



PIERWOTNE NIEDOBORY ODPORNOŚCI

PORADNIK DLA LEKARZY PIERWSZEGO KONTAKTU



SKRÓTY

GCSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GP	Lekarz pierwszego kontaktu
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych
IG	Immunoglobuliny (Przeciwciała)
IPOPI	Międzynarodowa Organizacja Pacjentów ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności
IV	Dożylne preparaty immunoglobulin
SC	Podskórne preparaty immunoglobulin
PNO	Pierwotny Niedobór Odporności
SCID	Ciężki złożony niedobór odporności

*Pierwotne niedobory odporności: przewodnik dla lekarzy pierwszego kontaktu (wydanie pierwsze)
International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), 2016
Opublikowane przez IPOPI (www.ipopi.org.)*

WPROWADZENIE

Niniejsza broszura wyjaśnia, w jaki sposób lekarze pierwszego kontaktu (GP) mogą odegrać kluczową rolę w identyfikacji pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności (PNO) i przedstawia kluczowe aspekty opieki nad pacjentami.

PNO to ważna grupa chorób, z którymi większość lekarzy pierwszego kontaktu spotyka się w trakcie swojej kariery. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 280 różnych PNO. Podczas gdy niektóre PNO są bardzo rzadkie (np. ciężki złożony niedobór odporności - SCID), inne są bardziej powszechne (np. selektywny niedobór immunoglobuliny A). Razem zdiagnozowane PNO mogą dotyczyć około jednej osoby na 1200.

PNO mają bardzo różny przebieg: niektóre są stosunkowo łagodne, a inne zagrażają życiu. Niektóre rozwijają się z czasem i pogarszają się wraz z pojawieniem się późnych objawów lub powikłań. Ogólnie rzecz biorąc, w porównaniu ze zdrowymi ludźmi, pacjenci z PNO są bardziej podatni na infekcje, alergię, choroby autoimmunologiczne, nowotwory złośliwe i powikłania spowodowane infekcjami i zapaleniami. PNO mogą być trudne do rozpoznania, ponieważ wiele z ich objawów jest niespecyficznych (takich jak nawracające infekcje dróg oddechowych i zmęczenie) i dlatego, że obraz kliniczny poszczególnych PNO może się różnić u różnych pacjentów lub różnić się u danego pacjenta w czasie.

Najpoważniejsze rodzaje PNO diagnozuje się w dzieciństwie. Jednak istnieje grupa pacjentów, która jest często rozpoznawana w wieku dorosłym z powodu ich późnego początku i dlatego że zostali źle zdiagnozowani lub niezdiagnozowani. Wielu pacjentów z PNO pozostaje niezdiagnozowanych przez kilka lat, podczas których są oni często leczeni kilkakrotnie antybiotykami. Często dzieje się tak, dlatego że lekarze koncentrują się na leczeniu konkretnych objawów, a nie na identyfikacji przyczyny, ponieważ trudno jest im dostrzec jeden wzorzec postępowania z chorobą. Nielezione PNO to przewlekłe, poważne choroby, które mogą być śmiertelne.

Najważniejsze jest to, iż po zdiagnozowaniu PNO można leczyć, a w niektórych przypadkach można je wyleczyć. Wczesne rozpoznanie PNO w oparciu o objawy kliniczne jest zatem niezbędne, ponieważ właściwe leczenie często zapobiega rozwojowi dalszych komplikacji. Lekarze pierwszego kontaktu odgrywają kluczową rolę w identyfikowaniu pacjentów z podejrzeniem PNO oraz w kierowaniu ich do specjalistycznej diagnozy, oceny i opieki. Dlatego ważne jest, aby lekarze pierwszego kontaktu byli wyczuleni na oznaki ostrzegawcze PNO i rozpoznawali PNO. Ponadto, ważne jest, aby lekarze pierwszego kontaktu zrozumieli jak istotny jest wstępny etap oceny PNO i skierowanie pacjentów z podejrzeniem PNO do lekarzy specjalistów.

