

60 letá pacientka vyšetřena v únoru tohoto roku v imunologické ambulanci pro recidivující infekty dýchacích cest. Již anamnesticky byl u pacientky patrný blíže neurčený humorální imunodeficit s pokusem imunoglobulinové substituce, ve kterém nepokračováno pro vzniklou nežádoucí reakci.

První potíže pacientky se datují do roku 1999, kdy se objevovala lokalizovaná intermitentní axilární lymfadenopatie trvající do roku 2010 s následným spontánním vymizením. V tomto období provedena celkem čtyřikrát extirpace uzlin z dané oblasti, kdy první čtení bylo suspektní z maligního lymfomu, druhé čtení nikdy přítomnost malignity nepotvrdilo. Průtoková cytoflowmetrie uzliny s převahou T lymfocytů, molekulárně genetické vyšetření na klonalitu TCR bez průkazu patologického klonu. Vyšetření kostní dřeně bez průkazu infiltrace lymfomovými buňkami. Tehdy histologický preparát odeslán k supervizi do Spolkové republiky Německo, jež zhodnoceno jako atypická floridní folikulární hyperplazie s podobností s multifokální Castlemanovou chorobou (hyper IL-6 disease), maligní komponenty nejištěny. Od roku 2009 se začal vyskytovat atypický svědivý exantém v oblasti trupu s minimální odpovědí na lokální terapii, pro torpidnost průběhu indikována k provedení kožní biopsie s nespecifickým nálezem. Během několika měsíců kožní nález spontánně regredoval.

Další informace ze stran nemocnosti: v dětství recidivující záněty středouší s nutností opakované paracentézy, v dospělosti v popředí záněty zevních zvukovodů a recidivující herpetické výsevy v oblasti rtů. V roce 2013 dle lékařských záznamů nešlo vyloučit proběhlý virový zánět tlustého střeva (CMV-cytomegalovirové- etiologie). Zápal plic, ledvin nebo kůže neprovedla.

Ostatní anamnestické údaje: očkování bez komplikací, atopický ekzém nepřítomen. Ve sledování hematologa pro chronickou imunitní trombocytopenii a mírnou intermitentní leukopénii s akutní atakou v roce 2018 (klinicky plošné podkožní a slizniční krvácení, v hemogramu při atace hodnota $PLT\ 2\ 10^9/l$), vzhledem k rezistenci na kortikoidní terapii byla indikace k podání trombomimetika s výbornou klinickou a laboratorní odpovědí.

Z dalších zajímavostí byl několik týdnů trvající zánětlivý pseudotumor pravé příušní žlázy v roce 2018 jež spontánně regredoval. Pacientka se dále léčí s hypertenzní nemocí a smíšenou dyslipidemií,

je po operaci slepého střeva, prasklého clavikuloa-kromiálního vazu vpravo, dvou porodech císařským řezem a neurochirurgické operaci s dézou pro osteofyty C5/C6 (kostní štěp získán z lopaty kyčelní). Z alergické anamnézy je přítomna intolerance inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu pro kašel (farmakologický nežádoucí účinek typ A), s velmi vysokou pravděpodobností pyretická reakce po podání imunoglobulinového preparátu (Kiovig) v roce 2013 - po dokapání 5 gramů se objevila náhle vzniklá zimnice doprovázená třesavkou, hyperpyrexii, dušností s periferní cyanózou, bez hypotenze!, dále vs. kontaktní kožní alergická reakce při styku s listy jahod a okurek. V chronické medikaci je dvojkombinační antihypertenzní preparát (Tezefort 80/5 mg). Gynekologické kontroly pravidelné. Nekuřačka, pracující jako lékařka mikrobiologie. V rodinné anamnéze otec zemřel ve vysokém věku stářím (89 let), matka v 79 letech na srdeční selhání. Bratr až na alergické projevy na inhalační alergenů zdrav, 2 děti - bez zdravotních komplikací.

Ze současných anamnestických údajů: v posledních cca 10 letech během podzimního a zimního období protrahované infekty horních cest dýchacích většinou s bakteriální superinfekcí s postižením vedlejších dutin nosních, bez postižení dolních dýchacích cest, zejména virového původu. Dlouhodobě vodnaté až kašovitě stolice s frekvencí 3-5/den, bez patologické příměsi, uvažováno o dráždivém tračníku, endoskopické vyšetření doposud nerealizováno. Váha stabilní, mimo infekty bez zvýšených teplot. Kůže bez výsevu.

Laboratorní vyšetření v 2/2020 - renální a „jaterní“ testy bez alterace, mineralogram bez odchylek, euglykémie, euthyreosa. Marker zánětu CRP mírně zvýšený 6,9 mg/l. V hemogramu mírná trombocytopenie $120\ 10^9/l$. Moč chemicky včetně sedimentu bez patologie. V imunologických testech patrná těžká imunoparalýza ve všech třech izotypech (IgA 0,14 g/l, IgG 1,5 g/l, IgM 0,24 g/l), komplement bez konzumace, cirkulující imunokomplexy nezvýšené. Orgánově specifické a nespecifické autoprotilátky negativní.

