



IPOPI

**INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

ÜLDINE VARIABEL IMMUUNPUUDULIKKUS

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Publikatsioon oli võimalik tänu CSL Behring üldisele koolitusprogrammile



ÜLDINE VARIABEL IMMUUNPUUDULIKKUS

See brošüür on ette nähtud patsientidele ja nende perekondadele ja ei asenda kliinilise immunoloogi nõuandeid.



TEISED BROSÜÜRID:

.X-LIITELINE AGAMMAGLOBULINEEMIA

.KROONILINE GRANULOMATOOSTÕBI

.HÜPER IgM SÜNDROOM

.WISKOTT ALDRICH'I SÜNDROOM

.RASKE KOMBINEERITUD IMMUNPUUDULIKKUS

Esimene väljaanne (2008) graafiline projekt ja trükkimine Graphic Project & Printing: TIP, ALA sns (Italia)
Teine väljaanne (2014) graafilise projekti uuendamine, Portugal



ÜLDINE VARIAABEL IMMUUNPUUDULIKKUS

Üldine variaabel immuunpuudulikkus (common variable immunodeficiency, lühendina CVID inglise keeles) on immuunsuse häire, mida iseloomustab seerumi immuunglobuliinide (antikehade) madal tase ja suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele. Enamusel juhtudel on teadmata geneetilised tegurid, mis põhjustavad immuunglobuliinide madala taseme. See on suhteliselt üldine immuunpuudulikkuse vorm, millele viitab ka sõna „üldine”. Immuunglobuliinide puudulikkuse aste ja tüüp ning samuti kliiniline kulg varieeruvad patsientidel, mida tähistab “variaabel”.

DEFINITSIOON

Üldine variaabel immuunpuudulikkus on immuunsuse häire, mida iseloomustab seerumi immuunglobuliinide (antikehade) madal tase ja suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele. Immuunglobuliinide madala taseme täpne põhjus on enamasti teadmata. See on suhteliselt üldine immuunpuudulikkuse vorm, millele viitab ka sõna „üldine”. Immuunglobuliinide puudulikkuse aste ja tüüp ning samuti kliiniline kulg varieeruvad patsientidel, mida tähistab „variaabel”. Osal patsientidest esineb IgG ja IgA madal tase, osal patsientidest on aga langenud immuunglobuliinide kõigi kolme põhiklassi (IgG, IgA ja IgM) tase. Kliinilised tunnused varieeruvad samuti rasketest kuni kergeteni. Sagedased ja ebataavalised infektsioonid võivad ilmuda varases lapseas, noorukieas või täiskasvanuna. Enamusel patsientidest ei diagnoosita haigust enne kolmandat või neljandat eludekaadi. Siiski 20%-l patsientidest leitakse haigustunnused või immuunpuudulikkus enne 16-ndat eluaastat.

Üldine Variaabel Immuunpuudulikkus

Haigustunnuste ja immuunpuudulikkuse suhteliselt hilise ilmumise tõttu on kasutatud selle immuunsuse häire tähistamiseks ka teisi nimetusi, nagu omandatud agammaglobulineemia, täiskasvanuea agammaglobulineemia või hilise algusega hüpopoggammaglobulineemia. Terminit „omandatud immuunpuudulikkus” kasutatakse praegu sageli sündroomi korral, mida põhjustab AIDS-i esilekutsuv HIV viirus, ja seetõttu ei ole seda terminit sobiv kasutada üldise variaabli immuunpuudulikkuse korral, kuna need kaks immuunsuse häiret on täiesti erinevad.

Üldise variaabli immuunpuudulikkuse tekkimise põhjused on enamasti teadmata, kuigi viimastes uuringutes on näidatud mõnede geenide mutatsioonid väikesel osal patsientidest. Viimastel aastakümnetel on leitud immuunsüsteemi rakkude uuringutes lümfotsüütide häireid haigetel üldise variaabli immuunpuudulikkusega. Enamusel haigetel on B-lümfotsüütide hulk normaalne, aga need ei diferentseeru normaalselt plasmarakkudeks, mis on võimelised produtseerima immuunglobuliinide e antikehade erinevaid klasse. Osal haigetel on täheldatud abistaja T-lümfotsüütide funktsiooni häireid, mis halvab normaalset antikehade moodustumist. Haigete kolmandas grupis on leitud tsütotoksiliste T-lümfotsüütide suurenenud hulk, mille tähtsus haiguse kulus on ebaselge.