Niniejsza broszura została opracowana, aby pomóc lekarzom pierwszego kontaktu w rozpoznawaniu pacjentów z PNO oraz w przekazywaniu kluczowych informacji na temat specjalistycznej opieki, jakiej potrzebuje ta grupa pacjentów.

Wczesna identyfikacja PNO ma kluczowe znaczenie - kluczem jest rozważenie możliwości leczenia.

IDENTYFIKACJA PNO

OZNAKI I OBJAWY PNO

Typowymi objawami PNO są częste, ciężkie i (lub) nietypowe infekcje oraz brak prawidłowego rozwoju (u dzieci). Niektórzy pacjenci wykazują objawy immunologiczne, takie jak autoimmunizacja (na przykład autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna małopłytkowość), stany zapalne lub niektóre nowotwory złośliwe występujące zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Długotrwała biegunka, wysypka, utrata masy ciała lub rozstrzenie oskrzeli mogą również być oznakami ostrzegawczymi PNO. Lekarze pierwszego kontaktu powinni również być świadomi potencjalnej diagnozy PNO u pacjentów z infekcjami, stanami zapalnymi lub autoimmunizacją, którzy nie reagują na normalne leczenie. Pacjenci z infekcjami lub objawami zlokalizowanymi w konkretnym narządzie powinni zostać zbadani pod kątem anatomii przed rozważeniem PNO.

Objawy ostrzegawcze, które powinny skłaniać lekarzy do rozważenia PNO, przedstawiono w tabeli na stronie 5. PNO mogą występować w różnej postaci, a nawet jedna trzecia pacjentów z PNO może nie wykazywać powyższych objawów. Dlatego nie należy wykluczyć rozpoznania PNO na podstawie braku tych oznak. Szczególną uwagę należy poświęcić historii medycznej rodziny. W przypadku dzieci należy zebrać dodatkowe informacje, w tym zapisy dotyczące masy ciała i wzrostu od urodzenia, ponieważ nieprawidłowy rozwój jest istotnym objawem poważnej choroby.

Pacjenci podejrzewani o PNO powinni być zazwyczaj skierowani do specjalisty immunologa klinicznego lub specjalisty w zakresie chorób zakaźnych (dla dorosłych) lub pediatry (dla dzieci). Jeśli podejrzewa się ciężką postać PNO u dziecka, skierowanie nie powinno być opóźnione z powodu oczekiwania na wyniki badania krwi. W takich przypadkach dziecko powinno zostać skierowane niezwłocznie do odpowiedniego pediatry.

Historia rodzinna jest kluczową wskazówką dla diagnozy PNO.



OBJAWY OSTRZEGAWCZE PNO

DZIECI

DOROŚLI

Rozpoznany PNO w rodzinie

Rozpoznany PNO w rodzinie

Brak prawidłowego rozwoju

Infekcje o nietypowym przebiegu

Przewlekła grzybica po 3 miesiącu życia lub grzybica skórna

Przewlekła grzybica jamy ustnej lub grzybicze zakażenia skóry

Oporne na leczenie zapalenie płuc

Jeden lub więcej epizodów zapalenia płuc rocznie w ciągu kilku lat

Infekcje inwazyjne, takie jak zapalenie kości i szpiku, zapalenie opon mózgowych, sepsa lub ropnie narządowe

Rozstrzenie oskrzeli, ropnie, nawracające zapalenie zatok

Sześć lub więcej infekcji ucha środkowego rocznie lub zapalenie ucha związane z zapaleniem wyrostka sutkowatego lub perforacją błony bębenkowej

Dwie lub więcej infekcje ucha środkowego w ciągu roku

Dwa lub więcej epizodów zapalenia zatok w roku

Dwa lub więcej epizodów zapalenia zatok w ciągu roku (w przypadku braku alergii)

