

Imunopatologie

jaro 2017/18

MVDr. Mgr. Monika Dušková, Ph.D.

Literatura:

- Bartůňková J.: Imunodeficiency, Grada, 2002
- Krejsek J., Kopecký O.: Klinická imunologie, Nucleus HK 2004
- Fölsch, U. R., Kochsiek, K., Schmidt R. F.: Patologická fyziologie, Grada, Praha 2003
- Havrdová E. a kol.: Neuroimunologie, Maxdorf, 2001
- Nouza M., Nouza K.: Imunologie 98, Galén, 1999
- Svoboda J.: Imunologie v klinické praxi I, Marvil, 1996

Seznam témat

- Poruchy imunity - aspekty medicínské, ekonomické, společenské, diagnostických a léčebné možnosti
- Primární imunodeficiencie
- Sekundární imunodeficiencie
- Interakce vybraných infekčních činitelů s imunitním systémem
- Hypersensitivity
- Transplantační imunologie
- Reprodukční imunologie, ontogeneze imunity
- Autoimunitní onemocnění
- Imunologické mechanismy vybraných tkání a orgánových soustav

Dělení imunodeficiencí:

- **Primární** – poruchy genů kódujících proteiny s imunologickou funkcí

Dělení podle fenotypových projevů:

- Protilátkové
 - Buněčné
 - Fagocytární
 - Komplementové
 - Nezařazené – poruchy prezentace Ag
poruchy apoptózy
-
- **Sekundární** heretogenní etiologie, není porucha v genech

Přehled hlavních charakteristik imunodeficiencí

Tab. 8 Hlavní charakteristiky imunodeficiencí

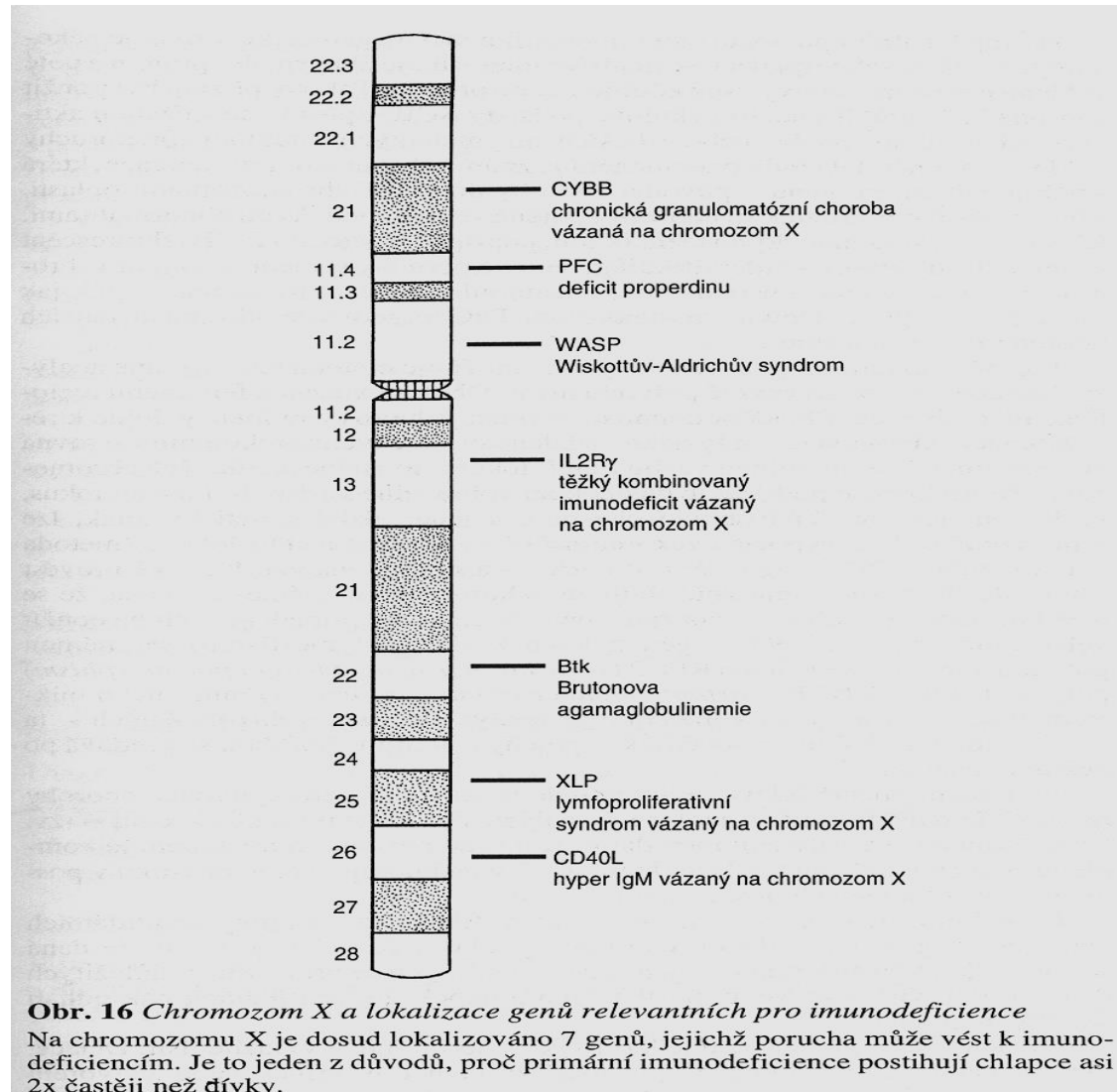
	Protilátkové	Buněčné a kombinované	Fagocytární	Komplementové
Častost výskytu v rámci imunodeficitů	cca 70 %	cca 20 %	cca 10 %	cca 1 %
Začátek příznaků	po 6. měsíci až do dospělosti	od narození, nejpozději do cca 2 let	po narození, v dětství	v dětství i v dospělosti
Příznaky	infekce HCD, DCD, otitidy, artritidy	neprospívání, infekce DCD, průjmy, dermatitidy	omfalitis, adenitidy, pyodermie, abscesy, osteomyelitidy	pyogenní infekce, SLE, DLE, otoky
Původci onemocnění	opouzdřené mikroby, echoviry	viry, pneumocysty, plísně, mykobakterie	stafylokoky, plísně, enterobakterie	neisserie
Nebezpečné očkování	polio-živá	všechny živé vakcíny	BCG vakcína	nekonstantní
Přežívání	do dospělosti	úmrtí obvykle v dětství	i do dospělosti	většinou do dospělosti
Příčina smrti	kardiovaskulární komplikace, echovirové encefalitidy	infekce, maligní lymfoproliferace, autoimunitní choroby	infekce	různé
Klinické jednotky (příklad)	Brutonova agamaglobulinemie, CVID	SCID	chronická granulomatóza, LAD syndrom, neutropenie	hereditární angioedém, deficit jednotlivých složek komplementu

