

Avtoimuni citopeniji pri bolniku z navadno spremenljivo imunsko pomanjkljivostjo

Autoimmune cytopenias related to common variable immunodeficiency

Vlasta Petric, Romana Rotdajč, Maja Šeruga

*Interni oddelek,
Splošna bolnišnica
Murska Sobota,
Ul. Dr. Vrbnjaka 6,
9000 Murska Sobota*

Korespondenca/ Correspondence:

asistent Vlasta Petric
dr. med. specialistka
interne medicine, Interni
oddelek,
Splošna bolnišnica
Murska Sobota,
Ul. Dr. Vrbnjaka 6,
9000 Murska Sobota

Ključne besede:

splošna nestalna
imunska pomanjkljivost,
avtoimune citopenije,
zdravljenje splošne
nestalne imunske
pomanjkljivosti

Key words:

common variable
immunodeficiency,
autoimmune
cytopenias, treatment
of common variable
immunodeficiency

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 698–702

Izvleček

Izhodišča: Za bolezní navadne spremenljive imunske pomanjkljivosti je značilno moteno nastajanje protiteles, kar vodi k ponavljajočim se okužbam. Pojavljajo se tudi zapleti, ki niso posledica okužb, temveč avtoimunosti, nastajanja granulomov in poliklonske limfocitne infiltracije. Avtoimune citopenije pogosto odkrijemo pred diagnozo primarne imunske pomanjkljivosti.

Bolniki in metode: Prikazujemo primer 39-letnega bolnika s pogostimi okužbami dihal, pri katerem smo ob obravnavi avtoimune trombocitopenije in hemolitične anemije ugotovili navadno spremenljivo imunsko pomanjkljivost. Imel je pomanjkanje IgG, IgA in IgM v serumu, bronhiektazije, povečane bezgavke, splenomegalijo, granulome v jetrih, avtoimuni gastritis s pomanjkanjem B12 in Evansov sindrom. Avtoimuni citopeniji smo zdravili z metilprednizolonom in ciklosporinom. Po uvedbi zdravljenja z intravenskimi imunoglobulini se je pogostnost okužb zmanjšala. Pojavljanje drisk nakazuje možnost enteropatije, ki jo bo potrebno histološko opredeliti. Zaradi patološko spremenjene sluznice želodca in znakov poliklonske limfocitne infiltracije je pri bolniku zvečano tveganje za raka, zato ostaja nadaljnji potek bolezni negotov.

Zaključek: Navadno spremenljivo imunsko pomanjkljivostjo pogosto odkrijemo šele ob obravnavi zapletov, ki niso posledica okužb. Intravenski imunoglobulini pri teh niso učinkoviti. Avtoimune citopenije in nekatere druge zaplete uspešno zdravimo z glukokortikoidi. Zaradi zvečanega tveganja za raka je skrbno spremljanje teh bolnikov izjemnega pomena.

Abstract

Background: Common variable immunodeficiency disorders are characterised by defective antibody production leading to recurrent infections. Noninfective complications are a consequence of autoimmunity, granuloma and polyclonal lymphoid infiltration. We often detect autoimmune cytopenias before primary immunodeficiency is confirmed.

Patients and methods: We report a case of 39-year old man with recurrent respiratory infections, autoimmune thrombocytopenia and haemolytic anemia who had common variable immunodeficiency confirmed. He had a lack of serum IgG, IgA and IgM, bronchiectasis, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatic granuloma, autoimmune gastritis with B12 deficiency and Evans syndrome. We treated autoimmune cytopenias with methylprednisolon and cyclosporine. After substitution therapy with intravenous immunoglobulin the frequency of respiratory infections decreased. Occurrence of diarrhea is suspected for enteropathy, however, histologic identification is required. Because of pathologically changed gastric mucosa and signs of polyclonal lymphoid infiltration, the patient is at high risk for malignancy and the outcome of the disease remains unpredictable.

Conclusions: Generally, we discover common variable immunodeficiency at management of noninfective complications, in which intravenous immunoglobulin are not effective. Autoimmune cytopenias and some other complications are successfully treated with glucocorticoids. Careful monitoring of these patients is important because of a high risk for malignancy.