Przewlekła biegunka, utrata masy ciała i ból brzucha

Nietypowe infekcje lub infekcje spowodowane nietypowymi przyczynami

Nawracające i / lub ciężkie zakażenia wirusem

Nawracające i / lub ciężkie zakażenia wirusem

Nawracające zapotrzebowanie na antybiotyki w leczeniu zakażeń

Nawracające zapotrzebowanie na antybiotyki w leczeniu zakażeń

Nawracające ropnie skórne lub występujące w narządach

Nawracające ropnie skórne lub występujące w narządach

Infekcja inwazyjna z normalnie nieszkodliwymi prątkami

Infekcja inwazyjna z normalnie nieszkodliwymi prątkami

BADANIA LABORATORYJNE

Nie można wykluczyć PNO na podstawie zwykłych wyników badań krwi. Diagnoza musi być postawiona z uwzględnieniem pełnego obrazu klinicznego z należyтым uwzględnieniem innych przypadków PNO w rodzinie.

Określone badania, które lekarze pierwszego kontaktu mogą wykonać przed skierowaniem pacjenta z podejrzeniem PNO do specjalisty, różnią się w zależności od kraju, w zależności od służby zdrowia i laboratoriów. Wiele badań jest prostych i niedrogich. Przed skierowaniem pacjenta z podejrzeniem PNO do specjalisty mogą zostać zlecone następujące badania (w okresie gdy pacjent nie ma infekcji):

- Komórki krwi: leukocyty (z różnicową liczbą podtypów, szczególnie limfocytów do wykrywania najcięższych postaci PNO u niemowląt, np. SCID), trombocyty i hemoglobina
- Immunoglobuliny surowicy: główne klasy, tj. G (ostatecznie podklasy 1-4), A, M (immunoglobulina E może być wykonana jako marker drugiego stopnia)
- Badanie ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV)
- Biochemia krwi: np. kreatynina, sód, potas, albumina.

Ponadto droższe testy obejmują testy genetyczne pod kątem nieprawidłowości, o których wiadomo, że powodują PNO oraz testowanie pod kątem specyficznych defektów białkowych. Testy te powinny być wykonywane przez specjalistę PNO w zależności od potrzeb klinicznych.

LECZENIE PNO

Leczenie PNO zależy od rodzaju defektu dotyczącego układu immunologicznego. Pacjenci z PNO powinni być leczeni w specjalistycznych ośrodkach PNO. Mogą wymagać specjalistycznej opieki z różnych dziedzin, w tym radiologii, pulmonologii, hematologii, chorób wewnętrznych, gastroenterologii, hepatologii, dermatologii i genetyki klinicznej.

TERAPIA SUBSTYTUCYJNA IMMUNOGLOBULINAMI

Większość PNO powoduje niedobór przeciwciał, tj. immunoglobulin (IG). Wśród nich immunoglobulina G ma najwyższe stężenie we krwi i płynach ustrojowych i ma kluczowe znaczenie dla ochrony przed infekcją. Dostarczenie organizmowi IG jest podstawą terapii dla większości pacjentów z PNO. Terapia substytucyjna IG ma na celu zarówno zapobieganie infekcjom bakteryjnym jak i zapobieganie uszkodzeniom narządów prowadzącym do przewlekłej choroby i złej jakości życia. Jest to terapia ratująca życie i zwykle musi być kontynuowana przez całe życie.



Różne produkty IG są sprzedawane na całym świecie. Zawierają one różne stężenia IG bezpiecznie oczyszczonej z pobranego ludzkiego osocza wraz z pewnymi składnikami. Istnieją istotne różnice między produktami IG w zależności od firmy - nie można ich stosować zamiennie. Pacjenci muszą być leczeni nieprzerwanie wybranym dla nich produktem.

