

PREHLADNÝ REFERÁT

**PRIMÁRNE PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCIE
V REUMATOLÓGII — KLINICKÝ VÝZNAM
A DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA**

L. RAUOVÁ, J. ROVENSKÝ

**PRIMARY ANTIBODY IMMUNODEFICIENCIES
IN RHEUMATOLOGY — CLINICAL RELEVANCE
AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC**

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Ochorenie kĺbov je relatívne častá komplikácia imunodeficiencií. Aj keď ide vo väčšine prípadov o infekčnú artritídu, nie sú zriedkavé stavy pripomínajúce autoimunitné ochorenie. Artritída sprevádzajúca mnohé imunodeficiencie však môže byť aj prvým príznakom, ktorý privedie pacienta k lekárovi. Nerozpoznanie imunodeficiencie môže byť príčinou neúspešnej terapie, dokonca i zhoršenia artritídy (aj sprievodných infekcií) po zavedení terapie liekmi modifikujúcimi priebeh choroby. V predkladanej práci sú uvedené na najčastejšie protilátkové imunodeficiencie — selektívna deficiencia IgA, bežný variabilný imunodeficit a X-viazaná agamaglobulinémia, ktoré i v dospelosti môžu byť diagnostickým problémom v reumatologickej ambulancii.

Kľúčové slová: selektívna deficiencia IgA, bežný variabilný imunodeficit, X-viazaná agamaglobulinémia, autoimunitné choroby, artritída, myozitída.

Summary

Joint disease is a relatively common complication of immunodeficiency. Although in most cases it can be shown to be due to infection, conditions resembling an autoimmune disease are not rare. However, arthritis accompanying many immune deficiencies may be the first complaint that brought the patient to the attention of the physician. The unknown immunodeficiency might be the cause of the treatment failure or even the aggravation of arthritis as well as accompanying infections after introducing the disease modifying drugs. This review includes the most frequent antibody immunodeficiencies - selective IgA deficiency, a common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia, which can be a diagnostic problem even in adult rheumatology practice.

Key words: selective IgA deficiency, common variable immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, autoimmune diseases, arthritis, myositis.

ÚVOD

Ochorenie kĺbov je relatívne častá komplikácia imunodeficiencií (24). Aj keď vo väčšine prípadov ide o infekčnú artritídu, nie sú zriedkavé i stavy pripomínajúce autoimunitné ochorenie. Imunodeficiencie definujeme ako stavy, keď niektorá zložka imunitného systému je porušená v zmysle chýbania, zníženia alebo zmenenej funkcie (1). Imunodeficiencie rozdeľujeme na primárne a sekundárne. Primárne imunodeficiencie vznikajú v dôsledku poruchy vývoja imunitného systému, sekundárne imunodeficiencie vznikajú po

škodením vyvinutého imunitného systému ako následok rozličných patologických stavov — malignity, metabolických chorôb, malnutricie a liekov. Primárne i sekundárne imunodeficiencie sa prejavujú v zásade rovnako — najmä opakovanými a pretrvávajúcimi infekciami. Rozdelenie a charakteristika primárnych imunodeficiencií je v tabuľke 1. Primárne protilátkové deficiencie tvoria 50—70 % všetkých primárnych imunodeficiencií, z nich najčastejšie sú selektívna deficiencia IgA, bežný variabilný imunodeficit a X-viazaná agamaglobulinémia. Artritída môže byť prvou klinickou manifestáciou primárnych hypogamaglobulinémií (8). Zo sku-

Tab. 1. Klasifikácia primárnych imunodeficiencií podľa WHO (25).

KOMBINOVANÉ IMUNODEFICIENCIE	Dedičnosť	Predpokladaná patogenéza	Poznámka
1. Ťažká kombinovaná imunodeficiencia - X-viazaný	XL	Mutácie v τ -reťazcoch receptorov pre IL-2,4, 7,9,15 defekt vyzrieva- nia T a B ly	
- autozomálne- - recesívny	AR		
2. ADA-deficiencia	AR	Defekt T a B ly z to- xických metabolitov	Abnormality chrupky
3. PNP-deficiencia	AR	T ly defekt z toxic- kých metabolitov	Autoimúna leukémia neuroł. symptómy
4. Syndróm nahých lymfocytov	AR	Mutácie v transkrip. faktoroch	
5. Retikulárna dysgenéza	AR	Porušená maturácia T a B ly	Granulocyto- pénia Trombocyto- pénia
6. Deficiencia reťazcov CD3	AR		
7. Deficiencia CD4	AR	Mutácie Zap. 79 génu	
PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCIE			
1. X-viazaná agamaglobulinémia	XL	Mutáciai btk génu	
2. Hyper IgM-syndróm - X-viazaný	XL	Mutácie v ligande CD40	
- iné	AR	Neznámy izot. prepínací efekt	
3. Delécia ťažkého reťazca Ig	AR	Chromozómová delécia 14q32	
4. Deficiencia kappa reťazca	AR	Bodové mutácie na chromozóme 2p11	
5. Selektívna deficiencia Ig podtried	neznáma	Defekt vyzrievania izotypu	
6. Protilátkový deficit s normálnym Ig	neznáma	Neznámy	
7. Bežná variabilná imunodeficiencia	rôzna AR, AD		
8. IgA deficiencia	rôzna AR	Neschopnosť terminálne dife- renciácie na IgA+B ly	Autoimúne a alergické choroby
9. Prechodná hypogama novorodencov	neznámy	Neskorá maturácia funkcie T pomocných ly	

