

Sekundární imunodeficity

1. Poruchy primárních a sekundárních lymfatických orgánů

Poruchy kostní dřeně (dřeňové dysfunkce):

pancytopenie, nebo selektivní cytopenie (trombocytopenie, neutropenie, anemie)

Útlum kostní dřeně:

aplastická anémie (snížena nebo chybí produkce krevních buněk v KD)

myelodysplastické syndromy (dřeň bohatá, ale krvetvorba neefektivní a periferní cytopenie)

Příčiny

primární: Fanconiho anémie

sekundární:

přímá destrukce prekurzorů

imunologicky zprostředkovaná destrukce

porucha buněk stromatu KD



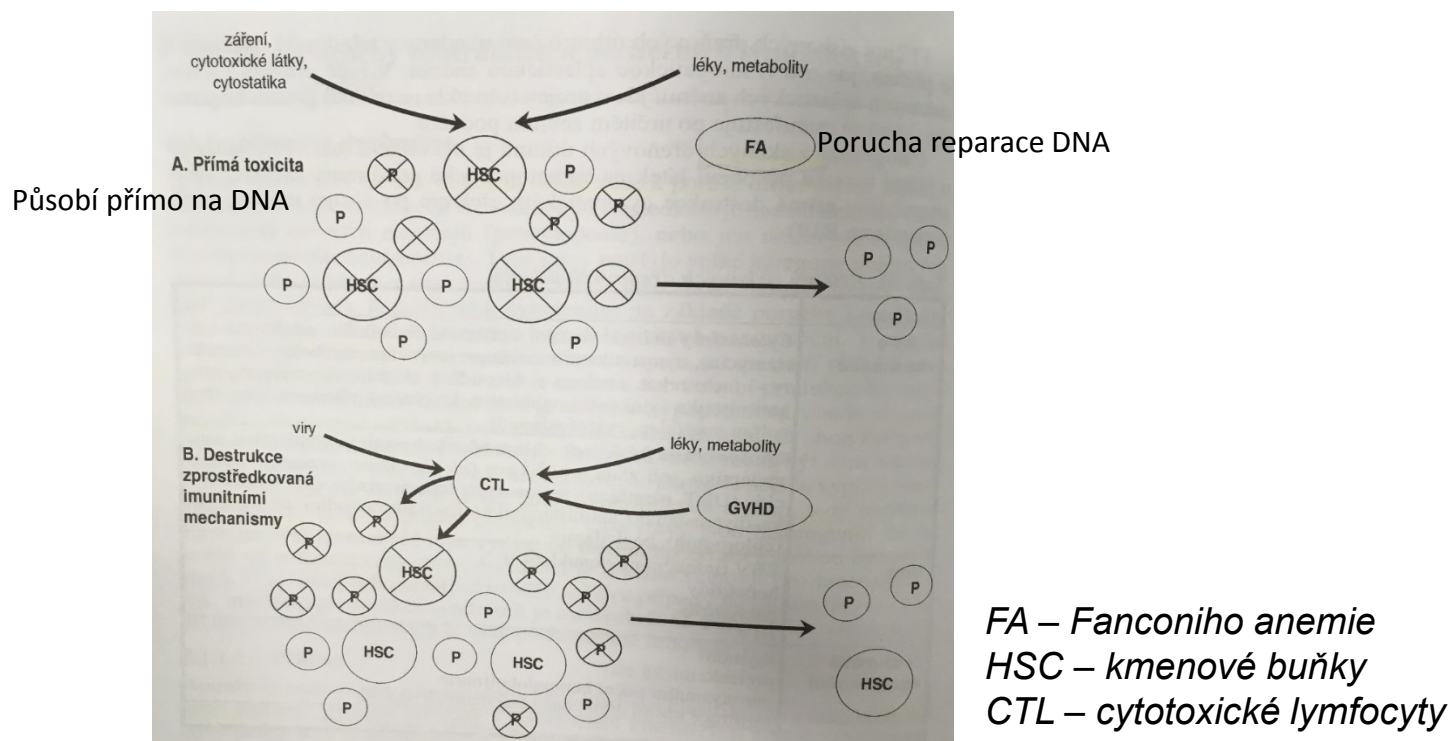
Nebezpečné:

neutropenie 1000neu/ μ l a méně

trombocytopenie

Ozáření	
Léky a chemikálie	Cytotoxický účinek: benzen a příbuzné chemikálie, antibiotika (adriamycin), cytostatika a imunosupresiva – antimetabolity (antifoláty – metotrexát, analoga nukleotidů – azathioprin, mykofenolát), antimitotika (vinkristin, vinblastin, kolchicin), alkylační látky (busulfan, melfalan, cyklofosfamid) Idiosynkrastický účinek: chloramfenikol, protizánětlivá léčiva, anti-epileptika, soli zlata a jiné kovy (olovo, vismut, arsenik), insekticidy (DDT, parathion), sulfonamidy (chemoterapeutika, antidiabetika, thyreostatika), antihistaminika (cimetidin, ranitidin), antimalarika (chloroquin), penicilamin
Viry	EBV (infekční mononukleóza) hepatitidy parvovirus HIV
Nádorová onemocnění	thymom preleukemický stav paroxysmální noční hemoglobinurie infiltrace kostní dřeně buňkami různých nádorů
Idiopatické	

Mechanismy poškození krvevorných buněk při získaných poruchách kostní dřeně.



Léčba poruch kostní dřeně:

ATB

kolonie stimulující faktory CSF

trombo a neu náplavy

imunosuprasívni léky

transplantace KD (alogenní – terapie nebo autologní – před chemoterapií např.)

Thymus

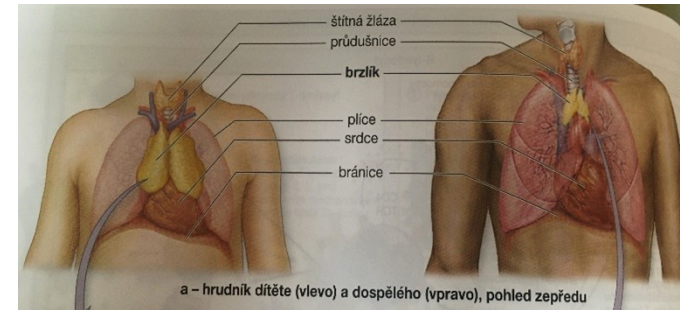
Možné příčiny dysfunkce:

vysoké dávky kortikoidů, ozařování v thymické oblasti, infekce HIV, thymom, **thymektomie**

Snížená fce v dospělosti?

Interakce thymické tkáně a thymocytů (lymfocytů) – aplasie thymu u SCIDu a zlepšení po transplantaci.

Projevy: lymfopenie, imunodeficience, autoimunity
pozvolna (paměťové lymfocyty žijí dlouho)



Slezina

splenektomie, hyposplenismus, asplenismus

Projevy: těžké infekce (meningitidy, pneumonie, sepse) i po letech, velmi rychlý nástup

Patogeneze: slezina působí jako "bakteriální filtr" a rezervoár lymfocytů

Léčba: akutní stavy - antibiotika (u sebe), očkování nad rámec očkovacích schémat

Pozn. tetrapeptid **tuftsin** vzniká ve slezině odštěpením z IgG, stimuluje fagocytární a cidní aktivitu neutrofilů a makrofágů, po splenektomii může chybět - bakteriální infekce

2. Poruchy počtu a funkce periferních leukocytů

Příčiny:

útlum dřeně

periferní ovlivnění buněk nebo jejich distribuce

autoimunitní mechanismy (autoprotilátka), IMK, cytokiny, toxické produkty metabolismu

Destrukce (ADCC nebo komplement) nebo funkční ovlivnění buněk.

Neutrofilý:

autoprotilátka proti

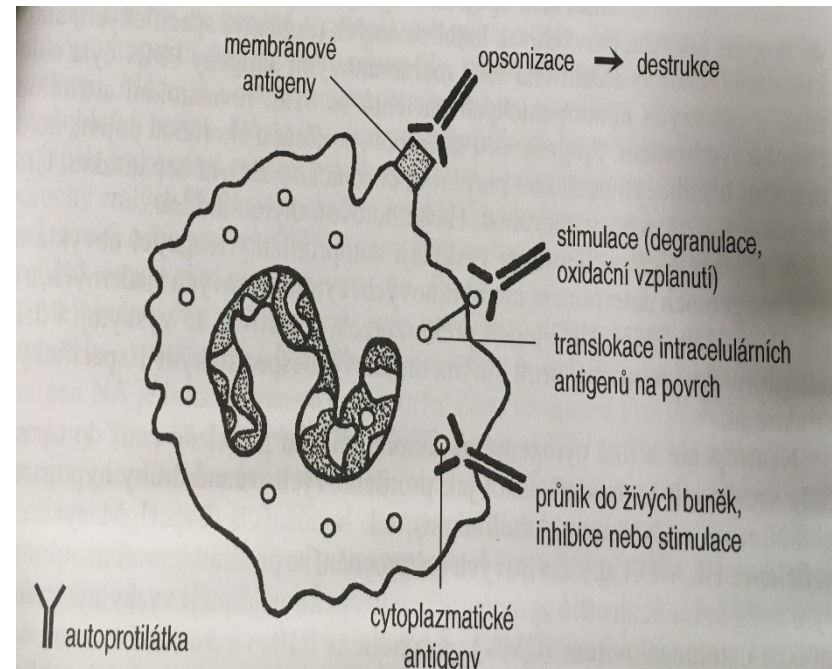
- membránovým, cytoplasmatickým, jaderným Ag
ve stadiu zralých neu i prekurzorů

Obecně: Ab

proti povrchovým znakům – inhibice

proti cytoplasmatickým znakům – aktivace (ROS)

Po průniku do buněk – obojí lze



Lymfocyty:

antilymfocytární auto Ab se vyskytují typicky u systémového lupus erythematoses, částečně u revmatoidní artritidy

Dále se mohou tvořit po: transfúze, transplantace, těhotenství, infekce, malignity

Způsobí destrukce (indukce apoptózy) nebo funkční ovlivnění lymfocytů.

Terapeutické využití antilymfocytárních Ab: OKT3, antilymfocytární séra

Vliv jiných sérových faktorů na leukocyty:

imunokomplexy (sekvestrace neu do sleziny), paraprotein (porucha chemotaxe), kryoglobuliny, nedostatek opsoninů

Dysbalance cytokinů:

Neu: TNF, IL-1, IL-8, IFN- γ , G-CSF, GM-CSF

Lymfocyty: IL-4, IFN- γ , TGF- β , IL-10

Léčba: substituční, supresivní, plasmaferéza, G-CSF

3. Imunodeficity v důsledku metabolických chorob

Chronická renální insuficience - dialýza

nejčastěji z důvodu:

chronických glomerulonefritid, intersticiálních nefritid, polycystických ledvin.

Původci: stafylokoky a mykobakterie

Co je postiženo:

fagocyty změny adheze a produkce ROS

aktivuje se komplement

monocyty – porucha prezentace Ag

lymfocyty, málo ovlivněny, víc IL-2 se tvoří.

Terapie: vit D a erythropoetin, biokompatibilní membrány

Riziko předčasné aterosklerózy u dialyzovaných pacientů.

Jaterní dysfunkce

nejčastěji z důvodu: vývojových a metabolických vad, infekčních hepatitid, autoimunitních hepatitid, alkoholových cirhóz.

Játra tvoří: sérové faktory, složky komplementu, proteiny akutní fáze
Kupfferovy buňky!

Dysfunkci doprovází splenomegalie, hypersplenismus – distribuce buněk.

Při selhání:

encefalopatie, poruchy koagulace, chybí proteiny akutní fáze – slabý zánět

Léčba/prevence: neignorovat zvýšené jaterní testy (ALT, AST AP)

Diabetes mellitus I. nebo II. typu.