Terapia substytucyjna IG może być podana w infuzji dożylniej (IV) lub podskórnej (SC). Leczenie rozpoczyna się pod nadzorem doświadczonego personelu w szpitalu lub klinice. Po ustabilizowaniu się pacjenta w trakcie leczenia, infuzje SC można często podawać w domu przez samych pacjentów lub przez ich rodziców/opiekunów, po odpowiednim przeszkoleniu. Metoda „Rapid push” SC - jest preferowana przez niektórych pacjentów, ponieważ może oferować jeszcze większą wygodę i elastyczność niż infuzje za pomocą pompy.

Jest grupa pacjentów stosująca terapię substytucyjną IG bez występujących skutków ubocznych. Istnieją pacjenci wymagający podania leków (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych i przeciwhistaminowych) w leczeniu łagodnych działań niepożądanych. Bardzo nieliczna grupa, zaledwie 1% pacjentów, może mieć bardziej kłopotliwe skutki uboczne, ale poważne reakcje są rzadkie.

Dzięki różnorodności produktów i metod podaży przeciwciał prawie wszyscy pacjenci mogą być skutecznie leczeni za pomocą substytucji IG. Jednak żaden pojedynczy produkt lub metoda podawania nie jest odpowiednia dla wszystkich pacjentów z PNO, a zatem terapia musi być dobierana indywidualnie w zależności od sytuacji klinicznej i preferencji pacjenta. Różne produkty IG nie są wymienne ani mieszalne.

Terapia substytucyjna immunoglobulinami zindywidualizowana dla każdego pacjenta, jest istotna dla większości PNO.

INNE ZABIEGI I ASPEKTY OPIEKI

Transplantacja komórek krwiotwórczych (HSCT): HSCT z krwi lub szpiku kostnego jest jedynym lekiem na ciężkie, innymi słowy śmiertelne, zaburzenia limfocytów komórkowych, które występują w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Wszyscy pacjenci pediatryczni z SCID powinni mieć dostęp do tej ratującej życie terapii, niezależnie od miejsca zamieszkania.

Antybiotyki: pacjenci z PNO mogą wymagać antybiotyków do profilaktyki zakażeń, a także do leczenia ostrej zakażeń.

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF): może być stosowany w leczeniu neutropenii u wybranych pacjentów z niektórymi PNO.

Interferon gamma: czasami stosuje się go w leczeniu przewlekłej choroby ziarniniakowej.

Terapia genowa: zostaje wykonana dla niektórych PNO, wciąż pozostaje eksperymentalnym narzędziem terapii i badań.

Objawy autoimmunologiczne: pacjenci z PNO często wymagają leczenia objawów autoimmunologicznych dotyczących różnych części organizmu lub narządów np. krwi, układu limfatycznego, płuc, przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, układu mięśniowo-szkieletowego, układu hormonalnego i skóry. Leki immunosupresyjne mogą być konieczne w wybranych sytuacjach.



Szczepienia: większość pacjentów z PNO, którzy otrzymują terapię substytucyjną IG, nie potrzebuje szczepionek. Niemniej jednak należy rozważyć szczepienia w ramach rutynowych programów szczepień dla dzieci, gdzie infekcja bakteryjna lub grypowa może pogorszyć stan zdrowia i kiedy planowane są podróże międzynarodowe. Zalecenia różnią się między pacjentami i zawsze należy zasięgnąć specjalistycznej porady przed otrzymaniem jakichkolwiek szczepień. Pacjentom z ciężkimi PNO (szczególnie zaburzeniami komórek T) nie należy podawać żywych szczepionek atenuowanych, ponieważ mogą one wywoływać infekcje. Inaktywowane szczepionki można często podawać bez szkody nawet pacjentom z PNO, ale mogą nie mieć żadnego efektu. Ogólnie rzecz biorąc, rodziny osób z PNO powinny być zwykle szczepione w celu ochrony pacjentów przed zakażeniem. Jednak ważne kwestie wymagają specjalistycznej porady. Członkowie rodziny powinni zachować ostrożność w odniesieniu do żywych szczepionek atenuowanych, ponieważ istnieje ryzyko zarażenia pacjenta z PNO. Więcej informacji można znaleźć w broszurze International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) zatytułowanej „Szczepienia i pierwotne niedobory odporności” (2013) (www.ipopi.org).

