

Klinická imunologie 4.

Marcela Vlková

IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Dysregulace imunitního systému



Varovné známky primárních imunodeficiencí

- Otitis media osmkrát a častěji za rok
- Pneumonie alespoň dvakrát do roka
- Opakující se infekce hluboko v tkáních nebo na neobvyklých místech (svaly, játra)
- Infekce vyvolané oportunními mikroby
- Abnormální reakce na živé vakcíny
- Neúspěch cílené antibiotikoterapie
- Rodinná anamnéza



Infekční procesy u primárních imunodeficiencí

Infekce se opakují, trvají dlouho, probíhají těžce, špatně odpovídají na antibiotickou léčbu.

Etiologie se liší podle charakteru imunologického defektu (vrozených imunitních mechanismů, imunity zprostředkované lymfocyty T, tvorby, protilátek).



Imunodeficiencie

- Patologický stav, který je výsledkem poruchy funkce imunitního systému
- Projevuje se v mechanismech imunity přirozené (komplement, fagocytóza) a získané (T a B lymfocyty, protilátky, ...)
- Rozličné klinické příznaky



Primární imunodeficiencie specifické imunity

- Deficiencie kombinované
- Postižení specifické buněčné imunity (T-lymfocyty)
- Postižení tvorby protilátek (B- lymfocyty)



SCID (Severe Combined Immunodeficiency)

- Těžký kombinovaný imunodeficit
- Heterogenní skupina onemocnění postihující T, B a někdy i NK lymfocyty
- Klinická manifestace v prvních měsících života
- Typický laboratorní rys je lymfopenie
- U dětí ve věku přibližně 6 měsíců je nutné absolutní počty nižší než $4 \times 10^9/l$ nutné dovyšetřit



Těžká kombinovaná imunodeficiencie (SCID)

- absence všech funkcí specifické získané imunity

-dělí se na:

- Deficience adenozyndeaminázy (ADA)
- SCID T⁻B⁻
- SCID T⁻B⁺
- Syndrom retikulární dysgeneze



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
- Komplikace po vakcinaci BCG
- Příznaky maternofetálního engraftmentu



