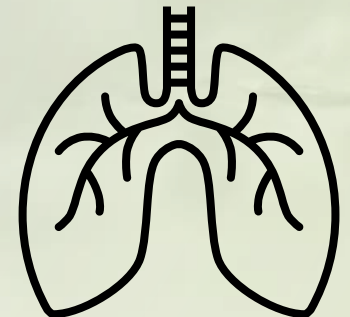
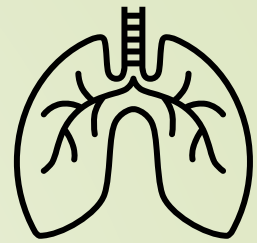


Pneumopatologie a vrozené poruchy imunity

Setkání mladých alergologů a pneumologů
Olomouc červen 2022

Pavína Králíčková, ÚKIA FN a LF U Hradec Králové





Selektivní deficit IgA

Deficit podtříd IgG

Selektivní deficity specifických protilátek

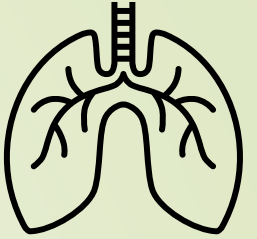
CVID

Brutonova agamaglobulinemie (XLA)

Neklasifikované protilátkové imunodeficity

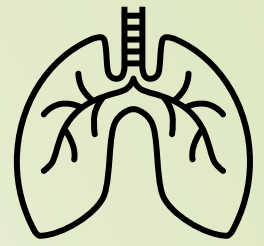
Další definované: CTLA4, PIK3CD, NFkappaB,...

CVID – běžná variabilní imunodeficience



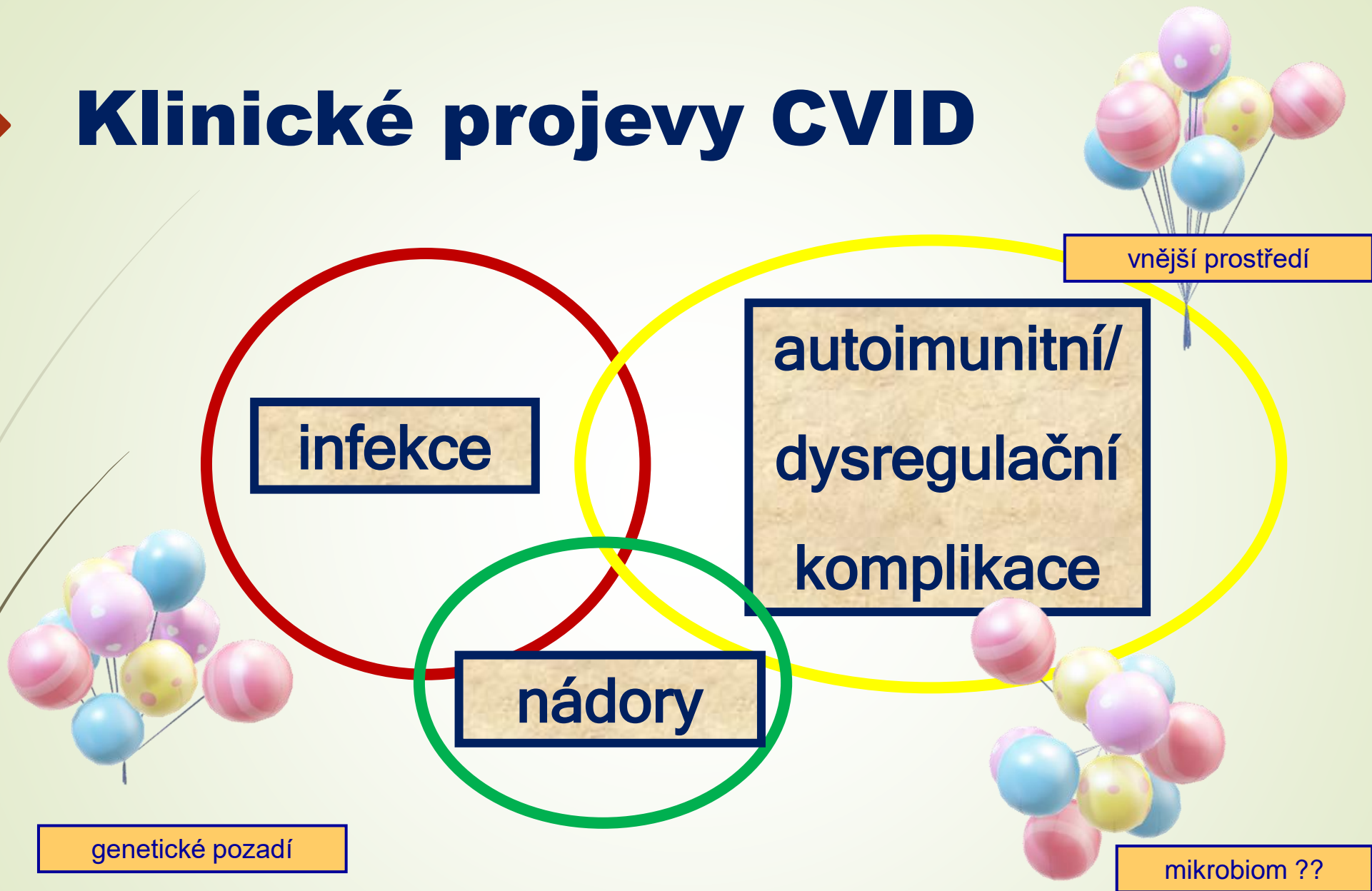
- klinicky nejzávažnější humorální imunodeficience
- prevalence 1: 10–50 000
- muži i ženy stejně
- manifestace kdykoliv, dva vrcholy 1. a 3. dekáda
- příčinná genetická mutace známá jen výjimečně mezi 3–10 %

ICON dg. kritéria pro CVID

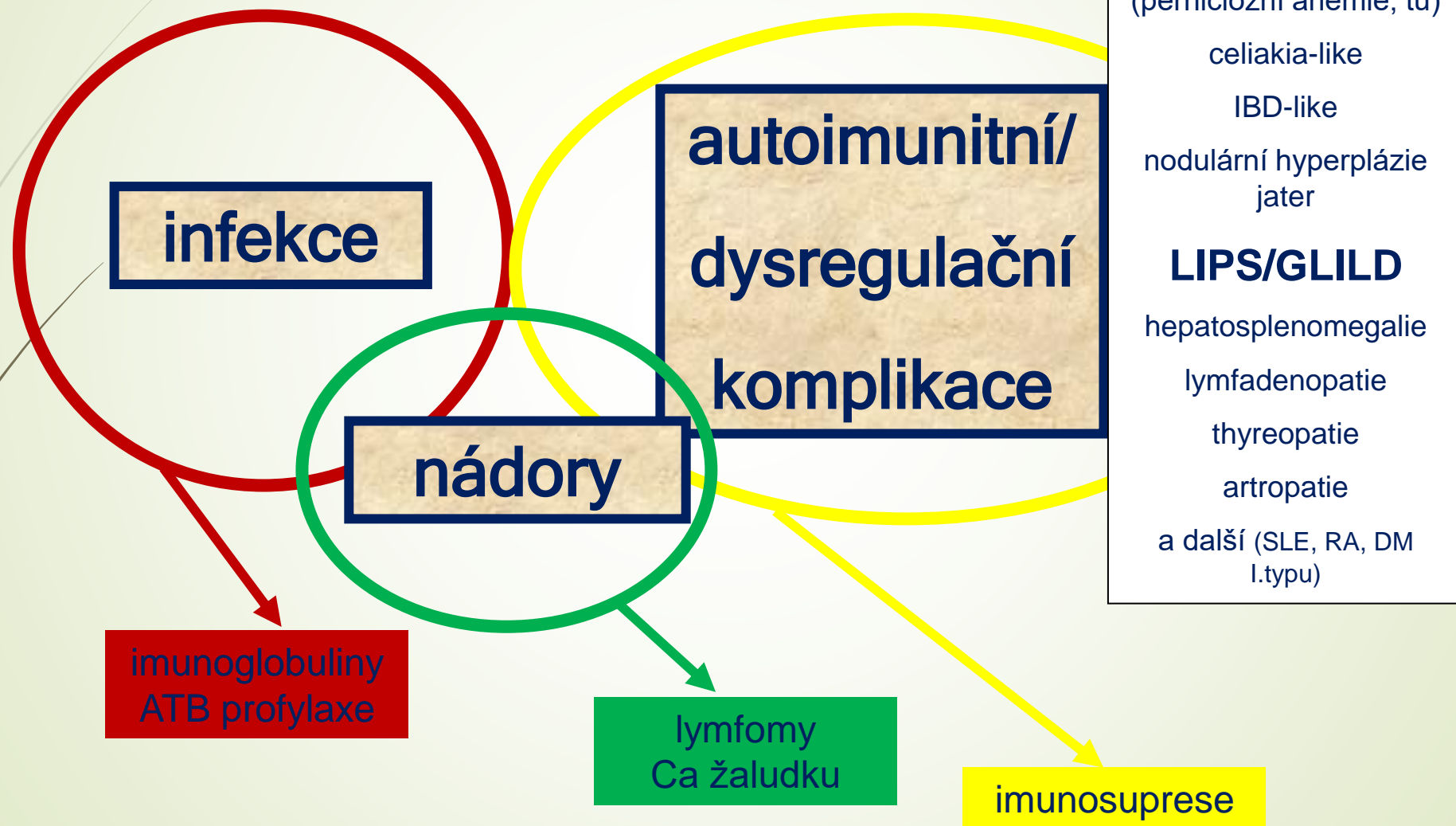


- klinická manifestace (alespoň 1): infekce, autoimunita, lymfoproliferace dg. i u asympt. při naplnění bodů 2–5, zejm. v případě rodinného výskytu
- významně ↓ IgG (věk, 2 měření)
- snížení minimálně jednoho dalšího izotypu (IgA či IgM)
- průkaz poruchy spec. protilátek vakcinací za použití T–depend. i T–independ. antigenu (alespoň na jeden)
- vyloučeny všechny možné sekundární příčiny

