

BOLNIK S POGOSTIMI OKUŽBAMI

**STROKOVNI SESTANEK
ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE**

**DOMUS MEDICA, LJUBLJANA
30. 01. 2025**

BOLNIK S POGOSTIMI OKUŽBAMI

**STROKOVNI SESTANEK
ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE**

**DOMUS MEDICA, LJUBLJANA
30. 01. 2025**

UREDNIK ZBORNIKA

Mitja Košnik

STROKOVNI ODBOR SREČANJA

Mark Kačar, Mitja Košnik

ORGANIZACIJA SREČANJA

Robert Marčun

BOLNIK S POGOSTIMI OKUŽBAMI

STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

31. januar 2025 v Domus Medica, Ljubljana

so omogočili:



AstraZeneca

Chiesi

Berlin Chemie Menarini

Boehringer Ingelheim

Eli Lilly

IRIS

Sapio



Breathing the future



BOLNIK S POGOSTIMI OKUŽBAMI

STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

31. januar 2025 v Domus Medica, Ljubljana



PROGRAM

UVOD (moderator Natalija Edelbaher)

15:00 Katarina Osolnik. Kako razmišlja pulmolog pri bolniku s pogostimi okužbami dihal

15:20 Mark Kačar. Imunološki razlogi za pogoste okužbe dihal

16:00 Odmor s pogostitvijo

PREDSTAVITVE PRIMEROV (moderator Mark Kačar)

16:30 Gal Rojc. Bolnica s COVID z levkopenijo in s splenomegalijo

16:45 Anja Žargaj. Pacient z avtoimunskimi manifestacijami in okužbami z nastopom v adolescenci

17:00 Anja Ilovar Bezjak. Sarkoidozi podobni zapleti ob primarni imunski pomanjkljivosti

17:15 Anže Žgank. Kartagenerjev sindrom

17:30 Saša Rink. Sekundarna hipogamaglobulinemija po terapiji z rituksimabom

15:45 Peter Kopač: Imunološki pogled na bronhiektazije

18:05 RAZPRAVA (moderatorji Mark Kačar, Peter Kopač, Tadej Avčin)

STANOVSKÉ TEME (moderator Mitja Košnik)

18:30 Nadja Koren. Poročilo CERS

18:45 Sabina Škrगत, Mitja Košnik. Predlog pediatrov pnevmologov za tranzicijo kroničnih pljučnih bolnikov (mladostnikov)

19:00 Zaključek srečanja

KAZALO

- 5 Katarina Osolnik. Kako razmišlja pulmolog pri bolniku s pogostimi okužbami dihal
- 9 Mark Kačar. Imunološki razlogi za pogoste okužbe dihal
- 14 Gal Rojc. Bolnica s CVID z levkopenijo in s splenomegalijo
- 16 Anja Žargaj. Pacient z avtoimunskimi manifestacijami in okužbami z nastopom v adolescenci
- 18 Anja Ilovar Bezjak. Sarkoidozi podobni zapleti ob primarni imunski pomanjkljivosti
- 20 Anže Žgank. Kartagenerjev sindrom
- 22 Saša Rink. Sekundarna hipogamaglobulinemija po terapiji z rituksimabom
- 26 Peter Kopač: Imunološki pogled na bronhiektazije
- 27 Sabina Škrgat, Mitja Košnik. Predlog pediatrov pnevmologov za tranzicijo kroničnih pljučnih bolnikov (mladostnikov)

KAKO RAZMIŠLJA PULMOLOG PRI BOLNIKU S POGOSTIMI OKUŽBAMI DIHAL

Katarina Osolnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

katarina.osolnik@klinika-golnik.si

UVOD

Ponavljajoče »okužbe« dihal so pogoste in večinoma zgodnje manifestacije pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi. Zakaj okužbe v narekovaju: manifestacije imunskih pomanjkljivosti v dihalih lahko včasih samo oponašajo klinično sliko okužbe, dejansko pa je klinična slika lahko posledica z okužbo nepovezanega poteka bolezni.

Zapleti pljučnih manifestacij imunskih pomanjkljivosti so vzrok za pomemben delež obolevnosti in umrljivosti v tej skupini bolnikov.

Zgodnja diagnoza in posledično zgodnejši začetek ustreznega zdravljenja lahko prepreči ali vsaj upočasni nastanek zapletov.

Spekter manifestacij in zapletov na dihalih pri imunskih pomanjkljivostih je širok. Običajno jih delimo na:

prizadetost zgornjih dihal: sinusitisi, vnetja srednjega ušesa in edem larinksa

prizadetost spodnjih dihal: pljučnice, bronhitisi, bronhiektazije, intersticijske pljučne bolezni (med njimi tudi organizirajoča pljučnica in granulomatoze), pljučne adenopatije in malignomi, bronhialna preodzivnost, redke pulmonalne disgenezije (npr. DiGeorge sindrom, prizadetost pulmonalnih arterij v sklopu prirojjenih srčnih napak).

Kot pulmologi se z manifestacijami na zgornjih dihalnih poteh ne srečujemo kot specialisti prve napotitve zato jih posebej ne bom obravnavala.

Želim pa poudariti velik pomen anamnestičnih podatkov, ki jih pridobimo od bolnika in vsebujejo poročila o preteklih obravnava ali samo simptomih, ki govorijo za prizadetosti zgornjih dihal. Pogosto nas lahko prav združevanje anamnestičnih podatkov usmeri v pravo klinično in diagnostično razmišljanje in omogoči, da bolnika, ki ima tudi simptomatiko spodnjih dihal, širše diferencialno diagnostično obravnavamo.

PLJUČNICA

Pljučnica je akutna bolezen s kašljem in patološkim avskultatornim izvidom, vročino in težkim dihanjem brez drugega znanega vzroka. Zlati standard diagnoze pljučnice je rentgenska slika z na novo nastalimi infiltrati.

Izjema so starejše osebe pri katerih za diagnozo zadostuje na novo nastal infiltrat na rentgenogramu prsnih organov, spremljan z znaki akutne bolezni, ki nima drugega jasnega vzroka.

Kot pulmologi se zavedamo, da je klinična ocena pljučnice, spremljajočih bolezni in odpornostnih mehanizmov bolnika, ključna v obravnavi.

Glede na to, da je pljučnica pogosta bolezen je diagnoza pljučnice ali, večkrat v specialistične ambulante napotenih bolnikov napotna diagnoza: stanje po ponavljajočih pljučnicah, relativno pogosta diagnoza.

Ključno je, da imamo v mislih dejstvo, da so vzroki za neuspeh zdravljenja pljučnice ali njeno ponavljanje lahko: napačna diagnoza, odpornost povzročitelja za predpisano izkustveno antibiotično zdravljenje, neučinkovitost antibiotika zaradi motene absorpcije, premajhnega odmerka, preobčutljivosti na predpisan antibiotik (ukinitev po alergijski reakciji), nejemanje antibiotika, motena lokalna (pridružene pljučne bolezni) ali sistemska obramba (HIV, hipogamaglobulinemija, plazmocitom), počasnejši regres pri starostnikih.(2)

Ob srečanju z bolnikom z diagnozo ponavljajočih pljučnic je prva preiskava rentgenska slika v dveh projekcijah in, če je mogoče, njena primerjava s predhodnimi rentgenogrami. Včasih že ta preiskava odkrije vzrok: npr. za tumor suspektna sprememba, ki je vzrok za nadaljnjo napotitev na računalniško tomografijo (CT) in diagnostiko tumorja.

Včasih na rentgenski sliki ne moremo prepoznati patologije, ki bi jo lahko povezali z anamnestičnim podatkom ponavljajočih pljučnic. V tem primeru je potrebno razmišljati ali pri bolniku obstajajo rizični dejavniki za npr. maligno bolezen pljuč (kajenje, izpostavljenost drugim, z večjo verjetnostjo pojava malignoma povezanim, vplivom: npr. azbest).

Upoštevati je potrebno tudi bolnikovo starost in spremljajoče bolezni ter zdravila, ki jih prejema.

KRONIČNE PLJUČNE BOLEZNI

Znano je, da je verjetnost, da zbolijo s pljučnico domačega okolja večja pri starejših bolnikih, tistih z več spremljajočimi boleznimi in pri kroničnih pljučnih bolnikih.

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi imajo zmanjšano lokalno in sistemska imunsko odpornost, so večinoma starejši, z več pridruženimi boleznimi: kardiovaskularne bolezni, sladkorna bolezen, metabolični sindrom, osteoporoza, kronična anemija, rakave bolezni in so bolj ogroženi od okužbe z virusom influence in pnevmokoki.

Bolniki s KOPB, astmo, bronhiektazijami in kroničnimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (idiopatsko pljučno fibrozo, ekstrinzičnim alergijskim bronhioalveolitisom) so posebej občutljivi za virusne in bakterijske okužbe, ki so glavni vzrok akutnih poslabšanj.

Če ob obravnavi bolnika nimamo nobenih podatkov o do takrat že znani diagnozi pljučne bolezni je pogosto lahko že napotitev na CT (največkrat visokoločljivostni) pomemben korak k pravi diagnozi: CT pokaže bronhiektazije, druge spremembe dihalnih poti, vključno s spremembami na nivoju malih dihalnih poti (bronhiolitis), postvnetne fibrozne spremembe (po preboleli tuberkulozi), intersticijske spremembe, povečane bezgavke in za granulomatozne bolezni pljuč suspektne spremembe.

V primeru, da s CT ugotovljenih sprememb ne moremo vključiti v kontekst anamneze, kliničnega statusa, funkcionalnih in laboratorijskih preiskav je potrebno diagnostiko razširiti v iskanje drugih, manj pogostih diagnoz.

Zmotno povezujemo z okužbo dihal lahko: hipersenzitivni pnevmonitis, pljučne granulomatoze (sarkoidoza, atipične mikobakterioze), malignome (prizadetost pljuč v sklopu limfoproliferativnih bolezni, karcinomska limfangioza, metastaze v pljučnem parenhimu) in pljučno prizadetost pri nekaterih sistemskih boleznih veziva ter idiopatske intersticijske pljučnice.

HIPERSENZITIVNI PNEVMONITIS

Hipersenzitivni pnevmonitis (HP) je pomembna diferencialno diagnostična možnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se febrilnih stanj, spremljanih s slabim počutjem, mrzlico, vročino, kašljem.

Anamneza in klinični slika, rentgenska slika in izvid visokoločljivostnega CT, meritev pljučne funkcije z obvezno difuzijsko kapaciteto, ob sumu na prizadetost malih dihalnih poti tudi pletizmografijo ter ob, za preobčutljivostni pnevmonitis suspektnih ugotovkih opravljenih predhodnih preiskav, tudi bronhoskopija z bronhoalveolarnim izpirkom (BAL) in bronhoskopsko pljučno biopsijo, so preiskave, ki morajo biti, ob upoštevanju tega zaporedja, opravljene. Prisotnost fibroze v histoloških preparatih ali na HRCT je napovedni dejavnik večje umrljivosti.