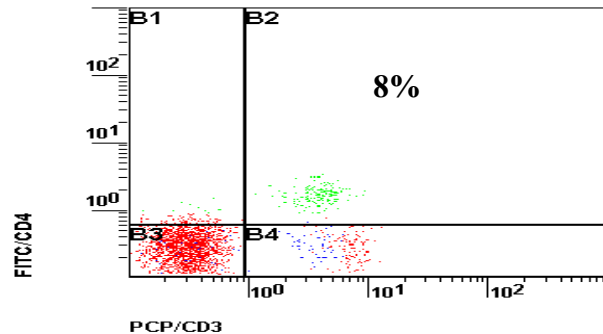
Maternofetální engraftment

- 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+

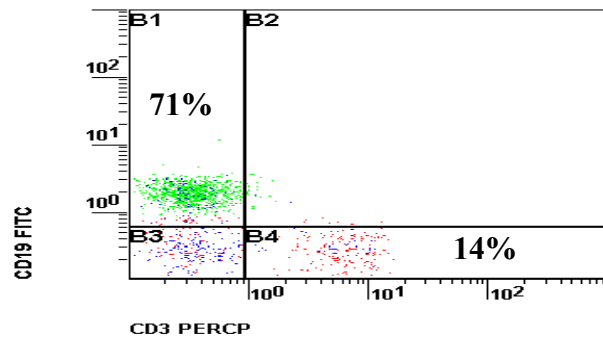


SCID

(1):Z0008654.LMD FL3 LOG/FL1 LOG A



(2):Z0008657.LMD FL3 LOG/FL1 LOG A



Leu : $5,0 \times 10^9/l$

Ly: : $4,0 \times 10^9/l$

T LYMFOCYTY

·CD3+ : 14 (58-85)%

·CD3+ 4+: 8 (30-60)%

·CD3+ 8+: 2 (15-35)%

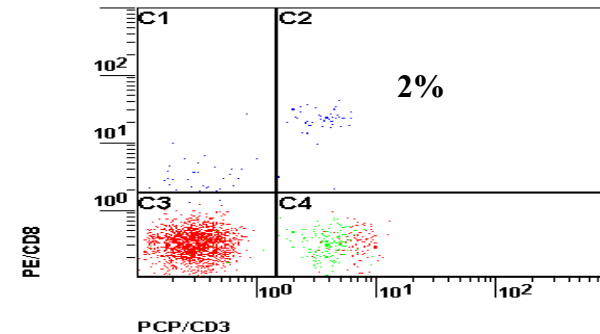
B LYMFOCYTY

· CD19+ : 71 (7-23) %

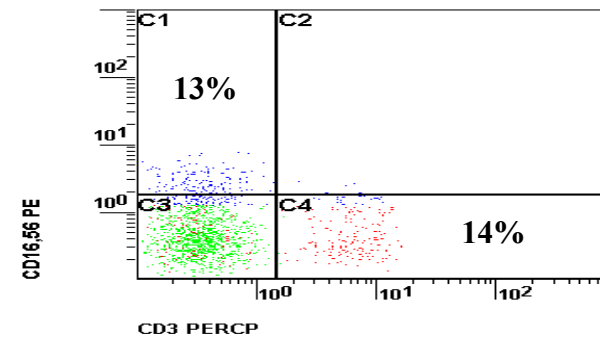
NK LYMFOCYTY

·CD16,56+: 13 (6-20)%

(1):Z0008654.LMD FL3 LOG/FL2 LOG A



(2):Z0008657.LMD FL3 LOG/FL2 LOG A



Léčba pacientů se SCID

SCID se dá léčit genovou terapií (náhrada chybného genu) nebo transplantací kostní dřeně do tří měsíců věku (za předpokladu haploidentické shody v HLA- antigenech).



T-lymfocytární primární imunodeficity

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



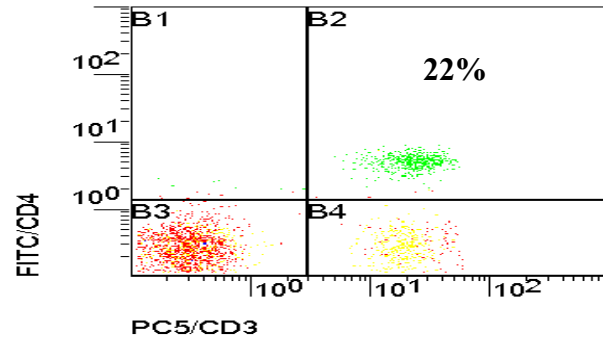
DiGeorgeův syndrom (DGS)

- u dětí není vyvinut thymus porucha funkce T-buněčné imunity
- srdeční vady, hypokalciemie, anatomické abnormality ve tváři
- příčiny: získané i genetické, ale geneticky nepřenosné..nitroděložní infekce, alkohol, některé léky v těhotenství