Buňky trpí nedostatkem energie, citlivé hlavně neutrofily

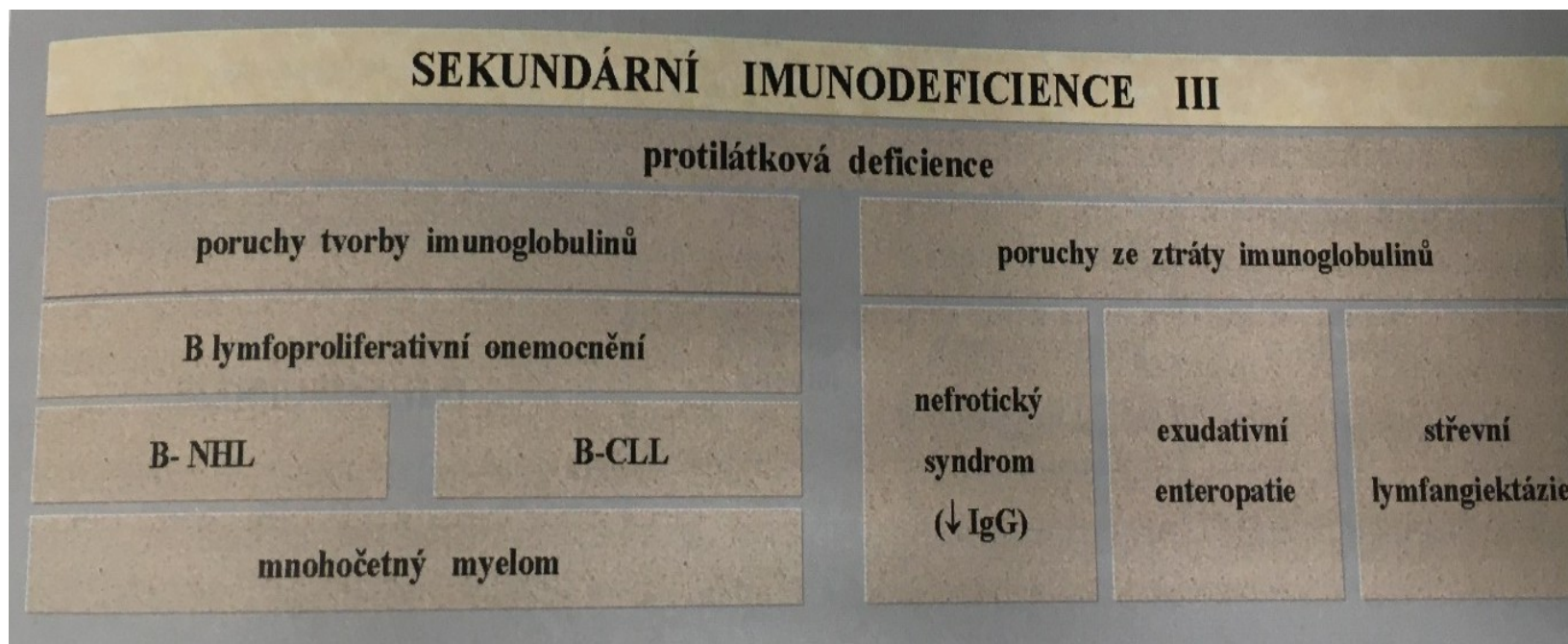
Hnisavé nehojící se rány, plísně, záněty kůže.

Snížena buněčná (proliferace lymfocytů) imunita specifická i nespecifická, protilátky většinou normální.