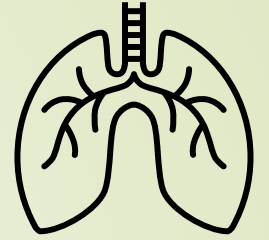
Klinické projevy CVID



Klinické projevy CVID



Pneumopatologie u COVID



INFEKČNÍ

NEINFEKČNÍ

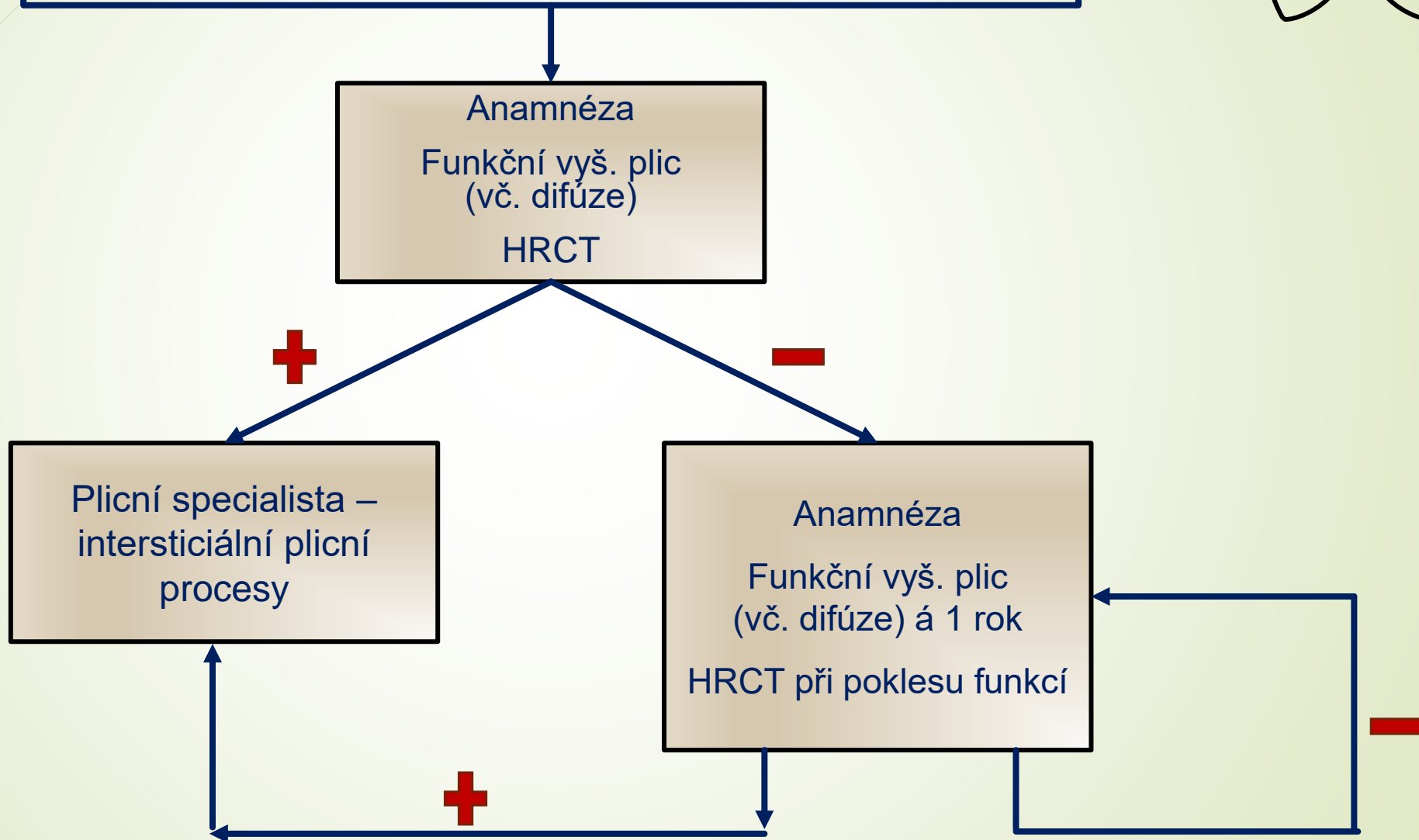
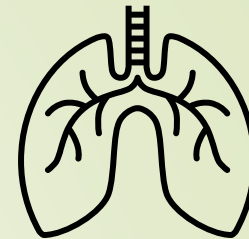
Bronchitidy
Pneumonie

LIPS/GLILD

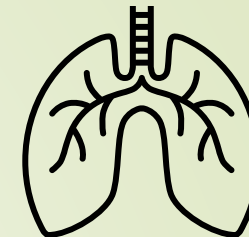
Bakteriální (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*)
Opportunní velmi vzácně (CMV, atypická mycobb.)
– imunoprese, komplikace

narůstající **obstruktivní** a/nebo **restriktivní ventilační porucha** →
respirační insuficience (DDOT)

NOVÝ PACIENT COVID



Funkční vyšetření



- Více než 40 % bronchiální obstrukce
- cca 15 % bronchiální restrikce (**snížená difúze**)

Milota T, Int Arch Allergy Immunol 2018, Cereser L, World J Radiol, 2018, Gregersen, Res Med 2009

***Významně rychlejší pokles FEV1 vůči zdravé populaci
Kuřáctví násobný rizikový faktor***

Chen, J Allergy Clin Immunol 2011

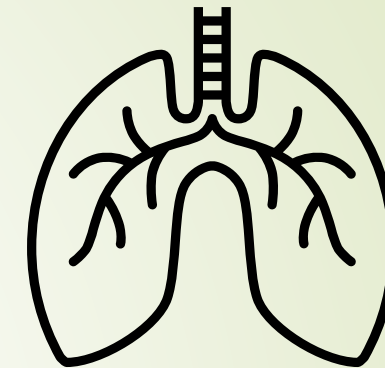
Časté známky bronchiální hyperreakivity
Převaha non-atopického, non-eosinofilního terénu

Agondi RC, Allergy 2010, Milota T Int Arch Allergy Clin Immunol

Bronchial Asthma and Bronchial Hyperresponsiveness and Their Characteristics in Patients with Common Variable Immunodeficiency

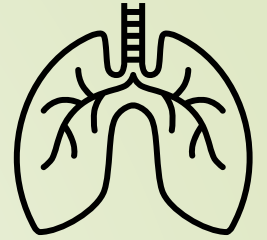
Tomas Milota Marketa Bloomfield Zuzana Parackova Anna Sediva
Jirina Bartunkova Rudolf Horvath

Department of Immunology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital,
Prague, Czech Republic



- 23 CVID nemocných s FEV1 nad 80 % BPT metacholin
- U 52 % POZITIVNÍ x běžná populace 10-16 % dospělí a 16-30 % děti v české populaci
- 35 % případů uzavřeno vzhledem ke klinickému obrazu jako ASTHMA x 5 % v české populaci
 - častá asociace se snížením MEF25

HRCT plic



INFEKČNÍ

nodulace < 5mm
fibrosa a retikulace
bronchiektázie
zesílení stěny bronchů,
tree in bud
hlenové zátky atelektáza
konzolidace plicní tkáně

NEINFEKČNÍ

denzity mléčného skla
konzolidace, granulomy
retikulace až fibróza
mediastinální
lymfadenopatie

- 34 % pacientů bronchiektázie
- 80-90 % změny na HRCT plic
- Myslet na možnost plicní hypertenze
(často souvislost s portální HTZ při splenomegalii a NRH jater)

PODEZŘENÍ NA GLILD

HRCT

Celkové funkční vyšetření plic s difuzí

6MWT

Fibrobronchoskopie s bronchoalveolární laváží
(vyloučení infekce, průtoková cytometrie, cytologie)

Individuální zvážení transbronchiální biopsie či VATS
(vyloučení lymfomu)

(Základní revmatologický screening)

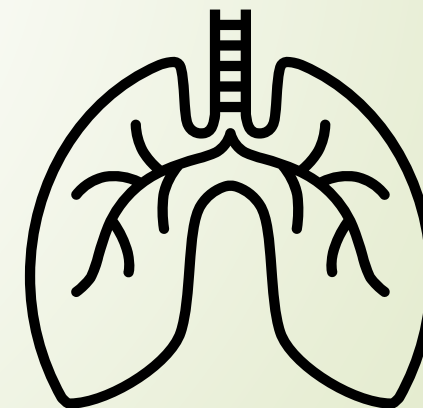
Kultivace sputa BK

Quantiferon či TB spot

GENETICKÉ VYŠETŘENÍ

Special Article

British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders

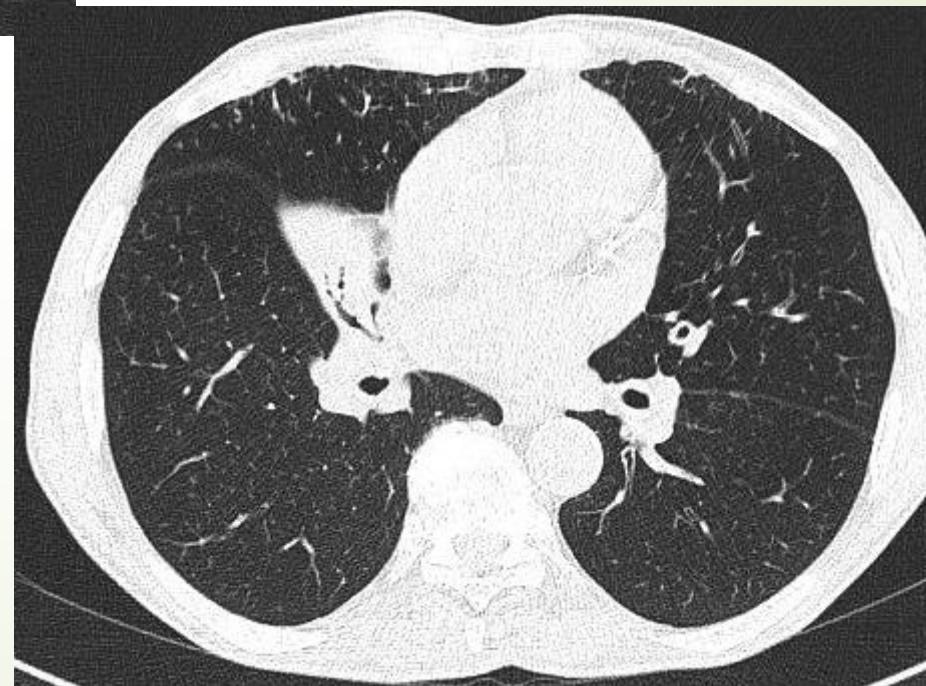




- transverzální řez, plicní okno,
- bazální části plic: bronchiektázie bazálně centrálně, s mukoidními impakcemi a zesílenou stěnou bronchů

- transverzální řez v plicním okně,
- úroveň L srdeční síně – atelektáza PSL s air bronchogramem

