

# Kada įtarti pirminį imunodeficitą

Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** pirminis imunodeficitas, imunodeficito požymiai, imunodeficito diagnostika.

**Santrauka.** Pirminis imunodeficitas yra reta liga, nulemta įgimto imuninės sistemos defekto. Jomis serga ir vaikai, ir suaugusieji. Visų specialybių gydytojams svarbu žinoti pirminio imunodeficito klinikinius požymius. Laiku ligą diagnozavus ir tinkamai gydant ligoniui išsaugoma gyvybė, sumažinamas ligotumas, pagerinama gyvenimo kokybė.

Pirminis imunodeficitas yra reta liga, nulemta įgimto imuninės sistemos defekto. Mokslininkai yra identifikavę apie 140 genų, sukeliančių per 200 įvairių pirminio imunodeficito formų [1]. Ligos paplitimas populiacijoje svyruoja nuo 1 iš 500, kaip antai dėl išskirtinio imunoglobulino (Ig) A nepakankamumo, iki daugiau kaip 1 iš 500 tūkst., sunkesnių formų, kaip antai sunkus mišrus imunodeficitas ar komplemento nepakankamumas, be to, gerokai jis skirtingas ir įvairiose šalyse [2]. Imunodeficitų paplitimą sunku nusakyti ne tik dėl jų dažnumo, bet ir dėl to, kad tyrimai jiems nustatyti pradėti taikyti tik prieš pusę šimtmečio. Tai gana nauja ir sparčiai besiplečianti medicinos mokslo sritis, deja, reikia pripažinti, neturinti bendrų imunodeficito diagnostikos kriterijų. Dažniausias imunodeficitų simptomas – neatsparumas infekcijoms. Retesniais atvejais imunodeficitas gali pasireikšti autoimunitetu ar limfoproliferacija. Pirminis imunodeficitas dažniausiai nustatomas vaikams, tačiau gali būti diagnozuojamas ir vyresniems. Pavyzdžiui, įprastinis kintamas imunodeficitas dažnai diagnozuojamas tik antrą ar trečią gyvenimo dešimtmetį. Pastebėta, jog ankstyva diagnostika ir laiku paskirtas gydymas apsaugo nuo šios ligos komplikacijų (sunkių bei pavojingų infekcijų) ir išgelbsti gyvybę, apsaugo nuo ligotumo, plaučių funkcijos blogėjimo, sumažina stacionarinio gydymo reikalingumą, pagerina pacientų gyvenimo kokybę.

## PIRMINIŲ IMUNODEFICITŲ REGISTRAS

Pirminių imunodeficitų registrą Europoje pradėjo 1994 m. įkurta Europos imunodeficitų organizacija (angl. *European Society of Immunodeficiencies, ESID*). Jos pastangomis 2003 metais pradėta kurti tarptautinė internetinė pirminių

**1 lentelė.** Pirminių imunodeficitų grupės, nustatytos įvertinus bendrą patogenezę (pagal Tarptautinės imunologų sąjungos ekspertų komitetą, 2009)

Imunodeficitų grupės	Diagnozės*
Mišrus T ir B ląstelių imunodeficitas	Sunkus mišrus imunodeficitas CD 40 nepakankamumas
Imunodeficitas su vyraujančiais antikūnų defektais	Įprastinis kintamas imunodeficitas Išskirtinis IgA nepakankamumas Išskirtinis IgG poklasio nepakankamumas Su X susijusi agamaglobulinemija Specifinių antikūnų nepakankamumas
Kiti imunodeficitų sindromai	Wiscott-Aldrich sindromas Hiper IgE sindromas Ataria telangektazija
Sutrikusio imuninio reguliavimo ligos	Imunodeficitas su hipopigmentacija Šeiminis hemofagocitinės limfocitocitozės sindromas Su X susijęs limfoproliferacinis sindromas Autoimuninis limfoproliferacinis sindromas
Įgimti fagocitų kiekio/funkcijos defektai	Sunki įgimta neutropenija Ciklinė neutropenija X-susijusi ar autosominė recesyvinė granuliozozė
Įgimto imuniteto defektai	Su IL-1 receptoriu susijęs 4 kinazės nepakankamumas
Autoimuninio uždegimo ligos	Hiper IgD sindromas  Su TNF receptoriu susijęs periodinis karščiavimas
Komplemento ligos	Įgimta angioedema (C1 esterazės inhibitoriaus nepakankamumas) Klasikinio ir alternatyvaus komplemento aktyvinimo faktorių nepakankamumas

\* Ligų sąrašas nepilnas, nes išskiriama daugiau nei 200 įvairių imunodeficitų.

