

Imunodeficitní stavy

Jiří Litzman

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

Klinická manifestace imunodeficiencí

- Výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie, sinusitidy, meningitidy, abscesy.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.

Těžký kombinovaný imunodeficit (SCID)

Deficit T- i B-lymfocytů

SCID

nejčastější klinické příznaky

- Velmi časný nástup obtíží - první měsíce života
- 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

SCID

nejdůležitější laboratorní nálezy

- Opakovaně nalezená lymfopenie.
- 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

Poruchy tvorby protilátek

- Projevují se především komplikovanými a častými infekcemi dýchacích cest.
- Mohou se objevit i meningitidy nebo průjmy.
- Kauzálním agens většiny infekcí jsou opouzdřené bakterie (Haemophilus, Pneumokok..).

X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinémie

- Opakované a závažné infekce zejména respiračního traktu - otitidy, bronchitidy, pneumonie.
- Příčinou infekcí jsou zejména opouzdřené bakterie.
- Manifestace začíná obvykle mezi 4-12 měsícem.
- Důležitý je anamnestický údaj o časných úmrtích v rodině ukazující na možnou X-vázanou dědičnost.
- Laboratorně nacházíme obvykle velmi nízké hladiny všech imunoglobulinových tříd a nepřítomnost B-lymfocytů.

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.
- Laboratorně nacházíme pokles hladin imunoglobulinů, B- lymfocyty bývají přítomny.

Selektivní deficit IgA

- 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.
- Je prokázán i zvýšený výskyt autoimunitních chorob, snad i alergií.
- Pozor na výskyt anti-IgA protilátek!

T-lymfocytární primární imunodeficiency

- Většinou v kombinaci s dalšími neimunodeficientními příznaky.
- Náchylnost k virovým, mykotickým a mykobakteriálním infekcím.

DiGeorgeův syndrom

- Porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlípky.
- Poruchy vývoje srdce a velkých cév- Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, interrupce aortálního oblouku, aberantní pravá a. subclavia.
- Porucha vývoje příštítných 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 (C3a, C5a, ale zejména bradykinin) způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edémem.
- Klinické příznaky- nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše

Manózu vážící lektin (MBL, MBP)

- 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.

Poruchy fagocytózy

- Manifestací je především sklon ke tvorbě abscesů (případně flegmón).
- Z mikrobů se uplatňují především bakterie a plísně.

Chronická granulomatózní choroba

- Opakované abscesy nejčastěji postihující játra, periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé lymfadenitidy, osteomyelitidy.
- Granulomy mohou působit útlak, například žlučovýchodů.
- Většinou poměrně časný nástup obtíží, první příznaky se však vzácně mohou objevit i v dospělosti.
- Příčinou je porucha tvorby reaktivních metabolitů kyseliny.

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.

Další dobře definované imunodeficiency

- Většinou komplexní vrozené imunodeficiency doprovázené dalšími neimunodeficientními příznaky.

Wiskottův-Aldrichův syndrom

- X-vázaná dědičnost.
- **Atopický ekzém**, někdy i další alergické .
- **Trombocytopenie** s krvácivou diatézou.
- **Imunodeficit** - postiženy zejména plíce.
- Sklon ke vzniku B-lymfomů.
- Lze prokázat abnormality tvorby imunoglobulinů i T-lymfocytů.
- Léčebně je nejúspěšnější transplantace hematopoetických buněk.

Ataxia telangiectasia

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

Léčba primárních imunodeficiencí

- SCID a další těžké kombinované imunodeficiency: transplantace hematopoetických buněk, pokusy o genovou terapii.
- Protilátkové imunodeficiency: imunoglobulinová substituce
- Někdy antibiotická profylaxe

