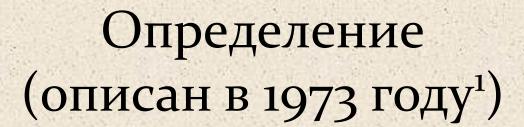
ОВИН – диагноз исключения. Клинические примеры

Латышева Е.А., к.м.н. ФГБУ ГНЦ-Институт иммунологии ФМБА России



- ПИД с нарушением синтеза и функции антител
- Нарушение формирования постинфекционного и посвакцинального иммунного ответа
- Повторные инфекции, торпидные к терапии



- Одна из наиболее часто встречающихся форм ПИД у взрослых (распространенность 1:25000 – 1:50000¹)
- Дебют в любом возрасте
- Полиморфизм клинических проявлений
- ✓ Полиморфизм иммунологических изменений: Различаются по
 - о количеству В-лимфоцитов
 - о степени снижения иммуноглобулинов
 - изменениям в Т-клеточном звене и др.

Chapel H. et al Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008:112-277-286

Диагностические критерии ОВИН (ESID/PAGID)¹

- Рецидивирующие бактериальные инфекции тяжелого течения
- Снижение уровня IgG и еще хотя бы одного класса иммуноглобулинов ниже возрастной нормы (IgA и/или IgM)
- Возраст старше 4х лет
- Исключение другой причины гипо-/агаммаглобулинемии

1 Conley M et al. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: repre- senting PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol. 1999;93: 190-197.



- Рецидивирующие инфекции тяжелого течения
- Энтеропатия
- Лимфопролиферация и лимфоаденопатия
- Аутоиммунные заболевания (цитопении и органо-специфические)
- Злокачественные образования



- Лор-органы и нижние дыхательные пути
- Инкапсулированные бактерии
- О Частые и затяжные обострения
- Необходимость длительного приема антибиотиков (часто парентерального введения)
- Эпизоды тяжелых инфекций (сепсис, менингит и др.)

Энтеропатия

- Многократный водянистый стул (до 10-15 раз в сутки)
- ✓ Торпидность к терапии
- Снижение плазматических клеток в lamina propria
- Целиакия-подобные и кроноподобные изменения по данным ФКС

Лимфопролиферация

- Лимфоидные интерстициальные пневмониты
- ✓ Гранулемы (не являющиеся признаком других заболеваний, подтвержденные биопсией)
- Гепатомегалия, не имеющая клинического объяснения
- Спленомегалия (11 и более см по данным УЗИ)
- Выраженная и стойкая лимфоаденопатия

Злокачественные опухоли

В первую очередь - лимфомы

Аутоиммунные заболевания

- Цитопении (тромбоцитопении, анемии, лейкопении)
- Органо-специфические заболевания (сахарный диабет, ревматоидный артирт, СКВ и др.)

Диагностика ОВИН

Клиника + снижение уровня общего белка и/или гамма-фракции

Снижение уровня иммуноглобулинов

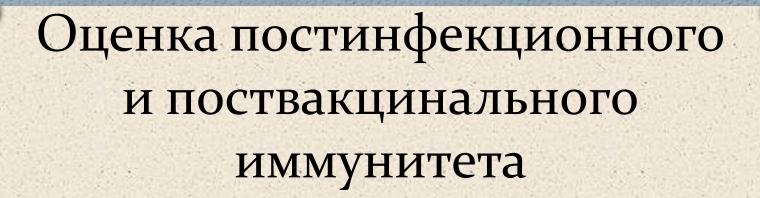
Исключение других причин гипогаммаглобулинемии

Оценка поствакцинального или постинфекционного ответа:

•Исходный уровень специфических АТ •Нарастание титра после вакцинации

Фенотипирование В-лимфоцитов:

- •Количество В-лимфоцитов
- •Количество переключенных клеток
 - •Количество клеток памяти

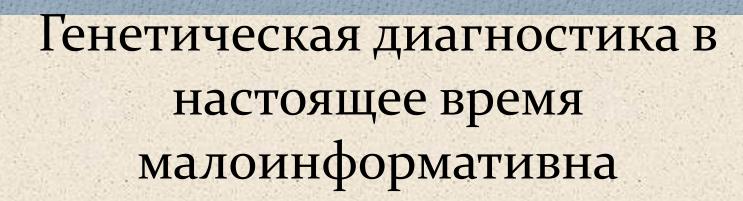


- Используются тесты для определения титра антител к инкапсулированным бактериям (пневмококк, гемофильная палочка, дифтерия, столбняк и др.)
- Отсутствие адекватного синтеза АТ к 2 и более инфекционным агентам
- О 4х кратное нарастание титра