INÉ PRIMÁRNE IMUNODEFICIENCIE			
1. Wiskotov- -Aldrichov sy	XL	Cytoskeletálny defekt	Trombocyto- pénia, ekzém, lymforetiku- lárne malignity, autoimunitné choroby
2. Ataxia-tele- angiektázia	AR	Defekt kontroly bunkového cyklu vedúci k nestabilite chromozómov	
3. DiGeorgov sy	neznáma	Defekt postihujúci vývoj týmu	

ADA - adenozyndeamináza
PNP - fosforyláza purínových nukleotidov
ly - lymfocyty
sy - syndróm

nými infekciami s dovtedy nerozpoznanou imunodeficienciou. Pri bežnej variabilnej imunodeficiencii bola častejšia aseptická oligoartritída.

V predkladanej práci sa zameriame na najčastejšie protilátkové imunodeficiencie, ktoré i v dospelosti môžu byť diagnostickým problémom v reumatologickej ambulancii.

BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA

Termín bežná variabilná imunodeficiencia (CVID — Common variable immunodeficiency) opisuje heterogénnu skupinu nediferencovaných syndrómov. Spoločným znakom je narušená produkcia protilátok, ktorej laboratórny dôkaz je nevyhnutný pre diagnózu. Je to najčastejšia imunodeficiencia diagnostikovaná i v dospelom veku, incidencia je 1/50 000 až 1/200 000 obyvateľov (25), postihuje rovnako mužov i ženy a zvyčajne sa manifestuje v druhej až tretej dekáde života. Približne 45 % prípadov je diagnostikovaných pred 21. rokom života, diagnóza však môže byť určená až v 6. alebo 7. dekáde života (6). Larvol a spol. opisujú prípad ženy, u ktorej bol CVID diagnostikovaný v 72. roku života (13). Klinicky sa táto imunodeficiencia prejavuje opakovanými infekciami horných a dolných dýchacích ciest extracelulárnymi pyogénnymi organizmami, ako sú pneumokoky, streptokoky a hemofilus. Meningokokové, stafylokokové, pseudomonádové a mykoplazmové infekcie sú zriedkavé, môžu však mať život ohrozujúci priebeh. U niektorých pacientov sa môžu vyvinúť netypické enterovírusové infekcie s chronickou meningoencefalitídou. Tretina pacientov má splenomegáliu a/alebo difúziu lymfadenopatiu. Histologicky je v lymfatických uzlinách folikulárna hyperplázia. Môžu sa vysky-

piny 281 pacientov s primárnou imunodeficienciou malo 30 artritídu ako prvú manifestáciu. Častejšie išlo o neinfekčnú ako o septickú artritídu, najčastejšie o monoartritídu pri Brutonovej agamaglobulinémii, hlavne u chlapcov s opakova-

tovať i nekazeifikujúce granulómy pripomínajúce sarkoidózu. Pacienti sú náchylní na zápalové ochorenia gastrointestinálneho traktu (GIT), často sekundárne následkom chronickej infekcie giardia lamblia. Pre GIT je charakteristická nodulárna lymfoidná hyperplázia klinicky sa prejavujúca malabsorpciou s chudnutím, hnačkami, hypalbuminémiou a vitamínovým deficitom. U pacientov s CVID je vysoký výskyt lymforetikulárnych a gastrointestinálnych malignít a autoimunitných chorôb. Conley a spol. opisujú 8 pacientov s CVID a autoimunitným ochorením (5). Šesť z nich malo ako iniciálny príznak imunodeficiencie perzistujúcu sekrečnú hnačku a opakované infekty horných ciest dýchacích v prvom roku života. Autoimunitné manifestácie zahŕňali idiopatickú trombocytopeniu, hemolytickú anémiu, sekrečnú hnačku, artritídu, chronickú aktívnu hepatitídu, parotitídu a Guillainov-Barrého syndróm. Okrem typických bakteriálnych infekcií mali títo pacienti ťažké infekcie herpes vírusmi. Väčšina mala lymfadenopatiu a splenomegáliu. Laboratórne mali títo pacienti znížený absolútny počet lymfocytov CD8+, hladiny imunoglobulínov (Ig) boli premenlivé, produkcia Ig in vitro bola výrazne znížená. Klinický priebeh bol relaxujúci, prevažovali najmä autoimunitné manifestácie.