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

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

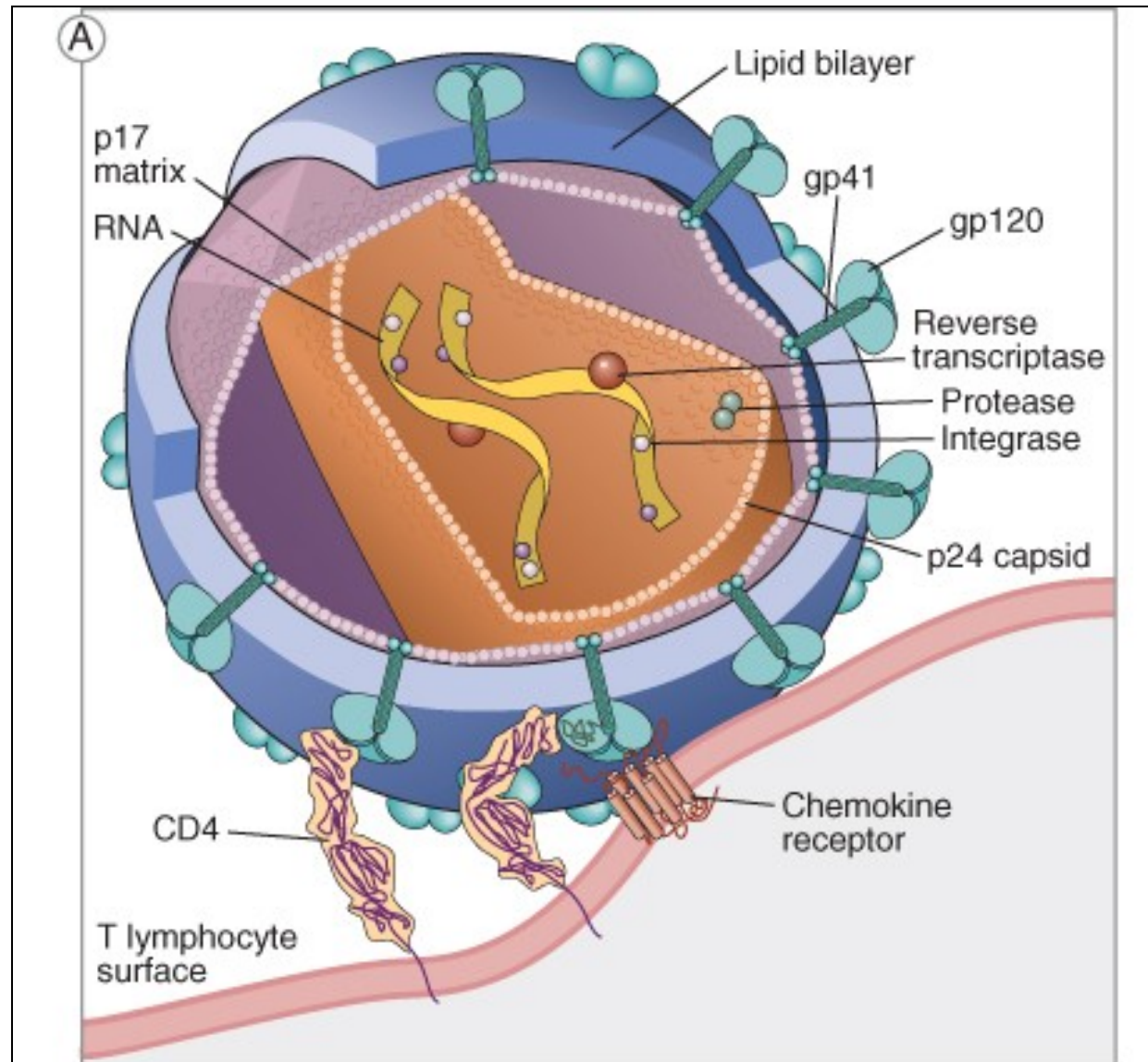
- **Poruchy tvorby protilátek**
 - Chronická lymfatická leukémie
 - Lymfomy
 - Myelom
- **Zvýšené ztráty imunoglobulinů**
 - Nefrotický syndrom
 - Exudativní enteropatie
 - Střevní lymfangiektázie
 - Menetriérova choroba

Onemocnění způsobené HIV

Způsob přenosu HIV

- 1. Sexuálně** - nechráněným stykem s HIV+
- 2. Parenterálně** - nitrožilní narkomané, příjemci krve a krevních derivátů
- 3. Vertikálně** - z HIV+ matky na dítě

