

Primární imunodeficience

- Humorální
- Buněčné a kombinované
- Fagocytární
- Komplementové

Týkající se specifické imunity: humorální, buněčné a kombinované

Týkající se nespecifické imunity: fagocytární, komplementové

Humorální deficiencie

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!

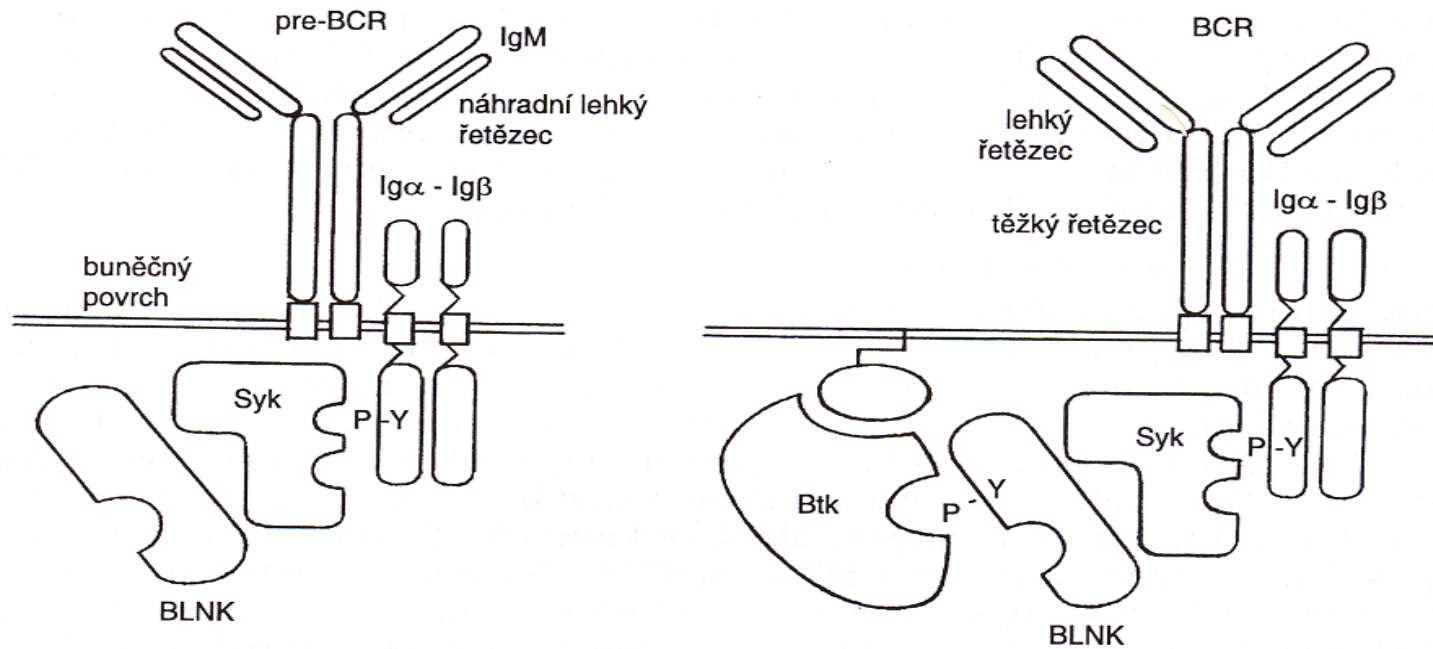
Příklady nosologických jednotek:

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

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 diferenciaci lymfocytů B na úrovni pre-B a k hypogamaglobulinemii.

Humorální deficiencie – další příklady

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 anti-IgA – riziko anafylaktického šoku

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.

