

Primární a sekundární imunodeficiencie

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie
LF MU a FN u sv. Anny v Brně.

Imunodeficitní stavy

- Primární
 - Následek genetické poruchy
 - Obvykle závažné, poměrně řídké
- Sekundární
 - Důsledek jiného onemocnění, léčby, malnutrice, infekce, stresu...
 - Velmi časté, s výjimkou AIDS a granulocytopenií obvykle mírně probíhající

SCID

nejčastější klinické příznaky

- Závažné a obtížně léčitelné infekce zejména bronchopulmonální, pokašlávání neodpovídající na běžnou antibiotickou léčbu.
- Chronické průjmy, ne vždy lze prokázat etiologické agens.
- Kožní infekce, exantémy.
- Neprospívání i při nepřítomnosti průjmů.
- Příznaky maternofetálního engraftmentu.

SCID

nejdůležitější laboratorní nálezy

- Opakovaně nalezená lymfopenie (jako suspektní hranice se udává $<2.8 \text{ G/l}$)
- Velmi nízké počty T-lymfocytů
- Porušená proliferativní odpověď po stimulaci mitogeny
- Počty B-lymfocytů a NK buněk jsou variabilní
- Obvykle nízké hladiny IgM a IgA, hladiny IgG nestoupají.

SCID

infekce způsobené atypickými patogeny

- Pneumocystová pneumonie
- Cytomegalovirová pneumonitida
- Diseminovaná BCG-itis
- Atypické mykobakteriózy
- Kandidiáza orofaryngu, kůže

Maternofetální engraftment

- Asi u 50% pacientů se SCID lze prokázat mateřské lymfocyty, u 30-40% z nich lze prokázat klinické příznaky engraftmentu.
- Kožní exantém
- Zvýšení jaterních testů
- Eozinofilie
- Infiltrace kůže T-lymfocyty
- T-lymfocyty jsou často aktivovány, jsou CD45RO+

Nejčastější typy SCID

Syndrom	T-bb	B-bb	NK-bb	Dědičnost
Retikulární dysgeneze	-	-	-	AR
ADA deficit	-	-	-	AR
RAG 1,2 deficit	-	-	+	AR
C γ C deficit	-	+	-	XL
JAK3 deficit	-	+	-	AR
IL-7R α deficit	-	+	+	AR
Omennův syndrom	+	-	+	AR
ZAP-70 deficit	CD4+	+	+	AR

D.Š. - anamnestické údaje

- RA bezvýznamná, jedna zdravá sestra
- Porod v termínu, ukončen kleštěmi
- Od jednoho měsíce výrazně suchá kůže postupně generalizace exantému imponujícího jako atopický ekzém.
- Ve 3 měsících bronchopneumonie, ve 4. a 6. měsíci protrahované refrakterní bronchitidy
- 2x furunkl na kůži, v 6 měsících rozsáhlé chalazion
- Po ATB léčbě vždy soor
- Bez průjmů, přesto přítomno neprospívání
- Dg SCID stanovena v 6 měsících

X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinémie

- Opakované a závažné infekce zejména respiračního traktu - otitidy, bronchitidy, pneumonie.
- Někdy anamnéza začíná meningitidou.
- Příčinou infekcí jsou zejména opouzdřené bakterie.
- Manifestace začíná obvykle mezi 4-12 měsícem.
- Asi u 1/5 nemocných se první klinické příznaky objevují až ve věku 3-5 let..
- Důležitý je anamnestický údaj o časných úmrtích v rodině ukazující na možnou X-vázanou dědičnost.

X-vázaná agamaglobulinémie

- Velmi nízké hladiny všech izotypů imunoglobulinů.
- V periferní krvi méně než 1% B-lymfocytů
- Objevují se pacienti s “leaky“ fenotypem u nichž mohou být přítomny až normální hladiny imunoglobulinů i počty B-lymfocytů.
- U 1/4 nemocných bývá v době stanovení diagnózy přítomna granulocytopenie.

Běžná variabilní imunodeficience (CVID)

- Hypogamaglobulinémie manifestující se v jakémkoliv věku, obvykle až v dospělosti.
- Dominují příznaky infekcí dýchacích cest - opakované sinusitidy, pneumonie, bronchitidy. Může dojít k vývinu bronchiektázií a/nebo plicní fibrózy.
- Někteří pacienti udávají i častější průjmy, případně jiné lokalizace infekcí.
- Častý je výskyt autoimunitních chorob - hlavně perniciózní anémie.
- Je výrazně zvýšena frekvence karcinomu žaludku a lymfomů.
- Geneticky zatím nejasné, v příbuzenstvu častý výskyt selektivního deficitu IgA.