Vzrok za klinično sliko je imunski odziv proti ponavljajočim izpostavitvam antigenom (mikroorganizmi, beljakovine, kemikalije majhne molekulske mase v vdihanem zraku) pri, za to, genetsko predisponiranih osebah.

PLJUČNA GRANULOMATOZA – SARKOIDOZA

Sarkoidoza je večorganska bolezen neznanega vzroka, za katero običajno zbolijo mladi bolniki in bolniki srednjih let. Največkrat se kaže s prizadetostjo hilusnih bezgavk, pljuč, oči in kože, prizadene pa lahko tudi številne druge organe. Za diagnozo bolezni je potrebno poleg značilne klinične slike in radioloških najdb histološko dokazati nekazeozne epiteloidecelične granulome ter izključiti druge možne vzroke granulomskega vnetja.

Poleg tega je pri bolnikih, ki imajo klinično sliko akutne limfadenopatije pomembno diferencialno diagnostično pomisliti na limfom.

Zdravljenje sarkoidoze je odvisno od prizadetih organov in razširjenosti bolezni, pri čemer imunosupresivno zdravljenje potrebuje le približno tretjina bolnikov in je pri teh bolnikih tudi v velikem deležu uspešno.

V primerih kroničnega poteka sarkoidoze se je potrebno vedno znova vprašati ali ni vzrok neuspešnosti zdravljenja v možni imunski pomanjkljivosti, ki je vzrok granulomatozi (20% bolnikov s CVID (common variable immunodeficiency) ima v pljučih histološko diagnosticirano granulomatozo) (4).

Ključno za ločevanje sarkoidoze od prisotnih nekazeoznih granulomov v pljučih pri bolnikih z možno imunsko pomanjkljivostjo je dobro poznavanje prisotnih kliničnih simptomov in znakov in pričakovanega naravnega poteka bolezni (v primerih, ko bolnikov z diagnozo sarkoidoze ne zdravimo), ki ima v celoti zelo dobro prognozo in pričakovanega odgovora na predpisano protivnetno zdravljenje.

Pri bolnikih z večorgansko prizadetostjo (poleg prizadetosti pljuč, prizadeta tudi koža, jetra, vranica) je potrebna posebna pozornost saj je na podlagi ugotovitev pri polovici bolnikov z diagnozo CVID prisotna tudi ekstrapulmonalna prizadetost (4).

Pri sumu na imunske pomanjkljivosti in ugotovljene, za pljučno granulomatozo značilne spremembe, je zelo pomembna anamneza prejšnjih bolezni: pri veliki večini bolnikov s sarkoidozo je le-ta prazna; ni podatkov o pogostih okužbah, ni podatkov o preteklih obravnavah zaradi diagnoz, ki bi jih lahko povezali s katero od imunske pogojenih bolezni.

Pozornost je potrebno nameniti v otroštvu ali zgodnji mladosti prisotnim, večkrat nedocela pojasnjenim epizodam npr. nefritisov, artritsov, zapletom po opravljenih kirurških posegih...

Tudi v poteku zdravljenja sarkoidoze s protivnetno ali imunosupresivno terapijo pri bolnikih brez imunskih pomanjkljivosti le redko ugotavljamo okužbe.

INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI

Intersticijske pljučne bolezni (IPB) so lahko prisotne pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi kot pljučna manifestacija sistemske imunske pomanjkljivosti. Histološko jih ni mogoče ločevati od prizadetosti pljuč pri IPB pri imunokompetentnih bolnikih.

V praksi se pulmologi največkrat srečujemo z IPB pri bolnikih, ki v sklopu osnovne bolezni (sistemske vezivnotkivne bolezni, limfomi) in njihovega zdravljenja razvijejo spremembe, ki so povsem primerljive s tistimi pri primarnih imunskih pomanjkljivostih. Sekundarne imunske pomanjkljivosti moramo imeti pri obravnavi bolnikov vedno v mislih tako pri predpisovanju antibiotične terapije ob okužbah kot pri intenziviranju vseh vrst imunomodulatorne terapije.

ZAKLJUČEK

Obolevnost pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi ni vezana samo na okužbe. Včasih so neinfekcijski zapleti v poteku bolezni, vsaj tako ogrožujoči in za zdravljenje zahtevni, kot okužbe. Zgodnje odkrivanje, spremljanje in prav način zdravljenja so ključni za izboljšanje prognoze.

Kot pulmologi se, ob dejstvu, da so manifestacije na dihalih pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi pogoste in večinoma zgodnje, lahko kot prvi specialisti srečamo z njimi.

Avskultatorni izvid inspiratornega pokanja ni vedno pljučnica (klinični znaki in rentgenska slika).

Zanesljivo razlikovanje med infektivnimi in neinfektivnimi vzroki temelji na celostnem kliničnem preverjanju vzrokov neuspešnosti zdravljenja in intenzivnem iskanju povzročitelja pri ponavljajočih se epizodah pljučnic.

LITERATURA

1. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. *Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir Rev. 2022 Feb 9;31(163):210169. doi: 10.1183/16000617.0169-2021. PMID: 35140104; PMCID: PMC9488722.*
2. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Košnik M, Beović B, Lejko-Zupanc T, Strle F, Vodopivec-Jamšek V, Živčec-Kalan G, Švab I, Sočan M: *Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). Zdrav Vestn 2010;79:245-264.*
3. Fevang B, Warnatz K and Hurst JR (2021) Editorial: Interstitial Lung Disease in Primary Immunodeficiencies. *Front. Immunol. 12:699126 doi:10.3389/fimmu.2021.699126*
4. Van Stigt AC, Dik WA, Kamphuis LSJ, Smits BM, van Montfrans JM, van Hagen PM, Dalm VASH and IJspeert H (2020) What Works When Treating Granulomatous Disease in Genetically Undefined COVID? A Systematic Review. *Front. Immunol. 11:606389. doi: 10.3389/fimmu.2020.606389*

IMUNOLOŠKI VZROKI ZA POGOSTE OKUŽBE DIHAL

MOTNJE HUMORALNE IMUNOSTI

Mark Kačar

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Primarne imunske pomanjkljivosti (PIP) so heterogena skupina več kot 555 motenj, ki so večinoma posledica genetskih mutacij. Zanje so značilne kvantitativne in/ali funkcionalne motnje imunskega odziva. PIP veljajo za redke bolezni, vendar je njihova globalna pojavnost morda pomembnejša, kot se na splošno misli, saj je po ocenah po vsem svetu prizadetih 6 milijonov ljudi; v skladu s tem je v Sloveniji verjetno prizadetih med 200 in 2000 posameznikov.

Mednarodna zveza imunoloških društev (IUIS) razvršča PIP v 10 kategorij glede na osnovno imunsko okvaro. Najpogostejše PIP so pretežno protitelesne motnje (56,66 %), druge natančno opredeljene PIP (13,91 %), fagocitne motnje (8,73 %), pretežno pomanjkanje celic T (7,47 %) in pomanjkanje komplementa (4,89 %).

Večina PIP se pokaže v zgodnjem otroštvu in je smrtna, če se ne zdravi; podskupina PIP, ki vplivajo na humoralno imunost (ang. primary antibody deficiency – PAD), se lahko pokaže pozneje v življenju z okužbami, avtoimunostjo, imunsko disregulacijo ali neoplastičnimi boleznimi. Ta stanja se običajno pokažejo v poznem otroštvu ali v tretjem/četrtem desetletju življenja, vendar se lahko diagnosticirajo pri kateri koli starosti.

Medtem ko pediatri aktivno iščejo PIP, zmotno prepričanje, da so PIP le »pediatrična obolenja«, pogosto vodi v dolge diagnostične zamude, ki se pogosto merijo v letih ali celo desetletjih (študija iz leta 2022 je pokazala, da je povprečna diagnostična zamuda pri odraslih bolnikih s PIP 14,9 [0,5-49] let).

PAD obsegajo spekter bolezni, od X-vezane agamaglobulinemije (XLA), za katero je značilno hudo moteno zorenje B, do specifičnih pomanjkljivosti protiteles, ki selektivno vplivajo na odziv protiteles na polisaharidne antigene. Rezultat motnje pri XLA je popolna odsotnost zrelih cirkulirajočih B limfocitov in praktična odstotnost vseh podtipov imunoglobulinov (Ig). Za PAD je v osnovi značilen oslabljen odziv protiteles, ne le na patogene mikroorganizme, temveč tudi na cepiva. Imunska disregulacija je ključna značilnost PAD, ki vodi k povečani pojavnosti alergij, avtoimunosti, limfoproliferacije, enteropatije in malignih bolezni. Najpogostejša oblika PAD je selektivno pomanjkanje IgA (slgAD), ki prizadene 1 od 200 do 600 oseb, pri čemer ima le manjšina ponavljajoče se virusne okužbe zgornjih dihalnih poti, preostali pa so asimptomatski.

Med simptomatskimi PAD je najpogostejša skupna variabilna imunska pomanjkljivost (CVID). Zanja so značilne znižane ravni IgG in vsaj še enega izotipa (IgA/IgM), oslabljen odziv na cepiva ter večja dovzetnost za okužbe, avtoimunske, granulomatozne bolezni ali limfoproliferacije.

Tabela 1 povzema najpogostejše oblike PAD.

	<i>XLA</i>	<i>CVID</i>	<i>HIGM</i>	<i>STAT3 GOF</i>	<i>APDS</i>
<i>Mehanizem</i>	Mutacija v genu BTK, ki blokira razvoj celic B; pomanjkanje zrelih celic B in protiteles	Heterogena; motnje v delovanju celic B, moteno nastajanje protiteles, pogosto neznan genetski vzrok	Različne genetske okvare, ki vplivajo na preklapljanje razredov protiteles (npr. pomanjkanje CD40L).	Povečana aktivnost STAT3; disregulacija imunskih odzivov	Povečana aktivnost PI3K-delta; hiperaktivni imunski odziv, oslABLjena imunska regulacija
<i>Vrste okužb</i>	Ponavljajoče se bakterijske okužbe, zlasti sinopulmonalne, okužbe ušes, okužbe kože	Sinopulmonalne okužbe, okužbe prebavil, avtoimunski zapleti	Ponavljajoče se sinopulmonalne okužbe, oportunistične okužbe (npr. Pneumocystis jirovecii)	ponavljajoče se okužbe (bakterijske, virusne, glivične), zlasti kože in pljuč	Ponavljajoče se sinopulmonalne okužbe, herpesvirusne okužbe, limfoproliferacija
<i>Mikroorganizmi</i>	enkapsulirane bakterije (<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), enterovirusi, Giardia lamblia	Podobno kot pri XLA, vendar širše zaradi spremenljivih imunskih okvar	Podobno kot XLA ter oportunistični patogeni	Široka paleta; dovzetnost za različne patogene	Kot pri XLA, herpesvirusi
<i>Avtoimunski zapleti</i>	Manj pogoste kot pri CVID, lahko vključujejo artritis, avtoimunske citopenije	Pogoste; različne avtoimunske bolezni (citopenije, tiroiditis)	Avtoimunske citopenije, nevtropenija	Visoka pojavnost avtoimunskih bolezni	Avtoimunske citopenije, KVČB
<i>Vnetni zapleti</i>	Kronična pljučna bolezen (bronhiektazije), granulomatozno vnetje	Podobno kot XLA, enteropatija, splenomegalija	Limfoidna hiperplazija, nevtropenija	Dermatitis, limfoproliferacija, intersticijska pljučna bolezen	Limfoproliferacija, enteropatija, pljučna bolezen
<i>Maligne bolezni</i>	Povečano tveganje za limfom, raka na želodcu	Povečano tveganje za limfom, raka na želodcu	Povečano tveganje za limfom	Povečano tveganje za limfom	Povečano tveganje za limfom