Prispelo: 2. mar. 2010,
Sprejeto: 5. avg. 2010

Uvod

Navadne spremenljive imunske pomanjkljivosti so klinično raznolika skupina bolezni, ki nastanejo zaradi primarne motnje nastajanja protiteles. Skupna jim je zvečana nagnjenost k okužbam. Patofiziološki mehanizem nastanka ni znan. Okvare genov, pomembnih za homeostazo limfocitov B in T ter za nekatere posredovalce vnetja so dokazali le v 15–20 % primerov.^{1,4,6} Ena od kliničnih pojavnih oblik so avtoimune bolezni, zlasti hemolitična anemija s toplimi protitelesi in imunska trombocitopenija. Pogosto se pojavljata pred odkritjem navadne spremenljive imunske pomanjkljivosti. Do te diagnoze običajno mine več let.^{6,7} Avtoimune citopenije zdravimo z glukokortikoidi, primarno motnjo imunskega odziva pa z intravenskimi imunoglobulini.^{1,6,9,10}

Prikaz primera

39-letni bolnik se je od svojega 22. leta starosti pogosto zdravil zaradi pljučnic. Leta 1994 je imel ugotovljene cistične spremembe in bronhiektazije v obeh spodnjih pljučnih režnjih, hepatosplenomegalijo, zmanjšane serumske koncentracije IgA (0,07 g/l), IgG (7,9 g/l) in IgM (0,5 g/l). Opredeljeno je bilo, da gre pri bolniku za posledice ponavljajočih se pljučnic ob verjetno prirojenem pomanjkanju IgA. S histološko preiskavo jeter je imel odkrite granulome, katerih pomen ni bil jasan. Izključeni sta bili tuberkuloza in sarkoidoza. Leta 1995 so pri bolniku ugotavljali povečane bezgavke na vratu in v dimljah. Spremembe v histološkem vzorcu bezgavke so bile le reaktivne. V kasnejših letih je med enim od pogostih zdravljenj okužb dihal v bolnišnici bolnik imel prehodno makrocitno anemijo (eritrociti $3,0 \times 10^9/l$, Hb 93 g/l, PVE 112 fL), trombocitopenijo ($83 \times 10^9/l$) in zvečano koncentracijo serumskega bilirubina (36,5 ukat/l), a nobenih dodatnih preiskav za opredelitev citopenij. Ob občasnih preiskavah serumskih beljakovin so bile koncentracije IgA, IgG in IgM vedno nizke. Zaradi bolečin v trebuhu je leta 1999 opravil gastroskopijo. V histološkem vzorcu želodčne sluznice je izstopala huda atrofija kot po avtoimunem

vnetju. Leta 2001 smo bolnika sprejeli na interni oddelek zaradi hemolitične anemije (eritrociti $2,03 \times 10^9/l$, Hb 67 g/l, PVE 100,3 fL, retikulociti $178 \times 10^9/l$). Imel je tipljive 1 cm velike bezgavke na vratu in v dimljah, ultrazvočno ugotovljeno povečano vranico 17,5 cm, velikost jeter na zgornji meji normalnih dimenzij ter pozitivna direktni in indirektni Coombsov test. Izključili smo maligne bolezni krvotvornih organov, druge vzroke hemolize in sistemske vezivnotkivne bolezni. Bolnika smo uspešno zdravili z metilprednizolonom. Leta 2008 je bil zdravljen na internem oddelku zaradi trombocitopenije ($12 \times 10^9/l$). Tokrat je imel normalne koncentracije hemoglobina, število eritrocitov ter retikulocitov, a zvečan povprečni volumen eritrocitov (124 fL). Odkrili smo hudo pomanjkanje vitamina B12 (manj kot 44 pmol/l) in prisotna trombocitna protitelesa, ne pa protiteles, značilnih za perniciozno anemijo. V elektroforezi serumskih proteinov je bilo izrazito pomanjkanje gamaglobulinov (2,8 g/l), koncentracije posameznih tipov imunoglobulinov niso bile določene. Po zdravljenju z glukokortikoidi in vitaminom B12 je prišlo do normalizacije krvne slike. V letu 2009 je ob prebolevanju okužbe dihal imel hkrati zagon Coombs-pozitivne hemolitične anemije (eritrociti $2,3$, Hb 74 g/l, retikulociti $718 \times 10^9/l$) in imunske trombocitopenije ($7 \times 10^9/l$). Dokazali smo izrazito pomanjkanje serumskih IgA (0,25 g/l), IgG (2,69 g/l) in IgM (0,32 g/l). Pojav steroidne miopatije je tokrat dopuščal zdravljenje le z nizkim odmerkom metilprednizolona, a ni bilo učinkovito. Normalizacijo krvne slike smo dosegli šele po uvedbi ciklosporina. Glede na koncentracije imunoglobulinov smo posumili na primarno imunsko motnjo. Po anamnestični izključitvi dednih in kroničnih vnetnih bolezni v sorodstvu in pregledu poteka bolezni v zadnjih petnajstih letih smo ocenili, da ima bolnik navadno spremenljivo imunsko pomanjkljivost. V prid diagnozi je bila popolna odsotnost izoaglutininov pri normalni temperaturi in zelo nizek titer pri + 4 °C. Po imunizaciji s tetanusnim toksoidom tudi ni prišlo do potrebnega vsaj 4-kratnega porasta titra specifičnih protiteles (0,40 IU/ml pred cepljenjem, 0,37 IU/ml po cepljenju).