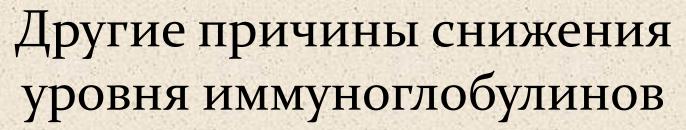
Оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета (2)

Сложности:

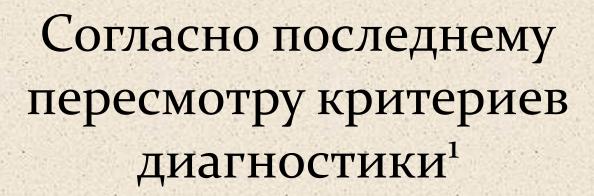
- У ряда пациентов может сохраняться частичная способность синтеза АТ – целесообразно повторить исследование через 1.5-2 мес
- О Лабораторные сложности
- О Нежелание пациентов вакцинироваться
- Необходимость длительного периода без терапии (не менее 2х месяцев)



- Только в 10% случаев выявляются известные в настоящее время мутации
- О Наличие здоровых носителей мутаций
- ОДоминантный тип наследования гены, локализованные в 4q и 16q хромосоме Рецессивный тип наследования –
- ✓ Гены В-лимфоцитов CD19
- ✓ Гены Т-лимфоцитов ICOS
- ✓ Полиморфизм генов, обусловливающих «выживание» В-лимфоцитов ТАСІ (чаще у пациентов с ОВИН, чем в здоровой популяции
- ✓ идр.



- Тяжелые острые и хронические инфекционные процессы (бронхоэктатическая болезнь, пневмонии, абсцессы и др.)
- Другие иммунодефициты (в том числе, ВИЧ)
- Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей
- Опухоли лимфоидной ткани
- Лекарственные препараты (противомалярийные, противосудорожные, НПВП)
- Потери белка (нефротический синдром, амилоидоз, экссудативная энтеропатия и др.)



диагноз ОВИН окончательно может быть установлен через 2 года наблюдения при исключении всех возможных причин, в первую очередь, лимфомы

www.iuisonline.org/iuis/index.php/primary-immunodeficiency-expert-committee.html



- До 10% составляют лица со стертыми формами и поздним дебютом комбинированных иммунодефицитов
- Часть пациентов с недиагностированными X-сцепленными заболеваниями
- Другие болезни под маской ОВИН

К., 33 года, мужчина

Жалобы:

- Жидкий стул до 10 раз в день
- Боль в животе; вздутие
- Отеки стоп и голеней, лица
- О Боли в суставах

Анамнез

- С детства часто болеет (до 2х пневмоний в год)
- С 5 лет беспокоит ежедневный жидкий стул, вздутие живота, частые пищевые токсикоинфекции. Неоднократно проходил обследование и лечение у гастроэнтеролога (в том числе биописия кишки). Диагноз не установлен, проводимая терапия без эффекта.
- В 28 лет при обследовании у гастроэнтеролога выявлено снижение гамма-фракции белка до 1г (норма 7-16), IgA 0, IgM 0, IgG снижено в 10 раз
- В 30 лет ухудшение самочувствия сильные боли в животе, стул до 15 раз в сутки, повторно обследовался у гастроэнтеролога, в связи с отсутствием эффекта от терапии направлен в Институт иммунологии

Задержка постановки диагноза – 25 лет!

Данные осмотра



Кожные покровы иктеричные, чистые Отеки голеней и стоп Пастозность лица



УЗИ брюшной полости – гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов

Данные обследования

Данные лабораторных обследований:

- ОАК: **Hb 69 г/л** (норма 130-165), гипохромия, анизоцитоз, формула крови б/о
- Биохимический анализ крови общий белок 37 (63-85) г/л, АЛТ 75 (5-40) Ед/л, АСТ 60 (5-37) Ед/л, железо 1,98 мкмоль/л (8,1-30,6), кальций 1,46 мкмоль/л (2,1-2,6), фолиевая кислота 1,9 нг/мл (4,5-32,2), витамин Д нг/мл 7 (30-100)
- ПЦР на гепатиты В, С, ВИЧ, ЦМВ, ЭБВ, ВПГ 1,2 отрицательные
- Иммуноглобулины: IgA <6.67 мг/дл (100-300), IgM<4.17 (80-250), IgG 58 (900-1800)
- Субпопуляции Т-л: лимфоциты 2800 (1200-3000), **CD4+12**% (31-49), **336 в мкл** (600-1600), **ИРИ 0.14** (1.5-3) и **NK-0.9** (6-20).
- Фенотипирование В-лимфоцитов: **CD19+ 2.8%** (5-19) **78 в мкл** (100-500), **переключенные В-л памяти 4.0** (6.5-29), **плазмабласты 0.2** (0.4-3.6).