Tabela 1 Prototipske in najpogostejše PAD, njihovi mehanizmi, tipične okužbe in odgovorni mikroorganizmi, avtoimunski, vnetni in maligni zapleti. XLA – X vezana agamaglobulinemija; CVID – common variable immunodeficiency; HIGM – hiper IgM sindrom; STAT3 GOF – bolezen, povzročena z “gain of function” mutacijo gena STAT3, APDS -Activated PI3K-delta Syndrome

PLJUČNE MANIFESTACIJE PAD

Bolezni dihal so glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov s PAD in 6 % teh bolnikov ima popolnoma normalne slike HRCT. Pljučni zapleti vključujejo z okužbami povezane, imunske posredovane in neoplastične bolezni. Ti zapleti prizadenejo približno 60 % bolnikov s PAD in do 90 % bolnikov s CVID. PAD predstavljajo pomemben, vendar pogosto premalo prepoznan vzrok kroničnih bolezni dihal. Prepozno postavljena diagnoza lahko pri precejšnjem deležu bolnikov povzroči nepopravljivo okvaro pljučne funkcije. Pljučne bolezni pri PAD obsegajo široko paleto bolezni, od astme ali KOPB do intersticijskih pljučnih bolezni (ILD). Ponavljajoče se okužbe dihalnih poti lahko vodijo do preoblikovanja dihalnih poti, kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in bronhiektazij.

OKUŽBE DIHAL IN PAD

Dihala so glavna tarča okužb pri bolnikih s PAD. Okužbe se lahko kažejo kot akutna pljučnica ali kronična stanja, kot so bronhiektazije in KOPB.

Povzročitelji so odvisni od vrste imunske pomanjkljivosti, vendar običajno vključujejo *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*, sledijo *Mycoplasma* spp, *Staphylococcus* spp, *Moraxella* spp in *Pseudomonas aeruginosa*. Za nekatere PAD so lahko značilne bolj „nenavadne“ okužbe, kot sta *P. jirovecii* pri HIGM in invazivna enterovirusna bolezen pri XLA. Virusne okužbe so lahko pri nekaterih bolnikih pogostejše od bakterijskih okužb. Subklinične okužbe, pri katerih so bakterije in virusi prisotni brez očitnih simptomov, so pri bolnikih s PAD pogoste.

OBSTRUKTIVNE BOLEZNI IN PAD

Kronične pljučne bolezni, povezane z okužbami, kot so bronhiektazije, KOPB in astma, so pri bolnikih s PAD pogoste in se pri testih pljučne funkcije običajno kažejo kot obstruktivne. Ponavljajoče se okužbe lahko sprožijo hiperreaktivnost in preoblikovanje dihalnih poti, kar vodi v fiksno obstrukcijo in KOPB. Bronhiektazije so najpogostejša kronična pljučna bolezen, povezana z okužbami pri tej populaciji, saj ima do 47 % bolnikov s PAD bronhiektazije, nasprotno pa ima 10 % bolnikov z bronhiektazijami osnovno PIP. Prevalenca bronhiektazij se s starostjo povečuje, kljub nadomestnemu zdravljenju z imunoglobulini (IGRT). Nizka raven IgA in kronični sinusitis sta povezana s povečanim tveganjem za bronhiektazije.

RESTRIKTIVNA BOLEZEN IN PAD

Intersticijske pljučne bolezni (ILD), zlasti granulomatozno-limfocitna ILD (GLILD), so pomembni imunske pogojeni zapleti pri PAD, prav tako kot nodularna limfoidna hiperplazija, limfocitna intersticijska pljučnica, NSIP in organizirana pljučnica. Do 20 % bolnikov s CVID naj bi imelo ILD; pri nekaterih PAD, kot sta haploinsuficienca CTLA4 in bolezen, povezana z mutacijo STAT3, je stopnja ILD še višja. Histološki vzorci se lahko prekrivajo, med posebnimi histološkimi ali radiološkimi vzorci in določeno imunsko pomanjkljivostjo pa ni dosledne povezave.

GRANULOMATOZNA-LIMFOCITNA INTERSTICIJSKA PLJUČNA BOLEZEN (GLILD)

GLILD je posebna vrsta ILD, ki jo pogosto opazimo pri bolnikih s CVID. Zanje so značilni sarkoidom podobni nekazeozni granulomi, peri-bronhiolarna in intersticijska limfocitna infiltracija (podobna vzorcu LIP in folikularnega bronhiolitisa) v pljučnem tkivu. Klinične in histopatološke značilnosti GLILD so heterogene, simptomi in funkcionalna prizadetost pa se lahko pojavijo razmeroma pozno. Del bolnikov z GLILD ostaja asimptomatskih. GLILD je lahko povezan s splenomegalijo, anamnezo imunske citopenije in nizkim številom celic B.

PRESEJALNI TESTI PRI SUMU NA PIP

Kadar neimunolog sumi na PIP, je ključnega pomena sistematičen pristop, ki vključuje klinično oceno, osnovne laboratorijske preiskave in preiskave, specifične za dihala. Cilj teh ocen je prepoznati morebitne imunske pomanjkljivosti, zlasti PAD, in usmeriti nadaljnje zdravljenje ali napotitev k specialistu. Testiranje je treba naročiti preudarno, da se izognemo nepotrebim preiskavam.

Zgodnja diagnoza in zdravljenje lahko bistveno zmanjšata pojavnost okužb in dolgoročne poškodbe pljuč.

Z uporabo tega sistematičnega pristopa lahko neimunologi prepoznajo številne PIP in zagotovijo ustrezno zdravljenje ali omogočijo pravočasno napotitev k specialistom, kar na koncu prepreči nepotrebne zaplete in izboljša izide zdravljenja bolnikov.

STATUS IN ANAMNEZA

- Pridobiti je treba temeljito klinično anamnezo, vključno z družinsko anamnezo PIP, avtoimunih obolenj, malignomov in podatke o morebitnih zgodnjih smrtih v družini.
- S celovitim telesnim pregledom je treba oceniti bolnikovo prehransko stanje, upoštevati višino, težo in morebitne posledice prejšnjih okužb. Nujna je skrbna ocena prisotnosti ali odsotnosti bezgavk, tonzil in hepatosplenomegalije.
- Specialist, ki ocenjuje bolnika s sumom na PIP, mora upoštevati prisotnost zunajpljučnih manifestacij, kot so kožne, gastrointestinalne ali avtoimunske motnje.

OSNOVNE LABORATORIJSKE PREISKAVE

- Hemogram z diferencialno krvno sliko: S tem pridobimo informacije o citopenijah (nevtropenija, monocitopenija, limfopenija ali trombocitopenija).
- Imunoglobulini (Ig) v serumu: Merjenje ravni IgG, IgM, IgA in IgE je prvi korak pri ocenjevanju humoralne imunosti. S tem lahko diagnosticiramo kvantitativno pomanjkanje Ig, kot so XLA, CVID ali sIgAD, ter druge napake, kot sta sindrom hiper-IgE ali hiper-IgM. Rezultate je treba primerjati z referenčnimi vrednostmi za določeno starostno skupino.
- Če kvantifikacija ravni Ig ni mogoča, je uporabna nadomestna metrika izračunani globulin: Presejalni test, ki se izračuna z ravni odštevanjem albumina od celokupnih serumskih beljakovin, lahko pomaga zmanjšati diagnostične zamude in stroške zdravstvene oskrbe. Vrednosti pod 6g/L nakazujejo obstoj PAD.
- Ravni specifičnih protiteles: Kadar so ravni skupnih imunoglobulinov normalne ali le rahlo znižane, je merjenje specifičnih protiteles (npr. protiteles proti krvnim skupinam in protiteles proti prejšnjim cepljenjem) ključnega pomena. Ocenjevanje ravni protiteles pred in po imunizaciji z beljakovinskimi antigeni (npr. tetanusnim toksoidom) in polisaharidnimi antigeni (npr. Pneumovax) je bistveno.

Štirikratno povečanje ravni protiteles in/ali doseganje zaščitnih ravni protiteles po imunizaciji se štejeta za normalna odziva.

- Testiranje na HIV: To je treba opraviti, kadar so prisotni simptomi celične imunske pomanjkljivosti. Testiranje mora vključevati testiranje virusne obremenitve HIV in ne sme temeljiti le na testiranju protiteles proti HIV.

PULMOLOŠKI TESTI

- Spirometrija: Spirometrijo, ki meri forsirano vitalno kapaciteto (FVC) in forsirani ekspiratorni volumen v eni sekundi (FEV1), je treba opraviti za oceno obstruktivnih vzorcev ter oceno pljučne funkcije in napredovanja bolezni. Zmanjšanje FEV1 je pri bolnikih s PAD z obstruktivno boleznijo občutljivejši kazalnik dihalne funkcije kot FVC. Oceniti je treba tudi difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid (DLCO), zlasti pri sumu na ILD.
- HRCT: To je zlati standard za odkrivanje in opredelitev bronhiektazij in intersticijskih pljučnih bolezni. Ob postavitvi diagnoze PAD je priporočljivo opraviti osnovni CT prsnega koša, da se zgodaj odkrijejo zapleti dihanja.
- Antibiogram sputuma: pomaga pri odkrivanju in optimalnemu zdravljenju okužb dihal.
- Rentgensko slikanje prsnega koša: Rentgensko slikanje prsnega koša je dragoceno pri akutnih procesih, vendar je manj občutljivo za odkrivanje bronhiektazij ali neinfekcijskih pljučnih zapletov.

ZAKLJUČEK

Pljučna bolezen je pogosta in resna klinična manifestacija PAD. Zgodnje odkrivanje osnovne imunske okvare in takojšen začetek ustreznega zdravljenja lahko bistveno zmanjšata pojav okužb in dolgoročne poškodbe pljuč. Optimalno zdravljenje pljuč mora vključevati celovito oceno zgornjih dihalnih poti, „vrat v pljuča“. Za preprečevanje in zdravljenje pljučnih zapletov pri PAD so potrebni novi pristopi. Za boljše razumevanje epidemiologije in etiologije pljučnih manifestacij, povezanih s PAD, ter za izboljšanje diagnoze, kakovosti življenja in dolgoročne prognoze bolnikov s PAD so ključne nadaljnje raziskave. Potrebna so klinična preskušanja za oceno strategij zdravljenja pljučnih bolezni pri PAD. Multidisciplinarni pristop, ki vključuje pulmologe, imunologe, radiologe in druge strokovnjake, je bistven za optimalno oskrbo bolnikov s pljučnimi zapleti, povezanimi s PAD.