Zmanjšane celične odziva pri bolniku nismo dokazali. Imel je s pretočno citometrijo v periferni krvi ugotovljeno normalno število limfocitov B CD19+ ($0,107 \times 10^9/l$), limfocitov T CD8+ ($1,121 \times 10^9/l$), naravnih celic ubijalk ($0,107 \times 10^9/l$), mejno zmanjšano število limfocitov T CD4+ ($0,392 \times 10^9/l$) in odzivno aktivacijo limfocitov T po stimuliranju s fitohemaglutininom in konkanavalinom A. Začeli smo ga zdraviti z intravenskimi imunoglobulini v odmerku 500 mg na kilogram telesne mase enkrat mesečno. Pogostnost okužb se je zmanjšala. V petih mesecih zdravljenja je le enkrat zbolel za lažjo okužbo dihal. V začetku leta 2010 so se pri bolniku začele pojavljati bolečine v trebuhu in driske. Ultrazvočno nismo ugotovili novih sprememb na parenhimskih organih v trebuhu. Zaradi prisotnih antigliadinskih protiteles IgG (94U/ml) smo posumili na celiakijo. A po dieti brez glutena driske niso prenehale. Tudi antiendomizijskih protiteles bolnik ni imel. Ker je tožil za bolečine predvsem v žlički, smo ponovili gastroskopijo. V histološki sliki sluznice dvanajstnika ni bilo za celiakijo značilnih sprememb, le v sluznici korpusa želodca huda atrofija z intestinalno metaplazijo. Če se bodo driske nadaljevale, bomo pri bolniku opravili koloskopijo zaradi potrditve prizadetosti črevesja ob osnovni bolezni. Prav tako bomo skrbno spremljali limfadenopatijo in spremembe v želodčni sluznici zaradi zvečanega tveganja za maligno preobrazbo.

Razpravljanje

Namen našega prispevka je prikazati avtoimunske citopenije kot enega kliničnih pojavov v sicer raznoliki bolezenski sliki navadne spremenljive imunske pomanjkljivosti in obravnavati možnosti zdravljenja.

Navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost se pojavlja s prevalenco 1 na 25 000 do 100 000 prebivalcev.^{2,6} V slovenskem registru v otroštvu diagnosticiranih primarnih imunskih pomanjkljivosti SLO-PID je delež teh bolnikov 5 %. Je bistveno manjši v primerjavi s 30 % deležem v registru Evropske zveze za imunske pomanjkljivosti ESID. Vendar slednji vključuje poleg otrok tudi odrasle bolnike, kar je poglavitni vzrok za