Środki stylu życia: pacjentom należy zalecić zachowanie odpowiedniej higieny osobistej, aby zapobiegać infekcjom. Należy zachęcać do aktywności fizycznej i rekreacyjnej, z zastrzeżeniem pewnych ograniczeń w odniesieniu do niektórych warunków i pacjentów. Jak zawsze odpowiednie odżywianie i sen są ważne dla ogólnego stanu zdrowia.

Ogólne aspekty: pacjenci z PNO oraz ich rodzice lub opiekunowie mogą potrzebować wsparcia, aby poradzić sobie z psychologicznym wpływem choroby (np. stresem, lękiem i depresją), a także zmęczeniem i niepełnosprawnością. PNO mogą być szczególnie trudne w okresie dojrzewania, a zatem szczególne wsparcie i opieka podczas rozwoju dziecka, o ile są dostępne, są ważne. Pacjenci mogą uzyskać porady i wsparcie od organizacji pacjentów z PNO, które istnieją w wielu krajach (www.ipopi.org).

DALSZA LEKTURA

- Aguilar C. Zapobieganie infekcjom podczas PNO. Clin Infect Dis 2014; 59: 1462-70 (<http://www.aafp.org/afp/2013/0601/p773.html>).
- Al-Herz W, wspólnie z innymi autorami. Pierwotne choroby immunologiczne: aktualizacja klasyfikacji z Komitetu Ekspertów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych pod kątem pierwotnego niedoboru odporności. Front Immunol 2014; 5: 162 (dostępny bezpłatnie w Internecie pod adresem <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmmu.2014.00162/abstract>).
- Bousfiha AA, wspólnie z innymi autorami. Fenotypowe podejście do klasyfikacji i diagnozy Komitetu Ekspertów IUIS ds. wrodzonych defektów odporności: wytyczne dla lekarzy przy łóżku chorego. J Clin Immunol 2013; 33: 1078-87 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083684/>).
- Chapel H, wspólnie z innymi autorami. Pierwotne niedobory odporności - zasady opieki. Front Immunol 2014; 15: 5: 627 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266088/>).
- De Vries E, wspólnie z innymi autorami. Skoncentrowane na pacjencie badanie przesiewowe pod kątem pierwotnego niedoboru odporności, wieloetapowy protokół diagnostyczny stworzony dla nie immunologów: aktualizacja 2011. Clin Exp Immunol 2012; 167: 108-19 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248092/>).
- Reust CE. Ocena pierwotnego niedoboru odporności u dzieci. Am Fam Physician 2013; 87: 773-8 (<http://www.aafp.org/afp/2013/0601/p773.html>).

POZOSTAŁE INFORMACJE I WSPARCIE

Ulotka wyprodukowana przez International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI). Dostępne także inne ulotki z tej serii. Więcej szczegółów na temat naszej funkcjonującej w 56 krajach państwach organizacji znajdziesz na naszej stronie internetowej www.ipopi.org.

IPOPI z wdzięcznością przyjmuje wkład dr Lotte Denning (Dania) do tej broszury. IPOPI dziękuje również dr Véronique Derin (Francja), dr Andrew T. French (Portugalia), dr Brigitte Gilson (Francja) i dr Laurenti Prévot (Belgia) za recenzję tej publikacji.



Stowarzyszenie na rzecz osób z niedoborami odporności

Polska wersja publikacji powstała z inicjatywy Stowarzyszenia na Rzecz Osób z Niedoborami Odporności „Immunoprotect”
e-mail: biuro@immunoprotect.pl

Wejdź na stronę www.immunoprotect.pl i poznaj nasze publikacje



Polska wersja została sfinansowana z grantu edukacyjnego firmy Kedrion

Baxalta

Publikacja finansowana jako projekt edukacyjny przez firmę Baxalta