KLIIINILISED TUNNUSED

Üldine variaabel immuunpuudulikkus esineb nii meestel kui naistel. Osal haigetest esinevad haigustunnused esimestel eluaastatel, kuid paljudel haigetel ilmnevad haigustunnused teisel või kolmandal eludekaadil või isegi hiljem. Enamusel haigetest üldise variaabli immuunpuudulikkusega on peamisteks tunnusteks kõrvade, nina ja ninakõrvalkoobaste, bronhide ja kopsude retsidiiveeruvad infektsioonid. Kui kopsupõletikud on rasked ja korduvad, siis võib tekkida bronhiaalpuu püsiv kahjustus ja bronhide (kopsutorude) krooniline kahjustus, põhjustades nende laienemise. See



Üldine Variaabel Immuunpuudulikkus

häire on tuntud kui bronheктаasia. Tavaliselt on infektsioonide põhjustajateks bakterid, mis on levinud laialdaselt ja mis sageli põhjustavad kopsupõletiku (*Haemophilus influenzae*, pneumokokid ja stafülokokid). Kopsupõletike ravi eesmärk on vältida nende kordumist ja kopsukoe kroonilist kahjustust. Hommikune püsiv kõha kollase või roheka rögaga võib viidata kroonilisele infektsioonile või bronheктаasiale (bronhide laienemine, fibroos ja põletik).

Haigetel üldise variaabli immuunpuudulikkusega võib esineda ka kaela-, rinna- või kõhulümfisõlmede suurenemine. Selle põhjus on teadmatu, kuid lümfisõlmede suurenemist võivad soodustada infektsioonid, immuunsuse häire või mõlemad. Sageli esineb ka põrna suurenemine ja lümfotsüütide kogumike (Peyeri naastud) suurenemine sooleseinas.

Kuigi haigetel üldise variaabli immuunpuudulikkusega on antikehade moodustumine pidurdatud ja veres on immuuglobuliinide tase madal (hüpogammaglobulineemia), võib osa haigetel moodustunud antikehi rünnata haige enda kudesid (autoantikehad). Need autoantikehad võivad rünnata ja hävitada vererakke (näiteks punaliblesid, valgeliblesid või trombotsüüte). Kuigi enamusel üldise variaabli immuunpuudulikkusega haigetest on haiguse esimeseks tunnuseks korduvad bakteriaalsed infektsioonid, on ligikaudu 20% juhte, mille korral immuunsuse häire avaldub esimesena trombotsüütide taseme olulise langusena veres või hoopis raske aneemiana punaliblede hävimise tõttu. Autoantikehad võivad põhjustada ka liigesepõletikke (artriite) või endokriinsüsteemi häireid, nagu näiteks kilpnäärmehaigusi.

Mõnel haigel üldise variaabli immuunpuudulikkusega, kes ei ole saanud optimaalset asendusravi immuuglobuliiniga, võib tekkida ühe või mitme liigese valulik põletik. Seda nimetatakse polüartriidiks. Enamusel neist juhtudest ei sisalda liigesevedelik baktereid. Selleks et kindlaks teha, kas

Üldine Variaabel Immuunpuudulikkus

artriit pole põhjustatud ravitava infektsiooni poolt, võib teha liigesepunktsiooni ja uurida liigesevedelikku bakterite suhtes. Mõnel juhul võib olla bakter *Mycoplasma artriidi* põhjuseks ja seda on raske diagnoosida. Tüüpiline artriit, mis kaasub üldise variaabli immuunpuudulikkusega, haarab suuri liigeseid: põlve-, hüppe-, öla- ja randmeliigeseid. Väikesed liigesed (näiteks sõrmeliigesed) on harva haaratud. Liigesepõletiku sümptomid tavaliselt taanduvad adekvaatse immuunglobuliinraviga ja vastavate antibiootikumide manustamisel. Mõnel haigel võib ilmned ka artriit adekvaatse immuunglobuliinravi korral.

Mõnel haigel üldise variaabli immuunpuudulikkusega esinevad kaebused mao-sooletrakti osas, nagu kõhuvalud, kõhupuhitus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kaalu langus. Seedeelundite hoolikal uurimisel võib leida rasva ja teatud suhkrute malabsorptsiooni. Soole limaskestast väikesest tüki (biopsia) uurimisel võib leida iseloomulikke muutusi. Need muutused on abiks diagnoosimisel ja ravis. Mõnel haigel seedeprobleemidega on kindlaks tehtud biopsiamaterjalis ja väljaheites väike parasiit – *Giardia lamblia*. Nende parasiitide hävitamine ravimite abil võib lahendada mao-sooletrakti probleemid.

Lõpuks võib olla haigetel üldise variaabli immuunpuudulikkusega kõrge-
nenud risk kasvajate suhtes, eriti lümfoidsüsteemi, naha- ja mao-sooletrakti kasvajate suhtes.

Haigetel üldise variaabli immuunpuudulikkusega ei esine füüsilisi kõrvalekaldeid, kui ei ole tekkinud komplikatsioone. Mõnel haigel üldise variaabli immuunpuudulikkusega võivad olla suurenenud põrn ja lümfisõlmed. Kroonilise kopsuhaiguse kujunemisel võib väheneda füüsiline võimekus ja kopsude vitaalkapatsiteet (maksimaalselt väljahingatud õhu hulk pärast sügavat sissehingamist). Mao-sooletrakti haaratuse korral võib mõnel juhul häiruda normaalne kasv lastel või põhjustada kaalu languse täiskasvanutel.