razliko.³ Po podatkih evropskega registra bolnikov se namreč prvi simptomi navadne spremenljive imunske pomanjkljivosti pojavijo povprečno v starosti 26,3 let, do diagnoze mine povprečno 7,64 let.⁴ Naš bolnik je začel zbolehati v starosti 23 let. Primarno imunsko motnjo smo potrdili po 14 letih. Po pregledu obsežne medicinske dokumentacije iz različnih ustanov v Sloveniji, v katerih je bil bolnik zdravljen, je bilo razvidno, da je že kmalu po začetku simptomov imel dokazano izrazito pomanjkanje imunoglobulinov, a je bila bolezen prepoznana razmeroma pozno, šele ob obravnavi imunskih citopenij. Za postavitev diagnoze smo upoštevali merila ESID in Panameriške skupine za imunske pomanjkljivosti PAGID: ponavljajoče se bakterijske okužbe, starost več kot 4 leta, zmanjšana koncentracija serumskega IgG za dve standardni deviaciji in vsaj še enega od ostalih tipov imunoglobulinov, najpogostejše IgA ter izključitev drugih znanih vzrokov pomanjkanja imunoglobulinov.⁴ Zvečana nagnjenost k okužbam je običajno prvi simptom. Pogosto zbolejajo za sepso, okužbami sečil, mening, črevesja in predvsem dihal. Kar 84 % bolnikov še pred odkritjem imunske pomanjkljivosti preboli vsaj enkrat pljučnico.^{4,5,6} Zaradi pogostih pljučnic nastanejo bronhiektazije, ki so povezane z večjo umrljivostjo.^{4,5,6} Poleg pljučnic z razmeroma zgodnjim razvojem bronhiektazij smo pri našem bolniku ugotavljali klinične znake, ki niso bili posledica okužb. Imel je granulome v jetrih, povečane bezgavke, vranico, imunske citopenije, atrofični gastritis in perniciozno anemijo. Granulome še nepojasnjene etiologije v jetrih ali drugih organih opisujejo pri 11 % bolnikov.⁷ Pri 26 % bolnikov se zaradi poliklonske limfocitne infiltracije povečajo bezgavke, redkejša je limfocitna intersticijska pljučnica. Splenomegalija se pojavlja v 30 % do 40 % primerov, zlasti v povezavi z granulomi in avtoimunimi citopenijami.^{4,6,7} Od avtoimunih bolezni se lahko pojavljajo SLE, revmatoidni artritis, avtoimuno vnetje ščitnice, primarna biliarna ciroza, alopecija, psoriza, vitiligo, avtoimuni gastritis in perniciozna anemija.^{6,7,9} Naš bolnik je imel značilno hudo atrofijo sluznice korpusa želodca z intestinalno metaplazijo ter pomankanje B12, kar kljub odsotnosti

značilnih protiteles potrjuje diagnozo avtoimunega gastritisa.⁸ Vodeči klinični zaplet sta bili avtoimuni citopeniji. Te se pojavljajo pri 11 do 12 % bolnikov in večinoma pred odkrito imunsko pomanjkljivostjo. Najpogostejši sta trombocitopenija in hemolitična anemija, redkeje nevtropenija ali limfopenija.^{6,7,9} Evansov sindrom, pri katerem se pojavljata avtoimuna trombocitopenija in hemolitična anemija hkrati, smo odkrili tudi pri našem bolniku.

Zmanjšan protitelesni imunski odziv, značilen za navadno spremenljivo imunsko pomanjkljivost, smo dokazali s pomanjkljivim odgovorom na cepljenje, odsotnostjo izohemaglutininov in pomanjkanjem IgG, IgA in IgM. Koncentracijo serumskih IgG manj kot 4,5g/l je zaslediti pri 94 % bolnikov in je eno od laboratorijskih meril za to bolezen.⁶ Pogosto imajo bolniki sočasno pomanjkanje IgA. Koncentracija IgM je lahko zmanjšana ali normalna. Kadar je zvečana, je potrebno izključiti hiper-IgM sindrom.⁶ Zmanjšane celične imunskega odziva nismo dokazali. Bolnik je imel normalno število cirkulirajočih limfocitov B, naravnih celic ubijalk, limfocitov T8 in le mejno zmanjšano število limfocitov T4. Funkcijskih okvar limfocitov T ni imel. Podobno je mogoče zaslediti v večini primerov navadne spremenljive imunske pomanjkljivosti. V zadnjih raziskavah pripisujejo poseben pomen določanju subpopulacij limfocitov B, saj so dokazali različne motnje v homeostazi teh celic in njihov klinični pomen. Zlasti zmanjšano število spominskih limfocitov B povezujejo s splenomegalijo in avtoimunostjo.^{6,7}