Běžná variabilní imunodeficience (CVID) - laboratorní nálezy

- Nízké hladiny IgG a IgA, hladina IgM je variabilní.
- Porušena je tvorba specifických protilátek.
- B-lymfocyty jsou obvykle přítomny.
- Jako infekční agens dominují opouzdřené bakterie-
Haemophily, pneumokoky, St aureus.
- Střední obtíže často způsobeny Giardia lamblia.

Pozor!

- Název „běžný variabilní imunodeficit“ je velmi zavádějící.
- Ne každé snížení hladiny sérových imunoglobulinů je CVID!
- Ke stanovení této diagnózy je podle definice potřeba prokázat poruchu specifické protilátkové odpovědi – to by měl provést klinický imunolog!

Selektivní deficit IgA

- Definován jako $\text{IgA} < 0.05 \text{ g/l}$ (normální hladiny jsou $0.9\text{-}3.6 \text{ g/l}$).
- Hladiny jsou obvykle stacionární, nedochází ke „zlepšením“.
- Prevalence v naší populaci 1:400 osob.
- Většina IgA deficitních osob je zcela bez klinických obtíží.
- Klinickou manifestací je nejčastěji zvýšená náchylnost k banálním respiračním infekcím, hlavně v předškolním věku.
- Pozor na výskyt anti-IgA protilátek!

Deficit tvorby podtříd IgG

- Definovány poklesem hladin jednotlivých podtříd pod „normální hladiny“.
- Klinicky se jednotlivé deficity prakticky neliší, většinou dominují respirační infekce.
- Kromě deficitu IgG1 mohou být celkové hladiny IgG normální.
- Zřejmě nejvýraznější klinické obtíže způsobuje deficit IgG2.
- Etiopatogeneze je nejasná, u některých pacientů byly prokázány mutace genů pro γ -řetězce.

Porucha tvorby specifických protilátek

- Porucha protilátkové odpovědi na polysacharidové antigeny při normálních hladinách IgG a IgM.
- Někdy snížené hladiny IgG2, ty samy o sobě však nemusejí být příčinou defektní odpovědi.
- Sníženou odpověď na polysacharidové antigeny lze prokázat i u nemocných se srpkovitou anémií, asplenií, DiGeorgeovým syndromem.

DiGeorgeův syndrom

- Porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlípky
- Poruchy vývoje srdce a velkých cév- Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, interrupce aortálního oblouku, aberatní pravá a. subclavia
- Porucha vývoje příštitných tělísek → hypokalcemické křeče
- Porucha vývoje thymu → T-lymfocytární imunodeficit
- Typická facies: dozadu rotované a nízko posazené uši, mikrognacie, hypertelorismus, široké a krátké philtrum
- Diagnóza: mikrodelece 22q11.2

Deficience komplementového systému

- C1-C4 : častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3-C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.
- C1 INH: hereditární angioedém.

Hereditární angioedém

- Způsoben deficitem C1 INH.
- Dominantně dědičný.
- Dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci...
- Vazoaktivní peptidy způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edému.
- Klinické příznaky- nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše.

Manózu vážící lektin

- Po vazbě na manózové zbytky na povrchu bakterií aktivuje C2 a C4.
- Asi u 25% populace lze prokázat heterozygótní deficit.
- Deficit MBP je asociován s vyšší frekvencí banálních infekcí a komplikací při cytostatické léčbě.

Kostmannův syndrom

- Těžká vrozená aganulocytóza
- Zástava vyzrávání na úrovni promyelocytů a myelocytů
- V periferní krvi <200 neutrofilů/ μl
- Nekrotizující záněty kůže a sliznic
- Genetická příčina: mutace genu pro leukocytární elastázu

Cyklická granulocytopenie

- Nekrotizující a ulcerující záněty sliznic a kůže doprovázené horečkami.
- Ataky se cyklicky opakují zhruba po 3 týdnech.
- Příčinou je mutace genu pro granulocytární elastázu

Chronická granulomatózní choroba

- Opakované abscesy nejčastěji postihující játra, periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé lymfadenitidy, osteomyelitidy.
- Granulomy mohou působit útlak, například žlučvodů.
- Většinou poměrně časný nástup obtíží, první příznaky se však vzácně mohou objevit i v dospělosti.
- Příčinou jsou kataláza-pozitivní mikroby: Stafylokoky, E. coli, Serratie, Candidy.
- Porušeny jsou složky NADPH oxidázy - p91, p22, p67, p47 (phox).