Pneumopatie postinfekční

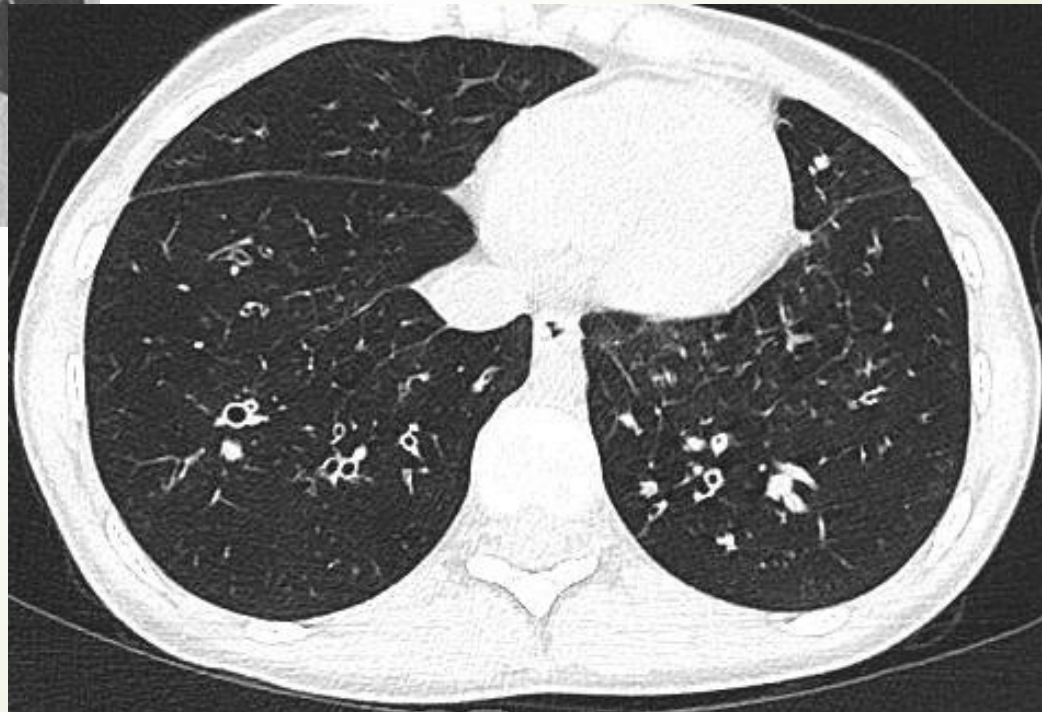


Autor snímku: Dr. E. Kočová, FN HK



- koronární rekonstrukce v plicním okně: bronchiektázie bazálně centrálně, s mukoidními impakcemi (hlavně v PDL) zesílená stěna bronchů
- difúzně obraz mozaiky plicního parenchymu svědčící pro obraz bronchiolitydy

Pneumopatie postinfekční 2

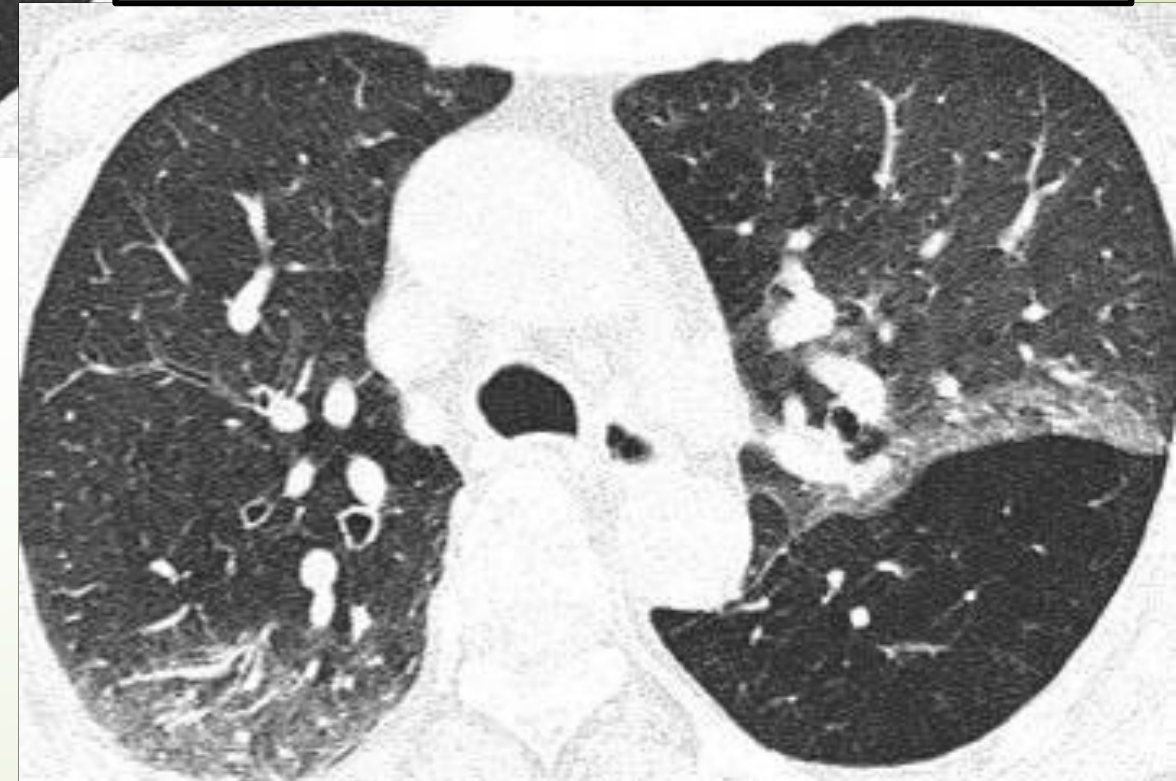


Pneumopatie postinfekční 3

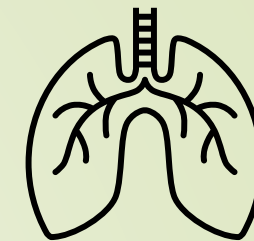


- těžký nehomogenní emfyzém (LDL)
 - bronchiektázie
- zesílená stěna bronchů
- chronické konsolidace

- žena *1953
- od 12 let sinusitidy, bronchitidy, pneumonie
- kuřačka 15 let 10cig/den
- CVID dg. ve 45letech

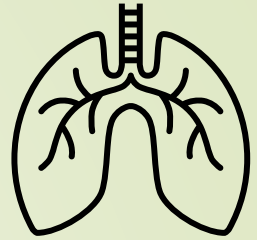


GLILD/LIPS

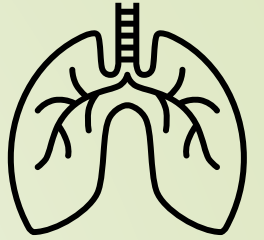


- ▶ 10–20 % s CVID
- ▶ u 41 % předchází diagnózu CVID
- ▶ zkrácení doby přežití o 50 % od doby dg. vůči zdravé populaci s mediánem 14 let
- ▶ často vedeni pod dg. sarkoidosy (významně horší prognóza)
- ▶ granulomy mohou postihovat jakýkoliv orgán (nejčastěji plíce, lymf. uzlin, slezina)
 - ▶ v plicích se četně kombinuje s intenzivní lymfocytární infiltrací (GLILD)
 - ▶ často spojitost s dalšími autoimunitními komplikacemi

CVID V.S. SARKOIDOSA



- 20 CVID – GLILD x 60 sarkoidosa
- **bronchiektázie (65 % v.s. 23 %)**
- poslechově více auskultačních fenomenů (45 % v.s. 1,7 %)
- HRCT s mnohočetnými noduly, vzdušný bronchogram (80 % v.s. 42 %)
 - perilymfatická distribuce nodulů (100 % v.s. 42 %)
 - BAL nižší CD4/CD8
- lineární a nepravidelné opacity nepřímou známkou restrikce
 - **denzity mléčného skla**
- **vyšší mortalita (30 % .vs. 0 %)**



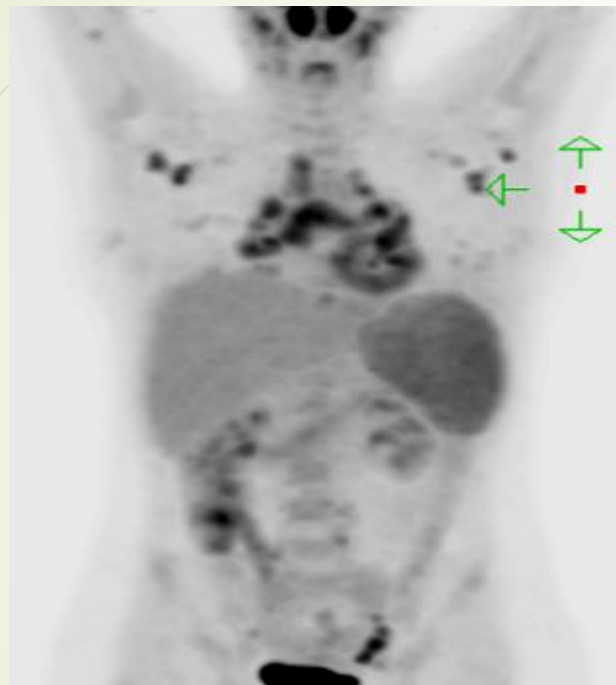
Klinický obraz GLILD/LIPS

- ▶ velmi rozmanitý
- ▶ klinicky čteně asymptomatické
- ▶ dráždivý kašel, námahová dušnost

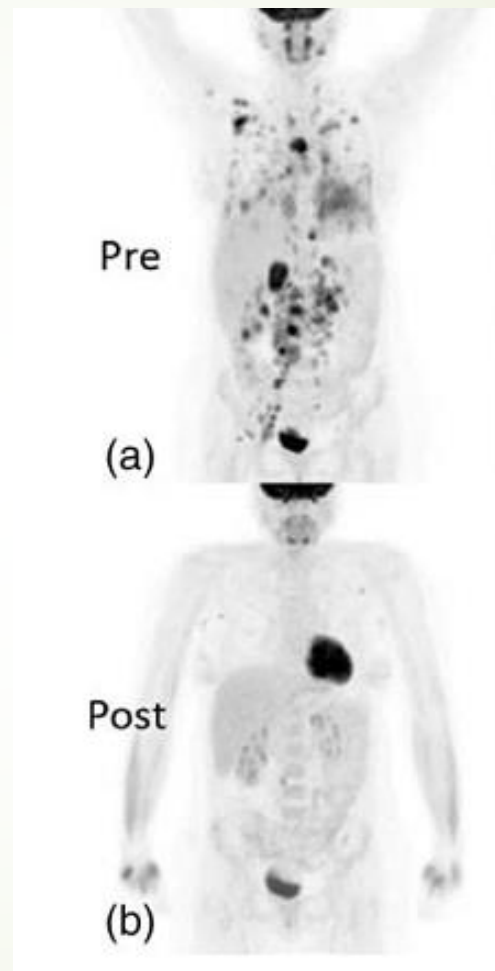
Bouvry D, Eur Respir J 2013

Patel S, Clin Exp Immunol, 2019

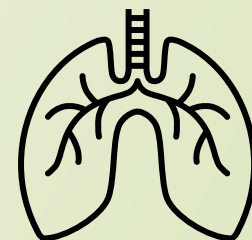
PET/CT generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie

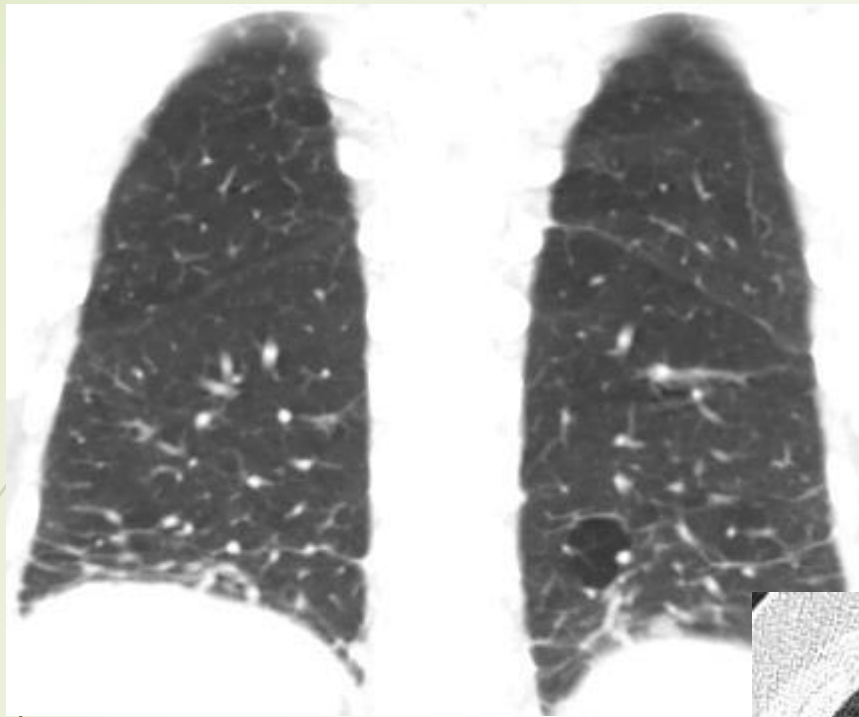


Autor snímku: Dr. J. Brožík, FN HK



Clinical and Experimental Immunology, 187: 138–145





**koronální rekonstrukce plicní okno –
retikulace ne jen periferně
peribronchiální denzity mléčného
skla mozaika s okrsky air trappingu
černější bazálně s vyjádřeným
kraniokaudálním gradientem**

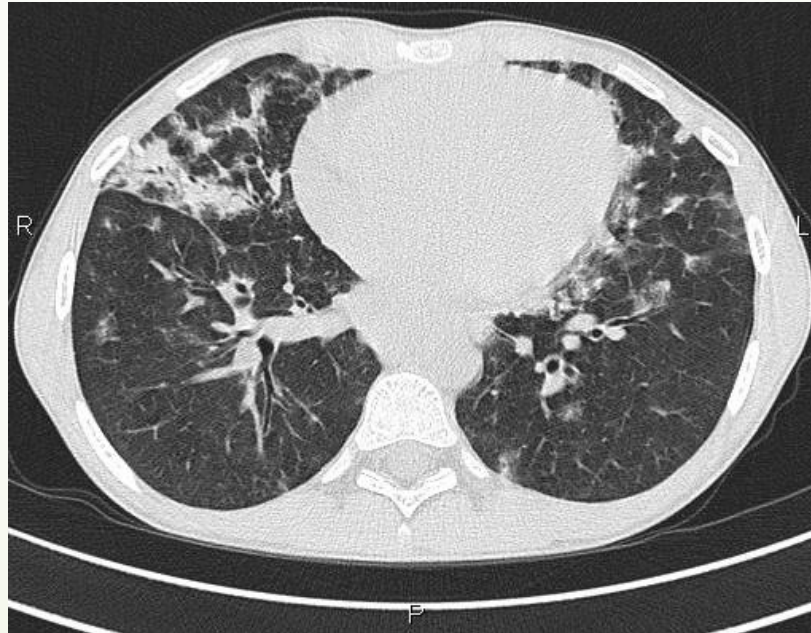
**retikulace a ventrálně zejména
v PSL subpleurálně noduly**



Autor snímku: Dr. E. Kočová, FN HK

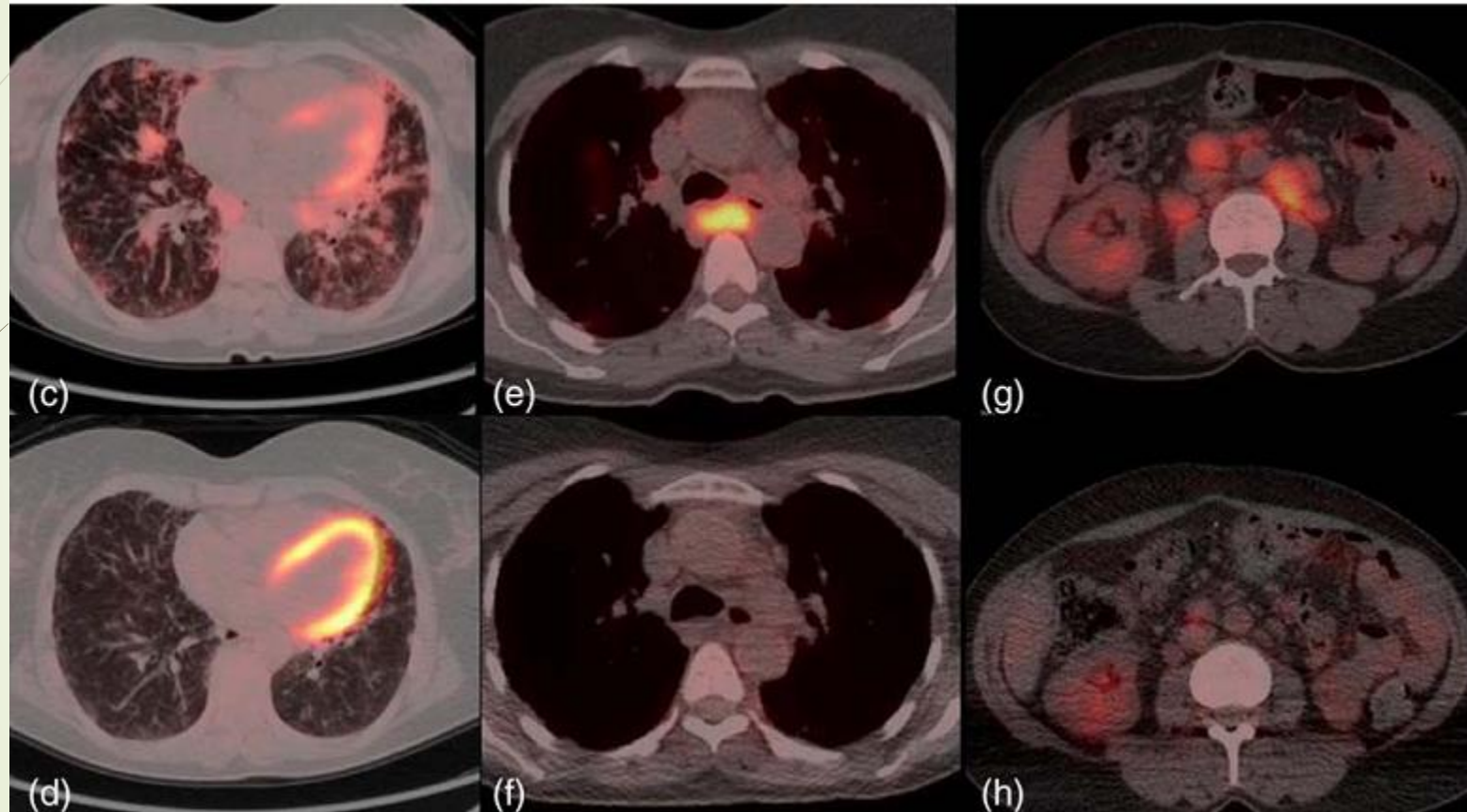
Vyšetření – HRCT GLILD/LIPS

- ▶ mnohočetné denzity mléčného skla splývající do rozsáhlých konzolidací s maximem bazálně a ventrálně s hilovou a mediastinální lymfadenopatií