Z intravenskim nadomeščanje imunoglobulinov 400 do 600 mg na kilogram telesne mase vsake tri do štiri tedne se zmanjša pogostnost okužb, nimajo pa vpliva na zaplete, ki niso posledica okužb.^{6,9,10} Za zdravljenje avtoimunih zapletov, zlasti citopenij, so zdravilo izbora glukokortikoidi, ki so bili učinkoviti tudi pri našem bolniku. Ob sočasnem zdravljenju z intravenskimi imunoglobulini je pričakovati manjšo incidenco avtoimunskih citopenij, a so opisani tudi relapsi. V primeru neučinkovitosti ali stranskih učinkov glukokortikoidov priporočajo bodisi azatioprin, mikofenolat mofe-

til ali ciklosporin A. Poročajo tudi o uporabi rituksimaba. V odpornih primerih pride v poštev splenektomija.^{6,9,10} Glukokortikoidi so večinoma učinkoviti tudi pri zdravljenju poliklonske limfocitne infiltracije in granulomov. Novejša poročila omenjajo uspešno zdravljenje z zaviralci TNF-alfa, saj so pri teh bolnikih ugotovili zvečano nastajanje tega citokina.^{6,9,11}

Preživetje bolnikov z navadno spremenljivo imunsko pomanjkljivostjo se je z uporabo intravenskih imunoglobulinov pomembno podaljšalo. 75 % bolnikov preživi 25 let po odkritju diagnoze, 60 % bolnikov pa 41 let.⁴ Umrljivosti ni povezana s spolom bolnikov, začetno koncentracijo serumskega IgG ali trajanjem obdobja zakasnitve pri postavitvi diagnoze, pač pa z avtoimunostjo in predvsem s poliklonsko limfocitno infiltracijo organov. Pri teh bolnikih je 5-krat večje tveganje za nastanek malignih limfoproliferativnih obolenj, zlasti ne-Hodgkinovih ekstrasnodalnih B celičnih limfomov. Pri bolnikih z avtoimunim gastritisom je večja možnost razvoja želodčnega raka.^{4,6} Zato priporočajo skrbno sledenje teh bolnikov. Naš bolnik že ima ugotovljeno metaplazijo v atrofični sluznici želodca. Razen tega so se pri njem pojavile driske, kar verjetno pomeni razvoj enteropatije. Ta je posledica limfocitne infiltracije in zaradi izčrpavajoče malabsorpcije prav tako povezana s slabšo napovedjo izida. Prizadetost črevesja praviloma potrdimo s histološko preiskavo,^{4,6} kar načrtujemo tudi pri našem bolniku. Tako ostaja potek bolezni pri našem bolniku kljub zdravljenju z intravenskimi imunoglobulini še naprej negotov.

Zaključek

Kadar ob avtoimunih citopenijah ugotovimo pomanjkanje imunoglobulinov, je potrebno pomisliti tudi na primarne motnje imunskega odziva. Zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini pri navadni spremenljivi imunski pomanjkljivosti pomembno zmanjša pogostnost okužb, ni pa učinkovito pri neinfektivnih zapletih. Avtoimune citopenije večinoma uspešno zdravimo z glukokortikoidi. Pomembno je skrbno spremlja-

nje bolnikov zaradi zvečanega tveganja za nastanek raka.

Literatura

1. Notarangelo LD. Primary (PID) immunodeficiencies presenting with cytopenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 139-43.
2. Ponda PP, Mayer L. Common variable immunodeficiency. *UpToDate* Februar 2008. Dosegljivo na <http://www.uptodate.com/>.
3. Jeverica Koren A, Markelj G, Avčin T. National Slovenian registry of primary immunodeficiencies. *Slov Pediatr* 2008; 15: 93-6.
4. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112: 277-86.
5. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001.
6. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVID) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009; 145: 709-27.
7. Wehr C, Kivioja T, Schmidt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EURO class trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111: 77-85.
8. Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. 3. izd. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 482-3.
9. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 465-70.
10. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 254-63.
11. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immunodeficiency. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 156-169.