Diagnostika imunodeficitních stavů:

Zdroj informací:

- Rodinná anamnéza
- Osobní anamnéza
- Klinické vyšetření
- Laboratorní testy

Imunologicky významné geny na chromozomu X



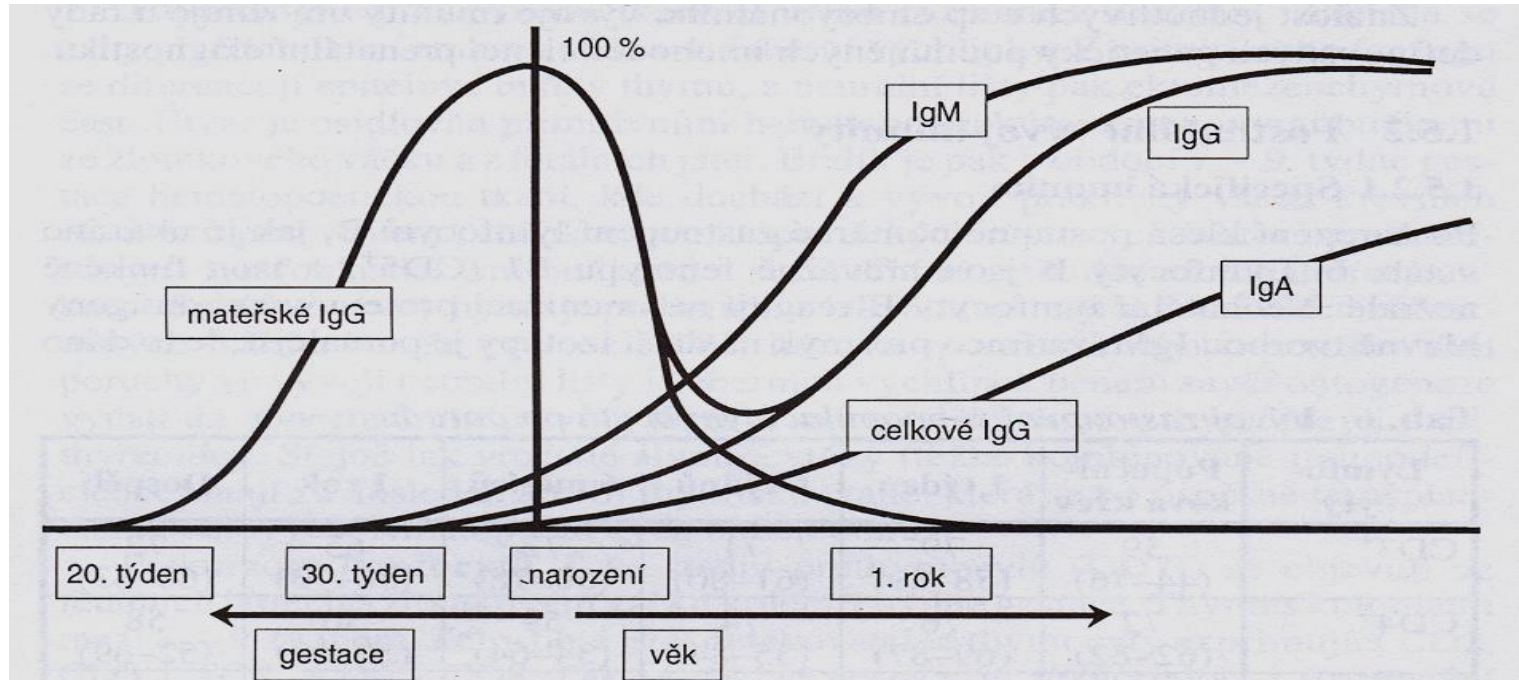
Vývoj počtu lymfocytů v ontogenezi

Tab. 6 Vývoj zastoupení subpopulací lymfocytů po porodu

Lymfo- cyty	Pupeční- ková krev	1 týden	6 týdnů	6 měsíců	1 rok	Dospělí
CD3 ⁺	59 (44–76)	79 (58–89)	71 (61–80)	72 (50–78)	65 (50–73)	72 (60–83)
CD4 ⁺	72 (62–82)	76 (69–87)	74 (35–84)	59 (34–64)	50 (30–62)	58 (52–69)
CD8 ⁺	27 (17–35)	25 (13–31)	25 (15–61)	15 (8–32)	16 (8–34)	33 (27–46)
CD45RA ⁺	72 (44–94)	79 (52–90)	69 (52–84)	80 (64–90)	81 (72–88)	60 (46–71)
CD45RO ⁺	23 (10–76)	26 (16–65)	17 (9–74)	15 (13–71)	16 (9–54)	56 (48–71)
CD19 ⁺	16 (9–21)	10 (6–19)	22 (16–29)	22 (18–31)	28 (19–36)	12 (7–18)
CD16 ⁺ /56 ⁺	24 (9–33)	6 (3–9)	6 (3–9)	5 (3–19)	6 (3–11)	14 (4–18)

Je uveden medián a rozptyl hodnot (převzato z: E. de Vries, Immunophenotyping of lymphocytes in healthy and immunodeficient children, Thesis. Erasmus University Rotterdam, Holandsko, 2000).

Hladiny Ig v ontogenezi



Obr. 13 Vývoj produkce imunoglobulinů v ontogenezi

Při narození má dítě koncentraci IgG přibližně shodnou s matkou v důsledku transplacentárního přenosu. Koncentrace mateřských IgG potom klesá a začínají se tvořit vlastní IgG – matčiny IgG vymizí mezi 6. – 12. měsícem života. IgA se začíná tvořit až po narození a hodnot dospělých dosahuje až kolem 13. roku života. IgM se začíná tvořit již prenatálně; v případě intrauterinní infekce může být již při porodu zvýšená koncentrace.

Primární imunodeficience: genetické aspekty