**2 lentelė.** Vaikų pirminio imunodeficito požymiai (pagal Jeffrey Modell fondą, 2009)

- $\geq 8$  otitai per vienerius metus
- $\geq 2$  sinusitai per vienerius metus
- Infekcijos, trunkančios  $> 2$  mėn., negerėjančios nuo įprasto antibakterinio gydymo
- $\geq 2$  plaučių uždegimai per vienerius metus
- Sulėtėjęs vaiko augimas ir raida
- Pasikartojančios odos ir minkštųjų audinių infekcijos ir/arba organų abscesai
- Pasikartojanti burnos arba odos kandidamikoze
- Intraveninių antibiotikų poreikis infekcijai išgydyti
- $\geq 2$  invazinės infekcijos, kaip antai: antaosteomielitas, meningitas arba sepsis
- Pirminis imunodeficitas šeimoje

imunodeficito duomenų bazė [3]. Remiantis šios duomenų bazės informacija (nuo 2006 iki 2008) 7430 pacientų iš 39 šalių pateikė duomenis apie savo ligą. Priklausomai nuo imuninės sistemos pažeidimo pirminiai imunodeficitai klasifikuoti į specifinio (T ir B ląstelių) ir nespecifinio imuniteto (neutrofilų, komplemento) nepakankamumą [4]. Tarptautinės imunologų sąjungos ekspertų komitetas (angl. *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies*) rekomenduoja skirti imunodeficitą į grupes pagal ligos/sindromo patogenezę (1 lentelė) [5]. Dažniausiai nustatomas buvo antikūnų nepakankamumas, iš jo 21 proc. atvejų – įprastinis kintamas imunodeficitas, 7,4 proc. – išskirtinis Ig G poklasių nepakankamumas. Kiek rečiau diagnozuojamas T ląstelių imunodeficitas, neutrofilų kiekio/funkcijos sutrikimai ir tam tikri kiti imunodeficitų sindromai.

### VAIKŲ PIRMINIO IMUNODEFICITO KLINIKINIAI POŽYMIAI

Diagnozuoti pirminį imunodeficitą vaikams nėra paprasta: liga reta, be to, pasireiškianti bendraisiais simptomais. *Jeffrey Modell Foundation* (Jeffrey Modell fondas) parengė

gaires, padedančias atpažinti pirminio imunodeficito požymius vaikams (2 lentelė) [6]. Pagrindinis imunodeficito požymis – neatsparumas infekcijoms. Tačiau kai kada liga gali pirmiausia pasireikšti sutrikusia vaiko fizine ir psichikos raida ar kitais specifiniais simptomais. Kai infekcija kartojasi toje pačioje vietoje, reikia pagalvoti ir apie galimas anatomijos ydas, taip pat gretutines ligas (kaip antai kvėpavimo takų alergiją), sudarančias sąlygas infekcijai kartotis.

Laiku nustatyti ligą nepaprastai svarbu: laiku pradėjus gydyti sunkų mišrų imunodeficitą galima išsaugoti žmogui gyvybę, o įprasto kintamo imunodeficito atveju – apsaugoti nuo bronhektazijų ir kvėpavimo funkcijos sutrikimų atsiradimo bei progresavimo. Svarbiausias simptomas, į kurį privalo atkreipti dėmesį gydytojas, – infekcijos bei jų pobūdis (3 lentelė) [7].

Esant imuninės sistemos nepakankamumui, infekcijos būna dažnos, pasikartojančios, išplitusios, komplikotos bei nelengvai gydomos įprastiniais antibakteriniais vaistais. Kai kada galima nustatyti tam tikrus specifinius simptomus, būdingus tik tam tikram imunodeficitui/sindromui.

