Primární imunodeficience

- humorální
- buněčné a kombinované
- fagocytární
- komplementové

Humorální deficience

Příčina: Poruchy tvorby protilátek a diferenciace B lymfocytů
Chybí nebo jsou sníženy:
- B lymfocyty
- všechny izotypy protilátek
- některé izotypy protilátek

Pojmy: *agamaglobulinemie, hypoglobulinemie, hyperglobulinemie*

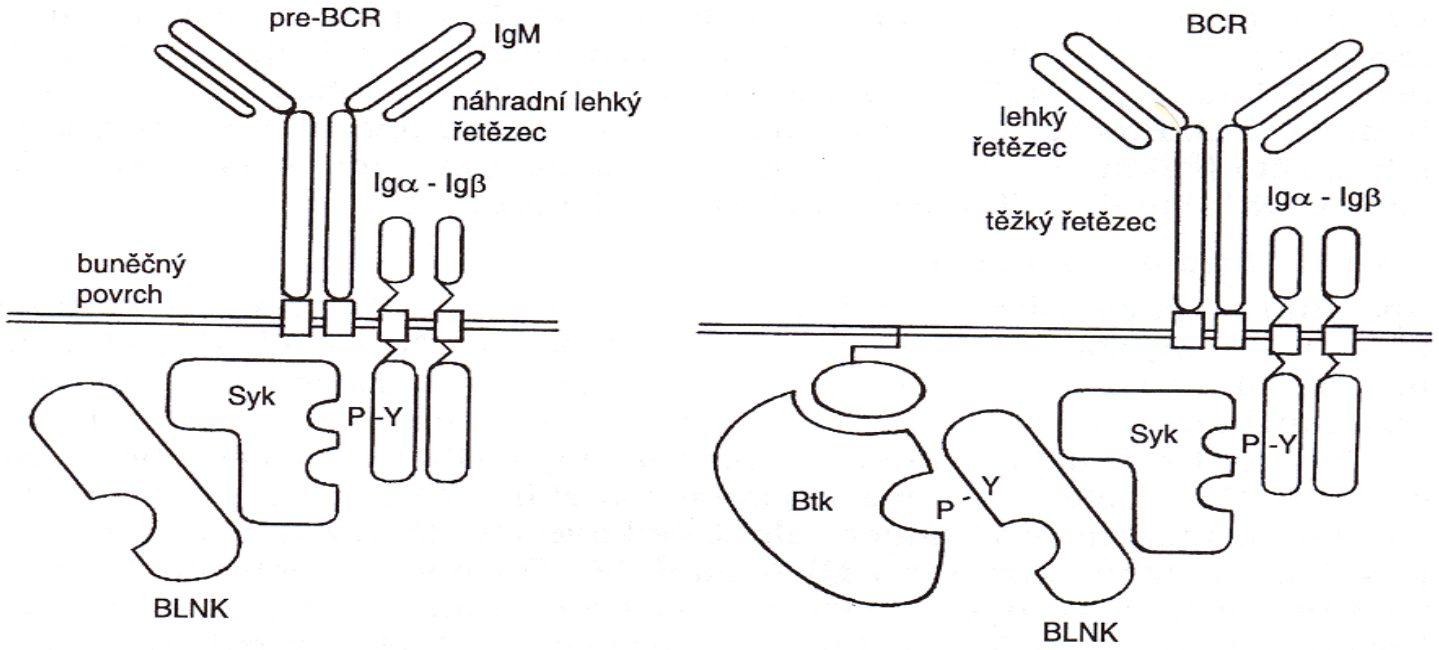
Projevy: chronické opakované bakteriální infekce
virové nákazy probíhají normálně, výjimkou pouze enteroviry!

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 řetězci Ig α a β, 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 diferenciace lymfocytů B na úrovni pre-B a k hypogamaglobulinemii.

Humorální deficience – další příklady

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

Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství

CVID (common variable imunodeficiency): 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 deficience

Těžké kombinované defekty imunity (SCID – severe combined imunodeficiency)

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 deficience

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 autoimunity (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 – INFγ – aktivace Mf – vysoké hladiny TNF a IL-1. Hrozí až multiorgánové selhání (MOF). Určitá podobnost u Chédiak -Higashiho syndromu – kombinace parciálního albinismu a imunodeficience.

Di Georgeův syndrom

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

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

Poruchy fagocytózy

Neutrofily, monocyty, makrofágy – různé typy poruch, nejzávažnější jsou poruchy adhezívních 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 adhezívních 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