

# Primární imunodeficience

- humorální
- buněčné a kombinované
- fagocytární
- komplementové

# Humorální deficiencie

**Příčina:** Poruchy tvorby protilátek a diferenciacie B lymfocytů

Chybí nebo jsou sníženy:

- B lymfocyty
- všechny izotypy protilátek
- některé izotypy protilátek

**Pojmy:** *agamaglobulinemie, hypoglobulinemie, hyperglobulinemie*

**Projevy:** chronické opakované bakteriální infekce

virové nákazy probíhají normálně, výjimkou pouze enteroviry!

Příklady nosologických jednotek:

## **Brutonova agamaglobulinemie:**

agamaglobulinemie vázaná na X chromosom

mutace genu pro BtK – kinázu, která se účastní signalizace BCR receptoru

popsáno v roce 1952, prevalence 1 na 50-100 000 obyvatel

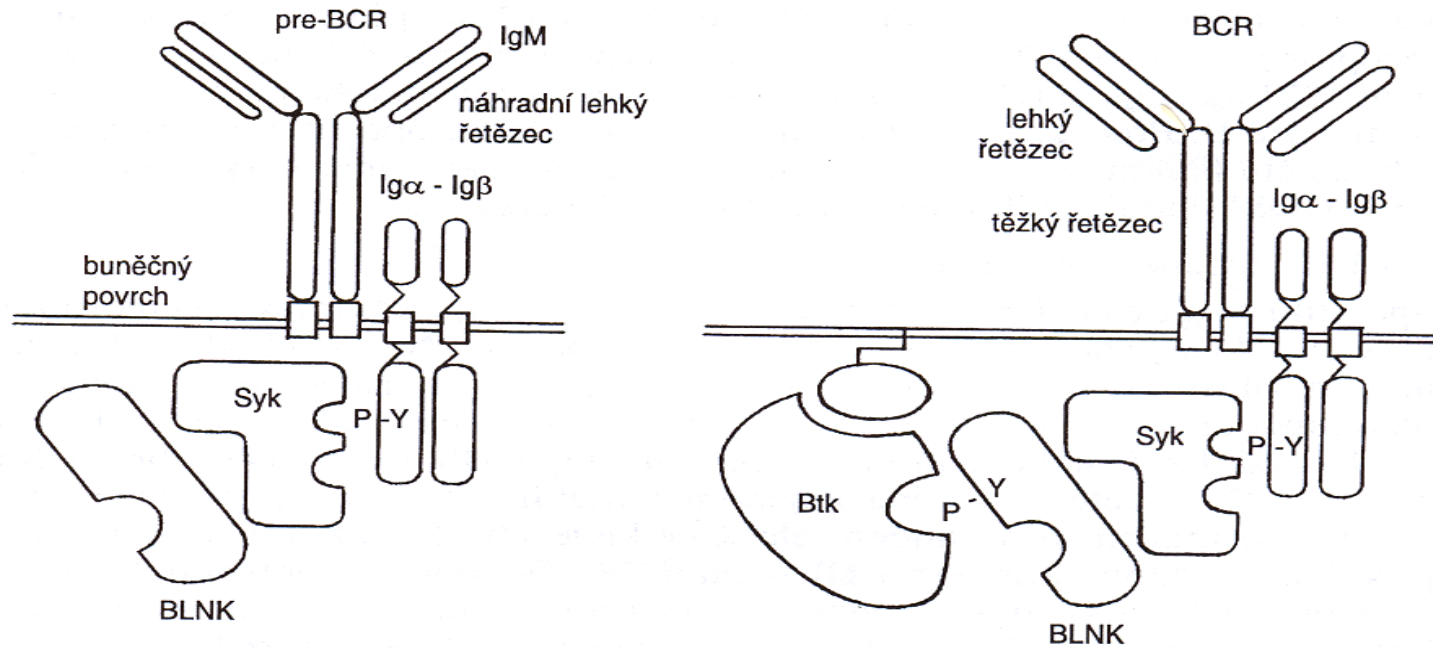
## **Selektivní deficit IgA:**

v séru méně než 0,05 g/l IgA, sekreční chybí úplně

prevalence 1 : 500 v Evropě, v Asii méně, problém ochrany sliznic – alergie

problém s léčbou – IgA nelze podat – tvorba ani IgA – riziko anafylaktického šoku

# Přenos signálu BCR



**Obr. 7** *Signalizace prostřednictvím receptoru BCR*

Pre-B a B-receptor jsou struktury tvořené imunoglobulinovou molekulou (v případě pre-BCR je těžký řetězec asociován s tzv. náhradním lehkým řetězcem). Signalizaci do buňky zajišťuje spojení BCR s řetězcem Ig  $\alpha$  a  $\beta$ , které intracytoplazmatickou částí aktivují tyrosinové kinázy, např. Syk. Signál se dále přenáší přes adaptorový protein BLNK na Brutonovu tyrosinovou kinázu. Deficience Btk i BLNK vedou k zástavě diferenciaci lymfocytů B na úrovni pre-B a k hypogamaglobulinemii.