DIAGNOOSIMINE

Üldist variaablit immuunpuudulikkust kahtlustatakse lastel või täiskasvanutel, kellel esinevad anamneesis korduvad kõrva-, bronhide või kopsuinfektsioonid. Diagnoosi kinnitab seerumi immuunglobuliinide madal tase (IgG, IgA, tavaliselt ka IgM). Haigetel, kes on saanud tavapärase vaksineerimise poliümüeliidi, leetrite, difteeria ja teetanuse suhtes, leitakse väga madal antikehade tase ühe või mitme vaktsiini suhtes või need antikehad puuduvad. Immuniseerimine teiste vaktsiinidega, näiteks pneumokokivaktsiiniga, viiakse läbi, et kindlaks määrata immuunpuudulikkuse aste. Mõnel juhul aitavad need testid arstil otsustada, milline võiks olla immuunglobuliinidega asendusravi efekt. Määratakse ka T-lümfotsüütide hulk veres ja nende funktsioon. Erilise laboratoorse meetodi abil on võimalik määrata, kas B-lümfotsüüdid moodustavad antikehi katsutis (koekultuuris) ja kas T-lümfotsüütide funktsioon on normaalne.

GENEETIKA JA PÄRILIKKUS

Üldise variaabli immuunpuudulikkuse geneetiline iseloom on selgusetu ja nii ei ole kindlaks tehtud ka pärilikkuse tüüpi. Mõnel juhul on leitud enam kui üks pereliige, kellel esineb immuunglobuliinide ühe või mitme klassi puudulikkus. Näiteks on üsna tavaline, et ühel pereliikmel esineb üldine variaabel immuunpuudulikkus, teisel aga selektiivne IgA puudulikkus.

Viimastel aastatel on leitud mitme erineva geeni mutatsioonid, mis on seotud üldise variaabli immuunpuudulikkusega. Siia kuuluvad indutseeritud ko-stimulaator (ICOS) ja proteiin B-rakkudel (CD19), mis on olnud mõnes perekonnas autosomaal-retsessiivse üldise variaabli immuunpuudulikkuse põhjuseks. Rakuretseptori (TAC1) faktorite BAFF ja APRIL (vajalikud B-rakkude normaalseks kasvuks ja regulatsiooniks) mutatsioonid on leitud ligikaudu 10%-l haigetest üldise variaabli immuunpuudulikkusega. Nende mutatsioonide osatähtsus immuundefektis pole täiesti selge, kuna neid mutatsioone on leitud ka immuunglobuliinide normaalse sisalduse korral.

RAVI

Üldise variaabli immuunpuudulikkuse ravi on sarnane teistele immuun-
suse häiretele, mille korral esineb immuunglobuliinide madal tase. Kui ei
esine olulist T-lümfotsüütide defekti või elundite kahjustust, siis peaaegu
alati asendusravi immuunglobuliinidega annab hea efekti. Immuunglobu-
liin saadakse suurest hulgast inimeste vereplasmast, mis sisaldab peami-
selt IgG ja kõiki olulisi antikehi, mis esinevad normaalses populatsioonis.
Haiged kroonilise sinusiidiga või kroonilise kopsuhaigusega võivad va-
jada lisaks pikaajalist ravi laia toimega antibiootikumidega. Kui kahtlus-
tatakse Mycoplasma või Chlamydia infektsiooni, siis on näidustatud ravi
antibiootikumidega, mis on spetsiifilised neile tekitajatele. Kui areneb
bronhektaasia, siis on vajalik füsioteraapia ja igapäevane dreeneerimine
sekreedi eemaldamiseks kopsudest ja bronhidest.

Haigetel mao-sooletrakti sümptomitega ja malabsorptsiooniga tuleb mää-
rata Giardia lamblia, rotaviirused ja teised mao-sooletrakti infektsioone
põhjustavad tekitajad.

Enamusele haigetest immuunpuudulikkuse ja artriidiga avaldab soodsat
efekti asendusravi immuunglobuliinidega.



KULG

Asendusravi immuunglobuliinidega, vajadusel kombineeritult antibiootikumraviga, on oluliselt parandanud üldise variaabli immuunpuudulikkusega haigete elukvaliteeti. Ravi eesmärgiks on vältida infektsioonide tekkimist ja kroonilise kopsuhaiguse arenemist. Haiguse prognoos sõltub sellest, millised kahjustused kopsudes ja teistes elundites olid tekkinud enne diagnoosi püstitamist ja asendusravi alustamist immuunglobuliinidega; samuti infektsioonide vältimise edukusest immuunglobuliinide ja antibiootikumide abil.

Rahvusvaheline organisatsioon tegutseb,
selleks et parandada primaarse immuunpuudulikkusega
patsientide elukvaliteeti

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI on heategevuslik mittetulundusühing,
registreeritud Ühendkuningriigis, registreerimisnumber 1058005



Copyright 2007 Immune Deficiency Foundation, USA

Patsiendi & perekonna käsiraamat primaarse immuunpuudulikkusega haigustest,
millest pärineb lubatud materjal, töötas välja Immune Deficiency Foundation ja toetas
Baxter Healthcare Corporation