Laboratórne je CVID charakterizovaný hypogamaglobulinémiou — hlavne v triede IgG a IgA, hladiny IgM sú znížené často, nie však vždy. Diagnóza je vždy založená na vylúčení iných protilátkových defektov, hlavne hyper-IgM-syndrómu (u pacientov s normálnymi alebo zvýšenými hladinami IgM), deficit podtried IgG a selektívny IgA-deficit. Počet cirkulujúcich B-lymfocytov môže byť normálny alebo znížený, nie sú však schopné produkovať Ig po in vitro stimulácii “pokeweed” mitogénom. Prítomná môže byť i významná dysfunkcia T-lymfocytov, zmenené počty lymfocytov CD4 a CD8. Presný mechanizmus zodpovedný za tento deficit nie je známy (12). Nie je žiadny dôkaz pre vnútorný defekt B-lymfocytov — imunoglobulínových génov, syntézy a sekrécie. Názory na dedičnosť sú rozporné. U príbuzných pacientov s CVID sa častejšie vyskytuje selektívny IgA-deficit, autoimunitné choroby, autoprotlátky (hlavne antilymfocytové protlátky) a malignity. U pacientov so selektívnym IgA-deficitom sa zase často vyvinie celková hypogamaglobulinémia vo všetkých triedach. Je možné, že CVID a selektívny IgA-deficit majú spoločný genetický základ s génmi “vnímavosti” umiestnenými na 6. chromozóme v oblasti MHC génov triedy III (2).

Z príznakov spoločných pre autoimunitné choroby sa u pacientov s CVID môže vyskytovať totálna alebo ložisková alopecia, hemolytická anémia, atrofická gastritída, achlorhydria a perniciózna anémia. Častý je výskyt tyreopatie, vitiliga, suchej keratokonjunktivitídy a artritídy. Artritída u pacientov s CVID býva ľahká až stredne závažná, neerozívna. postihujúca symetricky veľké i malé kĺby. V súbore 240 pacientov s CVID sa artritída vyskytla v 43 prípadoch (9). Najčastejšia

bola monoartritída a oligoartritída infekčnej etiológie, hlavne mykoplazmová. Klinický obraz polyartritídy môže však pripomínať reumatoidnú artritídu (RA) a môže byť príčinou diagnostických rozpakov. Mykoplazmovú infekciu kĺbov u pacientov s hypogamaglobulinémiou prvýkrát opisali roku 1978 (21, 24), no Hermaszewski a spol. uvádzajú, že v jednom z prvých opísaných prípadov koincidencie RA a hypogamaglobulinémie (9) išlo vlastne o mykoplazmovú artritídu. Na druhej strane i dnes niektorí autori majú názor, že mykoplazmy nie sú príčinou artritídy, ale len “pasažieri u imunokompromitovaného hostiteľa” (22). Izolácia ich vysokých titrov z kĺbu počas akútnej fázy a zlepšenie symptómov pri cielej ATB terapii dokazuje, že sú skutočnou príčinou infekčnej artritídy. V prípade vzniku ATB-rezistentných kmeňov môže vzniknúť chronická artritída s deštrukciou kĺbov. Väčšina hypogamaglobulinemických pacientov, u ktorých sa vyvinula mykoplazmová artritída, prekonala uretritídu, a preto je pravdepodobné, že urogenitálny systém je pravdepodobným ohniskom infekcie. Organizmy sa môžu v malom počte nachádzať i v krvnom obeh a aj malá trauma v oblasti kĺbu môže indukovať septickú artritídu. Po infekcii jedného kĺbu je tendencia k rozšíreniu na viaceré kĺby, ak nie je infekť potlačená ATB. Postihnuté bývajú zvyčajne veľké kĺby, hlavne kolená. Členky, bedrové kĺby, ramená a zápästia bývajú často postihnuté pri pretrvávajúcej infekcii. Zriedkavo sú postihnuté drobné kĺby prstov rúk a nôh, vtedy je zvyčajne postihnutý jeden individuálny IP kĺb. Úvodné symptómy sú opuch a stuhnutosť postihnutého kĺbu, v prípade kolena často s výpotkom. V oblasti lakťov sa môžu nachádzať uzly, ktoré majú histologické črty typické pre klasické reumatické uzly. Zvyčajne nebýva horúčka ani leukocytóza. Bolesť kĺbov sa stupňuje týždne až mesiace a chronický zápal trvajúci mesiace až roky môže viesť až k fibróze a fixácii kĺbu. U niektorých pacientov s vysokými hladinami cirkulujúcich protilátok sa môžu vyskytnúť subkutánne abscesy, hlavne v miestach mikrotraumy alebo v blízkosti postihnutého kĺbu, keď sa vytvárajú sínusy komunikujúce s kĺbom. Aj v týchto prípadoch nemusia byť prítomné žiadne systémové známky chronickej infekcie. Kultivačný dôkaz mykoplazmiem je technicky náročný a vo svete je len málo laboratórií schopných vykonávať rutinnú diagnostiku. U imunologicky kompetentných pacientov sa diagnóza najčastejšie určuje retrospektívne na základe pozitívnej sérológie, no u pacientov s hypogamaglobulinémiou je protilátková odpoveď minimálna alebo žiadna. Synoviálna tekutina je zvyčajne žltá sfarbená a zakalená, s vysokým počtom neutrofilných leukocytov. V prípade lymfocytózy je diagnóza mykoplazmovej artritídy nepravdepodobná. Liekom voľby je doxycyklín v trvaní minimálne 2 mesiace. K zlepšeniu príznakov dochádza v priebehu niekoľkých dní po nasadení terapie. V prípade infekcie doxycyklín-rezistentného kmeňa je terapia veľmi problematická a postihnutie zvyčajne progreduje polyartrikulárne i pri liečbe rôznymi kombináciami ATB. V týchto prípadoch sa indikuje liečba hyperimúnnym sérom. Normálne i.v. imunog-

