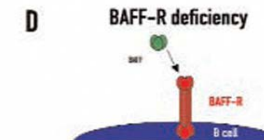
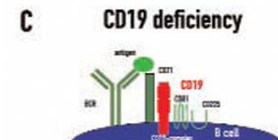
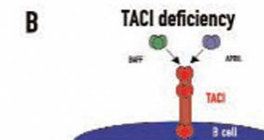
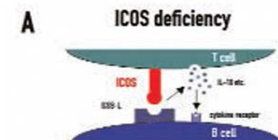
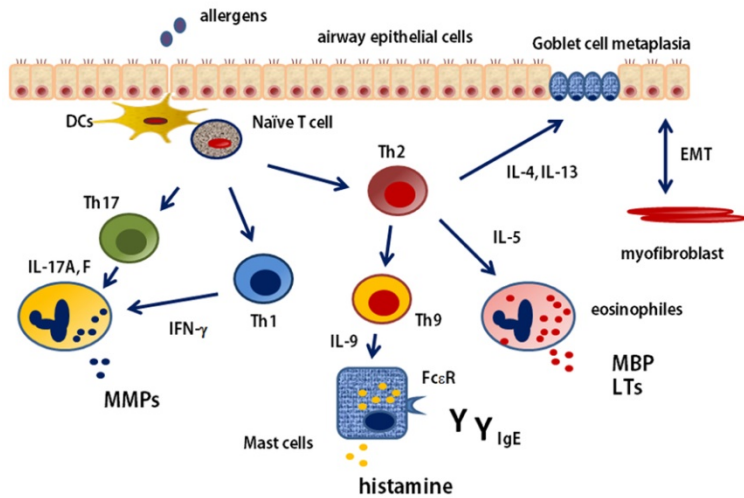


# Autoimunitné komplikácie bežnej variabilnej imunodeficiencie

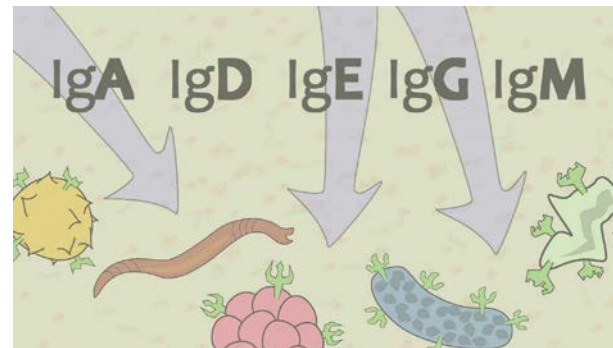


- class switch recombination (CSR)
- development of follicular T helper cells
- formation of germinal centers

- class switch recombination (CSR)
- B cell homeostasis

- Ca<sup>2+</sup> signaling
- amplification of BCR signals
- formation of CD5<sup>+</sup> and memory B cells

- B cell survival
- B cell homeostasis



MUDr. Miroslav Bajer

# Vrodené poruchy imunity

## Bežná variabilná imunodeficiencia

### CVID

1:20 000 – 1:50 000

PRIEMERNE MEDZI 30 - 40 ROKOM ŽIVOTA

- DIAGNOSTICKÉ ONESKORENIE 6-8 ROKOV !!!

- SIGNIFIKANTNÉ ZNÍŽENIE IgG, IgA a + - IgM

- ABSENCIA POSTVAKCINAČNEJ ŠPECIFICKEJ ODPOVEDE

- IMUNITNÁ DYSREGULÁCIA

DIAGNÓZA STANOVENÁ PER EXCLUSIONEM

## Etiológia:

CVID je heterogénna skupina ochorení

**Genetické defekty:** ↓ICOS, ↑BAFFR, APRIL, ↓TACI (10%), variácie v Msh5 (↓),

- **Dysregulácia imunitného systému:**

- ↓CD19, ↓CD81, ↓CD20, ↓Treg ,

- ↓CD19+ 27+ IgM- IgD-, ↑CD21<sup>low</sup> B

lymf, ↓CD4+, ↑CD8+, ↑IL-7, ↑CD3+CD4-  
CD8-TCR alfa/beta

## Komplikácie CVID

Infekčné

Granulomatózne

Autoimunitné

Lymfoproliferatívne

Nádorové

Rádiosenzitivita

## Liečba CVID

Substitučná liečba imunoglobulínmi

IvIG

Liečba pridružených komplikácií

ScIG

# Autoimunita a CVID

Autoimunita - stav, pri ktorom imunitný systém organizmu prostredníctvom **autoreaktívnych protilátok** (alebo buniek) reaguje na telu vlastné antigény, následkom čoho môže prísť k autoimunitnému ochoreniu

20-25% pacientov s CVID počas života prekonallo alebo sa lieči na autoimunitné ochorenie

Podľa rôznych štúdií približne u 20% pacientov diagnóza autoimunitného ochorenia predchádzala diagnóze CVID

**Rizikové faktory:** chronická stimulácia antigénmi baktérií či vírusov, porucha rovnováhy B a T lymfocytov a ich selekcie, signálne receptorové poruchy, poruchy cytokínov, porucha signalizácie prostredníctvom TLR, ↑IgM??