Диагноз

Основной диагноз: Первичный иммунодефицит: общая вариабельная иммунная недостаточность.

Осложнения: Гепатоспленомегалия.

Мезентериальная лимфаденопатия. Синдром мальабсорбции. Гипопротеинемические отеки.

Сопутствующая патология:

Железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Рекомендации

- Заместительная иммунотерапия ВВИГ в режиме насыщения: 30г1 раз в 2 недели.
- Верошпирон 50 мг 1т. Ежедневно
- Креон 40000ЕД. 1к. 3 раза в сутки.
- Буденофальк 1к. 2 раза в сутки
- Лактофильтрум по 2т. З раза в сутки
- Неосмектин 1 саше 3 раза в сутки
- Белковое питание (эншур, глюцерна, нутризон).
- Венофер

Особенности ведения

- Переливание ВВИГ 1 раз в 2 недели в связи с низким насыщением и быстрой потерей
- Совместное ведение с гастроэнтерологами, гематологом, эндокринологом

Больная С, 17 лет

Жалобы

- **О** Диплопия
- О Косоглазие
- **0** слабость

Анамнез

- в возрасте 1 года пневмония, анемия
- о до 13 лет болела часто, не тяжело
- с 13 лет частые бронхиты, длительный кашель
- в 16 лет КТ ОГК в связи с бронхитом инфильтративные изменения в легких, увеличение внутригрудных л/у
- *о* исключен Tbs, гемобластозы
- через 2 месяца бактериальный менингит (без осложнений)
- через 6 месяцев ангина, гемоитическая анемия

Анамнез (продолжение)

Через 2 месяца остро возникло:

- О Косоглазие
- Двоение в глазах
- **0** Шаткость походки
- О Нечеткость речи
- О Парез левой стороны



- Офтальмолог парез левого глазодвигательного нерва
- МРТ ГМ опухоль ствола (глиома?).
 Каудальная дистопия мозжечка

Пациентка направлена в Институт Рентгенорадиологиии в Москве, введено 8мг дексаметазона, диуретики



- В связи с быстрым регрессом симптомов направлена на ПЭТ – диагноз: опухоль ствола с высокой метаболической активностью
- Проведен консилиум назначена радиотерапия

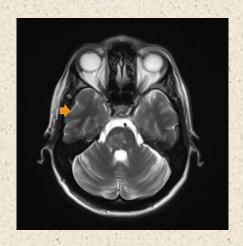
HO...

Радиолог отказался проводить рекомендованную терапию

Пациентка направлена в Институт иммунологии с диагнозом: Псевдотуморозный энцефаломиелит. ПИД (?)



- Умеренное левостороннее сходящееся косоглазие
- Аускультация легких без особенностей
- УЗИ увеличение селезенки, доступных осмотру лимфатических узлов
- КТ ОГК очагово-инфильтративные изменения







Данные лабораторных исследований

- ОАК, ОАМ без патологии
- Биохимический анализ крови общий белок 65 г/л

Альбумин 44,6 г/л (n. 43,7-54,8)

Alfa-1 2,0 г/л (n. 0,9-2,3)

Alfa-2 8,7 г/л (n. 5,2-9,0)

Beta-1 5,9 г/л (n. 3,6-7,0)

Beta-2 2,6 г/л (n. 1,2-4,1),

Gammaglobulins 3,2 g/l, (n. 5,2-11,1)

Остальные показатели в пределах нормы

Иммунный статус:

- o lgA 48,0 mg/dl (n. 100-350);
- o IgG 388 mg/dl (n. 900-1800);
 - o IgM 30 mg/dl (n. 80-250),
 - o lg E <5 mg/dl (n. 15-130)
- Субпопуляции Т-лимфоцитов –
 без клинически-значимых изменений

Фенотипирование В-л

- o CD19+1,5%
- O IgM+CD38 ++ (переходные В-л) 2.2%
- o CD21low 9.6%

ДИАГНОЗ:

Общая вариабельная иммунная недостаточность
Осложнения: Псевдотуморозный энцефаломиелит. Лимфоцитарная инфильтрация легких.
Лимфоаденопатия.



- **О** ВВИГ
- Метипред 12мг/сут

После лечения:

- 1. Двоение в глазах исчезло
- 2. Осмотр офтальмолога данных за парез глазодвигательного нерва нет
- 3. Невролог без особенностей
- 4. Через 6 месяцев положительная динамика КТ легких и МРТ головного мозга

Заключение:

- 1. Диагноз ОВИН сложен, тк клинические проявления многообразны
- 2. Путь пациента с ОВИН в течение многих лет лежит через смежных специалистов необходимо повышение осведомленности не только среди иммунологов
- 3. Отдельное спасибо врачам, которые лечат не анализы, а пациента (радиотерапия могла закончиться фатально)

Спасибо за внимание!