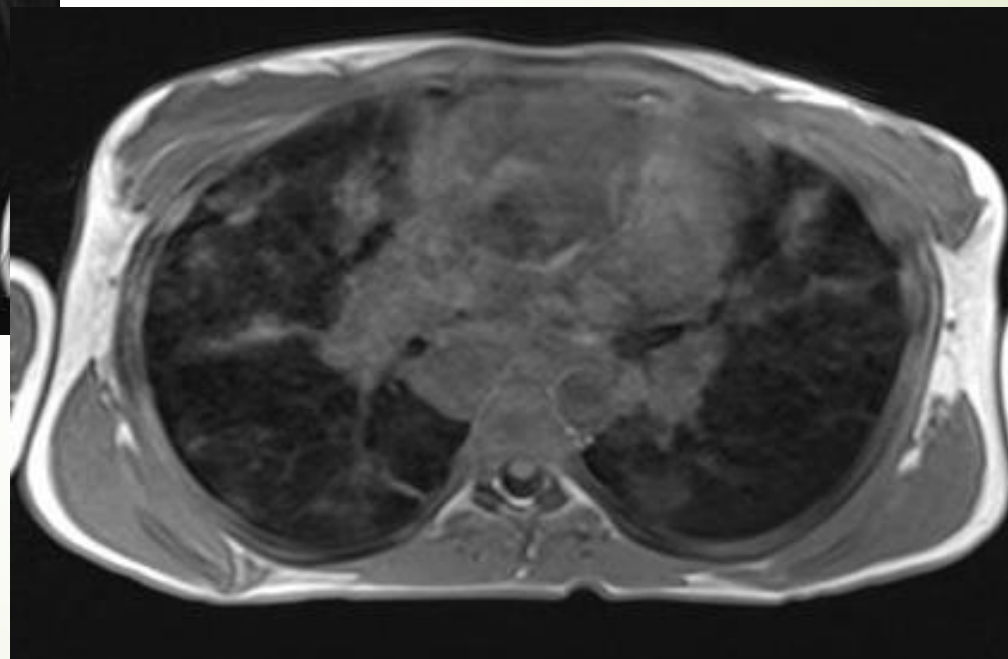
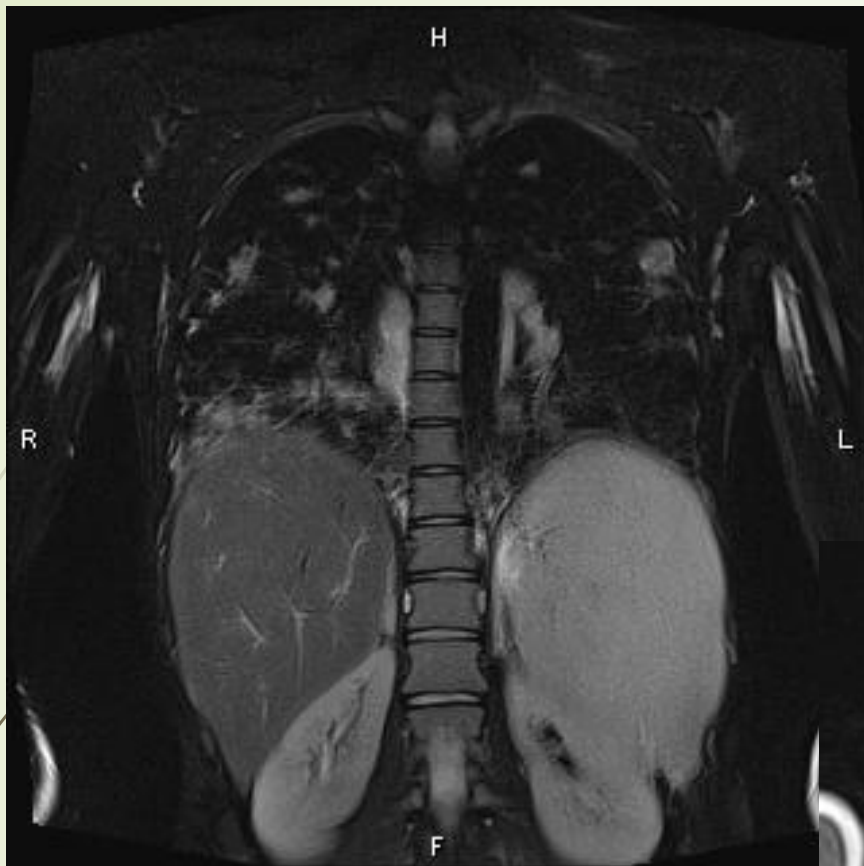


Autor snímku: Dr. E. Kočová, FN HK

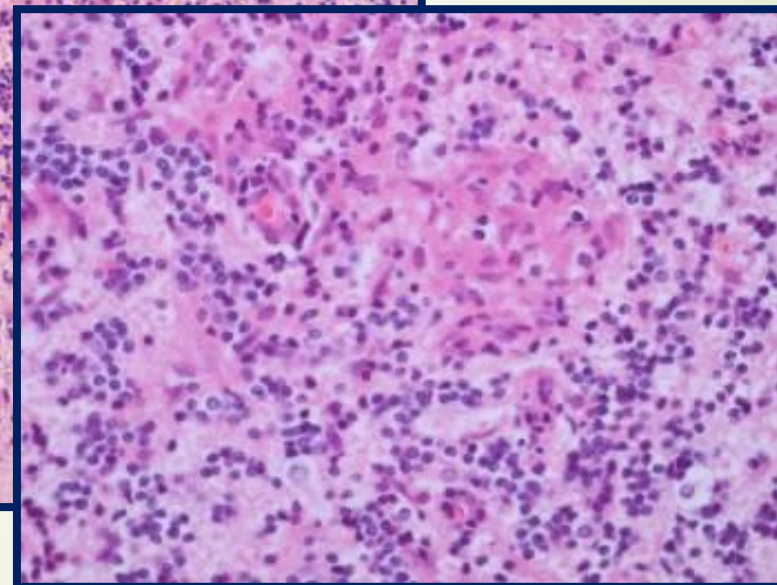
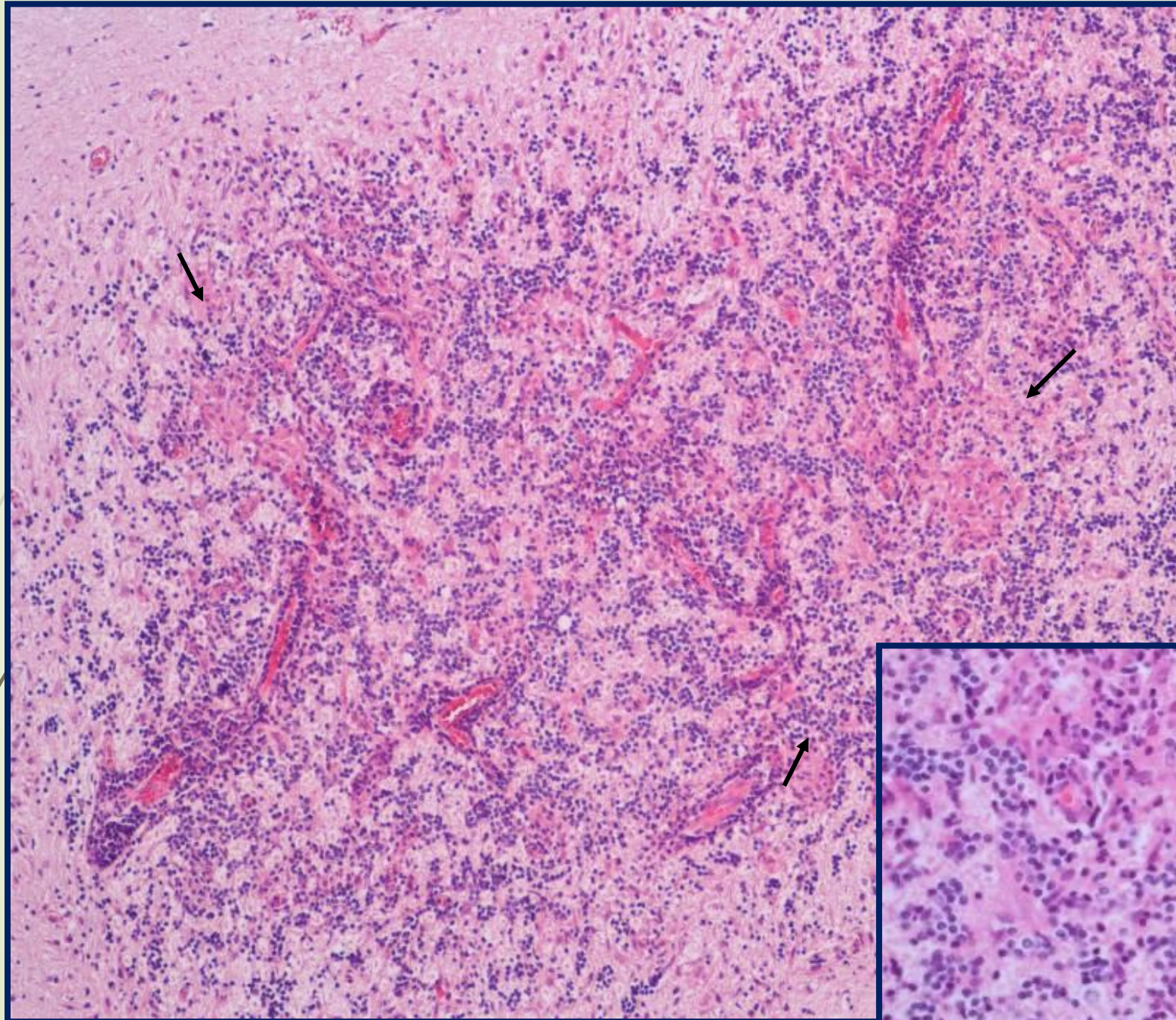
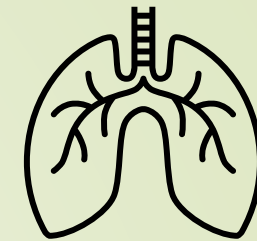
PET-CT GLILD/LIPS



MRI GLILD/LIPS



Autor snímku: Dr. E. Kočová, FN HK



Autor snímku Dr. K. Kamarádová, FÚP FN HK

Léčba PLICNÍCH KOMPLIKACÍ CVID OBECNĚ

**Infekční
komplikace**

substituční léčba
imunoglobuliny

ATB profylaxe



**Neinfekční
komplikace**

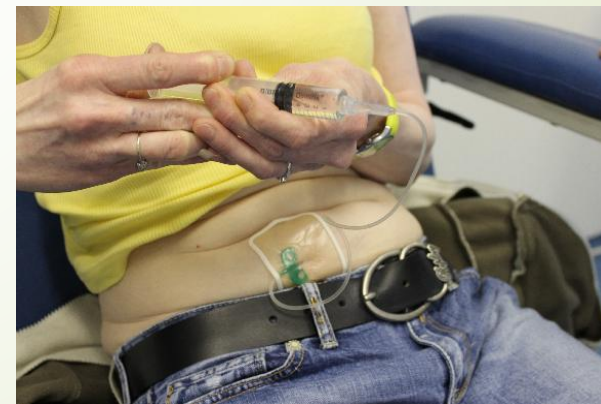
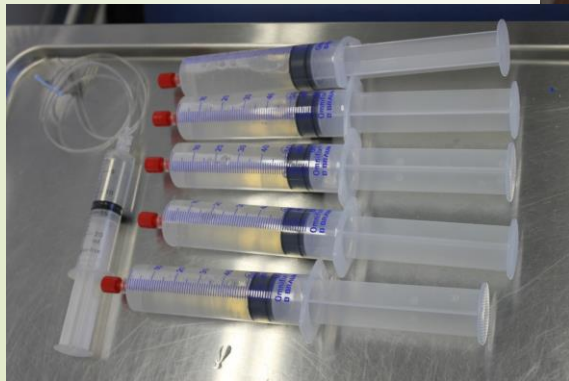
Imunosuprese

kortikoidy
anti CD20
5-AZA, MM
cyklosporin A
tacrolimus
abatacept

....

Substituční léčba Ig

Co máme k dispozici?



Snímky pořízeny se souhlasem nemocných

Když imunoglobuliny na infekce nestačí...

ATB profylaxe

sezonní x celoroční

makrolidy (azitromycin 250mg až 500mg 3xtý)

průlomová ATB (amoxicilin+kys. klavulanová)

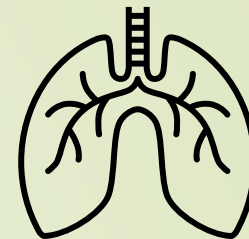
IKS+LABA u bronchiektázií??