SYNDROM DI GEORGE

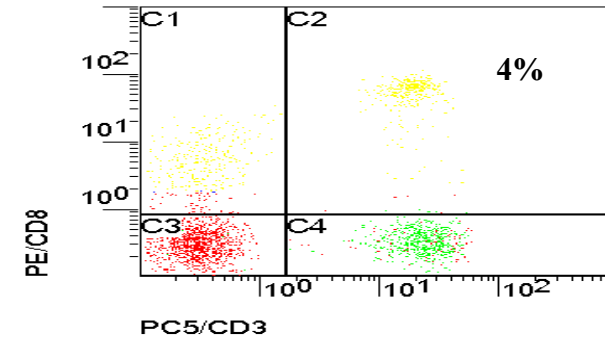
(3):Z0001091.LMD FL4 LOG/FL1 LOG A



T LYMFOCYTY

- CD3+ : 40 (58-85)%
- CD3+ 4+ : 22 (30-60)%
- CD3+ 8+ : 4 (15-35)%

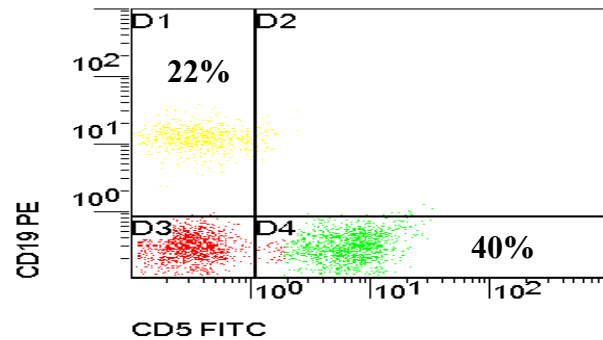
(3):Z0001091.LMD FL4 LOG/FL2 LOG A



B LYMFOCYTY

- CD19+ : 22 (7-23) %

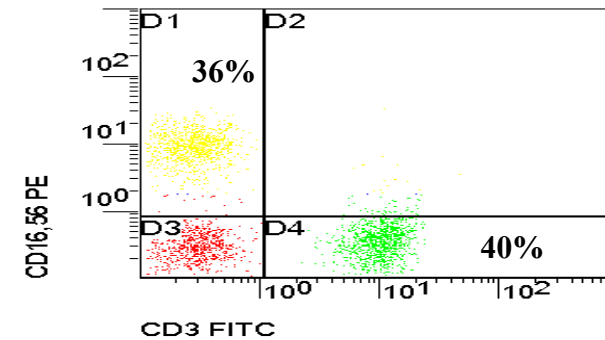
(1):Z0001094.LMD FL1 LOG/FL2 LOG A



NK LYMFOCYTY

- CD16,56+ : 36 (6-20)%

(2):Z0001095.LMD FL1 LOG/FL2 LOG A



Funkční poruchy T-lymfocytů

- Normální nebo snížený počet T-lymfocytů v periferní krvi vykazující různé funkční anomálie
- Poruchy v antigenní prezentaci – syndrom holých lymfocytů
- Aktivační poruchy lymfocytů: Hyper-IgM syndrom, Wiskot – Aldrichův syndrom, Chédiakův- Higashiho syndrom, Omenův syndrom, X-lymfoproliferativní syndrom...



Wiskottův – Aldrichův syndrom (WAS)

- Wiskottův – Aldrichův syndrom (WAS)
 - nejstarší popsaná imunodeficiencie
 - špatná funkce T a B- lymfocytů a krevních destiček
 - Defekt WASp – porušená formace imunologických synapsí
- Jobův syndrom (hyper –IgE syndrom)



Jobův syndrom

- Mutace genu pro signální protein STAT3
- Chronický ekzém
- Zvýšené IgE
- Zvýšené počty eosinofilů
- Název pochází od Joba, který měl podle biblického popisu změny na kůži připomínající tuto chorobu
- Nedostatečná produkce IFN γ a nadměrná tvorba IL-4
- Sklon k frakturám, osteoporóze a abnormalitám chrupavek a tváře

Poruchy v tvorbě protilátek

- Snížená hladina imunoglobulinů (nejčastěji IgA) – selektivní deficit IgA
 - infekce stafylokoky, streptokoky, hemofily
- Brutonova agamaglobulinemie (porucha BTK)
- Hyper IgM – syndrom (deficit CD40L, CD40)
- Běžná variabilní imunodeficiencie (CVID)
 - až v dospělosti
 - (získaná hypogamaglobulinemie dospělých)



X-vázaná agamaglobulinemie

- Mutace v genu kódující Brutonovu tyrosinkinázu – důležitá pro diferenciaci B lymfocytů
- Ženy přenašečky, manifestace u mužů
- Dochází k zastavení vývoje B lymfocytů
- Nepřítomnost B lymfocytů v krevním řečišti



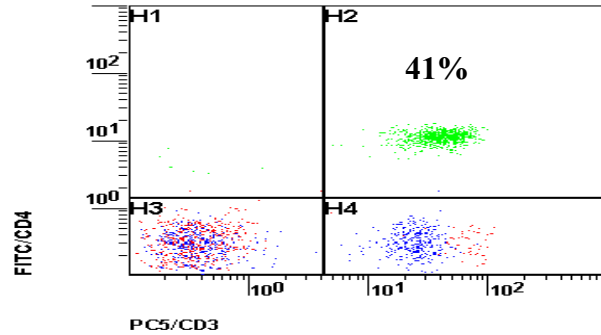
X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinémie

- 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.