lobulíny nebývajú úspešné v eradikácii mykoplazmovej infekcie, pretože titre špecifických protilátok sú v týchto preparátoch veľmi nízke (22).

Reumatoidná artritída (RA) sa u pacientov s CVID vyvíja asi v 2 % prípadov (24). Často ťažko určiť, či artritída predchádzala alebo nasledovala hypogamaglobulinémiu, a odlišiť sekundárne hypogamaglobulinémie navodené liečbou. Sekundárna hypogamaglobulinémia zapríčinená terapiou liekmi modifikujúcimi priebeh choroby (zlato, penicilamín, sulfasalazín) je po mykoplazmovej artritíde druhou najčastejšou príčinou koincidencie artritídy a hypogamaglobulinémie (3). Znížené hladiny imunoglobulínov môžu pretrvávajúť mesiace až roky po vynechaní lieku. Mechanizmus navodenia imunoglobulinového deficitu nie je známy, nie sú dôkazy o priamej inhibícii syntézy imunoglobulínov B-lymfocytmi týmito liekmi. Jedným z vysvetlení je, že tieto lieky indukujú CVID u pacientov s genetickou predispozíciou.

U pacientov, u ktorých RA vznikla pri zistenom protilátkovom deficite, sa klinický priebeh neodlišuje významne od klasickej RA s typickým postihnutím drobných kĺbov rúk, vznikom reumatických uzlov a postupnou deštrukciou malých i veľkých kĺbov. Reumatoidné faktory (RF) bývajú negatívne. Roku 1993 Hermaszewski a spol. (9) opisali prípad 40-ročnej ženy s primárnou hypogamaglobulinémiou, u ktorej sa vyvinula klasická RA s polyartrikulárnym erozívnym postihnutím. Ťažkosti, ktoré pacientku v 32. roku života priviedli k lekárovi, boli bolesti a opuchy drobných kĺbov, objektívna tenosynovitída zápästí a dorzálnych šlachových puzdier rúk. Anamnestický údaj opakovaných pneumónií viedol k pátraniu po imunodeficite, ktorý potvrdilo vyšetrenie sérových imunoglobulínov (IgG 0,4g/l, IgA 0,1g/l, IgM 0,07g/l). Po intramuskulárnej terapii gamaglobulínmi došlo k remisii kĺbových ťažkostí. V priebehu nasledujúcich 3 rokov sa však u pacientky vyvinula agresívna, deformujúca artritída nerozoznateľná od RA so subkutánnymi uzlami, synoviálnou proliferáciou v oblasti zápästí a kolien, so symetrickými rtg eróziami v oblasti kĺbov PIP a MCP, zápästí, lakťov, ramien, kolien a nôh. Počas celého tohto obdobia dostávala pravidelne gamaglobulín a nevykytla sa u nej pľúcna infekcia, mala však chronickú hnačku a opakované infekcie vírusom varicella-zoster a mierne pyogénne infekcie. Laboratórne sa zistila hypochrómna, mikrocytová anémia s Hb 95g/l, albumíny 30 g/l, FW do 20/h, normálne hladiny komplementu a negatívne autoprotilátky vrátane reumatoidných faktorov (RF). V periférnej krvi bol normálny počet B-lymfocytov, ktoré však neboli schopné produkovať imunoglobulíny. V synoviálnej membráne boli prítomné agregáty T-lymfocytov, nedokázal sa výskyt RF v membráne, ani schopnosť viazať RF na synoviálnu membránu. Vylúčil sa výskyt kvasinkovej, mykoplazmovej alebo bacilárnej infekcie. Histológia subkutánneho uzla potvrdila centrálnu nekrózu a fibroblastickú hyperpláziu typickú pre RA. Endoskopické vyšetrenie gastroin-