V buněčné složce snížený relativní počet $CD4+$ 31% a $CD19+$ 6% se zvýšeným počtem $CD8+$ 42% a počtem aktivovaných T-lymfocytů 18%.

Dle dohledatelných záznamů od roku 2003 v laboratorních testech se objevila zprvu izolovaná hypogamaglobulinémie ve třídě IgG (IgG 4,8g/l, IgA 1,35 g/l, IgM 1,48 g/l), od 2011 v buněčné složce první reaktivní změny v podobě převahy $CD8+$ T-lymfocytů s mírně sníženým počtem $CD19+$ B-lymfocytů a aktivovanými $CD3+$ T-lymfocyty.

V časové souslednosti docházelo k postupnému poklesu celkového IgG včetně dalších izotypů. Ze stran chronické imunitní trombocytopenie již v roce 1995 byly patrné snížené hodnoty krevních destiček $50 \cdot 10^9/l$ s intermitentní hraniční leukopénií.

U pacientky se s největší pravděpodobností jedná o běžnou variabilní imunodeficienci (CVID).

V předchorobí asociovaná typická onemocnění s danou imunodeficiencí, a to imunitní trombocytopenie a folikulární hyperplazie uzlin. Jeden z diagnostických kritérií CVID je porucha specifické protilátkové odpovědi, a to na T-dependentní i non-T-dependentní antigeny.

V plánu bylo přeočkování proti tetanu s kontrolou protilátek v časovém odstupu po aplikaci. Nicméně vzhledem k epidemiologické situaci (COVID-19) a probíhajícím infektům s bakteriální superinfekcí zahájena substituční terapie polyspecifickými gamaglobuliny bez detekce specifické protilátkové odpovědi. Anamnestické protilátky v séru proti tetanu, parotitidě, rubeole, morbilli nepřítomny. Pro ne zcela jasně verifikovanou reakci vzniklou v minulosti po podání intravenózního imunoglobulinového preparátu, zvolena podkožní aplikace s premedikací (kortikoidy s antihistaminiky) na monitorovaném lůžku anesteziologicko-resuscitačního oddělení. Vzhledem k velmi nízké hladině IgA bylo doplněno stanovení protilátek proti IgA v izotypu IgG s negativitou. (Anafylaktoidní reakce indukovaná IgG anti-IgA protilátkami může nastat u jedinců s IgA deficitem. Tvorba imunokomplexů protilátek IgG anti-IgA s antigenem IgA vede k aktivaci komplementu, při níž se uvolňují vasoaktivní anafylatoxiny- C3a, C4a, C5a. Anti-IgA protilátky se vyskytují u pacientů s neměřitelnými hladinami IgA. Byla prokázána příčinná souvislost IgG anti-IgA proti-

látek s rozvojem anafylaktoidních reakcí, zejména při jejich průkazu ve vyšších koncentracích). Aplikace probíhaly bez komplikací, proto převedena na facilitované subkutánní podávání imunoglobulinů s postupným vysazením premedikace.

Primární imunodeficiencie představují skupinu více než 300 geneticky definovaných vrozených poruch imunitního systému. Dlouhou dobu byly pokládány za vzácná onemocnění. S rozvojem diagnostických možností se ukazuje, že se jedná o jednotky významně častější. Běžná variabilní imunodeficiencie je tvořena heterogenní skupinou onemocnění představující klinicky významnou formu protilátkových imunodeficiencí.

V klinickém obraze dominují zejména bakteriální infekce s postižením dýchacích cest s preferencí dolních cest a široké spektrum autoimunitních/dysregulačních komplikací zejména v oblasti plicní, gastroenterologické a lymfatických uzlin včetně zvýšené incidence nádorových onemocnění.

V rámci screeningu ambulantně doplněno u pacientky gastrokopické vyšetření včetně biopsie z D2 k vyloučení lymfoplazmocelulární infiltrace, jež nepřítomna, tak jako kolonizace *Helicobacterem pylori* či metaplastické změny. V žaludku a duodenu endoskopicky normální nález. Koloskopie včetně terminálního ilea s normálním nálezem až na divertikulosu sigmatu, lymfoplazmocelulární infiltrace při etážové biopsii neprokázána. Při ultrasonografii břicha popsána cysta v pravém laloku jaterním. Rtg hrudníku bez intersticiálních změn, spirometrické vyšetření bez manifestní poruchy, difuze nesnížena.

Aktuálně je pacientka na substituci 20 g imunoglobulinů měsíčně, klinicky bez recidivy infektu nebo zánětu.