KLINIČNI PRIMER: PACIENT Z AVTOIMUNSKIMI MANIFESTACIJAMI IN OKUŽBAMI Z NASTOPOM V ADOLESCENCI

Anja Žargaj, Peter Kopač

UVOD

40-letni gospod je bil obravnavan zaradi ponavljajočih okužb dihal. Njegove težave so se prvič pojavile leta 2011, v starosti 15 let, s povečanima bezgavkama supraklavikularno in aksilarno levo. Opravljena je bila ekstirpacija, izvid naj bi bil normalen. Leta 2017 se je gospod izrazito slabo počutil, imel je ponavljajoče se pljučnice, ugotovili so splenomegalijo (18 cm), zaradi suma na limfom so opravili obsežno diagnostiko, izključili so infekcijske vzroke. Opravljena je bila diagnostična splenektomija, ki je dokazala granulomsko vnetje z brez nekroze, deloma supurativno, barvanje na mikobakterije negativno, molekularno genetske preiskave na klonalnost limfocitov – poliklonski B in T limfociti. Takrat gospod ni imel B simptomov. Zaradi imunske kompromitiranosti z znižanimi IgG (IgA 0,32 g/L, IgM 0,77 g/L, IgG 2,84 g/L) je prejel indukcijsko zdravljenje z IgG in metilprednizolonom. V starosti 25 let je gospod imel prvo pljučnico, ki se je odzvala na peroralne antibiotike, hospitalizacija ni bila potrebna. Pljučnice so se pojavljale na eno leto, v starosti 30 let je bil prvič hospitaliziran, potreboval je i. v. antibiotike. Od 30. leta dalje je imel dve do tri pljučnice letno, nato se je frekvenca še povišala na skoraj eno pljučnico mesečno. Leta 2023 je gospod občutil palpitanje in tahikardije, oslabele, zabeležili so anemijo s hemoglobinom 70 g/L, diagnosticirali so avtoimunske hemolitične anemije, ki so jo zdravili z visokimi odmerki IVIG in metilprednizolona. Med zdravljenjem je prišlo do infuzijske reakcije z mrzlico in vročino, zato so terapijo prekinili, kljub temu, da so beležili nizke bazalne ravni imunoglobulinov. Zaradi dolgotrajne terapije z metilprednizolonom se je razvila iatrogena adrenalna insuficienca in je prehodno potreboval nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom. Marca 2024 je prišlo do pljučnice in pnevmokokne sepse, nato je vztrajalo slabo počutje z utrujenostjo in vsakomesečni prehladi. Septembra 2024 je ponovno zbolel s pljučnico. Oktobra opravljen CT prsnega koša, je pokazal difuzna področja bronhiolitisa, bronhiektazije, zadebeljene stene bronhov in povečane bezgavke v obeh hilusih. Zaradi suma na astmo je bilo uvedeno zdravljenje z inhalacijskim glukokortikoidom in formoterolom. Profil imunoglobulinov je pokazal znižane IgG in IgA. Ponovno je zbolel novembra s povišano telesno temperaturo do 39°C, težko sapo in produktivnim kašljem z obilnim gnojnim izmečkom. Prisoten je bil močan glavobol in utrujenost. Premeščen je bil na UKPA Golnik. V laboratorijskih izvidih je bil povišan CRP 116,8, levkociti 20,78 $10^9/L$, nevtrofilci 13,98 $10^9/L$, limfociti 3,70 $10^9/L$, monociti 1,85 $10^9/L$, eozinofilci 0,73 $10^9/L$, bazofilci 0,31 $10^9/L$, SR 23 mm/h, proteini 59 g/L, albumini 34,4 g/L, IgG 2,24 g/L, IgA 0,39 g/L, IgM 0,64 g/L, elektroliti, retenti in hepatogram so bili v mejah normale. V statusu RR 121/83 mmHg, fr. pulza 80/min, fr. Dihanja 18/min, saturacija s kisikom 93%, telesna temperatura 37°C. Avskultatorno je bilo nad pljuči prisotno nekaj inspiratornih pokov obojestransko, ostalo brez odstopanj. Rentgensko jasne pljučnice ni bilo videti. Kužnine odvzete za mikrobiološke preiskave so ostale sterilne, izključena je bila okužba z virusom HIV. Empirično smo ga zdravili z amoksicilinom s klavulansko kislino in azitromicinom. Opravljena je bila bronhoskopija, ki je pokazala blag aktivni kronični bronhitis in hiperplazijo čašic. Opravljene so bile tudi osnovne imunološke preiskave, ki so pokazale moteno zorenje B limfocita z zastojem na stopnji nepreklopljenega B limfocita, povišani so bili CD21 LOW B limfociti. Beležili smo nizke ravni cepilnih protiteles - IgG proti kapsularnemu polisaharidu Pnevmonokoka: 0,4 mg/L. Za določitev protitelesnega odgovora smo gospoda cepili s polisaharidnim cepivom proti pnevmokoku Pneumo 23, s čimer smo potrdili odsotnost protitelesnega odgovora. Gospoda napotili še na biopsijo kostnega mozga, za izključitev drugih vzrokov hipogamaglobulinemije, ki ni pokazala znakov za limfoproliferativno obolenje ali

infiltracije. Uvedli smo nadomestno terapijo s humanimi imunoglobulini, ki jih je glede na anamnezo predhodne infuzijske reakcije, prejel ob premedikaciji s počasnejšo infuzijo.

RAZPRAVA

Pri zgodnji prepoznavi primarne imunske pomanjkljivosti so nam v pomoč opozorilni znaki, ki jih je izdala fundacija Jeffrey Modell: 1. Dve ali več okužb ušes v enem letu. 2. Dve ali več okužb sinusov v enem letu ob izključeni alergiji. 3. Ena pljučnica letno več kot eno leto zapored. 4. Kronična driska z izgubo telesne teže. 5. Ponavljajoče se virusne okužbe (nahodi, herpes, bradavice, kondilomi). 6. Potreba po intravenskih antibiotikih za zdravljenje okužb. 7. Ponavljajoči se ognjki na koži ali ognjki v notranjih organih. 8. Trdovratni sor ali glivične okužbe na koži ali drugih mestih. 9. Okužba z običajno nenevarnimi atipičnimi mikobakterijami. 10. Pozitivna družinska anamneza za primarno imunsko pomanjkljivost. Ti opozorilni znaki pa ne zajemajo avtoimunih zapletov ter limfoproliferacije, na kar je prav tako potrebno biti pozoren. Najpogostejša primarna imunska pomanjkljivost pri odraslih je pogosta spremenljiva imunska pomanjkljivost (CVID).

Diagnostični kriteriji za CVID so: starost nad 4 leta, hipogamaglobulinemija $IgG < 5 \text{ g/L}$ in izključitev ostalih vzrokov hipogamaglobulinemije. Ker pa je CVID zelo heterogena bolezen, so nam v pomoč dodatni diagnostični kriteriji:

ponavljajoče, pogoste okužbe, okužbe, kljub preventivnemu antibiotiku ali ustreznem cepljenju, bronhiektazije, kronični sinusitis, limfoproliferacija, avtoimunost.

Dodatni laboratorijski kriteriji so: pridruženo pomanjkanje $IgA (< 0.8 \text{ g/l})$ in/ali $IgM (< 0.4 \text{ g/l})$ ali $IgG3 (< 0.2 \text{ g/l})$, slab odgovor na cepljenje, moten razvoj B limfocitov (zmanjšano število spominskih B limfocitov ali zvišano število nedozorelih CD21- B limfocitov), serološki testi za dokaz avtoimunosti (npr. Coombsov test) in genetika.

Dodatni histološki kriteriji so limfoidna intersticijska pljučnica, granulomatoza, nodularna hiperplazija jeter, GIT in odsotnost plazmatk v črevesju.

Pri odraslem bolniku pa je potrebno tudi izključiti sekundarno imunsko pomanjkljivost ali sekundarne vzroke hipogamaglobulinemije. Najpogostejši vzroki sekundarne hipogamaglobulinemije so: B-celična limfoproliferativna bolezen (KLL, limfom, mielom), zdravila (glukokortikoidi, biološka zdravila proti B limfocitom (rituximab...), ciklofosamid, azatioprin, metotreksat, sulfasalazine, antiepileptična zdravila), transplantacija organov, izguba beljakovin (bolezni ledvic, prebavil, kože, limfnega sistema), podhranjenost, okužba z virusom HIV.

ZAKLJUČEK

Prikazujemo primer odraslega pacienta s sumom na pogosto spremenljivo imunsko pomanjkljivost (CVID), ki je najpogostejša primarna imunska pomanjkljivost pri odraslih. Od kriterijev za CVID ima pogoste okužbe, granulomatozo vranice, povečane bezgavke, avtoimuno anemijo, hipogamaglobulinemijo, hipersplenizem in povišan delež CD21 low celic. Izključili smo sekundarne vzroke hipogamaglobulinemije in s cepljenjem proti pnevmokoku potrdili odsotnost protitelesnega odgovora. Uvedli smo zdravljenje z nadomeščanjem humanih imunoglobulinov, ki si jih bo gospod v prihodnje lahko apliciral sam subkutano v domačem okolju.

KLINIČNI PRIMER BOLNICE S CVID Z LEVKOPENIJO IN S SPLENOMEGALIJO

Gal Rojc

Splošna bolnišnica Izola

UVOD

Primarne imunske pomanjkljivosti (PIP) so heterogena skupina prirojenih motenj, ki povzročajo okvare imunskega sistema in povečano dovzetnost za okužbe, avtoimunske bolezni ter malignome. Med najpogostejšimi oblikami je skupna variabilna imunska pomanjkljivost (CVID), za katero je značilna zmanjšana sinteza imunoglobulinov in motnje dozorevanja limfocitov B. Zgodnja prepoznavna in zdravljenje sta ključna za preprečevanje zapletov in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov.

KLINIČNI PRIMER

31-letna bolnica, kadilka, brez znanih kroničnih bolezni, je zbolela novembra 2019 s povišano telesno temperaturo do 40 st. C, splošno oslabelostjo, slabim počutjem in bolečinami v žrelu. Ob pridobivanju pretekle anamneze smo ugotovili, da je bila do 23. leta praktično zdrava, od takrat dalje pa je večkrat letno prebolevala sinuzitise, otitise in bronhitise, zaradi česar je pogosto prejela različne antibiotike. Dvakrat je bila hospitalizirana zaradi pljučnice, leta 2014 zaradi pnevmokokne pljučnice in avgusta 2019 zaradi obojestranske pljučnice, povzročitelj pa takrat ni bil opredeljen. Navajala je alergijo za številne antibiotike: amoksisilin, amoksisilin s klavulansko kislino in klindamicin, ki se je prezentirala z izpuščaji po dlaneh in po spodnjih okončinah.