Hlavní příčina – mutace

Typy mutací:

a/ genové

b/ chromozómové

c/ genomové

Projevy mutací: abnormality proteinů:

- membránových (receptorů)
- signálních (přenos signálů v buňce)
- strukturních (stavebních)
- secernovaných (glykoproteiny)
- enzymatických

Laboratorní vyšetření:

- Krevní obraz
- Elektroforéza bílkovin plazmy
- Základní imunologická vyšetření:
 - Celkový IgG, IgM, IgA (sérový)
 - Anti A, anti B
 - Specifické protilátky proti očkovacím antigenům
 - Počet B lymfocytů
 - Komplement –koncentrace složek, hemolytická aktivita, alternativní cesta
 - MBP
 - Buněčná imunita
 - Fagocytóza
 - Další – genová a mikrobiální vyšetření, titr autoproti látek
 - Prenatální diagnostika

Kritéria diagnózy

Evropská společnost pro imunodeficiencie

Panamerická společnost pro imunodeficiencie

- skupina expertů

- **Definitivní dg.:** víc než 98% pravděpodobnost, že pacient bude během následujících 20 let mít stejnou dg.
- **Pravděpodobná dg.:** 85% ...
- **Možná dg.:**

Léčba imunodeficitních stavů:

☐ Kauzální (omezené možnosti):

- Transplantace kmenových buněk
- Genová terapie?!

☐ Substituční terapie

- Imunoglobuliny plus antimikrobiální léčba
- Celková plasma

☐ Další aspekty péče:

- očkování
- výživa
- psychologie
- sociální oblast

Transplantace kmenových buněk krvetvorby

- U těžkých buněčných a kombinovaných deficitů (SCID) a některých fagocytárních
- Zdroj štěpu: pupečnicková krev, periferní krev po stimulaci, kostní dřeň
- Počet možných kombinací sledovaných HLA znaků (HLA A, B, C a DR je $2 \cdot 10^{10}$)
- **Nebezpečí:**
 - infekce
 - rejekce
 - GvH reakce