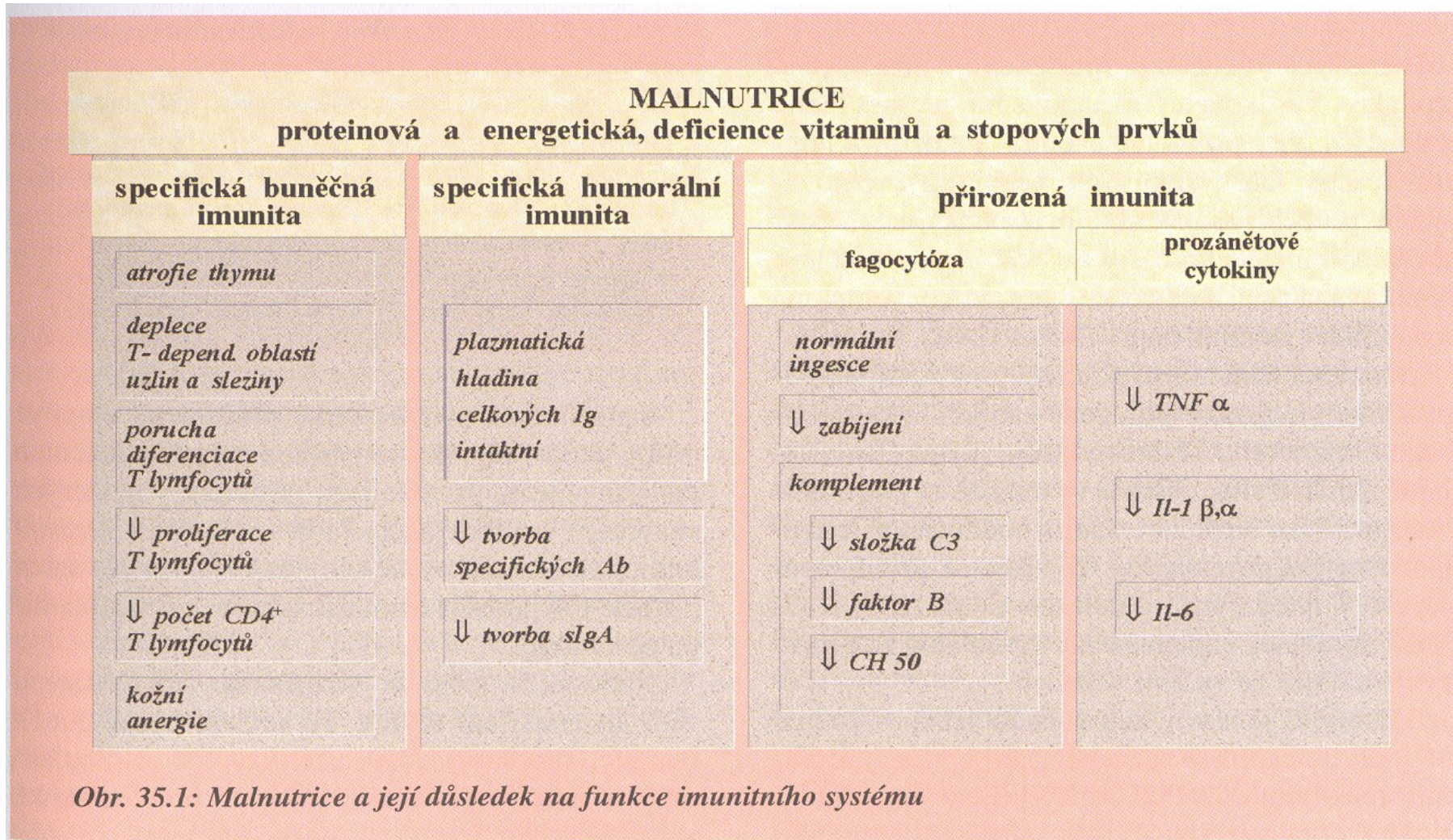
Léčba: kompenzace insulinem, prevence poruch prokrvení.

4. Sekundární protilátkové deficience

- Snížení produkce Ig
lymfomy, plazmocyatomy, chronické lymfatické leukémie, léky a jejich metabolity
- Ztráty Ig z plazmy
postižení ledvin, ztráty proteinů trávicím traktem, popáleniny, krvácení



5. Sekundární imunodeficity v důsledku malnutrice a hypovitaminóz



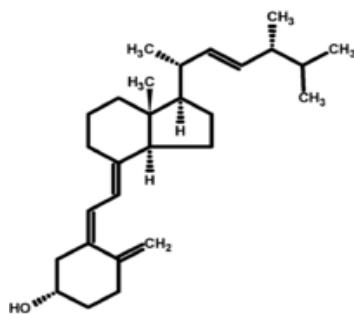
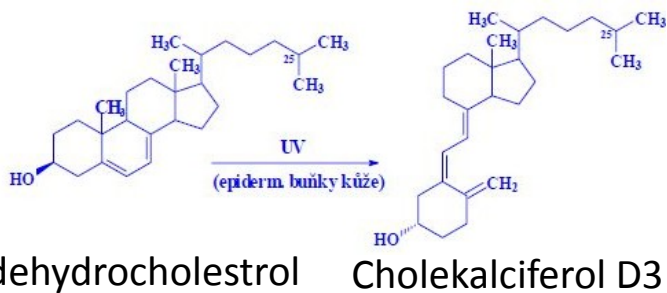
Obr. 35.1: Malnutrice a její důsledek na funkce imunitního systému

Vitamín D

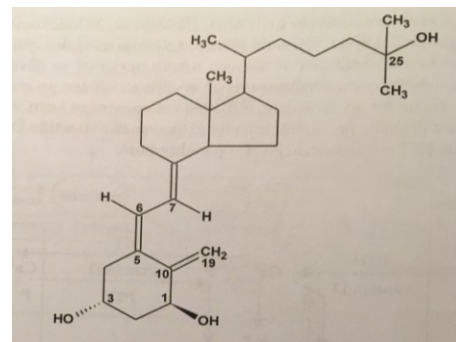
Zdroje: potrava, doplňky stravy, sluneční záření, přeměna v játrech a ledvinách.