REHABILITACE

Jolles S, Clin Exp Immunol, 2017

Schussler E, J Allergy Clin Immunol Prac, 2016

A co s postižením plicního intersticia??

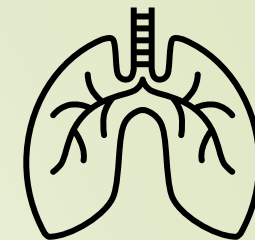


Koho léčit?

- Pacient s abnormálními či zhoršujícími se plicními funkcemi (symptomatický či asymptomatický)

Jak začít?

- 1. Pacient s dobře nastavenou substituční léčbou
- 2. Zvážit ATB profylaxi (azitromycin, cotrimoxazol)
 - 3. P.o. kortikoidy cca dávka 0.5 mg/kg/den



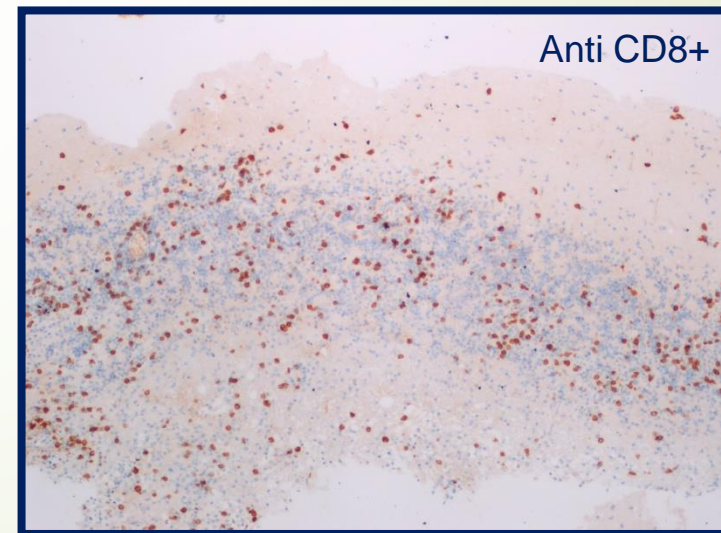
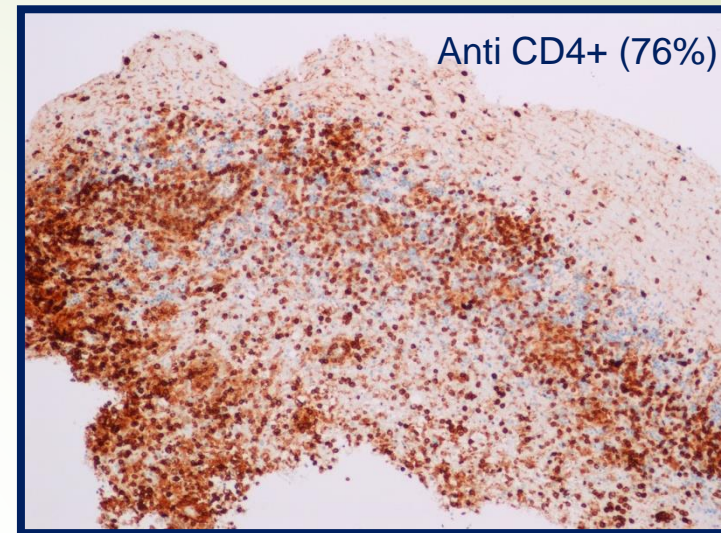
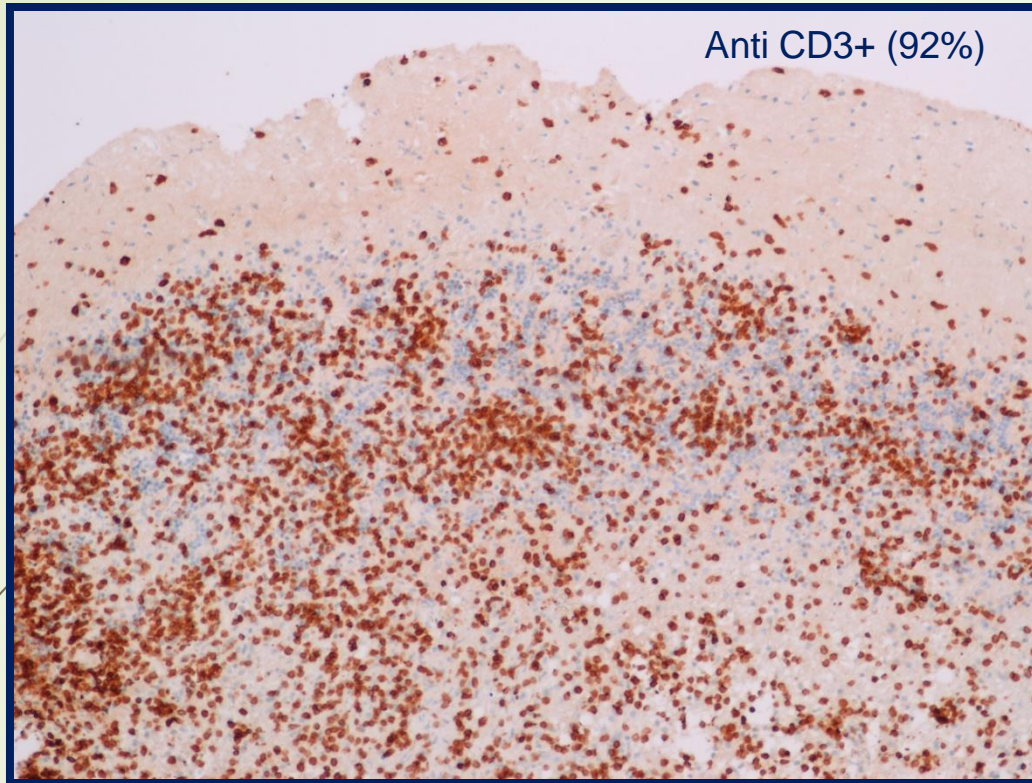
Jak hodnotit odpověď?

- za 3 měsíce symptomy, funkční vyšetření
- za 6 měsíců radiodiagnosticky

Léčba 2. linie

Anti-CD20
5-AZA, MM
cyklosporin A
tacrolimus
abatacept

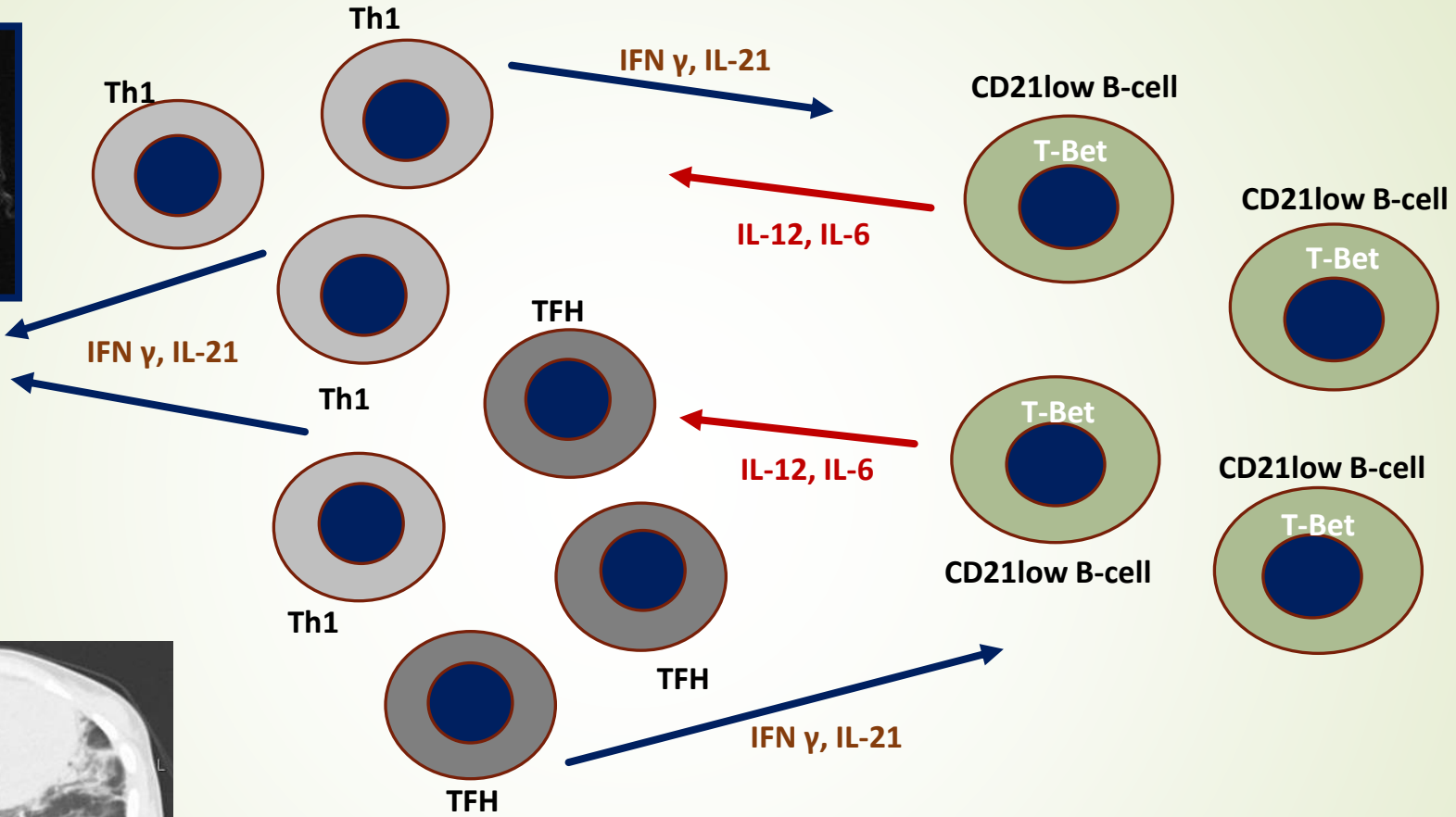
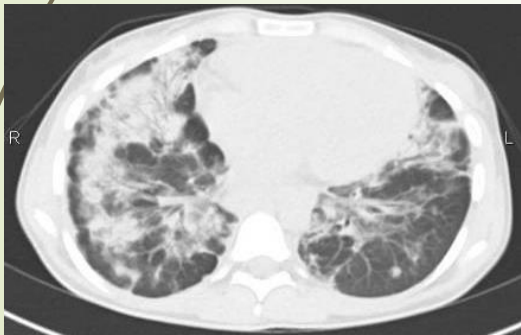
....



