

**Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades**

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold, et al.

Immunology Institute and Departments of Medicine, Preventative Medicine, and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

*Blood*, 16 February 2012, Vol. 119, No. 7, pp. 1650–1657

Běžná variabilní imunodefice (CVID, common variable immune deficiency) je primární imunodefice charakterizovaná redukovanou hladinou sérových imunoglobulinů (IgG, IgA a/nebo IgM) se sníženou nebo chybějící tvorbou specifických protilátek. Diagnóza je typicky stanovena ve věku mezi 20 a 40 roky, ale přibližně u 20 % ve věku pod 20 roků. Vzhledem k začátku projevu v mladém věku a heterogenní povaze onemocnění může být stanovení diagnózy oddáleno obvykle až o 6 až 7 roků. Relativní prevalence CVID je 1 : 25 000 až 1 : 50 000. Klinicky probíhá pod obrazem zvýšeného sklonu k bakteriálním infekcím a také k dalším neinfekčním komplikacím a nádorovým onemocněním. Tento vývoj choroby je důležitý, protože vede ke zvýšené morbiditě a mortalitě. Příčina onemocnění s dědičným základem není dosud plně objasněna. Základní genetické a jiné příčiny zůstávají u většiny případů nejasné. Řada významných studií se zaměřila na genetické mutace v hlavním histokompatibilním komplexu a v genech při regulaci B-buněk. Recentní asociční studie celého genomu pomocí genotypizace jednonukleotidových polymorfismů (SNPs) u pacientů s CVID poskytla nový pohled do imunopatogeneze vysoce heterozygotní povahy CVID (citace na konci referátu).

**Předmětem této práce** je analýza demografického výskytu, imunologických parametrů, klinické charakteristiky, asociovaných nemocí, rizik specifických komplikací, celkového přežití a příčin úmrtí u 473 osob s CVID s jednotnou péčí v jednom centru v průběhu 4 dekad.

**Soubor, metody a výsledky.** Soubor zahrnuje 473 pacientů (208 mužů a 265 žen) s potvrzenou CVID v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (1974–1986) nebo v Mount Sinai Medical Center (1986–2010), New York, NY. Medián věku při začátku symptomů (velká infekce nebo jiná charakteristická choroba) byl 24 roků u mužů a 27 roků u žen (nesignifikantní rozdíl). U mužů však byla CVID diagnostikována časněji (medián 30 roků), u žen (medián 33,5 roků;  $P = 0,004$ ). 28 % pacientů bylo v době diagnózy mladších než 21 roků. Medián hladin imunoglobulinů: IgG 246 mg/dl; IgA 8,4 mg/dl; IgM 21 mg/dl. 22,6 % mělo IgG méně než 100 mg/dl. Periferní B-buňky byly u 10 % osob sníženy na 1 % nebo méně. Periferní CD4<sup>+</sup> T-buňky byly rovněž nižší než u normálních kontrol. 94 % pacientů mělo v anamnéze alespoň 1 významnou infekci nejčastěji sinopulmonálního trak-

tu, ve 40 % alespoň jednu epizodu pneumonie. 68 % pacientů mělo 1 nebo více neinfekčních zánětlivých nebo autoimunitních komplikací hematologických či jiných orgánově specifických. Druh a seřazení selektovaných komplikací dle frekvence jsou blíže uvedeny, např. u granulomatózních chorob (n = 46; 9,7 %), u lymfoidních malignit (n = 39; 8,2 %), u jiných maligních nádorů (n = 33; 7 %). Splenektomie byla provedena u 39 pacientů (19 mužů a 20 žen) tj. u 8,2 % pacientů souboru. Důvodem u většiny byla buď nekontrovatelná cytopenie (ITP nebo AIHA), nebo hypersplenismus. Pouze v jednom případě byla provedena splenektomie po zavedení rituximabu, který velmi zredukoval potřebu splenektomie buď pro ITP, nebo AIHA. Dva pacienti však po splenektomii potřebovali rituximab, který také úspěšně vedl k remisi cytopenií. **Přežití:** Ze 411 osob se známou dobou sledování (87 % souboru) zemřelo 93 pacientů (19,6 %). Medián věku při úmrtí byl 44 roků u žen (rozmezí 10–90 roků), u mužů 42 roků (rozmezí 9–79 roků), nesignifikantní rozdíl. Predominantní příčiny úmrtí zahrnují respirační selhání při chronickém plicním onemocnění, lymfoidní nebo jiné malignity nebo nepřekonatelné infekce. Redukované přežití bylo spojeno s věkem při diagnóze, nižší hladinou IgG, vyšší IgM a nižším počtem periferních B-buněk. Riziko úmrtí bylo 11x vyšší u neinfekčních komplikací (hazard ratio = 10,95;  $P < 0,0001$ ).

**Závěr.** Analýza získaných dat ukázala, že celkové přežití a kvalita života pacientů s CVID se v průběhu let výrazně zlepšily po zavedení intravenózních imunoglobulinových preparátů, protiinfekční strategie léčby a postupů při selektivních komplikacích. Tyto komplikace, nikoliv však všechny jsou stále spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Další biomarkery jsou třeba ke zlepšení jak prognostické tak terapeutické informace.

**Recentní publikace**

Jordan S. Orange, Joseph T. Glessner, Elena Resnick, et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J. of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 127. No. 6, pp. 1360–1367 (6 June 2011). Nové poznatky by mohly přinést přesnější predikci klinických fenotypů CVID.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.