Ob pregledu je bila febrilna do 38,6 st. C, ob tem neprizadeta, pogovorljiva, sicer tahikardna do 140/min, v EKG sinusna tahikardija, blago hipotenzivna 100/66 mmHg, normalno oksigenirana. V statusu razen pordelega žrela ni bilo odstopanj od normale. V lab. izvidih je izstopala pancitopenija s hudo agranulocitozo z nevtrofilci $0,02 \cdot 10^9/L$, levkociti $1,5 \cdot 10^9/L$, trombociti $110 \cdot 10^9/L$ in hemoglobinom 106 g/L ter povišani vnetni parametri, vključno s prokalcitoninom. Odvzete so bile mikrobiološke kužnine, empirično je bil uveden piperacilin/tazobaktam in pričeli smo hidracijo s kristaloidi. Opravljen je bil RTG prsnih organov in pregled urina, ki sta bila v mejah normale. Na UZ trebuha je bilo videti povečano vranico 18 x 8 cm, sicer brez znakov za izvor okužbe v trebuhu. Nato je bila sprejeta v enoto intenzivne terapije s sprejemno diagnozo febrilna nevtropenija.

V enoti intenzivne terapije je zaradi hude nevtropenije prejela granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF). Dodatno smo ugotavljali pomanjkanje železa, folne kisline in B12, ki smo jih nadomeščali, železo sicer naknadno po sanirani okužbi. Iz hemokultur smo izolirali *P. aeruginosa*, občutljiv za predpisani antibiotik. V sklopu iskanja vzrokov pancitopenije in agranulocitoze smo opravili več preiskav. Serologija na parvovirus B19, EBV in CMV je bila negativna, prav tako presejalni test na HIV. Imunoserološke preiskave (hep-2, anti-ENA, komplement in ANCA) so bile v mejah normale. Opravljena je bila punkcija kostnega mozga, ki je pokazala normocelularen kostni mozeg z razrastjo granulocitne vrste mlajših oblik, brez blastnih celic, stanje po stimulaciji z granulocitnimi faktorji in brez infiltracije z rakavo krvno boleznijo.

Glede na anamnezo ponavljajočih se bakterijskih okužb v preteklih letih smo posumili na imunsko pomanjkljivost. Proteinogram seruma je pokazal zelo znižano frakcijo globulinov gama na 0,4 g/L, zato smo

naročili še elektroforezo proteinov, kjer je bila opisana zavora sinteze imunoglobulinov, ni pa bilo vidnih morebitnih monoklonskih imunoglobulinov. Prejela je profilaktični odmerek imunoglobulinov v odmerku 0,3 g/kg telesne teže.

Po opisanem zdravljenju se je klinično stanje hitro izboljšalo, zato je bila kmalu premeščena na navadni oddelek in po nekaj dneh odpuščena v domačo oskrbo. Ob odpustu so bili levkociti $4,2 \cdot 10^9/L$ z normalnimi nevtrofilci, trombociti $103 \cdot 10^9/L$ in hemoglobin 118 g/L. Zaradi suma na primarno imunsko pomanjkljivost je bila napotena k imunologu.

En mesec po odpustu iz bolnišnice je opravila pregled pri imunologu, kjer je vztrajala hipogamaglobulinemija z IgG 1,5, IgM in IgA so bili nemerljivi, prisotno je bilo pomanjkanje vseh podrazredov IgG od 1 do 4, odziv na cepljenje s Pnevmo 23 pa nezadosten. V limfogramu je bilo pomembno zmanjšanje CD19 limfocitov in v razvoju limfocitov B vidna motnja dozorevanja limfocitov do zrelih oblik. Imunološki konzilij je sklenil, da gre za PIP - CVID. Pričeli smo z nadomeščanjem imunoglobulinov, sprva intravenozno, nato subkutano. Od takrat dalje hospitalno zdravljenih okužb ni več imela, občasno pa je potrebovala antibiotično terapijo.

RAZPRAVA

Bolnica je imela dolgoletno anamnezo ponavljajočih se okužb dihal, večkrat letno je prejela antibiotike in potrebni sta bili 2 hospitalizaciji zaradi pljučnic. Kljub temu diagnostična obravnava morebitne imunske pomanjkljivosti ni bila opravljena do epizode febrilne nevtropenije, ko smo opravili diagnostični postopek za iskanje morebitnih imunskih pomanjkljivosti. Z opravljenimi testi smo ugotovili, da ima naša bolnica primarno imunsko pomanjkljivost - CVID, še pred tem pa so bili izključeni morebitni sekundarni vzroki imunske pomanjkljivosti.

Pridružena nevtropenija je bila najverjetneje rezultat kombinacije več dejavnikov: sekundarne nevtropenije zaradi hude bakterijske okužbe (povzročene s *P. aeruginosa*) in imunske disregulacije, značilne za CVID, ki lahko vpliva na hematopoezo. CVID zaradi pomanjkanja imunoglobulinov in disfunkcije limfocitov povzroča kronično imunsko disregulacijo, ki lahko prizadene kostni mozeg, kar zmanjša produkcijo ali povzroči uničevanje nevtrofilcev. V našem primeru je punkcija kostnega mozga pokazala normocelularnost s stimulacijo granulocitne vrste po terapiji z G-CSF, kar je kazalo na prehodno prizadetost kostnega mozga. To poudarja pomen celovite obravnave pri bolnikih s CVID, kjer je potrebno obvladovanje tako osnovne bolezni kot njenih zapletov, kot je nevtropenija, da bi preprečili resne okužbe in izboljšali prognozo.

Splenomegalija je pogost zaplet pri bolnikih s CVID. Razlog za njen nastanek ni povsem jasen, domneva se, da gre za kombinacijo reaktivne limfoproliferacije in povečanega imunskega odziva na pogoste okužbe, v našem primeru pa tudi sekvestracije krvnih celic zaradi pancitopenije.

ZAKLJUČEK

CVID je heterogena motnja s pomanjkanjem imunoglobulinov in disfunkcijo limfocitov B, kar bolnike predisponira k ponavljajočim se okužbam, avtoimunskim boleznim in večjemu tveganju za limfoproliferativne bolezni.

Za uspešno dolgoročno zdravljenje je bila uvedeno redno nadomeščanje imunoglobulinov, ki je bolnici omogočilo stabilizacijo imunskega sistema, zmanjšanje pogostnosti okužb in izboljšanje kakovosti življenja.

SARKOIDOZI PODOBNI ZAPLETI OB PRIMARNI IMUNSKI POMANJKLJIVOSTI

Anja Ilovar Bezjak

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Primarne imunske pomanjkljivosti (PIP) so redke genetske motnje delovanja prirojenega ali pridobljenega imunskega sistema, ki povečujejo dovzetnost za okužbe in zaplete zaradi imunske disregulacije. Pri PIP so najpogostejše v ospredju ponavljajoče se okužbe, včasih pa lahko zapleti klinično spominjajo na sarkoidozo. Za sarkoidozo so značilni nekazeozni granulomi, ki se najpogostejše pojavijo v pljučih in bezgavkah, lahko pa tudi v očeh, koži in drugih organih. Kadar sarkoidoza prizadene živčni sistem, to imenujemo nevrosarkoidoza, v sklopu katere se lahko razvije tudi periferna nevropatija.

PREDSTAVITEV PRIMERA

37-letni bolnik je bil napoten na Kliniko Golnik zaradi suma na sarkoidozo. V anamnezi so izstopale ponavljajoče se okužbe že v otroški dobi, kot dojenček je prebolel urosepso, od otroštva naprej je opazal v zimskem času v poprečju dve bakterijski okužbi dihal letno, pojavljali so se mu tudi abscesi. Gospod je navajal težave s kroničnim seboroičnim dermatitisom. Diagnozo astme je imel postavljeno od otroštva, potrjena tudi alergija za pršico, pelod dreves, trav in mačjo dlako. V odrasli dobi je bil obravnavan pri gastroenterologih zaradi odvajanja tekočega blata in bolečin v trebuhu, opravljena je bila obširna diagnostika, zaključili so, da gre za sindrom razdražljivega črevesa in možno malabsorbcijo žolčnih kislin. Spremljali so ga tudi zaradi patološkega hepatograma, v sklopu diagnostike opravljena tudi biopsija jeter, zaključili so, da gre za steatozo jeter brez imunske komponente vnetja. Obravnavan je bil tudi pri infektologih zaradi ponavljajočih se herpetičnih izpuščajev genitalno in labialno, zaradi česar so mu predpisali kronično preventivno terapijo z valaciklovirjem. Prebolel je nesproženo pljučno embolijo z obremenitvijo desnega srca, zaradi katere je predvidena doživljenjska antikoagulantna terapija. Pri endokrinologih se je spremljal zaradi insuficience nadledvične žleze kot posledice jemanja sistemskega glukokortikoida. V obravnavi je bil tudi pri nevrologih zaradi s kožno biopsijo potrjene polinevropatije tankih vlaken. Gospoda je na našo kliniko napotil njegov pulmolog, pri katerem se je spremljal zaradi astme, na podlagi prošnje nevrologov po izključitvi sarkoidoze.

Za diagnostiko je bil v aprilu 2023 sprejet na našo kliniko, ob sprejemu je od simptomov izpostavil občutek mravljinčenja, pekočih bolečin in spremenjenega občutka za toploto. Približno pol leta je opazal povečano in na otip občutljivo bezgavko desno na vratu, ultrazvok je pokazal dve bezgavki v desni parotidi, citološka verifikacija ni bila opravljena. Gospod je težave z dihanjem in kašljem zanikal, prav tako nočno potenje, vročino, hujšanje. Opravili smo HRCT pljuč, ki je bil popolnoma v mejah normale, prav tako pljučna funkcija (FVC 5450 ml – 107%, FEV1 4110 ml – 99%, TI 75%, DLCO 104%). V laboratorijskih izvidih ni bilo pomembnih odstopanj od normale. Opravljen je bil proteinogram, kjer so bili gama globulini mejno znižani in preverjeni imunoglobulini A, G in M, ki so bili v mejah normale. Glede na opravljene preiskave se za invazivnejšo diagnostiko pri gospodu nismo odločili, napotili smo ga na PET CT, ki ni pokazal znakov metabolno aktivnega granulomatoznega obolenja.

V nadaljevanju so se nevrologi v sklopu zdravljenja nevropatije tankih vlaken ob sumu na imunsko pogojeno etiologijo odločili za pulzno zdravljenje z metilprednizolonom, po katerem bolnik ni opazal izboljšanja nevroloških težav. Potrdili so tudi prisotnost protiteles proti pleksinu D1 in po sklepu konzilija pričeli zdravljenje z imunoglobulini, po katerih je imel gospod nekaj stranskih učinkov, za nadaljevanje zdravljenja se ni odločil. Julija 2023 je bil prvič pregledan pri kliničnem imunologu, v izvidih je izstopala mejna vrednost gamaglobulinov, ostali izvidi so bili brez posebnosti. Ob kontroli v pulmološki ambulanti novembra 2023 je gospod navajal povečane bezgavke na vratu, zato je bil napoten na ultrazvočno vodeno punkcijo bezgavk, ki so bile reaktivnega videza, izvid je govoril za normalno citološko sliko bezgavke. Gospod je predlagano ekstirpacijo bezgavke odklonil. Ob pregledih na Infekcijski kliniki so izključili okužbo s HIV, hepatitisi, Toxoplasmo gondii in aktivno okužbo s CMV in EBV. Ob kontroli pri kliničnem imunologu je bila ugotovljena nekoliko zmanjšana proliferacija limfocitov s fitohemaglutininom (PHA), vendar je bila ta vrednost mejna, pomembna okvara protitelesnega imunskega odziva ni bila potrjena. Gospod se je nato oktobra 2024 vrnil na predčasno kontrolo v pulmološko ambulanto ob zaskrbljenosti, da so njegove težave v sklopu morebitne sarkoidoze. Opravljeno rentgensko slikanje in pljučna funkcija sta bila brez odstopanj, v izvidih je izstopala blago povišana vrednost serumskega ACE in hiperkalcemija. Glede na to, da je bil prvotni PET/CT opravljen časovno blizu zdravljenja s pulzi metilprednizolona, je bil napoten na ponovitev preiskave. Ta prav tako ni pokazala znakov za metabolno aktivno vnetje, ob čimer je diagnoza sarkoidoze manj verjetna.