testinálneho traktu odhalilo zápalové zmeny s črtami enteropatie indukovanej nesteroidovými antireumatikami (NSA) spolu s *Helicobacter*-pozitívnou gastritídou. Liečba sulfasalazínom a zlatom bola neúčinná.

Chronická tenosynovitída a artritída boli veľmi časté u pacientov s primárnymi protilátkovými imunodeficienciami, ale po zavedení substituenej terapie imunoglobulínmi je výskyt zriedkavý (22). Môže však byť jedným z prvých príznakov nediagnostikovaného CVID. Typický je pacient s opakovanými respiračnými infekciami viac rokov, u ktorého sa objaví stuhnutosť zápästí, lakťov, členkov, s opuchom šlachových puzdier hlavne na dorzálny strane zápästí, rúk a nôh. Artritída býva mierna a migrujúca. Často sa pokladá za začiatok RA, erózie sa však nevyvinú. Stav sa dramaticky upraví po aplikácii i.m. imunoglobulínov, preto sa uvažuje najmä o účasti vírusov v patogenéze týchto ťažkostí. Môže sa vyskytnúť aj xerostómia a xeroftalmia a klinický obraz nerozoznateľný od primárneho Sjögrenovho syndrómu, od ktorého ho odliší hypogamaglobulinémia a neprítomnosť reumatoidných faktorov, aj keď autoprotilátky proti extrahovateľným nukleárnym antigénom nie sú vylúčené.

Ďalšou závažnou komplikáciou primárnych protilátkových imunodeficiencií sú chronické infekcie echovírusmi postihujúce centrálny nervový systém, svaly a kĺby. Ide o pomalú vírusovú infekciu, ktorá vedie k fibróze svalov s predominantným postihnutím ramien a dolných končatín. Fibróza svalov môže viesť k flekčným kontraktúram hlavne v oblasti kolien a lakťov s charakteristickým postojom (23). Príležitostne sa môže prechodne vyskytnúť erytematózny raš, ktorý spoločne so subkutánnym opuchom môže pripomínať dermatomyozitídu. V rámci diagnostiky môže byť vírus izolovaný z mozgovomiechového moku, kultivácia však môže byť negatívna a na dôslednú diagnostiku sú potrebné molekulárne techniky. Terapia je všeobecne málo úspešná, stabilizácia sa dosiahla len pravidelnými i.v. infúziami vysokými dávkami hyperimúnej plazmy.

Z myozitických syndrómov môže byť s hypogamaglobulinémiou asociovaná terapeuticky všeobecne ťažko ovplyvniteľná myozitída inklúzných teliesok — MIT (15). V súbore 18 pacientov s MIT s priemerným vekom začiatku ochorenia 60 rokov sa v dvoch prípadoch zistil CVID a u troch pacientov deficiencia IgG3-podtriedy. Autori uzatvárajú, že MIT môže byť asociovaná s imunodeficienciou, a to môže byť príčinou neúspešnosti imunosupresívnej terapie azatioprínom a cyklosporínom. Aj Dalakas a spol. (7), ktorí opisujú rozvoj MIT u dvoch mužov (vo veku 36 a 48 rokov) s dlhotrvajúcou CVID, uzatvárajú, že MIT sa môže vyvinúť u pacientov s CVID a predstavuje imúnnu myopatiu, pri ktorej sa na myocytotoxickom procese zúčastňujú NK-bunky. NK-bunky (CD56+CD57+CD3-CD8-CD68-) boli významne zvýšené v endomýziu u týchto dvoch pacientov s CVID a MIT oproti ostatným pacientom s MIT bez imunodeficiencie (8,5, resp. 9,5 % oproti 1 %).