1,25 dihydroxyvitamín D – biologicky aktivní forma

V kůži **7-dehydrocholesterol**, ozáření vzniká **previtamín D**, jeho izomerací vzniká **vit D3-cholecalciferol**. Ten lze přijmout i potravou. Další možný zdroj – **ergokalciferol (vit D2)**. V játrech hydroxylace na **25-hydroxyvitamín D3 (kalcidiol)** (**měří se**) a v ledvinách další hydroxylace na **1,25-dihydroxyvitamín D (kalcitriol)**



Ergokalciferol D2

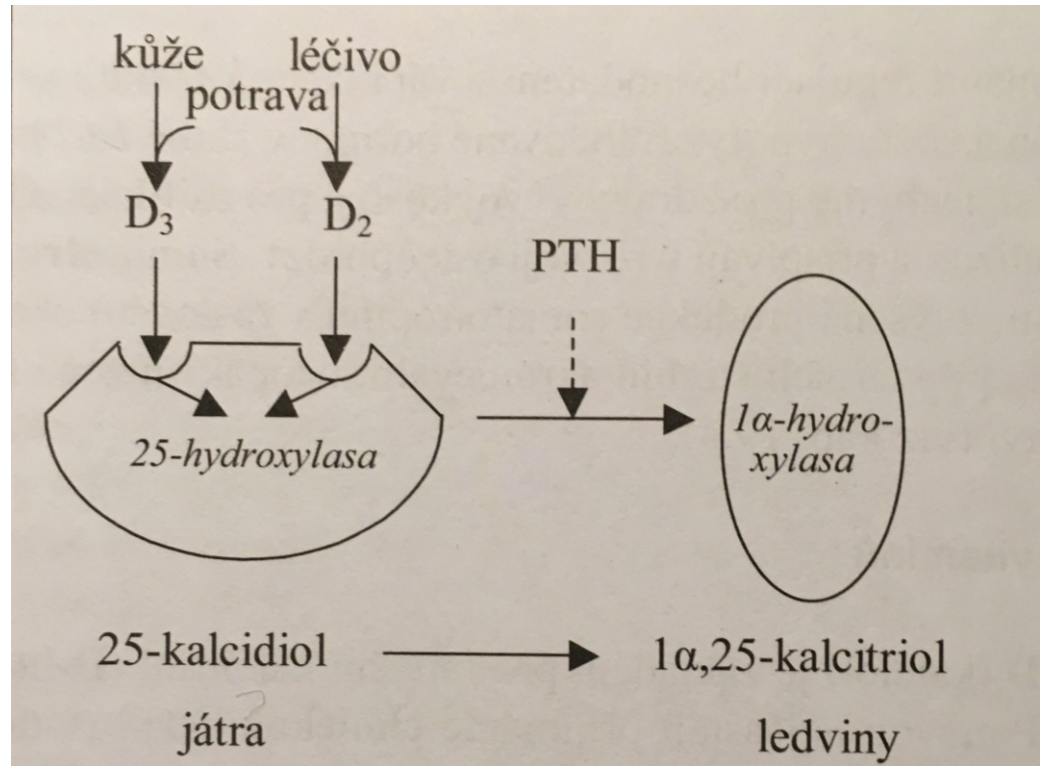


Po druhé hydroxylaci, kalcitriol

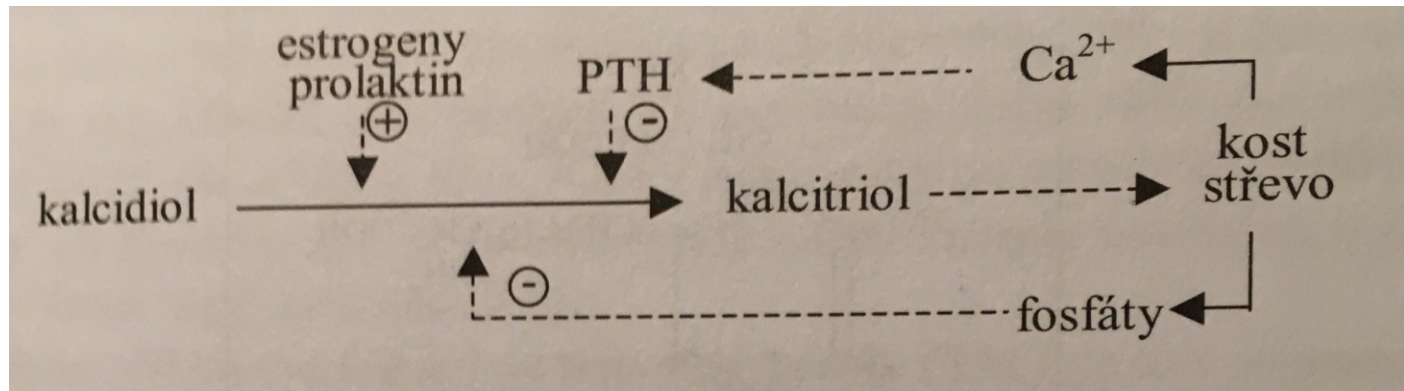
9 POTRAVIN, KTERÉ JSOU BOHATÉ NA VITAMIN D



Schéma vzniku vitamínu D



Vliv vit D na kosti.
PTH parathormon



Vitamín D

Příčiny nedostatku: poruchy a deficity příjmu, absorpce, hydroxylace, polymorfismus genů pro transportní protein

Doporučené hladiny: 40 -60 ng/ml (2007), 80 – 100 ng/ml (nyní)

Limitní hodnota: 20 ng/ml – už deficit

Účinky na IS: silná imunomodulace

- inhibuje některé prozánětlivé cytokiny
- zvyšuje tvorbu antimikrobiálních peptidů
- tlumí Th1 a zvyšuje mechanismy T reg a Th2.

Vliv vitamínu D na alergie a astma:
dvě proti sobě stojící hypotézy:

- 1/ deficit přispívá k nárůstu astmatu ve vyspělých zemích
- 2/ suplementace vede k rozvoji astmatu a alergie



6. Sekundární imunodeficity v důsledku úrazů a operací - riziko sepse

V současné medicíně velký problém

mortalita 28 – 37 %, u septického šoku více než 50%

Při úrazech a operacích imunitní odpověď

- lokální odpověď (prozánětlivá)