X-VÁZÁNÁ AGAMAGLOBULINEMIE

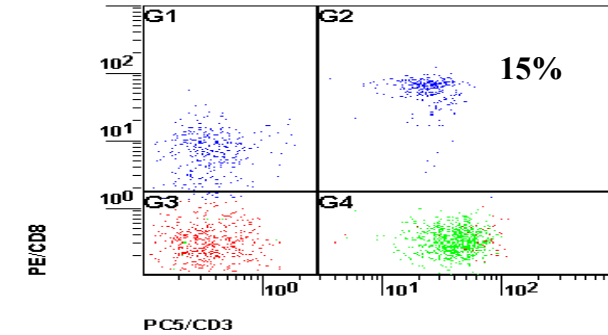
(1):Z0009576.LMD FL4 LOG/FL1 LOG A



T LYMFOCYTY

- CD3+ : 59 (58-85)%
- CD3+ 4+ : 41 (30-60)%
- CD3+ 8+ : 15 (15-35)%

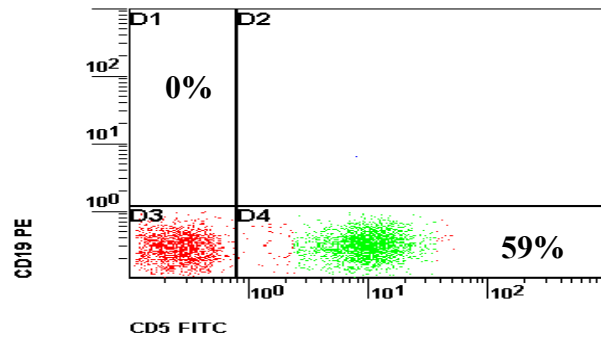
(1):Z0009576.LMD FL4 LOG/FL2 LOG A



B LYMFOCYTY

- CD19+ : 0 (7-23) %

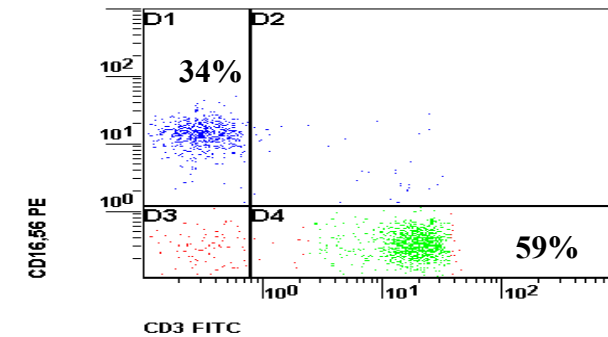
(2):Z0009578.LMD FL1 LOG/FL2 LOG A



NK LYMFOCYTY

- CD16,56+ : 34 (6-20)%

(3):Z0009579.LMD FL1 LOG/FL2 LOG A



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!



IgA deficit

- Způsobeno poruchou vzniku IgA v B-lymfocytech
- Asi u 10% pacientů chybí IgA úplně, zbytek jich má alespoň malé množství; zmíněných 10% nikdy nevytvořila IgA protilátky, proto jsou pro jejich imunitní systém zcela neznámými strukturami – po podání krve obsahující IgA může snadno dojít k vytvoření anti-IgA protilátek
- Kontakt s krví dárce dojde u substituční gamaglobulinové terapie nebo u transfuze - problémy by mohli nastat až u druhé transfuze, kdy by se mohl rozvinout **anafylaktický šok**
- Řešení problémů s transfuzí:
 - Autotransfuze
 - Dárce s IgAD
 - Promývání krve



Sekundární imunodeficience

- Důsledek jiného onemocnění, léčby, infekce, stresu
- Poměrně časté, mírný průběh
- Špatná odpověď na konvenční léčbu, častější projev banálních infekcí



Sekundární imunodeficiencie

- Poruchy metabolismu – urémie, diabetes, malnutrice
- Nádorová onemocnění – leukémie, lymfomy
- Autoimunitní onemocnění
- Virová onemocnění – AIDS, spalničky, EBV, TBC atd.

- Stres, úrazy, operace, stárnutí



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 pneumokokům, meningokokům, Haemophilus influenzae b, profylaktické podávání PNC.