# Autoimunita a CVID

Signifikante častá a významná súčasť klinického obrazu pacienta s CVID

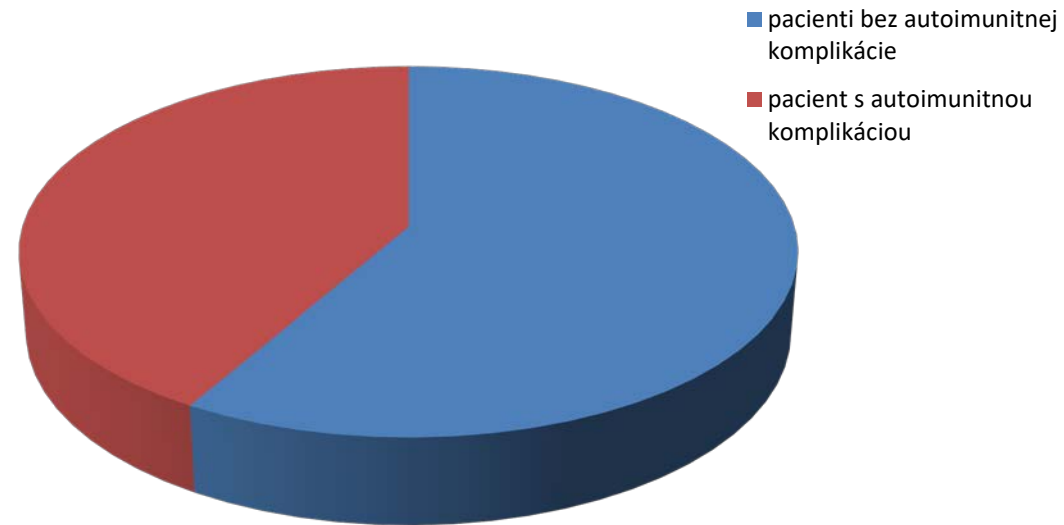
V liečbe, okrem substitúcie imunoglobulínov, musia často byť použité kortikoidy či iné imunosupresíva, antibiotiká, monoklonálne protilátky, v niektorých prípadoch aj chirurgická liečba

Autoimunitné komplikácie zhoršujú morbiditu aj mortalitu pacientov s CVID a je nutné aj cielene po nich pátrať, alebo naopak na základe prítomného autoimunitného ochorenia v diferenciálnej diagnostike myslieť aj na možnosť prítomnosti poruchy imunity

# Autoimunitné komplikácie bežnej variabilnej imunodeficiencie

- **Hematologické (5-8% pri CVID)** - imunitná trombocytopenia, autoimunitná hemolytická anémia, (autoimunitná neutropénia)
- **reumatologické (1-10%)**- vaskulitídy, systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída, juvenilná reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm
- **Gastroenterologické (6-10%)**- zápalové ochorenie čriev podobné celiakii, Crohnovej chorobe či ulceróznej kolitíde, atrofická gastritída s pernicióznou anémiou, (primárna biliárna cirhóza, autoimunitná hepatitída)
- **endokrinologické** - hypertyreóza a hypotyreóza
- **dermatologické** - alopecia totalis, vitiligo, kožný lupus
- **iné** – pľúcne, neurologické, očné komplikácie – chronická multifokálna chorioretinitída

- Z celkové počtu **12** pacientov (8 žien, 4 muži) u **5** boli zaznamenané autoimunitné komplikácie. Prevalencia autoimunity v našom súbore je 41,6 %



