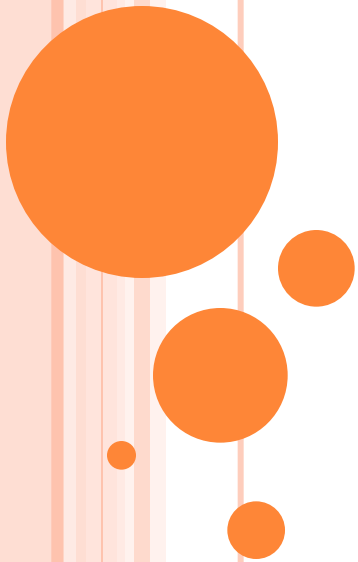


IMUNODEFICIENCIA



IMUNITNÍ SYSTÉM A JEHO FUNKCE

rozlišuje užitečné a škodlivé
zajišťuje obranu organismu
zajišťuje imunitní dohled
navozuje mechanismy tolerance

snížená resistance k infekcím

imunodeficience

patologická reakce na vnější
antigeny

alergie

patologická reakce na vnitřní
antigeny

autoimunita

snížený imunitní dohled

onkologická onemocnění

IMUNODEFICIENCE

**PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)**

**SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)**

- **Zvýšená vnímavost k infekčním agens**
- **Náchylnost k maligním procesům**
- **Autoimunitní projevy**
- **Dysregulace imunitního systému**



KLINICKÁ MANIFESTACE IMUNODEFICIENCÍ

- Výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie, sinusitidy, meningitidy, abscesy.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.



PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

- život ohrožující choroby, jimž zatím nelze předcházet, ale jejichž průběh lze výrazně mitigovat substituční léčbou a které lze nejen přesně diagnostikovat, ale perspektivně i reparovat až na úrovni molekulárně-genetické vady
- Evropa: 650mil.obyvatel, cca 10 000 pacientů



VAROVNÉ PŘÍZNAKY PRO PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

- Výskyt imunologických chorob v rodině
- Osm nebo více hnisavých zánětů středního ucha za rok
- Dvě nebo více těžké sinusitidy za rok
- Dvě nebo více pneumonií za rok
- Dvou nebo několikaměsíční terapie antibiotiky bez efektu
- Komplikace očkování (perorální polio, BCG)



VAROVNÉ PŘÍZNAKY PRO PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

- Poruchy prospívání v kojeneckém věku, event. s chronickými průjmy
- Hnisavé procesy hluboko v tkáních nebo ve vnitřních orgánech
- Dvě nebo více infekcí vnitřních orgánů v roce (např.meningitidy, osteomyelitida, sepse)
- U malých kojenců nejasný chronický erytém na celém těle, zejména na dlaních a na chodidlech (GvHR)
- Opakující se rozsáhlé infekce atypickými mykobakteriemi



Evropský registr primárních imunodeficiencí (rok: 2003, populace: 666 137 163)

10 193 pacientů – prevalence 1,52/100 000

Deficience protilátkové.....	66,3%
Deficience T-buněk a kombinované	17,6%
Deficience fagocytů.....	7,4%
Deficience komplementu.....	6,2%
Ostatní primární imunodeficience.....	2,5%



Výskyt primárních imunodeficiencí v ČR

Rok 2003, 577 pacientů, prevalence 5,5/100000

Agamaglobulinemie vázaná na chromosom X	22 (3,9%)
Běžná variabilní imunodeficience	113 (19,6%)
Syndrom hyperimmunoglobulinemie M	4 (0,8%)
Selektivní deficience IgA	295 (51,2%)
Selektivní deficience IgM	3 (0,5 %)
Deficience podtříd IgG	13 (2,4 %)
Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID)	8 (1,5%)
DiGeorgeův syndrom	26 (4,6%)
Ataxia telangiectasia	2 (0,4%)
Wiskottův-Aldrichův syndrom	3 (0,5%)

Výskyt primárních imunodeficiencí v ČR

Rok 2003, 577 pacientů, prevalence 5,5/100000

Deficience inhibitoru C1-esterázy (HAE)	61 (10,6%)
Deficience C2	2 (0,4%)
Deficience C4	3 (0,5%)
Deficience adhezivity leukocytů (LAD)	1 (0,2%)
Chronická granulomatózní choroba (CGD)	10 (1,8%)
Syndrom hyperimmunoglobulinemie E	7 (1,2%)
Chronická mukokutánní kandidóza	2 (0,4%)
Lymfoproliferační syndrom vázaný na chrom.X	2 (0,4%)