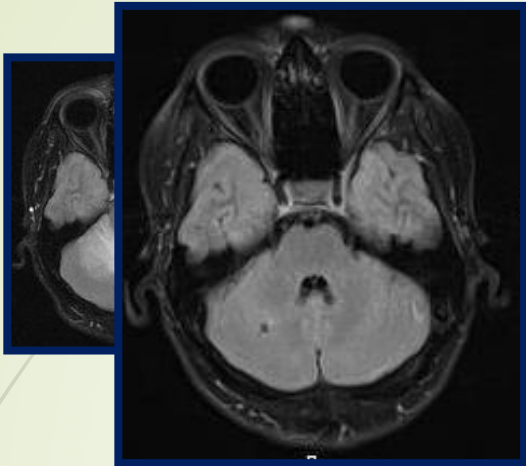
PROČ PRÁVĚ anti-CD-20??



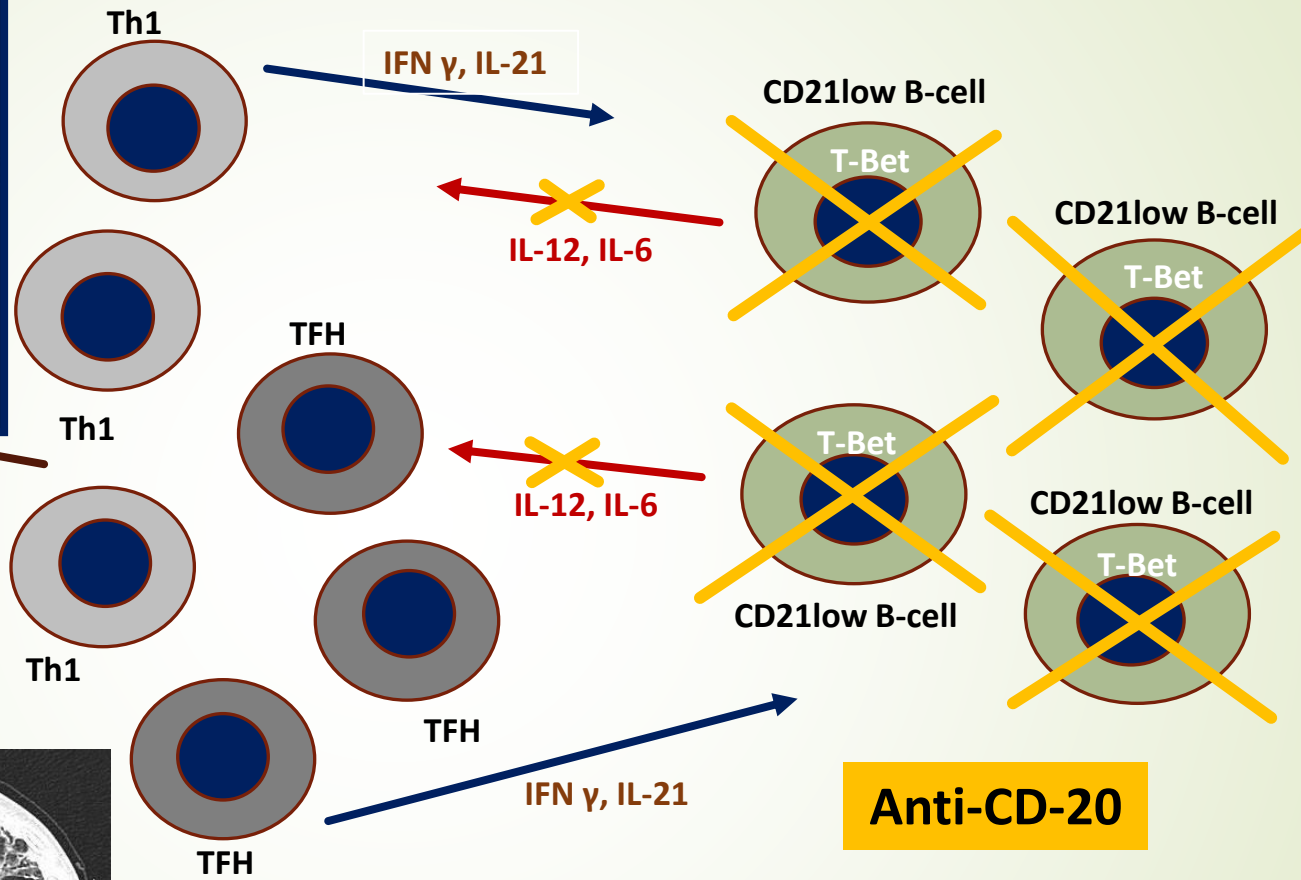
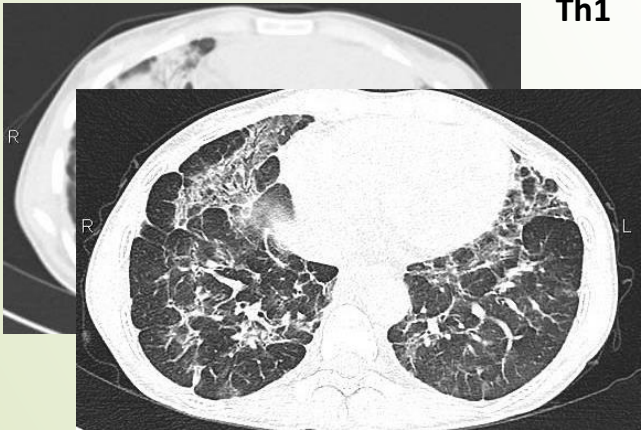
- CVID-
enteropatie,
LIPS/GLILD
- Autoimunita



De Witt, J Allergy Clin Immunol, 2015
Unger, J Allergy Clin Immunol, 2018



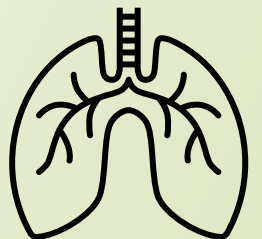
- CVID – enteropatie, LIPS/GLILD
- Autoimunita



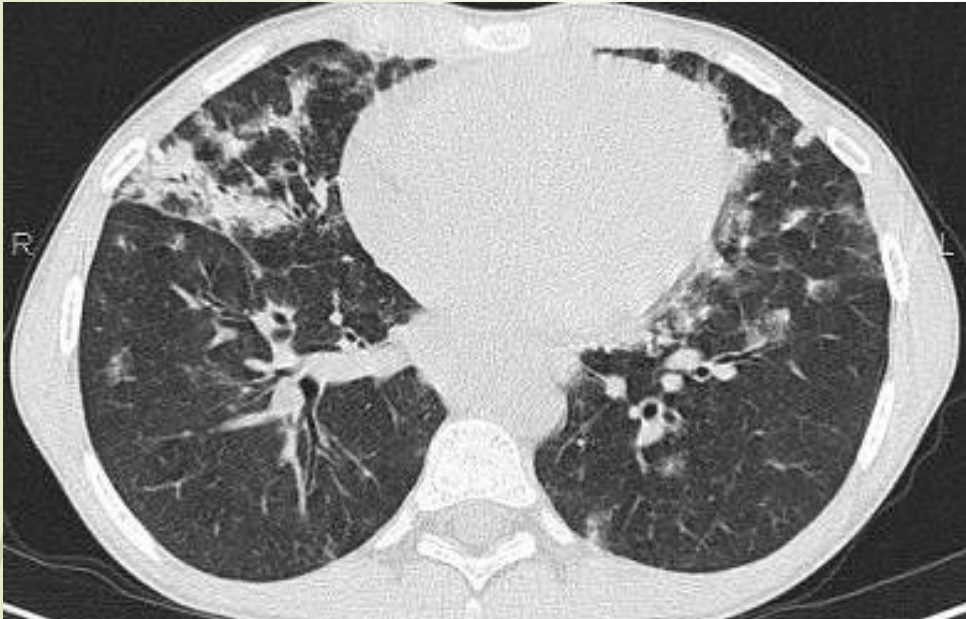
De Witt. J Allergy Clin Immunol, 2015
Unger, J Allergy Clin Immunol, 2018

Kazuistika CVID a biologická léčba

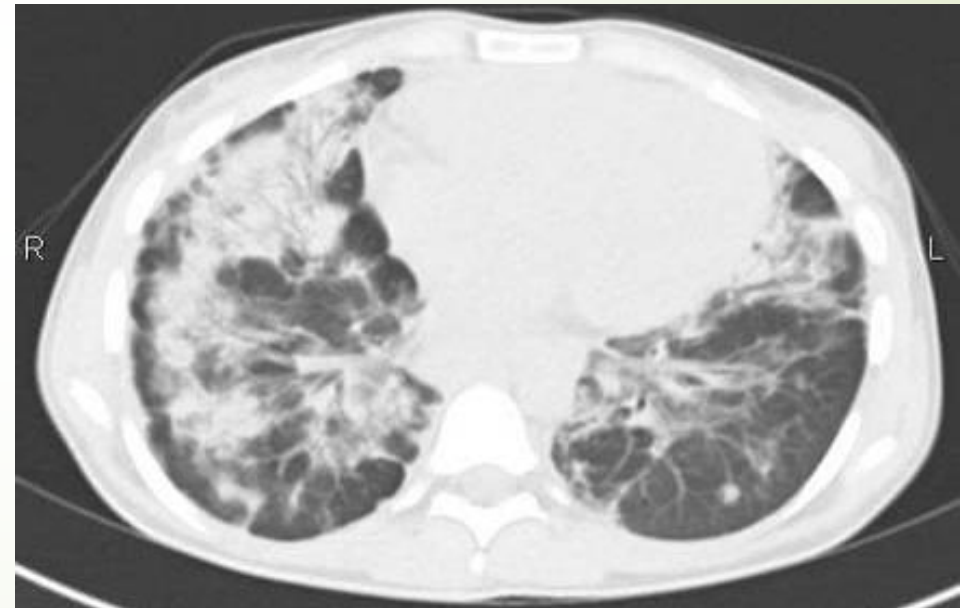
- ▶ dívka, od 11 let nárůst nemocnosti (otitidy – adenotomie, drenáže středouší)
 - ▶ ve 12 letech 1. ataka pneumonie
 - ▶ dg. CVID
- ▶ rodina odmítá léčbu, protože je klinicky, asymptomatická
 - ▶ za 9 měsíců pouze akceptována léčba IVIG