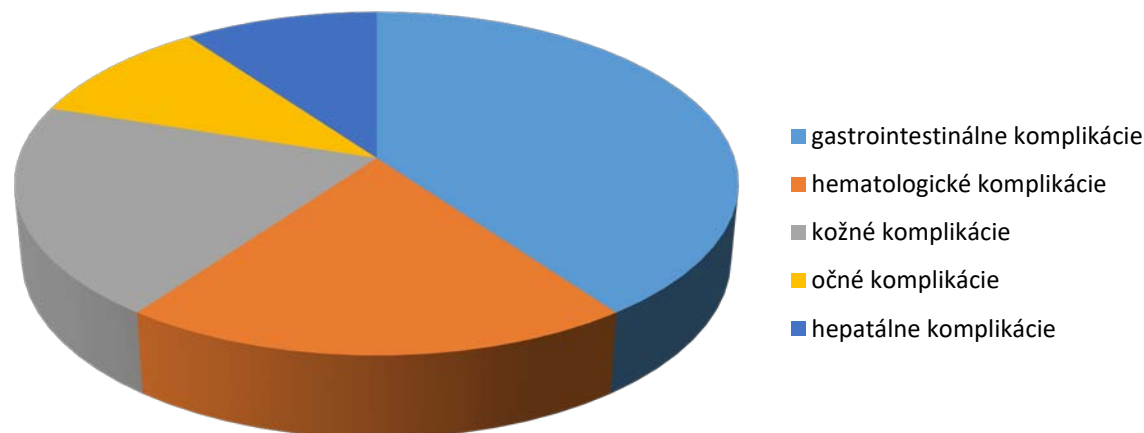
Pohlavie	Vek ?	Autoimunitná komplikácia
žena	63 r.	Crohn-like ochorenie, Pernicious anemia like syndróm
žena	† 51 r.	Ochorenie podobné ulceróznej kolitíde, Imunitná trombocytopenia
žena	76 r.	-
žena	71 r.	-
muž	48 r.	Chronická multifokálna chorioretinitída, Imunitná trombocytopenia, Autoimunitná hepatitída
muž	40 r.	-
muž	43 r.	Pernicious anemia like syndróm
žena	61 r.	-
žena	69 r.	-
žena	60 r.	Lupus erythematodes chronica diskoides, nodulárna vaskulitída
muž	62 r.	-
žena	38 r.	-



Z celkového počtu 10 autoimunitných ochorení

- **gastrointestinálne** (2x pernicious anemia-like syndróm, Crohn-like ochorenie, ochorenie podobné ulceróznej kolitíde) - **40%**
- **hematologické** (2x ITP) - **20%**
- **kožné** (lupus eryth. diskoides, nodulárna vaskulitída) - **20%**
- **očné** (multifokálna chronická chorioretinitída) - **10%**
- **hepatálne** (autoimunitná hepatitída) - **10%**