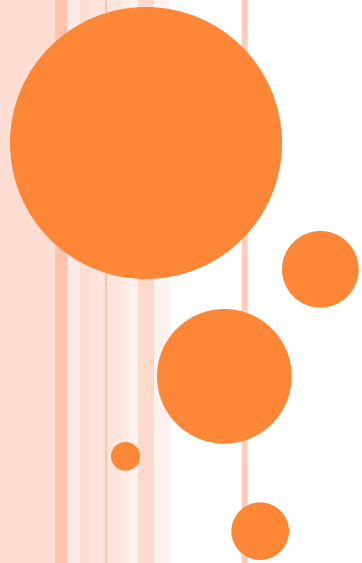
Příčiny primárních imunodeficiencí

- Vývoj lymfocytů
- Reparace DNA
- Apoptóza lymfocytů
- Cytolytická dráha (nízká aktivita buněk NK a CTL)
- Prezentace antigenů
- Přesmyk imunoglobulinových tříd
- Migrace buněk
- Porucha zabíjení intracelulárních patogenů
- Mikrobicidní účinek oxidačního vzplanutí



TĚŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCE (SCID)

Deficiencie T- i B-lymfocytů



SCID, t-GVHR, generalizovaný BCG-itis



SCID



SCID

NEJČASTĚJŠÍ KLINICKÉ PŘÍZNAKY

- Velmi časný nástup obtíží - první měsíce života
- Závažné a obtížně léčitelné infekce zejména bronchopulmonální, pokašlávání neodpovídající na běžnou antibiotickou léčbu
- Chronické průjmy, ne vždy lze prokázat etiologické agens.
- Kožní infekce, exantémy
- Neprospívání i při nepřítomnosti průjmů
- Komplikace po vakcinaci BCG.



SCID

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ LABORATORNÍ NÁLEZY

- Opakovaně nalezená lymfopenie.
- Velmi nízké počty T-lymfocytů.
- Porušená proliferativní odpověď po stimulaci mitogeny.
- Počty B-lymfocytů a NK buněk jsou variabilní.
- Obvykle nízké hladiny IgM a IgA, hladiny IgG nestoupají.



SCID



SCID

INFEKCE ZPŮSOBENÉ ATYPICKÝMI PATOGENY

- Pneumocystová pneumonie
- Cytomegalovirová pneumonitida
- Diseminovaná BCG-itis
- Atypické mykobakteriózy
- Kandidiáza orofaryngu, kůže



BCG-itis ve slezině



Kožní BCG-itis



X-VÁZANÁ (BRUTONOVA) AGAMAGLOBULINÉMIE

- Opakované a závažné infekce zejména respiračního traktu - otitidy, bronchitidy, pneumonie.
- Příčinou infekcí jsou zejména opouzdřené bakterie.
- Manifestace začíná obvykle mezi 4-12 měsícem.
- Důležitý je anamnestický údaj o časných úmrtích v rodině ukazující na možnou X-vázanou dědičnost.
- Laboratorně nacházíme obvykle velmi nízké hladiny všech imunoglobulinových tříd a nepřítomnost B-lymfocytů.



BĚŽNÁ VARIABILNÍ IMUNODEFICIENCE (CVID)

- Hypogamaglobulinémie manifestující se v jakémkoliv věku, obvykle až v dospělosti.
- Dominují příznaky infekcí dýchacích cest - opakované sinusitidy, pneumonie, bronchitidy. Může dojít k vývinu bronchiektázií a/nebo plicní fibrózy.
- Někteří pacienti udávají i častější průjmy, případně jiné lokalizace infekcí.
- Častý je výskyt autoimunitních chorob - hlavně perniciózní anémie.
- Laboratorně nacházíme pokles hladin imunoglobulinů, B- lymfocyty bývají přítomny.





SELEKTIVNÍ DEFICIT IGA

- Prevalence v naší populaci 1:400 osob.
- Většina IgA deficitních osob je zcela bez klinických obtíží.
- Klinickou manifestací je nejčastěji zvýšená náchylnost k banálním respiračním infekcím, hlavně v předškolním věku.
- Je prokázán i zvýšený výskyt autoimunitních chorob, snad i alergií.
- Pozor na výskyt anti-IgA protilátek!