Deficit leukocytárních integrinů (LAD)

- Opožděné odhojování pupečníku s omfalitidou.
- Abscesy s malou tvorbou hnisu.
- Často postižena periproktální oblast, objevují se gingivitidy, lymfadenitidy, kožní infekce.
- Porucha hojení ran.
- V krvi výrazná leukocytóza i mimo akutní infekci.
- Příčinou syndromu je porucha syntézy CD18, nevytváří se komplex CD11/CD18.

Wiskottův-Aldrichův syndrom

- X-vázaná dědičnost
- Atopický ekzém, někdy i další alergické projevy
- Trombocytoenie s krvácivou diatézou, destičky mají malý střední objem (MPV)
- Immunodeficit - postiženy zejména plíce
- Sklon ke vzniku B-lymfomů
- Příčinou je mutace genu WASP
- Lze prokázat abnormality tvorby imunoglobulinů i T-lymfocytů
- Léčebně je nejúspěšnější BMT

Ataxia telangiectasia

- Mozečková ataxie
- Okulokutánní telangiektazie
- Imunodeficit s projevy hlavně v respiračním traktu
- Vysoký sklon k malignitám
- Příčina mutace genu ATM
- Laboratorní diagnostika: vysoké hladina AFP, vysoká lomivost chromozomů

Nijmegen breakage syndrome (syndrom Seemanové)

- Kongenitální mikrocefalie
- Růstová retardace
- Opakované infekce, zejména respirační
- Imunodeficit (buněčný i humorální)
- Faciální dysmorfie (ustupující brada a čelo, prominující nos)
- Vývoj malignit, zejména lymforetikulárních
- Heterozygotní nosičství genu NBS1 („slovanská mutace 657del5) v České populaci: 1/106!

Sekundární imunodeficity

- Poruchy metabolismu - urémie, diabetes, malnutrice
- Iatrogenní vlivy - cytostatika, imunosuprese
- Nádorová onemocnění
- Virová onemocnění - AIDS, spalničky, CMV infekce, infekční mononukleóza
- Splenektomie
- Stres
- Úrazy, operace, celková anestézie

Cystická fibróza

- Autozomálně recesivní dědičnost. Gen- cystic fibrosis conductance regulator- vytváří chloridový kanál.
- Tvorba abnormálně viskózních sekretů.
- Chronická bronchitida se vznikem bronchiektázií, opakované pnemonie. Pacienti obvykle kolonizováni *Ps. aeruginosa*, *Ps. cepacia*.
- Postižení exokrinní funkce pankreatu, porucha trávení tuků a bílkovin, časté objemné stolice.
- Mekoniový ileus, pseudomekoniový ileus
- Biliární cirhóza
- Diagnóza: potní test, biochemické abnormality, průkaz mutace.

Imunodeficiencie při diabetu

- Komplexní porucha imunitních funkcí, nejvíce porušena fagocytóza.
- Důležitá je i porucha prokrvení tkání.
- Pyodermie, špatné hojení ran, flegmóny, periferní nekrózy, mykotické kožní infekce.

Imunodeficiencie při chronickém ledvinném selhávání

- Komplexní porucha fagocytózy, T-buněčných funkcí, někdy porucha tvorby imunoglobulinů
- Časté stafylokokové infekce, zvýšený výskyt tuberkulózy, časté chronické nosičství HBsAg

Imunodeficiencie při chronickém selhávání jater

- Nízké hladiny složek komplementového systému, porucha funkce a počtu neutrofilů při hypersplenismu
- Sklon k flegmónám, pyodermiím, plicním komplikacím

Imunodeficiencie způsobené poruchami výživy

- Může se uplatňovat proteinokalorická malnutrice, hypovitaminózy, nedostatek stopových prvků.
- Příčinou může být podvýživa, anoraxia nervosa, alkoholismus, choroby zažívacího traktu.
- Klinicky pacienti trpí zvýšenou frekvencí infekcí včetně infekcí parazitárních a mykobakteriálních.