Struktura HIV



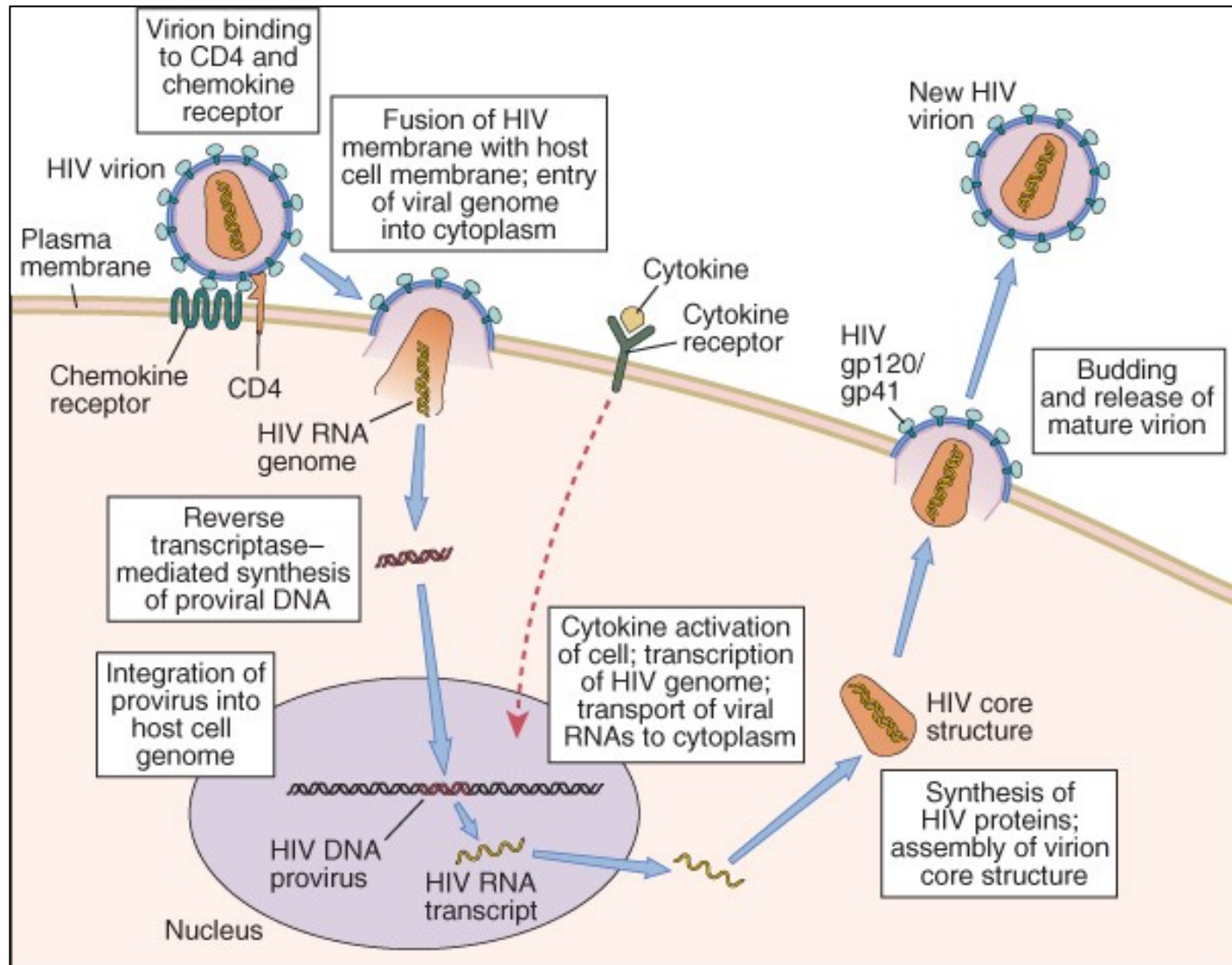
HIV infikuje:

- lymfocyty T s transmembránovým glykoproteinem CD4 =subpopulace Th
- plicní makrofágy
- mozkovou mikroglia
- dendritické buňky v kůži a v lymfatických uzlinách

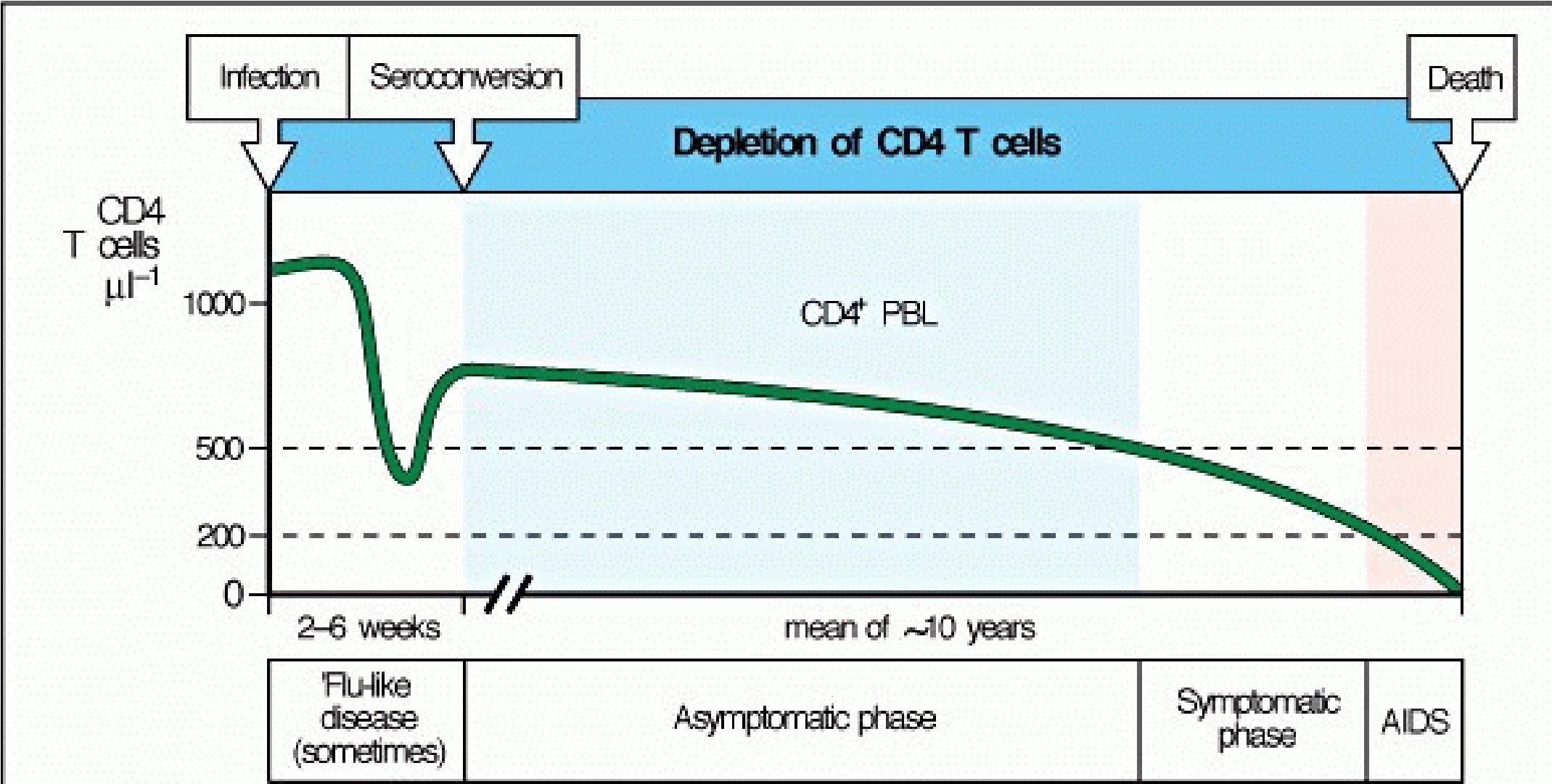
Buněčné receptory pro HIV

- CD4 – vazba na gp120
- CCR5 a CXCR4 – chemokinové receptory (nosiči alely CCR5 Δ 32 jsou výrazně rezistentnější proti infekci pohlavní cestou a mají při infekci lepší prognózu)