**MNOHOČETNÉ DENZITY
MLÉČNÉHO SKLA SPLÝVAJÍCÍ
DO ROZSÁHLÝCH KONSOLIDACÍ**



r.2009 vstupně

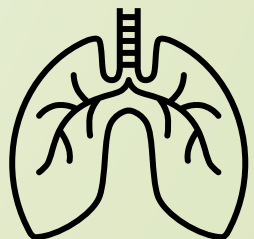


r.2015 bez léčby

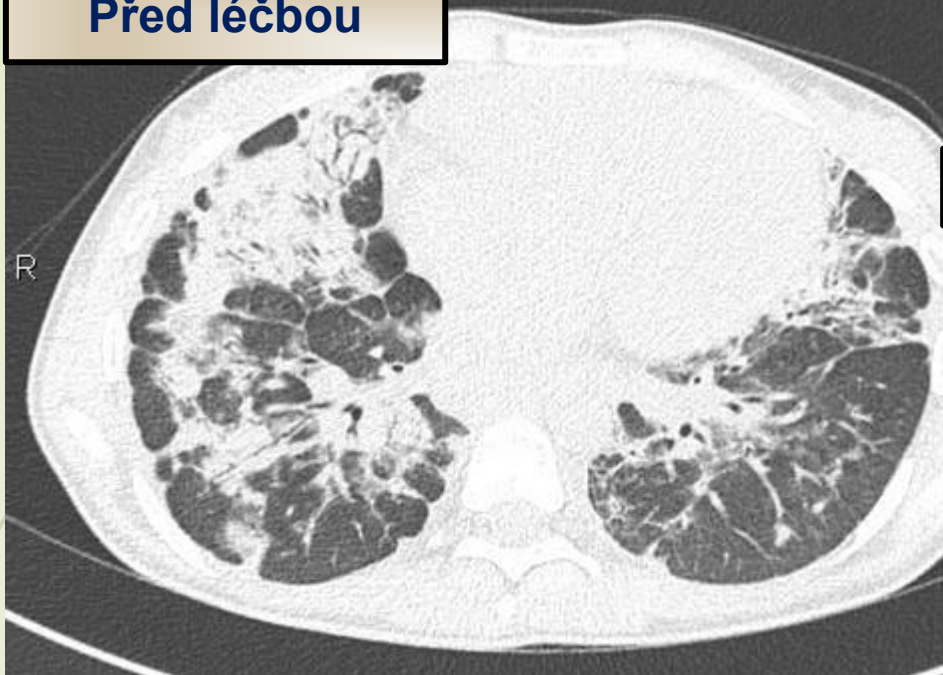
Autor snímku: Dr. E. Kočová, FN HK

BIOLOGICKÁ LÉČBA PRO KORTIKOREZISTENCI A PROGRESI STAVU

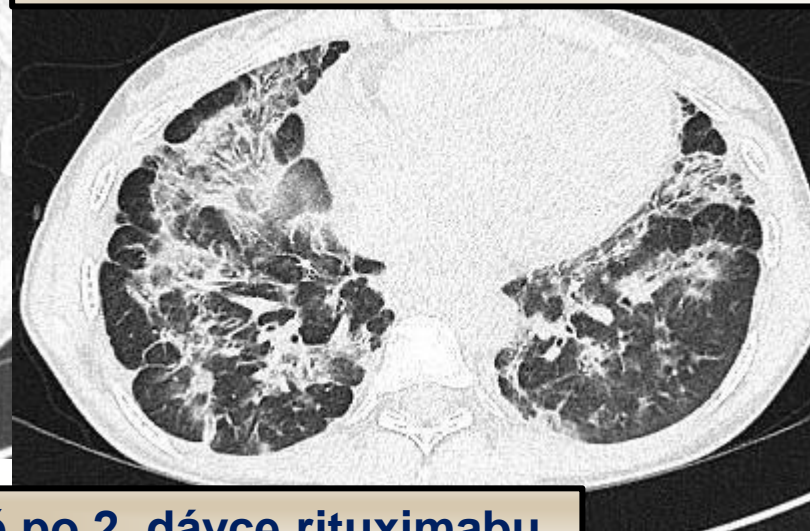
- rituximab 375mg/kg á týden 4x (tj. 2,4 g)
- zopakováno za 6 měsíců
- intenzivní dechová rehabilitace pro nízkou svalovou sílu



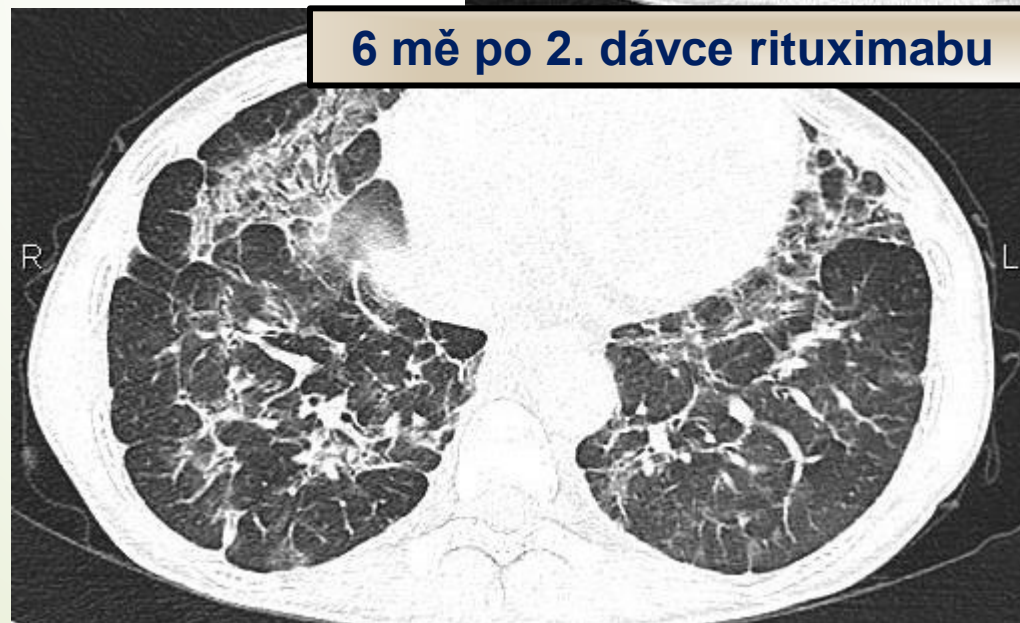
Před léčbou



6 mě po 1. dávce rituximabu



6 mě po 2. dávce rituximabu



FUNKČNÍ PARAMETRY

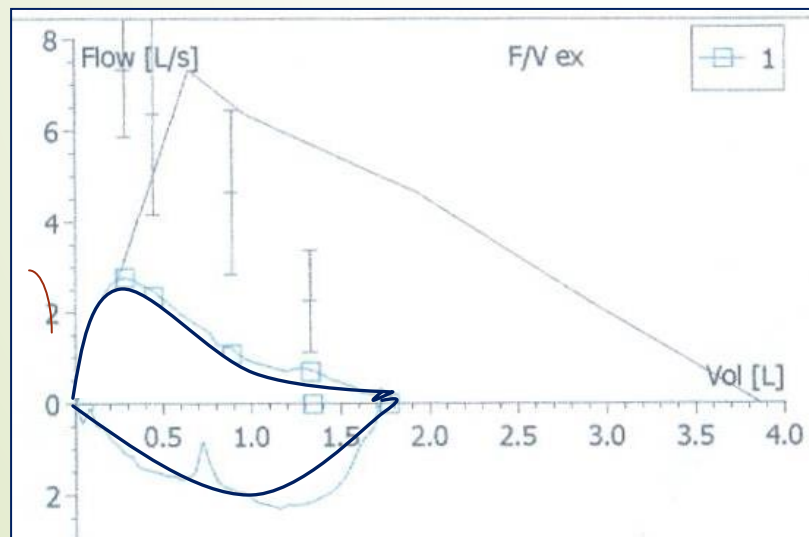
PŘED LÉČBOU

FVC 45,9 %

FEV1 39,8 %

Tiff 75,73

TLco 38 %



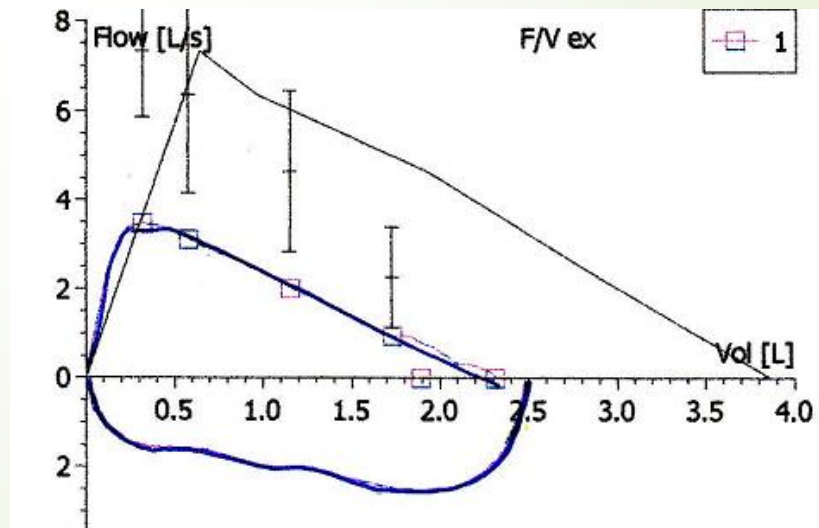
PO LÉČBĚ

FVC 54 %

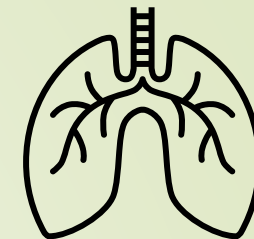
FEV1 57 %

Tiff 77,0

TLco 49 %



Shrnutí

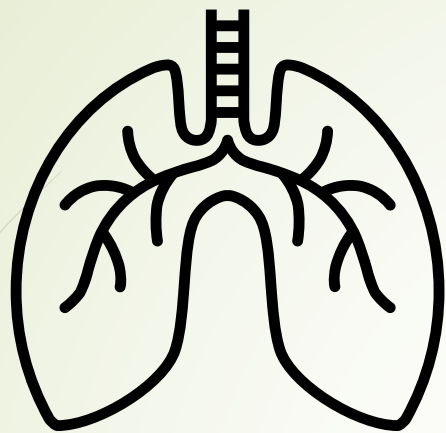


Infekční komplikace

- pozitivně ovlivnitelné řádně vedenou substituční léčbou
- zcela individuální titrace dávky a intervalu substituční léčby
- v indikovaných případech ATB profylaxe

Neinfekční komplikace

- vznikají nezávisle na substituční léčbě
- nezbytná dlouhodobá imunosupresivní léčba



Děkuji za pozornost...