SELEKTÍVNA IgA-DEFICIENCIA

Selektívna IgA-deficiencia (IgA-D) je najčastejšia z humorálnych imunodeficiencií s incidenciou 1/500—600 osôb. Je charakterizovaná významným znížením až chýbaním sérového i sekrečného IgA a s normálnymi hladinami IgG a IgM. Počet cirkulujúcich B-lymfocytov je normálny a viac ako 70 % z nich exprimuje membránový IgA (mIgA) spoločne s mIgM. Klinické následky IgA-deficiencie sú variabilné. Veľa pacientov s touto imunodeficienciou nemá žiadne zdravotné problémy, u iných je zvýšený výskyt gastrointestinálnych a respiračných infekcií, autoimunitných ochorení, malignít a alergií. Výskyt klinických príznakov je uvedený v tabuľke 2.

Z infekcií sú typické opakované infekcie horných ciest dýchacích, ktoré sa začínajú v ranom detstve, môžu sa zlepšiť až vymiznúť v adolescencii alebo pretrvávajú do dospelosti. Len malé percento pacientov s IgA-D má opakované pneumónie, chronické bronchitídy a bronchiektázie. Relatívne zriedkavé gastrointestinálne infekcie môžu byť závažným klinickým problémom. Zriedkavou komplikáciou je mukokutánná kandidóza, ktorá býva skôr prejavom bunkovej imunodeficiencie. Zriedkavé, no fatálne sú systémové infekcie zahŕňajúce vírusovú hepatitídu, septikémiu a meningoencefalitídu.

Z autoimunitných chorôb vyskytujúcich sa pri IgA-D sú najčastejšie reumatoidná artritída a systémový lupus erythematosus, ktoré sa vyskytujú u 5—7 % pacientov s IgA-D (4, 17). Z ostatných autoimunitných chorôb sú to hemolytická anémia, chronická nefritída, sarkoidóza, juvenilný diabetus mellitus, tyreoiditída, Sjögrenov syndróm, dermatomyozitída, lupoidná hepatitída, Addisonova choroba, idiopatická trombocytopenická purpura a pľúcna hemosideróza (20). Relatívne vysoká incidencia autoimunitných chorôb u pacientov s IgA-D odráža čiastočne ich náchylnosť k produkcii autoprotilátok a tvorbe imunokomplexov. Títo pacienti často produkujú protilátky proti tyroglobulínu, nukleárnym proteínom, adrenálnym bunkám, parietálnym bunkám hladkému svalu, pankreatickým bunkám a všetkým triedam Ig. V sérach pacientov sú bežné anti-IgA-autoprotilátky triedy IgM a IgG. Mochikuzi a spol. (16) predpokladajú, že v patogenéze tejto imunodeficiencie sa uplatňuje „pravý autoimunitný fenomén“. Pacienti s IgA-D nesmú byť liečení podávaním gamaglobulínových prípravkov obsahujúcich IgA. Majú totiž schopnosť vyvinúť normálnu imunitnú odpoveď a podanie takéhoto prípravku ich senzibilizuje na cudzorodý IgA. Aplikácia sa môže končiť aj anafylaktickým šokom. V prípade potreby transfúzie sa podáva 3—5-krát prepratá erymasa. Ťažká ireverzibilná IgA-D prechádza zvyčajne v dospelosti do CVID.

Aj keď je pri tejto deficiencii jasná genetická autozomálne-recesívna alebo autozomálne-dominantná závislosť asociovaná s antigénom HLA-DR3, významnú úlohu v patogenéze majú aj vonkajšie faktory. Intrauterinná infekcia vírusom rubeoly, kongenitálna infekcia CMV a toxoplaz-

Tab. 2. Relatívny výskyt klinických komplikácií asociovaných so selektívnou IgA deficienciou (11).

Infekcie	43 %
Alergia	20 %
Autoimunitné ochorenie	14 %
Gastrointestinálne ochorenie	12 %
Malignita	1 %

mou môžu byť príčinou IgA-D. Ďalšou príčinou môže byť podávanie liekov — najmä fenytoín, ale i soli zlata, sulfasalazín, penicilamín, antimalariká, kaptopril a fenclofenac. S liekmi asociovaná IgA-D má dve špecifické črty:

1. protilátková deficiencia pretrváva len pri pokračujúcom podávaní lieku a po jeho vynechaní vymizne — čo však môže nastať až o niekoľko mesiacov;
2. u týchto pacientov je genetická predispozícia s relatívne vysokým výskytom určitého MHC haplotypu (20).