#### Požymiai, būdingi tam tikram imunodeficitui/sindromui:

- Ataksija – ataksija telangektazija;
- Egzema – Wiskott-Aldrich sindromas, hiper IgE sindromas;
- Trombocitopenija – Wiskott-Aldrich sindromas;
- Endokrinopatija (hipokalcemija) – lėtinė mukokutaninė kandidozė;
- Dalinis albinizmas – Chediak-Higashi liga, Griscelli sindromas;
- Opos burnos gleivinėje – neutropenija;
- Naujagimių traukuliai – di George sindromas;
- Veido, skeleto raidos ydos – di George sindromas, hiper IgE sindromas;
- Protinis atsilikimas – purino nukleozido fosforilazės nepakankamumas ir kt.

**3 lentelė.** Specifinio ir nespecifinio imuniteto pažeidimo atvejais pasireiškiančios infekcijos pobūdis (pagal B. Šitkauskienė, 2006)

Gynybinė sistema	Specifinis imunitetas		Nespecifinis imunitetas	
	B limfocitai/ antikūnai	T limfocitai/ ląstelinis imunitetas	Fagocituojančios ląstelės	Komplemento sistema
Dažniausi mikroorganizmai	Bakterijos <i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i> <i>Haemophilus</i>	Viduląsteliniai mikroorganizmai Virusai CMV <i>Adenovirus</i> <i>Herpes simplex</i> Grybeliai <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis jiroverci</i> Pirmuonys <i>Cryptosporidium</i>	Bakterijos <i>Staphylococci</i> <i>Klebsiella</i> <i>E.coli</i> <i>Burkholderia cepacia</i> Grybeliai <i>Candida Aspergillus</i>	Bakterijos <i>Staphylococci</i> <i>Neisseria</i>
Retesni mikroorganizmai	Enterovirusai <i>Polio</i> , <i>Echo</i> Bakterijos <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i>	Bakterijos <i>Campylobacter</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Listeria</i>	Bakterijos <i>Salmonella</i> <i>Proteus</i> <i>Nocardia</i>	Virusai CMV <i>Herpes simplex</i>

## SUAUGUSIŲŲ PIRMINIO IMUNODEFICITO KLINIKINIAI POŽYMIAI

Beveik visi pirminiai imunodeficitai gali būti diagnozuojami ir suaugus [8]. Tradiciškai visi imunodeficitai ir jų klinikiniai požymiai aprašomi pagal imuninės sistemos pažeidimo tipą. Taip daug patogiau prisiminti pagrindinius klinikinius pirminių imunodeficitų simptomus (4 lentelė), įtarti ligą bei suplanuoti laboratorinius tyrimus. Suaugusiesiems, kaip ir vaikams, pagrindinis pirminio imunodeficito simptomas – neatsparumas infekcijoms. Tik yra tam tikrų skirtumų: vaikams būdingas fizinės raidos sutrikimas, o suaugusiesiems – svorio mažėjimas. Autoimunitetas, limfoproliferacijos simptomai taip pat dažniau diagnozuojami suaugusiesiems nei vaikams. Šeimos anamnezė svarbi kaip ir diagnozuojant bet kurią genetinę ligą, tačiau dažnai pirminį imunodeficitą lemia naujos mutacijos, taigi teigiama paveldėjimo anamnezė nėra būtinas diagnostikos kriterijus.