Příklad imunolog vyšetření pacienta s CVID

Koncentrace celkových imunoglobulinů (g/l):

IgG	3,15	NR (7,2–19,0)
IgA	0,11	NR (0,8–5,0)
IgM	0,66	NR (0,5–2,0)

Přítomnost protilátek

Protilátky ve třídě IgG po očkování proti:

– tetanickému toxoidu	negativní (> 0,85 IU/ml)
– difterickému toxoidu	negativní (> 0,2 IU/ml)
– pneumokokovým polysacharidům	negativní (> 80 U/ml)

Lymfocytární subpopulace periferní krve ($10^9/l$):

Celkový počet lymfocytů	1,6	(1,5–3,5)
-------------------------	-----	-----------

T-lymfocyty

CD3	1,31	(0,9–2,8)
CD4	0,89	(0,6–1,2)
CD8	0,41	(0,4–1,0)

B-lymfocyty

CD19	0,2	(0,2–0,4)
------	-----	-----------

NK buňky

CD16 : CD56	0,2	(0,2–0,4)
-------------	-----	-----------

* normální rozmezí pro dospělé je uvedeno v závorkách

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

1. 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

Defekt adenosindeaminázy (SCID T- B-)

hromadění toxických produktů purinového metabolismu
v lymfocytech a následná lymfopenie, málo i NK buněk

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 recesivní, porucha genů pro TCR a BCR, infiltrace kůže a sliznic střeva Th2 lymfocyty, jejich cytokiny, eozinofilie v tkáních, kůži (erythrodermie), sliznicích.



Maternofetální
engraftment

2. 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

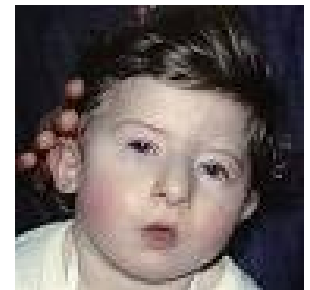
Doprovází je autoimunity (AIHA), vaskulitidy, hepatitidy, střevní záněty, alergie a lymfoproliferativní onemocnění

Poruchy v Ag prezentaci: defekt exprese HLA I a II a sekundárně dysfunkce CD4 a CD8 lymfocytů, porucha transportu peptidů HLA I nebo transkripčních faktorů pro HLA II (horší).

Hemofagocytující syndromy: víc lymfocytů nebo vyšší aktivace – INF γ – aktivace M ϕ , ty fagocytují ery v KD, játrech a slezině a tvoří hodně TNF a IL-1. Hrozí až multiorgánové selhání (MOF).

Di Georgeův syndrom

defekt 3. a 4. žaberního oblouku, delece na 22. (10.) chromosomu
redukce thymu, různá intenzita imunologického defektu
morfolog. 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 (ohraničené záněty i orgánů)
poruchy počtu a adheze neutrofilů (difúzní záněty kůže, sliznic)
porucha Mo a Mf – mykobakteriální infekce

Vrozená agranulocytóza (Kostmannův syndrom): porucha zrání neutrofilu ve stadiu promyelocytu, defekt neutrofilní elastázy, velmi závažné, aplikace GM-CSF nebo transplantace kmenových buněk.

Defekty adhezivních molekul: CD11/CD18, většinou i C3b receptor, klinický obraz jako u deficitu, ale leukocytů je nadbytek – nemohou vycestovat z krevního řečiště. Infekce pupečníku, sliznic. I transplantace někdy nutná.

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

Příklad imunolog vyšetření pacienta s chron granulomatózní nemocí

Koncentrace sérových imunoglobulinů (g/l):

IgG	17,8	(5,5–10,0)
IgA	4,8	(0,3–0,8)
IgM	2,0	(0,4–1,8)

Přítomnost protilátek

Protilátky ve třídě IgG po očkování proti:

– tetanickému toxoidu	89	(> 1,0 IU/ml)
– difterickému toxoidu	3,0	(> 0,6 IU/ml)

Nitroblue-tetrazoliový test (NBT test)**

Nestimulované	2	(norma < 10)
Stimulované	4	(norma > 30)

Dihydrorhodaminový test***

Zdravá kontrola	90 % pozitivních buněk
Pacient	0 % pozitivních buněk

* normální rozmezí pro daný věk (nebo hodnoty zdravých kontrol vyšetřených souběžně) jsou uvedena v závorkách

** procento neutrofilů, u kterých bylo prokázáno snížení NBT před stimulací a po stimulaci endotoxinem (viz kapitola 19)

Poruchy komplementu a manózu vázajícího proteinu (MBP)

Defekty C1 – C4 jako imunokomplexové IMK choroby

(vázne transport IMK do sleziny - C3, C4, IMK choroby – lupus)

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