Sekundární hypogamaglobulinémie

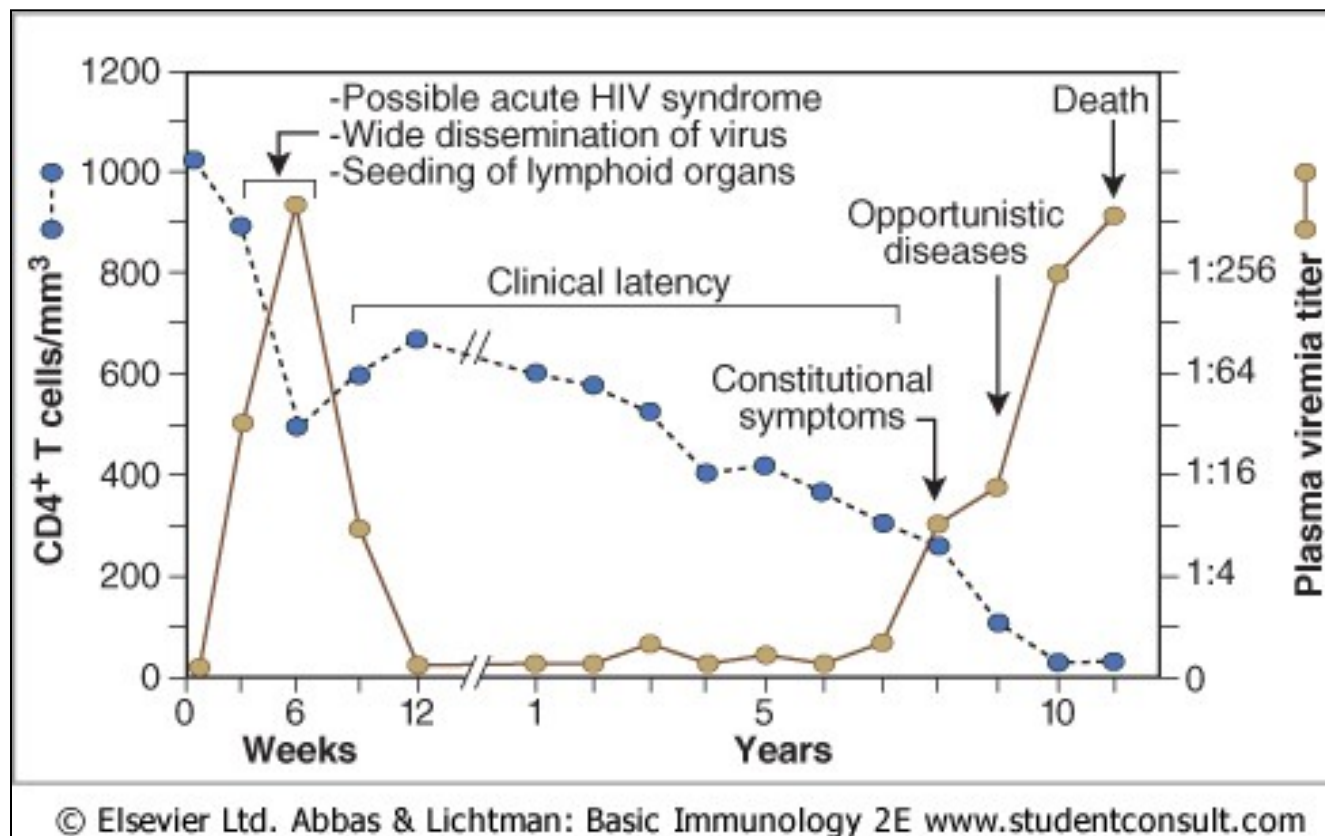
- Poruchy tvorby protilátek
 - Chronická lymfatická leukémie
 - Lymfomy
 - Plasmacytomy
- Zvýšené ztráty imunoglobulinů
 - Nefrotický syndrom
 - Exudativní enteropatie
 - Střevní lymfangiektázie



Human immunodeficiency virus

- Přenos
 - Sexuálně – nechráněný pohlavní styk
 - Intravenózně – narkomané, příjemci krve a krevních derivátů
 - Vertikálně – matka -> dítě (centrální Afrika)





HIV/AIDS

Laboratorní kategorie

- 1) T-lymfocyty CD4+ 500/ μL (28%)
- 2) T-lymfocyty CD4+ 200-500/ μL (14-28%)
- 3) T-lymfocyty CD4+ 200/ μL (14%)



Děkuji za pozornost