Imunodeficiencie po splenektomii

- Způsobena poruchou fagocytózy ve slezině i na periférii (deficit tuftsinu), snížená tvorba antipolysacharidových protilátek.
- Nejzávažnější komplikací je rozvoj hyperakutní pneumokové sepse.
- Prevence: očkování proti pneumokokovi, Haemophilu influenzae B a meningokokovi, profylaktické podávání PNC.

Sekundární hypogamaglobulinémie

- **Poruchy tvorby protilátek**
 - **Chronická lymfatická leukémie**
 - **Lymfomy**
 - **Myelom**
- **Zvýšené ztráty imunoglobulinů**
 - **Nefrotický syndrom**
 - **Exudativní enteropatie**
 - **Střevní lymfangiektázie**
 - **Menetriérova choroba**

Komplikované infekce v novorozeneckém a kojeneckém věku

- Závažné infekce postihující respirační a zažívací trakt, kůži, neprospívání - vyloučit SCID.
- Nekrotizující procesy na kůži, GIT traktu, plicích, leukocytóza, porucha hojení pupečníku - vyloučit LAD syndrom.
- Nekrotizující projevy na kůži a sliznicích - vyloučit vrozenou agranulocytózu (Kostmannův syndrom).
- Vrozená HIV infekce

Komplikované a opakované infekce v kojeneckém a batolecím věku

- Respirační infekce, GIT obtíže - cystická fibróza
- Opakované a závažné respirační infekce, meningitidy - X-vázaná agamaglobulinémie nebo jiné formy agamaglobulinémií, deficit komplementového systému
- Abscesy hlubokých orgánů, příp. manifestace ze strany respiračního traktu - vyloučit chronickou granulomatózní chorobu, cyklickou neutropenii
- Kombinace s trombocytopenií a ekzémem - Wiskottův-Aldrichův syndrom.

Časté infekce v batolecím a předškolním věku

- Pozdní manifestace vrozených agamaglobulinémií, deficitů komplementového systému, někdy i chronické granulomatózní choroby, cystické fibrózy
- Časté lehké infekce - možnost deficitu IgA, deficitu podtříd imunoglobulinů, deficitu MBL
- Kombinace s neurologickými obtížemi -ataxia telangiectasia
- Vrozená HIV infekce
- Je nutno myslet na možnost malignitu lymfatického systému

Časté a závažné infekce ve školním věku

- Myslet na možnost malignit lymfatického systému
- Opakované respirační infekce - mohou být způsobeny časnou manifestací COVID

Nově vzniklé časté/závažné infekce v časně dospělosti

- Rozvoj běžného variabilního imunodeficitu
- HIV infekce
- Lymfomy, ALL
- Komplikace imunosupresivní nebo cytostatické léčby
- Hnisavé procesy, furunkulóza - vyloučit diabetes
- Sebepoškozování, anorexia nervosa

Nově vzniklé časté/závažné infekce ve středním věku

- HIV infekce
- Postižen především respirační trakt - rozvoj COVID
- Komplikace cytostatické nebo imunosupresivní léčby
- Hnisavé infekce, hlavně kůže - diabetes
- CLL, myelom, lymfomy

Nově vzniklé časté/závažné infekce v pozdním věku

- CLL, lymfomy, myelom
- Hnisavé infekce, hlavně kůže - diabetes
- Komplikace cytostatické nebo imunosupresivní léčby
- Postižen především respirační trakt - rozvoj CVID

Současná terapie primárních imunodeficitů

- Nejtěžší stavy (SCID, LAD syndrom, Wiskottův-Aldrichův syndrom) - transplantace hematopoetických buněk.
- Protilátkové imunodeficiency: substituční imunoglobulinová léčba + v případě nutnosti antibiotická profylaxe
- Ve většině ostatních případů je možná pouze antibiotická profylaxe.
- Vždy je nutné se vyhnout očkování živými vakcínami.
- U nemocných s T- buněčnými a kombinovanými imunodeficiency je možno podávat pouze ozářené krevní deriváty - nebezpečí vzniku transfúzí indukované GVHR.

Genová léčba imunodeficitních stavů

- Principem je transdukce chybějícího genu do cílových (u primárních imunodeficiencí nejlépe CD34+) buněk.
- Používány jsou retrovirové vektory, u nichž byly geny *gag*, *env*, *pol* nahrazeny požadovaným genem. Ponechány jsou sekvence LTR umožňující inzerci DNA do genomu buňky.
- Součástí vektoru je i reverzní transkriptáza umožňující přepis z RNA na c-DNA.