- systémová odpověď (imunosupresivní)

Systémová zánětlivá reakce organismu na infekci může způsobit:

- dysregulace mechanismů vrozené a adaptivní imunity
- narušení homeostázy a až multiorgánové selhání (MOF)

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi SIRS x septický šok
(*systemic inflammatory response syndrom*)

Patogeny: bakterie, viry, mykotická, parazitární, bez primární účasti patogenu

Významné struktury bakterií zapojené do patogeneze:

- endotoxin G- bakterií
- kyselina teichoová a lipoteichoová G+ bakterií

Aktivace endotelu, aktivace koagulační kaskády, komplementu: **anafylatoxiny** - zvýšení permeability, produkce IL-8 a následná chemotaxe neutrofilů a jejich degranulace a **ROS**, aktivace žírných buněk: **histamin** – zvýšení permeability – tekutina do tkání – pokles tlaku a mikrotromby v cévách – nedokrvení orgánů a krváceniny v důsledku vyčerpání srážecí kaskády– multiorgánové selhání.

Vlivem prozánětlivých cytokinů probíhá ve zvýšené míře **exprese adhezivních molekul** na endotelu (selektin E) a leukocytech (selektin L) a destičkách (selektin P). Leukocyty, zejména **neutrofily adherují** na endotel, pronikají do tkání.

Hlavní cytokiny:

TNF z monocytů a makrofágů po stimulaci bakteriálními Ag

IL-1 a IL-12 z Mo a Mf : aktivují lymfocyty a dál je produkován **IFN- γ**

Následně: uvolnění dalších cytokinů

prozánětlivých (TNF- α , IL – 1, 2, 6,)

protizánětlivých (IL – 4, 10, 11, 13)