Cyklus HIV v napadené buňce



Vliv počtu CD4+ lymfocytů na symptomatologii HIV infekce



Klasifikace HIV infekce podle CDC

3 klinické kategorie

- A asymptomatický průběh**
- B „malé“ oportunní infekce**
- C „velké“ oportunní infekce
a jiné stavy definující AIDS**

Klasifikace HIV infekce podle CDC

3 laboratorní kategorie

laboratorní kategorie	abs.počet CD4+	podílCD4+ na celk.poč. lymfo v %
1	> 500	> 29 %
2	200-500	14 – 29 %
3	< 200	< 14 %

Klinická kategorie A

- asymptomatická HIV infekce
- perzistující generalizovaná lymfadenopatie
- akutní (primární) HIV infekce

HIV PRIMOINFEKCE

- akutní retrovirový syndrom, primární HIV infekce, syndrom infekční mononukleózy, („mononucleosis-like syndrom“)
- 50-70% infikovaných
- 2-6 týdnů po expozici

Příznaky HIV primoinfekce

- horečky, lymfadenopatie, faryngitida
- exantém, obvykle prchavý, často morbiliformní
- myalgie, artralgie, průjem, cefalgie
- nauzea, zvracení, hepatosplenomegalie
- soor,
- neurologická symptomatologie
- aftózní stomatitida...

Perzistující generalizovaná lymfadenopatie

-

- Déle než 3 měsíce
- 1/3 HIV infikovaných
- počet CD4 lymfocytů nerozhoduje
- uzlinky 0,5-2,0 cm, mobilní, nebolestivé
- biopsie - nespecifická lymfadenitida
s hyperplázií folikulů

Terapie - žádná

Klinická kategorie B

- horečka $>38,5$ st.C déle než měsíc
- průjem déle než měsíc
- orofaryngeální kandidová infekce
- vulvovaginální kandidová infekce
(chronická nebo obtížně léčitelná)
- herpes zoster recidivující nebo postihující více dermatomů
- orální „vlasatá“ leukoplakie

Klinická kategorie C

(AIDS)

- pneumocystová pneumonie
- toxoplazmová encefalitida
- ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza
- chronický anální herpes simplex nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida
- CMV retinitida, generalizovaná CMV infekce
- progresivní multifokální leukoencefalopatie
- mykobakteriální infekce

Klinická kategorie C (AIDS)

- Kaposiho sarkom
- maligní lymfomy (Burkittův, imunoblastický a primární cerebrální lymfom)

AIDS - syndrom získaného imunodeficitu

Je definován jako soubor klinických forem onemocnění, především oportunních infekcí a malignit, které se rozvinou v důsledku destrukce funkcí imunitního systému virem HIV.

Virus přetrvává v organismu od jeho získání nepřetržitě, infekce probíhá s neúprosnou progresí a končí smrtí.

Klinické známky onemocnění se vyvíjejí tak, že lze postupně rozlišovat různá vývojová stádia, která jsou v současnosti formulována v mezinárodně uznávané klasifikaci.

Klinická kategorie C (AIDS)

- HIV encefalopatie
- „wasting syndrom“

Terapie AIDS

- Antiretrovirová
 - Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
 - Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
 - Inhibitory HIV proteinázy
 - Inhibitory fúze
 - Inhibice integrázy
- Profylaxe pneumocystové pneumonie (co-trimoxazol), antivirotika, antimykotická antibiotika

STRATEGIE LÉČBY

- **HAART - Highly
Active
Anti
Retroviral
Therapy**
- **Mega-HAART**

Diagnostika HIV infekce

- Půkaz protilátek
 - ELISA
 - Western blott
- Průkaz antigenu p 24