## PAGRINDINIAI LABORATORINIAI TYRIMAI, PADEDANTYS NUSTATYTI PIRMINĮ IMUNODEFICITĄ

Klinikiniai simptomai rodo, jog reikia nedelsiant kreiptis į specialistą nustatyti imuninės sistemos pažeidimo. Gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas atliks išsamų imuninės sistemos tyrimą, kuris paprastai pradedamas nuo bendrojo kraujo tyrimo. Jis skirtas įvertinti limfocitų ar fagocituojančių ląstelių kiekį, o jų pakitimai yra būdingi tam tikroms pirminio imunodeficito formoms. Ženkli limfopenija nurodo galimą T ląstelių imunodeficitą [9]. Kitas svarbus tyrimas – limfocitų proliferacijos tyrimas bei tėkmės citometrija, kurios metu nustatomas B ląstelių, įvairių T limfocitų subpopuliacijų, ląstelių natūraliųjų žudikių kiekis. Ląstelių pakitimai būdingi sunkiam mišriam imunodeficitui. Pradinis tyrimas įtariant B ląstelių defektą apima IgA, IgG, IgM kiekio kraujo serume tyrimą [10]. Mažesnis nei norma šių imunoglobulinų kiekis serume rodo B ląstelių defektą. Kai kuriems pacientams nustatomas normalus ar nedaug sumažėjęs imunoglobulinų kiekis. Tokiu atveju diagnozuoti padeda specifinių antikūnų (povakcininių antikūnų) nustatymas serume. Šis tyrimas atliekamas imunizavus pacientą polisacharidų antigenais (pvz., pneumokoko vakcina) ar stabilgės vakcina. Daugeliui pirminiu imunodeficitu sergančių asmenų būna sutrikęs antikūnų formavimasis. Neutrofilų funkcijos tyrimai, citokinų išskyrimo mėginiai naudingi diagnozuojant įgimto arba nespecifinio imuniteto grandies pažeidimus [11]. Nenormali neutrofilų oksidazės funkcija būdinga lėtinei granulomatozinei ligai. Komplemento sistemos baltymų kiekio ir funkcijos tyrimai padeda diagnozuoti komplemento nepakankamumą [12]. Išplėstinis tyrimas ar specializuoti molekuliniai metodai irgi reikalingi pirminio imunodeficito diagnozei nustatyti. Diagnozavus ligą, svarbu laiku pradėti tinkamą gydymą, kad ligonis būtų apsaugotas nuo organų pažeidimo ar sunkios infekcijos nulemtos mirties.

**4 lentelė.** Suaugusiųjų pirminio imunodeficito požymiai (pagal Europos imunodeficitų organizaciją, 2009)

- $\geq 4$  infekcijos per vienerius metus (otitas, bronchitas, sinusitas, pneumonija)
- Pasikartojančios infekcijos, reikalingos ilgalaikio antibakterinio gydymo
- $\geq 2$  sunkios bakterinės infekcijos (osteomielitas, meningitas, sepsis)
- $\geq 2$  plaučių uždegimai per pastaruosius trejus metus
- Infekcijos, sukeltos neįprastų sukėlėjų/lokalizacijos
- Pirminis imunodeficitas šeimoje

### WHEN TO SUSPECT PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

**IEVA BAJORIŪNIENĖ**

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** primary immunodeficiency, symptoms of immunodeficiency, diagnosis of immunodeficiency.

**Summary.** Primary immunodeficiency are rare diseases caused by genetic defects in the immune system. They affect children and adults. It is important for all doctors to learn to recognize the different patterns of clinical presentations of primary immunodeficiencies. Early detection of primary immunodeficiencies and treatment saves lives, prevent morbidity and improve quality of live.

### LITERATŪRA

1. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States *J Clin Immunol* (2007) 27:497–50
2. Immune Deficiency Foundation. Primary immune deficiency diseases in America: the first national survey of patients and specialist. 1995. Available at: <http://www.aacjjournal.com>
3. European Society for Immunodeficiencies [Homepage on the Internet]. Available at: <http://www.esid.org/statistics.php?sub=2>
4. Gathmann B, Grimbacher B, Beute J et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008. *Clin Exp Immunol* 2009;157:3–11.
5. De Vries E, Driessen G. Primary deficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 2011;170:169–177.
6. Jeffrey Modell Foundation. Primary Immunodeficiency Resource Centre. Available at: <http://www.info4pi.org>
7. B. Šitkauskienė. Imunodeficitai. Mokomoji knyga. Kaunas 2006.
8. Garcia JM, Gamboa P et al. Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:185–194.
9. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assesment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;11: S702–11.
10. Cunnigham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and Immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34–48.
11. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2010;6:24.