RAZPRAVA

Pri bolniku gre za pojavljanje ponavljajočih se virusnih, bakterijskih in glivičnih okužb, pri katerem pa pomembnih odklonov v imunološkem profilu ni bilo potrjenih. Ima klinično sliko, ki bi jo lahko delno pojasnili s primarno imunsko pomanjkljivostjo, v sklop katere spadajo tudi avtoimuni fenomeni, kot je imunsko pogojena nevropatija tankih živčnih vlaken. Nevropatija tankih živčnih vlaken je tudi eden pogostejših nevroloških zapletov sarkoidoze in je posledica kroničnega s citokini posredovanega vnetja, kaže pa se lahko kot avtonomna in senzorna disfunkcija. Zlati standard za potrditev diagnoze je imunofluorescenca ali imunohistokemija biopsije kože, kjer se izračuna gostoto intraepidermalnih živčnih vlaken (1). Pogostost nevropatije tankih vlaken je pri bolnikih s sarkoidozo glede na literaturo ocenjena na do 30-45% (2). Predstavljeni bolnik ni imel radiološke slike, konsistentne z diagnozo sarkoidoze, prav tako nekazeozni granulomi, ki so potrebni za diagnozo, niso bili dokazani. Nevrologi so tekom diagnostike potrdili prisotnost protiteles proti pleksinu D1, kar zdravljenje bolnika usmeri v imunoterapijo (3).

ZAKLJUČEK

Pri predstavljenem bolniku je preplet ponavljajočih se okužb in imunsko pogojene nevropatije tankih vlaken sprva usmerjal diagnostiko k sarkoidozi in primarni imunski pomanjkljivosti. Kljub obsežnim preiskavam nobena od teh dveh diagnoz zaenkrat ni bila potrjena, kar kaže, da lahko kompleksne in netipične klinične slike posnemajo različna obolenja.

LITERATURA

1. Gavrilova N, Starshinova A, Zinchenko Y, et al. *Small Fiber Neuropathy in Sarcoidosis. Pathophysiology.* 2021 Dec 20;28(4):544-550.
2. Dansereau B, Wang LH. *Neuromuscular sarcoidosis: Peripheral Nervous System Manifestations. Practical Neurology (US).* 2024;23(3):16-18,37.
3. Morelli L, Serra L, Ricciardiello F, et al. *The role of antibodies in small fiber neuropathy: a review of currently available evidence. Reviews in the Neurosciences, vol. 35, no. 8, 2024, pp. 877-893.*

KARTAGENERJEV SINDROM

Anže Žgank

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Kartagenerjev sindrom (KS) je oblika primarne ciliarne diskinezije (PCD), za katerega je značilna triada bronhiektazij, kroničnega rinitisa in situs inversus. Glavna značilnost PCD je okvarjen ciliarni aparat respiratornega epitelijskega zgornjih in spodnjih dihal. Okvarjene cilije onemogočajo ustrezno čiščenje dihalnih poti in odstranjevanje sluzi, posledica so pogoste okužbe. Pogoste okužbe in pridruženo vnetje v pljučih posledično povzročijo nepovratne poškodbe in nastanek bronhiektazij. Bronhiektazije nadalje spodbujajo okužbe in kronično vnetje, kar vodi v začaran krog in progresivno okvaro bronhov oz. pljuč. V naslednjem sestavku bom prikazal primer bolnice s KS, ki ima pridružene bolezni, zaradi česar je težje obvladovanje težav povezanih z bronhiektazijami.

PREDSTAVITEV PRIMERA

73-letna bolnica ima od otroštva znan KS. Diagnoza PCD je bila postavljena pri starosti 6 mesecev. V otroštvu je imela pogoste gnojne sinuzitise in bronhitis, prebolela je tuberkulozo.

Bolnica je imela pogostejše bronhitise od leta 1975, s pridruženimi obstruktivnimi motnjami ventilacije. Izrazite težave z bronhiektazijami so se pričele okoli leta 1999, ko je prebolevala zagon vnetja v bronhiektazijah povzročen s *H. Influenzae*. Takrat so se pričele pojavljati tudi hemoptize. Sprva so bronhiektazije prevladovali v desnem spodnjem pljučnem režnju. Kasneje je bil v sputumu prisoten *P. aeruginosa*, ki je bil izoliran praktično ob vsakem naslednjem zagonu vnetja v bronhiektazijah. Bolnica je bila sprva zdravljena s peroralnim ciprofloksacinom. Ob odpovedi peroralne antibiotične terapije pa je bila ob zagonih zdravljena s piperacilin/tazobaktamom, po katerem se je pojavil kožni izpuščaj po tipu fiksnega medikamentoznega eksantema. Zdravljenje je bilo zaključeno s ceftazidimom. Kljub temu je bila ob naslednjih hospitalizacijah zdravljenja s piperacilin/tazobaktamom, ob čemer se je kožna simptomatika ponovila v manjši meri, se je pa pojavila generalizirana urtikarija po ceftazidimu. Ob napredovanju bolezni je kontrolni CT pokazal bronhiektazije v vseh režnjih, predominantno bazalno. V sklopu obravnave se je bolnica priučila respiratorne fizioterapije. Inhalacijske terapije s tobramicinom in kolistinom ni prenašala. Po letu 2020 so se poslabšanja vrstila vsakoletno s pridruženim upadom pljučne funkcije.

Bolnica poleg tega pridružene številne alergije. Ugotovljeni so bili pozitivni kožni testi na moko, pelod trav (zaključila je specifično imunoterapijo, sicer brez učinka) in plesni. V preteklosti je imela epizode angioedema, ki etiološko niso bilo dokočno opredeljene. Bolnica je imela dokumentirano tudi alergijsko reakcijo v smislu angioedema obraza, rdečine, slabosti in bruhanja ob aplikaciji Flosterona (betametazona). Kasneje je bila dokazana preobčutljivost tudi na Kenalog in Lemond, zaradi česar so bili ti preparati kortikosteroidov odsvetovani. Pridružen ima tudi rinokonjunktivitis. Pri dermatologih se sledi zaradi kroničnega ekcema, katerega etiologija z diagnostičnimi preiskavami ni bila opredeljena.

Od leta 2007 se sledi zaradi ACPA (anti-citrullinated peptide antibody) in RF pozitivnega revmatoidnega artritisa. Takrat je imela predpisano terapijo s klorokinom, ki pa jo je kmalu opustila zaradi neželenih učinkov. Leta 2009 je imela uvedeno terapijo z metilprednizolonom, ki ga je občasno prejela tudi kasneje. Dodatno je imela uvedeno terapijo z zlatom, ki je ni prenašala. Pred uvedbo morebitne imunomodulatorne terapije je

bil ugotovljen pozitiven kvantiferonski test. Zaradi odsotnih radioloških sprememb, ki bi kazale na morebitno tuberkulozo, in izključeni aktivni tuberkulozi je bila indicirana profilaktična terapija tuberkuloze samo ob morebitni uvedbi biološke terapije. Prav tako je imela odkrito latentno okužbo z virusom hepatitisa B, zaradi katere prejema profilaktično terapijo z entekavirjem. Zaradi vztrajanja sklepnih težav je imela leta 2020 uveden metotreksat. Bolnica je nato pričela opazovati, da so se težave z bronhiektazijami pričele poslabševati ob terapiji z metiprednizolonom in metotreksatom. Zaradi suma na poslabšanje osnovne pulmološke bolezni ob omenjeni terapiji so odmerki metotreksata znižali, ob čemer pa sklepna simptomatika ni popolnoma urejena.

Leta 2021 je bil pri bolnici ugotovljen monoklonski zobec razreda IgG tipa lambda. Z do sedaj opravljenimi preiskavami plazmocitom ni bil potrjen in je v nadaljnji diagnostični obravnavi.

RAZPRAVA

Bronhiektazije so resna bolezen bronhov, ki krni kvaliteto življenja bolnikov. V predstavljenem primeru ima bolnica KS in RA, ki sta etiološko povezana z nastankom bronhiektazij. Pomemben vidik zagonov vnetja povzročeni z okužbami s *P. aeruginosa* pa predstavlja terapija RA. Imunomodulatorna zdravila predstavljajo osnovo zdravljenja revmatoloških bolezni. Pri bolnici je prišlo do izrazitejšega poslabšanja stanja po uvedbi metotreksata [1,2].

Metotreksat ima dva mehanizma delovanja, ki sta pomembna pri imunosupresivnem delovanju. Metotreksat deluje kot antagonist folne kisline in zavira sintezo DNA in RNA v celicah, kar je pomembno pri zdravljenju onkoloških bolezni (3). Drugi mehanizem, ki je pomembnejši pri zdravljenju avtoimunih obolenj, je zavora metabolizma adenzina in gvanina. Ta zavora povzroči kopičenje adenzina; posledica je zavora aktivacije T-celic in zavora funkcije B-celic (4). Prav ta vpliv na imunski sistem povzroča večjo dovzetnost bolnikov z RA na terapiji z metotreksatom za različne okužbe (5). Glede na literaturo je terapija z metotreksatom odsvetovana pri bolnikih z bronhiektazijami (6). Ni pa študij, ki bi jasno primerjale potek bronhiektazij pri bolnikih, ki so zdravljeni z metotreksatom in pri tistih, ki niso (7).

ZAKLJUČEK

Pri predstavljenem primeru gre za bolnico, pri kateri poleg osnovne bolezni (KS) vpliva na razvoj bronhiektazij tudi RA ter terapija z imunomodulatornimi zdravili. Zdravljenje tudi dodatno zapleta intoleranca na različna zdravila. Obravnava takšnega bolnika je izredno kompleksna in zahteva multidisciplinarni pristop tako zdravnikov, negovalnega osebja in fizioterapevtov.

