Pacijenti sa gastrointestinalnim tegobama i malabsorpcijom u crevima moraju proći testove na prisustvo Giardia lamblia, rotavirus i brojne druge izazivače stomačnih infekcija.

Većina pacijenata sa imunodeficijencijom i artritisom pozitivno regauju na supstitucionu terapiju imunoglobulinima.

OČEKIVANJA

Terapija imunoglobulinima u kombinaciji sa antibioticima u mnogome popravlja stanje pacijenata sa OPID(CVID). Cilj terapije je čuvati pacijenta od infekcija i prevencija razvoja hronične plućne bolesti. Perspektiva pacijenata sa OPID(CVID) zavisi od toga kolika su oštećenja nastala na njihovim plućima ili drugim organima pre postavljanja dijagnoze, od kvaliteta i učestalosti supstitucione terapije imunoglobulinima i od toga u kojoj meri će adekvatnom terapijom buduće infekcije biti prevenirane.