**Autoimunitné komplikácie z hľadiska postihnutia systému**

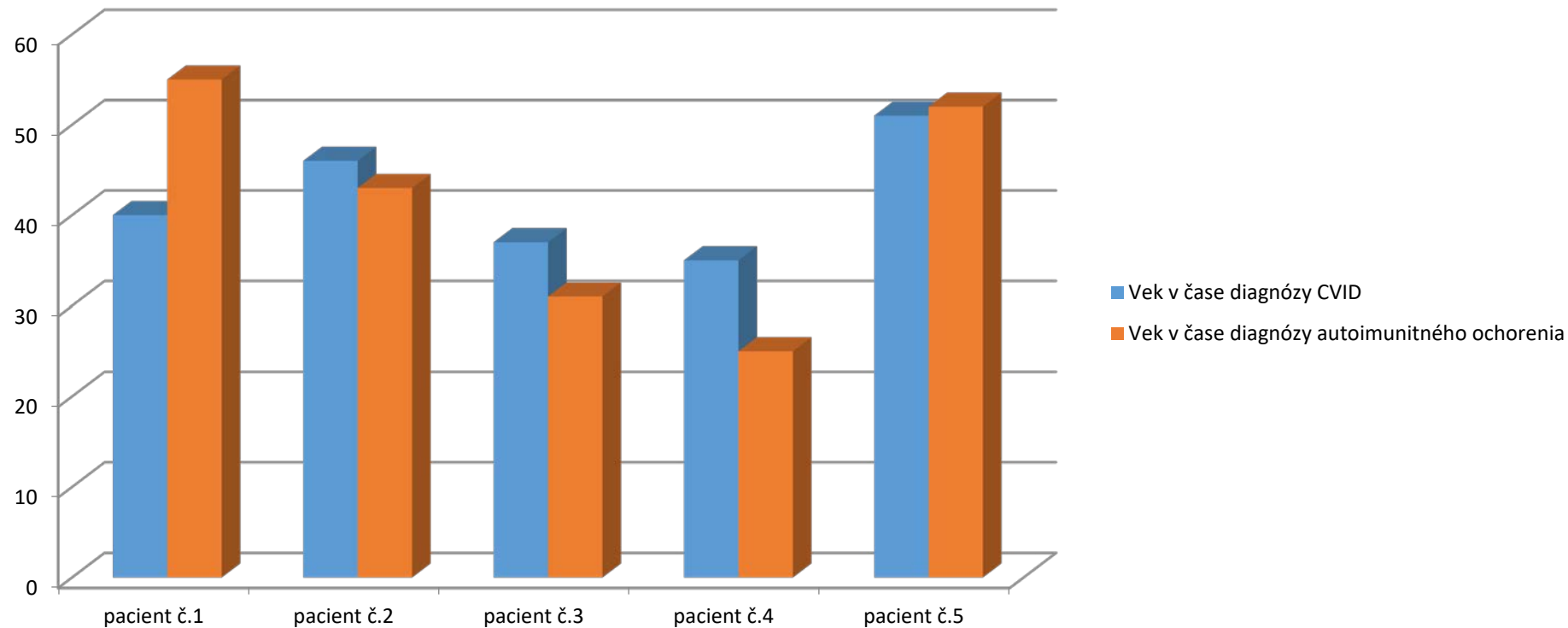


Pohlavie	Vek pri diagnóze CVID	Hodnoty imunoglobulínov	autoimunita
žena	40 r.	IgA:0,15 IgM:0,21 IgG:1,4	+ od 55 r.
žena	46 r.	IgA:0,06 IgM:0,11 IgG:1,64	<b>+ od 43 r.</b>
žena	71 r. ?	IgA: 0,3 IgM:0,3 IgG:4,5	-
žena	49 r.	IgA:0,2 IgM:0,3 IgG:4,3	-
muž	39 r.	IgA:0,12 IgM:0,02 IgG:2,06	<b>+ od 31 r.</b>
muž	13 r.	IgA:0,06 IgM:0,21 IgG:1,4	-
muž	30 r.	IgA:0 IgM:0,5 IgG:1,64	+ od 25 r.
žena	47 r.	IgA:0,39 IgM:0,35 IgG:3,55	-
žena	51 r. ?	IgA:0,63 IgM:0,38 IgG:3,58	-
žena	51 r.	IgA:0,37 IgM:0,91 IgG:3,68	+ od 52r.
muž	59 r.	IgA:0,15 IgM:0,12 IgG:2,9	-
žena	25r.	IgA:0,05 IgM:0,06 IgG:1,64	-

Priemerná hodnota imunoglobulínov u pacientov s autoimunitnou komplikáciou bola pri IgA 0,14 IgM 0,35 a IgG 2,084.

Priemerná hodnota imunoglobulínou u pacientov bez autoimunitnej komplikácie bola pri IgA 0,21 IgM 0,24 a IgG 3,12.

**V našom súbore teda pacienti s autoimunitnou komplikáciou mali v čase stanovenia diagnózy CVID priemerne o niečo *nížšie hodnoty IgA a IgG* a o niečo *vyššie IgM*.**



Diagnóza autoimunitnej komplikácie u 3 **predchádzala diagnóze CVID - 60%**

2 pacienti v čase diagnózy autoimunitného ochorenia už **mali známy CVID – 40%**.

- **Kazuistika č. 1: žena, Mária R., 1967**

**1. imunologické vyšetrenie r.2002 – Imunoglobulíny v norme, porucha celútarnej imunity -  
↑CD8+**

- **r.2008 hospitalizácia - pankolitída s ulceráciami a postihnutím terminálneho ilea**

**2. imunologické vyšetrenie r. 2011 vo veku 46 rokov, po hospitalizácii pre relaps ulceróznej kolitídy**

- IgA 0,06 IgM 0,11 IgG 1,64, IgE 2,93

- absolútny deficit B-lymfocytov, ↓CD 4+, ↑CD 8+, ↓NK buniek

- **r.2011 - operácia tymómu**

- **trombocytopenia ľahkého až stredne ťažkého stupňa – retrospektívne Imunitná trombocytopenia**

† **r.2018 bilaterálna bronchopneumonia**

- → → → **Goodov syndróm**

- **Kazuistika č. 2: muž, Miroslav M., 1974**
- **1.** imunologické vyšetrenie v **roku 2013** na odporúčenie nefrológa pre **nefropatiu nejasnej etiológie** a opakované uveitídy a retinitídy, hodnotené **od roku 2008 ako chronická multifokálna chorioretinitída** nejasnej etiológie (prvé vyšetrenie oftalmológom **r.2005**)
  - IgA 0,12 IgM 0,02 IgG 2,06 IgE 10,00
  - ťažký absolútny deficit CD 19+ lymfocytov
- V minulosti bol už vyšetrený aj hepatológom s diagnózou **chronická vs autoimunitná hepatitída**, na USG brucha splenomegália.
- **Bez anamnézy recid. infekcií**, nikdy neužíval ATB viac ako 1x ročne
- r.2017- 1x **atak imunitnej trombocytopenie** s parciálnou remisiou po liečbe kortikoidmi a relapsom
- V čase diagnózy CVID mal pacient 39 rokov, prvé autoimunitné komplikácie riešil s oftalmológom už o 8 rokov skôr ako 31 ročný.

Ďakujem za pozornosť