LITERATURA:

1. Polverino, E., Goeminne, P. C., McDonnell, M. J., Aliberti, S., Marshall, S. E., Loebinger, M. R., Murriss, M., Cantón, R., Torres, A., Dimakou, K., De Soyza, A., Hill, A. T., Haworth, C. S., Vendrell, M., Ringshausen, F. C., Subotic, D., Wilson, R., Vilaró, J., Stallberg, B., Welte, T., Rohde, G., Blasi, F., Elborn, S., Almagro, M., Timothy, A., Ruddy, T., Tonia, T., Rigau, D., & Chalmers, J. D. (2017). *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. European Respiratory Journal*, 50(3).
2. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol*. 2019 May;31(3):285-292.
3. Kim, Y. J., Song, M., & Ryu, J. C. (2009). Mechanisms underlying methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8(3), 451–460.
4. Wang, W., Zhou, H., & Liu, L. (2018). Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European Journal of Pharmacology*, 834, 153–162.
5. Lateef, O., Shakoor, N., & Balk, R. A. (2005). Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4(4), 723–730
6. Meyer, K. C., & Bierach, J. (2012). Immunosuppressive therapy for autoimmune lung diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 32(4), 633–647.
7. Hamed, K. M., Dighriri, I. M., Baomar, A. F., & Alharthy, B. T. (2022). Overview of methotrexate toxicity: A comprehensive literature review. *Journal of Toxicology*, 2022,

SEKUNDARNA HIPOGAMAGLOBULINEMIJA PO TERAPIJI Z RITUKSIMABOM

Saša Rink

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Rituksimab je monoklonsko protitelo proti CD20, ki se široko uporablja pri zdravljenju B-celičnih limfomov in avtoimunskih bolezni. Kljub njegovi učinkovitosti pa dolgotrajna imunosupresija in posledične imunološke motnje povečujejo dovzetnostjo za okužbe. V prispevku predstavljamo klinični primer bolnika z dolgoletno anamnezo zdravljenja folikularnega ne-Hodgkinovega limfoma, pri katerem so se razvile ponavljajoče se respiratorne okužbe zaradi razvoja sekundarne hipogamaglobulinemije.

OPIS

primera

83-letni bolnik je bil napoten v pulmološko ambulanto zaradi kroničnega suhega kašlja in suma na intersticijsko pljučno prizadetost. V anamnezi zdravljenje folikularnega ne-Hodgkinovega limfoma. Limfom je bil diagnosticiran pred 19 leti in zaradi recidivov večkrat zdravljen s kemoterapijo. Zadnji odmerek rituksimaba je prejel pred 13 leti, pred 7 leti pa je bil zaradi ponovitve bolezni obsevan iliakoingvinalno.

Osnovni laboratorijski izvidi ob obravnavi so bili, z izjemo blage nevtrofilije, v mejah normale. RTG p.c. ni pokazal infiltratov, ki bi bili sumljivi za pljučnico. Zaradi klinične slike, ki je kazala na možno atipično okužbo, je bila predpisana antibiotična terapija z azitromicinom, po kateri je kašelj izzvenel.

Naknadno prispeli izvidi serologije za atipične bakterijske povzročitelje pljučnic so bili negativni. Ugotavljali pa smo, da bolnik kljub trikratnemu cepljenju ni razvil protiteles za SARS-CoV-2., zato je bolnik prejel preekspozicijsko profilakso.

Šest mesecev kasneje je bil bolnik hospitaliziran zaradi akutne respiratorne insuficience ob desnostranski plevropnevmoniji. Kljub zdravljenju s piperacilinom in tazobaktamom se je bolezen zapletla z empiemom, hkrati sta bili potrjeni okužbi z rino-/enterovirusom in SARS-CoV-2.

V letu po odpustu so bile med ambulantnimi kontrolami pogosto ugotovljene respiratorne okužbe, laboratorijski izvidi pa so pokazali znižane vrednosti IgA, IgM in IgG. Zaradi potrjene sekundarne hipogamaglobulinemije smo pričeli z rednim nadomeščanjem imunoglobulinov. Po uvedenem zdravljenju so vrednosti IgG v serumu porasle, respiratorne okužbe pa se v naslednjih dveh letih niso več ponovile.

RAZPRAVA

Sekundarna hipogamaglobulinemija je stanje z zmanjšanimi koncentracijami imunoglobulinov v serumu, ki je posledica različnih pridobljenih vzrokov, najpogosteje zdravljenja z imunomodulatorji, malignih bolezni, okužb in proteinurije. Nanjo je potrebno pomisliti kadar bolnik razvije ponavljajoče se okužbe, predvsem respiratornega ali gastrointestinalnega trakta.

Najpogostejši vzroki sekundarne hipogamaglobulinemije so:

- **Zdravila in terapije:** Monoklonska protitelesa, kot je rituksimab, so znan vzrok za dolgotrajno hipogamaglobulinemijo, saj povzročijo izčrpanje B-limfocitov in zmanjšajo sintezo imunoglobulinov.

Študije kažejo, da se hipogamaglobulinemija lahko pojavi več let po zaključku zdravljenja z rituksimabom (1, 2).

- **Maligne bolezni:** Hematološke neoplazme, kot so kronična limfocitna levkemija (CLL), multipli mielom in limfomi, pogosto povzročijo sekundarne imunološke motnje zaradi motenj v limfocitni funkciji in zmanjšane sinteze imunoglobulinov (3).
- **Kronične okužbe:** Okužbe, kot so HIV, hepatitis B in C ter citomegalovirus, so prav tako pomemben dejavnik, saj motijo imunski sistem in zmanjšujejo proizvodnjo imunoglobulinov (4).
- **Izguba imunoglobulinov:** Do izgube lahko pride pri nefrotičnem sindromu, enteropatijah ali hudih opeklinah, kar povzroči sekundarno pomanjkanje imunoglobulinov (5).

Diagnostične preiskave ob sumu na sekundarno hipogamaglobulinemijo vključujejo:

- **Določitev nivoja serumskih imunoglobulinov (IgG, IgA, IgM):** Znižane vrednosti teh imunoglobulinov so značilne za hipogamaglobulinemijo.
- **Funkcionalna ocena protitelesnih odzivov:** odziv na pnevmokokno cepivo ali cepivo proti tetanusu, s čimer ocenjujemo delovanje humoralnega imunskega sistema.
- **Elektroforeza serumskih beljakovin:** Uporablja se za izključitev pridruženih stanj, kot je paraproteinemija.
- **Izključitev primarne imunske pomanjkljivosti:** Z genetskimi in imunološkimi testi, če sekundarni vzroki niso potrjeni.

V klinični praksi je na sekundarno hipogamaglobulinemijo treba pomisliti pri bolnikih z anamnezo zdravljenja z rituksimabom, kemoterapijo ali ob malignih boleznih, ki imajo ponavljajoče se okužbe ali slab odziv na cepljenja.

ZAKLJUČEK

Kljub temu, da je v opisanem primeru od zadnje aplikacije rituksimaba minilo že vrsto let, je prav ta bil najverjetnejši vzrok za razvoj sekundarne hipogamaglobulinemije pri bolniku. Rituksimab lahko povzroči trajno disfunkcijo B-limfocitov, ki traja več let (6), kar zahteva pozornost tudi več let po zaključenem zdravljenju. Pravočasna diagnoza in uvedba nadomeščanja imunoglobulinov uspešno preprečita ponavljajoče se okužbe in izboljšajta prognozo bolnikov, kar poudarja pomen preverjanja imunološkega statusa pri bolnikih z zapletenimi okužbami, ki so v preteklosti prejeli imunosupresivno zdravljenje.

LITERATURA

1. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, et al. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood*. 2002;100(6):2257–2259.
2. Ng CM, Wan W-L, Tien F-M, et al. Long-term immunoglobulin deficiency after rituximab-based immunochemotherapy. *Int J Hematol*. 2020;112(2):280–290.
3. Tadmor T, Polliack A. The immunodeficiency associated with CLL and its role in infections. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):267–287.
4. Martínez-Gallo M, Esperanza-Cebollada E, Estévez O, et al. Secondary immunodeficiency due to chronic viral infections. *Clin Immunol*. 2021;223:108634.
5. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):S1–S46.
6. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Secondary antibody deficiency: causes and approach to management. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(Suppl 1):37–46.

BRONHIKTAZIJE IN IMUNSKÉ POMAKLJIVOSTI

Peter Kopač

Univerzitetna klinika Golnik

Bronhiektazije so kronična vnetna bolezen pljuč, za katero so značilne pridobljene trajne razširitve velikih bronhov ali bronhiolov. Bronhiektazije štejemo med obstruktivne pljučne bolezni; ločiti jih moramo od astme in KOPB. Po drugi strani pa se bronhiektazije razvijejo pri neredkih bolnikih z napreduvalo astmo in KOPB.

Bronhiektazije spadajo med redkejše bolezni, katerih prevalenco v Evropi ocenjujejo na 67/100.000 prebivalcev. Etiologija bronhiektazije je lahko zelo različna.

EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) je mednarodna klinična raziskovalna mreža, namenjena preučevanju bronhiektazij. Najpogostejše vzroke bronhiektazij so ocenili v zadnji multicentrični, prospektivni, študiji iz registra EMBARC, ki je potekala v 27 evropskih državah med 2015 in 2022.

V raziskavo je bilo vključenih 16.963 bolnikov, od tega 200 (1,2 %) iz Slovenije. Srednja starost udeležencev je bila 67 let (IQR 57–74), med njimi je bilo 60,9 % žensk in 39,1 % moških. Najpogostejši vzrok bronhiektazij je bila postinfektivna bolezen (21,2 %), medtem ko je bilo 38,1 % primerov klasificiranih kot idiopatskih. (Tabela 1)

VZROK	%
Idiopatske	38,1
Po infekciji	21,2
KOPB	8,1
Astma	6,9
Tuberkuloza	4,9
Imunska pomanjkljivost	4,1
Primarna ciliarna diskinezija	3
ABPA	2,8
Revmatoidni artritis	2,7
Bolezni vezivnega tkiva	2,1
Drugi vzroki	1,9
GORD	1,6
NTM	1
Vnetna črevesna bolezen	0,9
Pomanjkanje alfa-1-antitripsina	0,6
Obstruktivno	0,1

Tabela 1: Etiologija bronhiektazij iz registra EMBARC

Primarna imunska pomanjkljivost (PIP) je bila ugotovljena kot vzrok bronhiektazij pri 4,1 % bolnikov. Bronhiektazije so bile prisotne predvsem pri bolnikih z motenim delovanjem protitelesnega imunskega odziva. Med njimi je bila najpogostejša diagnoza pogosta variabilna imunska pomanjkljivost (CVID), ki je predstavljala 35,8 % primerov. Sledili so selektivno pomanjkanje IgG protiteles, smiptomatsko pomanjknje IgA protietles, X vezana agamglobulnemija in AIDS. Bolniki s PIP so imeli povprečno starost 56,5 let (SD 17,3), zmerno resnost bolezni (mediana BSI 6) in ocenjeno kakovost življenja QOL-B 63,5.

V triletni študiji, ki je spremljala potek bolezni, so ugotovili, da bolniki z imunsko pomanjkljivostjo niso imeli pogostejših poslabšanj v primerjavi z bolniki z idiopatskimi bronhiektazijami. Kljub temu so bolniki z imunsko pomanjkljivostjo izkazovali statistično značilno manj izražene respiratorne simptome, kar je bilo ocenjeno z vprašalnikom QOL-B.

Pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo pogosto prihaja do pridruženih zapletov, kot je kronični rinosinuzitis, ki zahteva ustrezno zdravljenje. Nezdravljeni sinusi lahko postanejo rezervoar patogenov, kar povečuje tveganje za okužbe dihal. Poleg tega je ključno poudariti pomen ustne higijene in rednih zobozdravstvenih pregledov, saj so oralne okužbe pri teh bolnikih pogoste. Mikrobiom izmečka pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo je pogosto manj raznolik kot pri bolnikih z idiopatskimi bronhiektazijami, kar dodatno povečuje tveganje za okužbe dihal. Prav tako imajo ti bolniki povečano tveganje za razvoj pljučne hipertenzije.

Pomembno je poudariti, da vsi bolniki z imunsko pomanjkljivostjo nimajo pljučnih zapletov ali bronhiektazij. Pri bolnikih z diagnosticiranim CVID (pogosta variabilna imunska pomanjkljivost) so bronhiektazije prisotne v 48 % primerov, intersticijska prizadetost pljuč (GLILD) v 10 %, medtem ko v 42 % primerov pljuča niso prizadeta. Dejavniki tveganja za razvoj bronhiektazij pri teh bolnikih vključujejo:

- zelo nizke koncentracije serumskega IgM,
- koncentracije IgG pod 1,3 g/L in IgA pod 0,7 g/L,
- zelo nizke koncentracije B celic,
- zakasnjeno diagnozo CVID ter
- pogostejše okužbe v zgodnjem otroštvu.

Poleg teh dejavnikov lahko genetske motnje, kot je okvarjena vezava lektina na manozo (MBL – mannose-binding lectin), dodatno povečajo dovzetnost za razvoj bronhiektazij pri bolnikih s CVID.

Pravočasno prepoznavanje teh bolnikov, zgodnje zdravljenje ter obvladovanje pridruženih težav so ključni za izboljšanje kakovosti življenja in zmanjšanje tveganja za resne zaplete.

KATERE BOLNIKE NAPOTITI H KLINIČNEMU GENETIKU

Na pregled h kliničnemu genetiku napotimo bolnike z difuznimi bronhiektazijami, pri katerih sumimo na genetski vzrok bronhiektazij. Sum nam vzbudijo dodatni simptomi/znaki, kot npr. prisotnost prirojenih morfoloških nepravilnosti (npr. prirojena srčna napaka, situs inversus), emfizem, neplodnost, pozitivna družinska anamneza bronhiektazij ali drugi zgoraj opisani simptomi/znaki. V primeru suma na primarno imunsko pomanjkljivost (ponavljajoče se okužbe) je treba bolnika najprej poslati h kliničnemu imunologu.

KATERE BOLNIKE NAPOTITI H KLINIČNEMU IMUNOLOGU

Vsi odrasli bolniki, pri katerih obstaja sum na PIP, potrebujejo pregled pri kliničnem imunologu, ki bo izvedel dodatne specifične imunološke preiskave. Glede na resnost bolezni in časovni potek bolnika napotimo s primerno stopnjo nujnosti, bodisi redno ali hitro. Bolnike s pogostimi okužbami in znižano koncentracijo protiteles (IgG pod 5 g/l), ki najverjetneje potrebujejo nadomeščanje z imunoglobulini, napotimo kot zelo nujne primere. Vse napotnice so triažirane, kar omogoča optimalno organizacijo dela. Za to potrebujemo informacije o številu in vrstah okužb, prebolelih otroških boleznih, cepljenjih in morebitnih zapletih po cepljenju ter poteku okužb v otroštvu in odrasli dobi. Pomembni so tudi podatki o morebitnih sočasnih avtoimunskih ali malignih boleznih, izvidi drugih specialistov, osnovni hemogram ter koncentracija protiteles IgG.

LITERATURA:

1. Kopač, P., Šarc, I., & Škrbat, S. et al: Bronhiektazije: strokovne usmeritve za obravnavo na primarni, sekundarni in terciarni ravni. Zbornik Jesenskega strokovnega sestanka Združenja Pnevmoologov Slovenije.
2. Chalmers, J. D., Polverino, E., Crichton, M. L., et al. Bronchiectasis in Europe: Data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *European Respiratory Journal*, 54(2), (2019).
3. Polverino, E. (2020). Immunodeficiency associated bronchiectasis in the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *ERS Abstract 2020*.
4. Goussault, H., & Salvator, H. et al Primary immunodeficiency-related bronchiectasis in adults: Comparison with bronchiectasis of other etiologies in a French reference center. *European Journal of Internal Medicine*, 78, 29-34. (2020).
5. Sperlich, J. M., Grimbacher, B. Predictive Factors for and Complications of Bronchiectasis in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Journal of Clinical Immunology*, 40(5), 631-640. (2020).

DOKUMENTU »POSTOPEK TRANZICIJE MLADEGA ODRASLEGA BOLNIKA Z ASTMO« NA POT

Sabina Škr gat^{1,4}, Aleksandra Zver², Saša Šetina Šmid², Uroš Krivec^{2,4} Mitja Košnik^{3,4}

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

²Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

³Univerzitetna klinika Golnik

⁴Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Astma je kronična bolezen dihalnih poti, ki lahko sicer vznikne v katerem koli delu življenja, vendar se ta čas zgodi nemalokrat v otroštvu. Pediatri in njihovi timi so torej mnogokrat tisti, ki otroka in nato mladega odraslega spremljajo in vodijo skozi bolezen. Povsem jasno je, da se v letih vodenja v tem okolju vzpostavi zaupanje. V času otroštva otroka spremljajo starši, ki tako postanejo tudi sami »partnerji« v tem odnosu. Odraščanje v mladega odraslega pa je povezano ne samo s spremembami v njegovem psihološkem in socialnem okolju temveč tudi v njegovem odnosu do dojetanja svoje bolezni in odnosu do tima, ki njegovo astmo vodi. V tem obdobju mlad odrasel bolnik sledi pomembnim premikom, ki bodo oblikovali njegovo življenje: šolanje, poklicna pot, partnerstvo in ljubezen, socialno okolje. Zdi se, da bolezen, ki jo zdravi, ni ali ni več v ospredju. Tudi v resnici se rada zgodi znana »klinična remisija bolezni«, ki pa ni nujno trajna. In ravno v tem času se dogaja tudi tranzicija vodenja med pulmologi pediatri in zdravniki za odrasle. Pomembno se je zavedati, da mladostnik v tem času verjetno še nima izbranega osebnega zdravnika družinske medicine, sploh pa ne pulmologa za odrasle. Kaj zlahka se zgodi, da bolnik »zdrsne« iz rednega vodenja, v ponoven stik z zdravstvenim timom pa ga nemalokrat pripelje šele poslabšanje astme. To vsekakor ni dober kazalec vodenja bolezni, temveč kazalec zdrsa v vodenju in tranziciji.

V letu 2024 smo s pediatri pulmologi pričeli pripravljati temelje k dokumentu, ki bi povzel ključne klinične in funkcionalne podatke mladega odraslega bolnika z astmo v obdobju tranzicije. Predloge dokumenta smo preučili znotraj Združenja pnevmologov slovenije in Pediatrične pulmološke sekcije in tako izdelali pričujoči dokument »Postopek tranzicije mladega odraslega bolnika z astmo«.

Želimo si, da bi bil dokument v resnici opora strokovnim timom pri predaji iz pediatričnega v odraslo dobo. Operativni postopek tranzicije povzemamo v tabeli 1.

- Pediater pripravi povzetek dokumentacije o mladostnikovi astmi (slika 1) in dokument naloži v CRPP.
- Naredi napotnico za pregled pri pnevmologu in predlaga mladostniku, naj se na pregled prijavi.
- Predlog je, da v okviru ZPS pripravimo seznam pnevmologov na sekundarnem nivoju, ki so izrazito zainteresirani, da se mladostnike usmeri na pregled k njim. S tem seznamom bomo seznanili pediatre, da svoje bolnike prvenstveno usmerjajo k pulmologom, ki imajo zadosti kapacitet in interes za vodenje bolnikov z astmo. Kasneje naj sledi odločitev, ali bo bolnika naprej vodil izbrani osebni zdravnik ali specilaist pnevmolog.
- Na terciarni nivo bi se predajalo bolnike s težko ali problematično obliko bolezni. Ta predaja pa bi morala biti zelo nadzorovana in temeljiti na osebnem dogovoru med pediatrom in pnevmologom terciarnega centra.

Tabela 1. Operativni postopek predaje mladostnika z astmo

Tranzicijski koraki	Pediater pulmolog	Pulmolog za odrasle
1. Korak	Priprava na tranzicijo	-
2. Korak	Priprava dokumenta/ e dostopnost	-
3. Korak	Napotitev k pulmologu za odrasle	Sprejem in ocena bolnika, načrt glede povezave in načrta z zdravnikom družinske medicine
4. Korak	Osebna predaja na terciarni ravni za bolnike s hudimi in problematičnimi oblikami astme	Sprejem in ocena bolnika, načrt glede povezave in načrta z zdravnikom družinske medicine in pulmologom na sekundarni ravni.
5. korak	-	Pulmolog vrne informacijo napotnemu pediatru.

Slika 1. Povzetek dokumentacije o mladostnikovi astmi

PREDAJA PACIENTA Z ASTMO

Ime in Priimek:	
Datum predaje:	
ANAMNEZA	
Družinska anamneza	
Perinatalna anamneza	
Dosedanja anamneza	
Alergijski rinitis (klinično, kožni testi, cIgE, sIgE)	
Imunoterapija (alergen, zaključek, učinek)	
Postavitev diagnoze (klinično, testi)	
Diagnostični testi (številke!)	
Uvedba terapije (kdaj, kaj)	

Poslabšanja (v zadnjih 2 letih), ki so zahtevala zdravljenje s sistemskimi GK ali hospitalno zdravljenje	
Komorbidnosti (AR, AD, alergija za hrano, kronični sinusitis, GERB, eozinofilni ezofagitis, debelost, kajenje, OSA...)	
POVZETEK KLINIČNEGA STANJA OB PREDAJI	
Vzdrževalno zdravljenje	
Ocena urejenosti astme (ACT)	
ITM	
Pridružene bolezni (epilepsija, srčne bolezni..)	
Zadnja spirometrija	
MTH/BDT v zadnjih 2 letih	
eNO (v zadnjem letu)	
Eozinofilci v krvi (v zadnjem letu)	
cIgE (v zadnjem letu)	
Navodila za samozdravljenje astme	
Šola astme (individualna/skupinska)	
Komentar	

PACIENTA NAPOTIMO K: pulmologu (sekundarni, terciarni nivo)

BOLNIK S POGOSTIMI OKUŽBAMI

STROKOVNO SREČANJE ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV

SLOVENIJE 30. januar 2025 v Domus Medica, Ljubljana



ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Urednik zbornika **Mitja Košnik**

Strokovni odbor srečanja **Mark Kačar, Mitja Košnik**

Organizacija srečanja **Robert Marčun**

Oblikovanje **studio LEPPA**

Založnik **Združenje pnevmologov Slovenije**

Leto izdaje **2025**

Kraj izdaje **Ljubljana**

Tisk Karun

CIP