

Navazuji na kazuistiku prezentovanou v časopise FONS (číslo 3, rok 2020). Tehdy jsme se seznámili se 60-ti letou pacientkou, u které byla diagnostikována v pozdějším věku vrozená porucha imunity s převážně protilátkovou poruchou, fenotyp CVID (běžná variabilní imunodeficeience).

V článku bylo zdůrazňováno, jak je důležité aktivně provádět screeningová vyšetření k časnému odhalení případných neinfekčních komplikací na podkladě dysregulace imunitního systému.

Vrozené poruchy imunity tvoří skupinu více než 350 geneticky dobře definovaných vrozených poruch imunitního systému. Dlouho byly pokládány za vzácná onemocnění. Recentní studie však prokazují, že se jedná o jednotky významně častější. S rozvojem diagnostických možností počet klinických jednotek každoročně narůstá. Hlavními fenotypovými znaky jsou infekce, malignity, alergie, autoimunity a autoinflamatorní komplikace. Většina imunodeficitních onemocnění není dnes chápána pouze jako porucha funkce imunitního systému ve smyslu prostého snížení jeho funkce, ale komplexnější též v rámci přítomné dysregulace imunitního systému. S tím souvisí také to, že s celou řadou imunodeficitních onemocnění se pojí vyšší výskyt autoimunitních procesů.

Běžná variabilní imunodeficeience je tvořena heterogenní skupinou onemocnění představující klinicky významnou protilátkovou imunodeficienci. Genetická podstata onemocnění není ve většině případů známa. Díky stále se rozvíjejícím možnostem genetického testování, především možnosti celoxomového sekvenování, narůstá počet diagnostikovaných monogenních forem, i když jen pozvolna zatím pouze 2–10 % případů CVID má jasnou monogenní příčinu. Mutace (varianty) v některých genech jsou považovány za příčinné, v jiných genech za modifikující průběh onemocnění (např. TNFRSF13B – TAC1). V manifestaci hrají roli i změny v dalších genech či faktory epigenetické. Některé mutace lze nalézt i u zcela zdravých rodinných příslušníků nebo se postižení se stejným typem mutace mohou projevovat zcela odlišnými klinickými obrazy co do pestrosti i závažnosti onemocnění.

Jednou z mnoha neinfekčních komplikací je granulomatózní onemocnění s postižením plic ve formě granulomatózně-lymfocytární intersticiální plicní nemoci (GLILD). Etiopatogeneze tohoto intersticiálního plicního procesu není dosud zcela objasněna. V roce 1973 byla poprvé popsána přítomnost folikulárních agregátů v bronchiální stěně králíků, která byla nazvána „s bronchy asociovaná

lymfatická tkáň“ (Bronchus Associated Lymphoid Tissue– BALT), která byla řazena původně mezi sekundární lymfatické orgány (SLO) podobně jako lymfatické uzliny, slezina nebo s gastrointestinálním traktem asociovaná lymfatická tkáň (GALT) včetně Peyerových plátů ve střevě. SLO vytvářejí optimální prostředí pro rozvoj imunitní odpovědi a dochází v nich ke kontaktu mezi T-lymfocyty a B-lymfocyty a antigen prezentujícími dendritickými buňkami. Později bylo zjištěno, že se BALT značně odlišuje od SLO charakteru Peyerových plátů ve střevě, a proto byla následně zařazena mezi tzv. terciární lymfatické orgány (TLO). Ty představují vysoce organizované imunologické struktury, které vznikají v místě infekce, autoimunitních procesů, chronické imunitní stimulace nebo nádorového bujení. Podílejí se na rozvoji a udržování imunitní odpovědi zejména v případech přetrvávající extravazace leukocytů a přítomnosti dostatečného množství antigenů, tak jak je tomu např. v místě chronické infekce, autoimunitních procesů nebo rejekce transplantátu. BALT byla nalezena u IPP v rámci CVID, systémových onemocnění pojiva, idiopatické plicní fibrózy, hypersenzitivní pneumonie, a podílil se tak pravděpodobně na rozvoji zánětu a plicní fibrózy.

V rámci pravidelných screeningových vyšetření u pacientky při provedení spirometrického vyšetření (realizováno 1x ročně) došlo k významnějšímu poklesu difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DLCO), hodnoty při vyšetření z 2022 DLCO/SB 53 % (norma > 70 %), DLCO/VA 66 % (norma > 70 %), VC/DLCO 1.78 v komparaci s hodnotami z 2021 DLCO/SB 71 %, DLCO/VA 78 %, VC/DLCO 1.59. Zbývající parametry spirometrie byly v referenčních intervalech, tj. ventilace plic byla dobrá, bez manifestní ventilační poruchy (FEV1 110 %, FEV1/VC max. 116 %, PEF 108 %, MEF 25 149 %, MEF 50 100 %, MEF 75 93 %; norma > 70 %). Pletyšmograficky dechové odpory v mezích normy. Ke konci roku 2020 začala subjektivně pociťovat dušnost při námaze.