X-VIAZANÁ AGAMAGLOBULINÉMIA

X-viazaná agamaglobulinémia je prototypom protilátkovej deficiencie, ktorú ako prvý opísal Bruton roku 1952. Kritériom diagnózy je neschopnosť tvorby protilátok, ktorej výsledkom sú nízke koncentrácie všetkých tried Ig. Počet cirkulujúcich B-lymfocytov je nízky, chýbajú plazmatické bunky v lymfatických uzlinách i kostnej dreni. Lymfatické uzliny sú malé, bez germinálnych centier. Počet a funkcia T-lymfocytov je zachovaná, chorí nie sú vnímaví na vírusové infekcie, zvyčajne nebývajú prítomné ani kvasinkové infekcie. Ochorenie postihuje chlapcov, prejaví sa v 5.—6. mesiaci života, keď pasívne získané protilátky od matky sú už vo veľmi nízkej koncentrácii. Deti majú rekurentné bakteriálne infekcie, nebezpečné sú najmä meningitídy a pneumónie. U časti pacientov sa môže objaviť fatálna chronická progresívna infekcia CNS echovírusmi alebo vírusmi coxsackie. U niektorých pacientov s takouto infekciou sa môže ešte pred rozvojom neurologických príznakov vyvinúť syndróm podobný dermatomyozitíde podobne, ako je to u dospelých pacientov s CVID s chronickou echovírusovou infekciou. Z ďalších chorôb sa pri tejto imunodeficiencii pozoruje RA (14, 26) a lymforetikulárne malignity (14, 18). Artritický syndróm sa môže vyskytnúť až u 20 % chorých a najčastejšie ho zapríčiňuje akútna pyogénna bakteriálna infekcia, mykoplazmová infekcia a vírusová infekcia. Zvyčajne postihuje jeden alebo niekoľko kĺbov, charakteristické je postihnutie veľkých kĺbov. Od zavedenia substitučnej terapie IVIG je septická artritída zriedkavá, častejšia je vírusová artritída zapríčinená echovírusmi, vírusmi coxsackie a adenovírusmi. Nebývajú prítomné rtg známky deštrukcie, pri biopsii býva mononukleárna infiltrácia bez panusu a bez abnormalít chrupky (2). Klinický priebeh však môže

byť nerozoznateľný od oligoartikulárnej juvenilnej chronickej artritídy (19). Typická je aj chronická monoartritída kolena (24). Ide o chronický, relatívne bezbolestný výpotok, ktorý môže pretrvávajúť viac rokov, niekedy s hypertrofiou epifyzeálnej chrupky. Môže spontánne vymiznúť po niekoľkých mesiacoch až rokoch a zanechať veľmi malé trvalé poškodenie, ktoré môže byť dôvodom menisektómie v neskorších rokoch. Synoviálny výpotok je bezfarebný, obsahuje mnoho lymfocytov a je sterilný. ATB-terapia vrátane doxycyklínu je neúčinná. Účinné bývajú NSA, výskyt sa významne znížil po zavedení substituenej terapie imunoglobulínmi. Roku 1993 bol opísaný jeden prípad HLA-B27 pozitívnej juvenilnej ankylozujúcej spondylitídy (AS) u 16-ročného chlapca s X-viazanou agamaglobulinémiou (10). U pacienta imunodeficienciu rozpoznali v 3. roku života. 5 rokov po zavedení substituenej terapie gamaglobulínmi sa vyvinuli artritídy oboch kolien s rannou stuhnutosťou a entezopatiou. Antinukleárne protilátky a RF boli negatívne. Zistil sa výskyt HLA-B27-antigénu, rodinná anamnéza na choroby asociované s HLA-B27-Ag bola však negatívna. Vo veku 16 rokov sa vyvinulo významné obmedzenie hybnosti bedrovej chrbtice s rtg známami obojstrannej sakroileitídy.

ZÁVER

Asociácia reumatických chorôb a imunodeficiencií je zaujímavá z dvoch hľadísk. Po prvé to je z praktických diagnostických dôvodov. Artritída sprevádzajúca mnohé imunodeficiencie môže byť ich prvým príznakom, ktorý privedie pacienta k lekárovi a nerozpoznanie imunodeficitu môže byť príčinou neúspešnej terapie, dokonca i zhoršenia artritídy, ako aj infekcií po zavedení DMARD. Po druhé naznačuje asociácia RA, AS a iných autoimunitných chorôb s agamaglobulinémiou nový pohľad na patogenézu týchto chorôb, pri ktorom autoprotilátky pravdepodobne nemajú kauzálnu úlohu. Patogenetický vzťah imunodeficiencií a autoimunity však presahuje rámec tejto práce, ktorá si kládla za úlohu upozorniť na diagnostické problémy, s ktorými sa môže stretnúť reumatológ u pacienta s už diagnostikovanou imunodeficienciou alebo v rámci diferenciálnej diagnostiky artritického syndrómu.