# Humorální deficiencie – další příklady

**Deficity IgG:** týká se podtříd IgG1 – IgG4, poměrně snadno léčitelné. IgG2 proti sacharidovým Ag

## **Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství**

**CVID** (common variable immunodeficiency): prevalence 1: 10 - 50 000 buď v dětství (1 – 5 rok) nebo mezi 16 – 20 lety, pravděpodobný vliv vnějšího činitele (infekce nebo léky), projevy podobné Brutonově agamaglobulinemii, navíc často problém i v T lymfocytech.

## **Defekty z nadprodukce Ig:**

IgM – podstatou je defekt CD40L, porucha přesmyku IgM na IgG.

IgE – nelze léčit, rozhodující je postižení plic infekcí

IgD – „periodická horečka dánského typu“, defekt mevalonát kinázy – účast v syntéze cholesterolu

# Buněčné a kombinované deficiencie

**Těžké kombinované defekty imunity** (SCID – severe combined immunodeficiency)

Lymfocyty úplně chybí (všechny nebo jen některé podtypy)

Incidence 1 na 50 – 100 000 porodů, bez léčby smrt do 1 roku.

Do této souhrné skupiny patří:

**defekt adenosindeaminázy:** hromadění toxických produktů purinového metabolismu v lymfocytech a následná lymfopenie

**defekty T, B lymfocytů:** T- B+ nejčastější, 60% všech SCID.

- X vázaný: porucha receptoru pro IL-2 (společný řetězec pro více cytokinů), chybí i NK buňky a všechny lymfocyty jsou typu B

- Autosomální: defekt JAK kinázy

**Omennův syndrom:** autosomální, porucha genů pro TCR a BCR, infiltrace kůže a sliznic střeva Th2 lymfocyty, jejich cytokiny, eozinofilie v tkáních.

# Buněčné a kombinované deficiencie

**Kombinované defekty imunity (CID)**, funkční poruchy lymfocytů

Lymfocyty jsou, ale mají poruchy funkce:

- Poruchy v antigenní prezentaci
- Poruchy v aktivaci lymfocytů
- Poruchy v regulaci lymfocytů

Doprovází je autoimunita (AIHA), vaskulitidy, hepatitidy, střevní záněty, alergie a lymfoproliferativní onemocnění

**Poruchy v Ag prezentaci:** defekt exprese Hla I a II a sekundárně dysfunkce CD4 a CD8 lymfocytů

**Hemofagocytující syndromy:** víc lymfocytů – INF $\gamma$  – aktivace Mf – vysoké hladiny TNF a IL-1. Hrozí až multiorgánové selhání (MOF). Určitá podobnost u Chédiak -Higashiho syndromu – kombinace parciálního albinismu a imunodeficiency.

**Di Georgeův syndrom**

defekt 3. a 4. žaberního oblouku, delece na 22. chromozomu

redukce thymu, různá intenzita imunologického defektu, morfol. abnormality, srdeční vady

# Poruchy fagocytózy

Neutrofily, monocyty, makrofágy – různé typy poruch, nejzávažnější jsou poruchy adhezivních molekul a agranulocytóza

**Projevy:** infekce stafylokoky, enterobakterie, plísně, mykobakterie

**Mechanismy:** poruchy mikrobicidních mechanismů  
poruchy počtu a adheze neutrofilů

**Vrozená agranulocytóza (Kostmannův syndrom):** porucha zrání neutrofilu ve stadiu promyelocytu, defekt neutrofilní elastázy, velmi závažné – transplantace kmenových buněk.

**Chronická granulomatózní nemoc:** defekt NADPH oxidázy, porucha cidních mechanismů – tvorba granulomů, buď vázána na X chromosom nebo autosomální

**Defekty adhezivních molekul:** CD11/CD18, většinou i C3b receptor, klinický obraz jako u deficitu, ale leukocytů je nadbytek.

# Poruchy komplementu a manózu vázajícího proteinu (MBP)

defekty C1 – C4 jako imunokomplexové choroby

defekty C6 – C9 většinou asymptomatické

nejčastěji postižena složka C2, defekt C9 častý v Japonsku

**Hereditární angioedém:** deficit inhibitoru C1 složky, autosomálně dominantní dědičnost, Projevy a potíže vyplývají z působení anafylatoxinů, hlavně otoky sliznic.

**Defekt MBP protein vázající manózu:** účast v lektinové cestě aktivace, většinou mírný průběh – kompenzace dalšími mechanismy