Na základě poklesu DLCO provedeno HRCT vyšetření plic a mediastina s nálezem postižení intersticia (v plicním parenchymu difuzně zobrazeny vícečetné moduly a mnohočetné peribronchia, zesílení interlobulárních sept a známky fibrózy s mírnými bronchiektáziemi, obrázek č. 1 a 2. V mediastinu zobrazeny výrazně zvětšené lymfatické uzliny až 13 mm v krátké ose, obrázek č. 3 a 4. Dále mírněji zvětšené lymfatické uzliny i v levé axile, okrajově zachycena splenomegalie). U pacientky zvažován intersticiální plicní proces charakteru GLILD (granulomatous lymphocytic interstitial lung disease) jako neinfekční komplikace CVID.

Indikována k provedení bronchoskopického vyšetření včetně BALu a transbronchiální biopsie zvětšených uzlin při endobronchiálnímu ultrazvuku (EBUS). Při bronchoskopickém nálezů trachea volná, hlavní karina ostrá, vlevo sliznice zánětlivá

výrazněji, lehce krvácela difúzně ze stěn, orientačně v dosahu optiky všechna ústí volná, bez stenozace či granulace, difúzně známky chronické bronchitidy, ze středního laloku pravé plic provedena bronchoalveolární laváž, ze zvětšené subkarinální lymfatické uzliny velikosti cca 24x22 mm provedena transbronchiální punkce.

Mikrobiologické a mykologické nálezy bronchoalveolární laváže byly s negativním nálezem. Mycobacteriá PCR metodou neprokázána. Cytologie BALu, v mikroskopickém obraze přítomen silně buněčný cytospin, který byl ze 65 % tvořen alveolárními makrofágy a ojedinělými vícejadernými elementy. Dále bylo patrné výrazně zvýšené množství lymfocytů (33 %). Zbýlé elementy tvořily eozinofilní a neutrofilní granulocyty. Cytologický náález z biopsie uzlin bez průkazu epiteloidních buněk či granulomů, maligní nádorové elementy neprokázány.

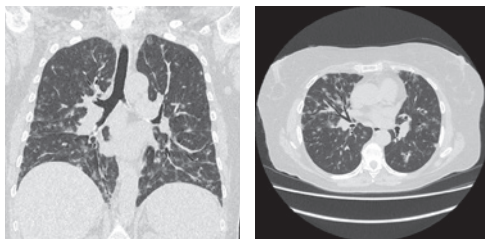
Průtoková cytometrie BALu (analýza byla provedena na cca 10200 lymfocyttech/20 300 leukocytech) detekovala specifickou subpopulaci B-lymfocytů pro GLILD s fenotypem CD19+CD21lowCD38low, tvořící celkově 14,7 % z lymfocytů. CD3+ T-lymfocyty s převahou aktivovaných cytotoxických CD8+ T-lymfocytů, IRI (CD4+/CD8+)= 0,8. Průtoková cytometrie aspirátu uzliny (analýza provedena na cca 2600 lymfocyttech/3000leukocytech) bez přítomnosti maligních buněk (NHL). B-lymfocyty se fenotypově jeví jako zralé s expresí všech lymfocytárních znaků a byly polyklonální (poměr lehkých povrchových řetězců  $\kappa/\lambda$  = 1,5), z toho cca 11,3 % (celkově 2 %) se jeví jako CD19+CD21lowCD38low B lymfocyty. T-lymfocytární populace byla významně aktivována (HLADR+).

Nálezy zobrazovacích a laboratorních vyšetření konzultovány na vyšším pracovišti (FNHK) s potvrzením diagnózy GLILD. U pacientky v plánu zahájení kortikoidní terapie, zpravidla v dávce okolo 0,5-0,8 mg/kg/den s pozvolným poklesem na udržovací dávku 20 mg/den a tuto dávku ponechat po dobu 3 měsíců s následným provedením kontrolního HRCT s vyhodnocením efektu kortikoterapie. Úskalím je u těchto nemocných před i při léčbě sklon k malignitám, zejména hematologickým. Pokud by neodpovídala na indukční léčbu kortikoidy, bude nutné doplnit video-asistovanou thoroskopii nebo kryobiopsii plicní k vyloučení plicní lymfomy, punkce z uzlin nemusí být vždy dostatečná v rámci diferenciální diagnostiky. Při selhání kortikoterapie, terapie 2. linie je podání rituximabu, jelikož se jedná o off label terapii, bylo by nutno zažádat přes paragraf 16, tj. výjimečnou úhradu jinak nehrázené zdravotní péče.

Obrázek č. 1 a 2

HRCT snímky plic - postižení intersticia (frontální a transverzální rovina)

Zapůjčeno se souhlasem Radiologického pracoviště Nemocnice České Budějovice (MUDr. Marin Holcup)



Obrázek č. 3 a 4

HRCT snímky mediastina- mediastální lymfadenopatie (frontální a transverzální rovina)

Zapůjčeno se souhlasem Radiologického pracoviště Nemocnice České Budějovice (MUDr. Marin Holcup)