LITERATÚRA

- Buc, M.: Primárne imunodeficitné stavy. I. Primárne špecifické imunodeficiencie. *Rheumatologia*, 8, 1994, s. 179—191.
- Buckley, R.H.: Specific immunodeficiency diseases, excluding AIDS. S. 1264—1282. In: Kelley, W.M. a spol. (Eds.): *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993.
- Burns, H.J., Klimiuk, P.S., Hilton, R.C., Haeney, M.: Gold induced hypogamaglobulinaemia. *Brit J Rheumatol*, 26, 1987, s. 53—55.
- Cassidy, J.T., Burt, A., Petty, R., Sullivan, D.: Selective IgA deficiency in connective tissue diseases. *New Engl J Med*, 281, 1969, s. 275.
- Conley, M.E., Park, C.L., Douglas, S.D.: Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. *J Pediat*, 108, 1986, s. 915—922.
- Cunningham-Rundles, C.: Clinical and immunological studies of common variable immunodeficiency. *Curr Opin Pediat*, 6, 1994, č. 6, s. 676—681.
- Dalakas, M.C., Illa, I.: Common variable immunodeficiency and inclusion body myositis: a distinct myopathy mediated by natural killer cells. *Ann Neurol*, 37, 1995, s. 806—810.
- Hansel, T.T., Haeney, M.R., Thompson, R.A.: Primary hypogamaglobulinaemia and arthritis. *Brit Med J*, 295, 1987, s. 174—175.
- Hermaszewski, R., Ratnavel, R., Webster, A.D.B., Denman, A.M.: Rheumatoid arthritis in a patients with primary hypogamaglobulinaemia. *Brit J Rheumatol*, 32, 1993, s. 636—639.
- Hertzberger-ten Cate, R., Vossen, J.M., Dijkmans, B.A.: Juvenile ankylosing spondylitis in X-linked agamaglobulinaemia. *Brit J Rheumatol*, 32, 1993, s. 938—939.
- Huntley, C.C., Stephenson, R.L.: IgA deficiency family studies. *North Carol Med J*, 29, 1968, s. 325—331.
- Lane, P.: Common variable immunodeficiency: does life begin at 40? *Clin exp Immunol*, 95, 1994, s. 201—203.
- Lederman, H.M., Winkelstein, J.A.: X-linked agamaglobulinemia: An analysis of 96 patients. *Medicine*, 64, 1985, s. 145.
- Lindberg, C., Persson, L., Bjorkander, J., Oldfors, A.: inclusion body myositis: Clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand*, 89, 1994, s. 123—131.
- Mochizuki, S., Smith, C.I.E., Hallgren, R., Hammarstrom, L.: Systemic immunization against IgA immunoglobulin deficiency. *Clin exp Immunol*, 94, 1993, s. 334—336.
- Pelkonen, P., Salviahti, E., Mäkelä, A.-L.: Persistent and transient IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 12, 1983, s. 273-279.
- Penn, I.: Lymphoproliferative diseases in disorders of the immune system. *Cancer Detect Prev*, 14, 1990, s. 415.
- Rosen, F.S., Cooper, M.D., Wedgwood, R.J.P.: The primary Immunodeficiencies. *New Engl J Med*, 311, 1984, s. 235—242.
- Schaffer, M.F., Monteiro, R.C., Volanakis, J.E., Cooper, M.D.: IgA Deficiency. S. 85. In: Rosen, F.S., Seligmann, M. (Eds.): *Immunodeficiencies*. Chur Switzerland, Harwood Academic Publishers, GmbH, 1993.
- Stuckey, M., Quinn, P.A., Gelfand, E.W.: Identification of Ureaplasma urealyticum (T-strain Mycoplasma) in patients with polyarthritis. *Lancet*, 1978, i, s. 198—201.
- Webster, A.D.B., Taylor-Robinson, D., Furr, P.M., Asherson, G.L.: Mycoplasma (ureaplasma) septic arthritis in hypogamaglobulinaemia. *Brit Med J*, 1978, č. 1, s. 478—479.
- Webster, A.D.B.: Echovirus disease in hypogamaglobulinaemic patients. *Clin Rheumatol*, 1984, č. 10, s. 189—203.
- Webster, A.D.B.: Immunodeficiency. S. 608—613. In: Madison, P.J. a spol. (Eds.): *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford, Oxford University Press 1993.
- WHO Scientific Group: Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol*, 99, 1995, č. S1, s. 2—24.
- Working Party on Hypogamaglobulinaemia: Hypogamaglobulinemia in the United Kingdom. Medical Research Council Special Report Series, 1971, 310 s.

Do redakcie došlo 16.12.1996

Adresa autorky: L. Rauová, Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.