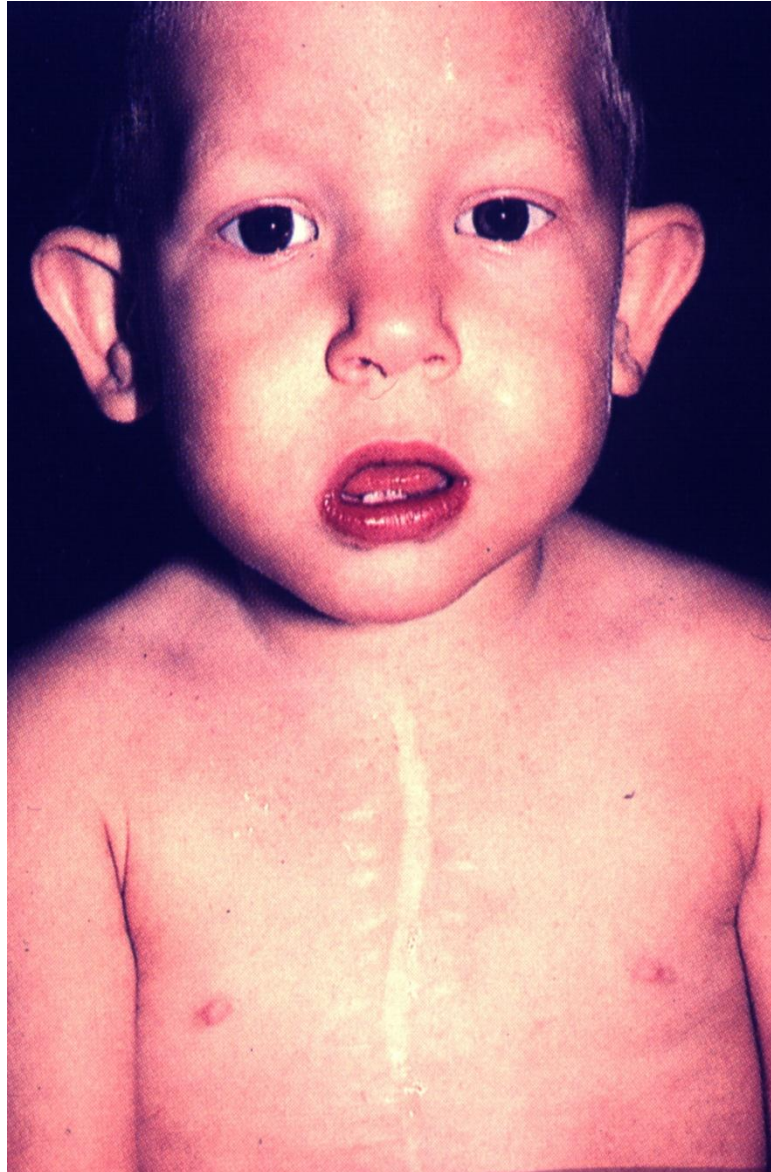


DIGEOGEUŮV SYNDROM

- Porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlipky.
- Poruchy vývoje srdce a velkých cév- Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, interrupce aortálního oblouku, aberantní pravá a. subclavia.
- Porucha vývoje příštítných tělísek ® hypokalcemické křeče.
- Porucha vývoje thymu ® T-lymfocytární imunodeficit.
- Typická facies: dozadu rotované a nízko posazené uši, abnormality patra, dysmorfie obličeje.
- Diagnóza: mikrodelece 22q11.2 .



DiGeorgeův syndrom



DEFICIENCE KOMPLEMENTOVÉHO SYSTÉMU

- C1-C4 : častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3-C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.
- C1 INH: hereditární angioedém.



HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM

- Způsoben deficitem C1 INHibitoru
- Dominantně dědičný
- Dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci...
- Vazoaktivní peptidy (C3a, C5a, ale zejména bradykinin) způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edémem.
- Klinické příznaky- nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše



MANÓZU VÁŽÍCÍ LEKTIN (MBL, MBP)

- Po vazbě na manóзовé zbytky na povrchu bakterií aktivuje C2 a C4.
- Asi u 25% populace lze prokázat heterozygotní deficit.
- Deficit MBP je asociován s vyšší frekvencí banálních infekcí a komplikací při cytostatické léčbě.



CHRONICKÁ GRANULOMATÓZNÍ CHOROBA

- Opakované abscesy nejčastěji postihující játra, periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé lymfadenitidy, osteomyelitidy.
- Granulomy mohou působit útlak, například žlučovýchodů.
- Většinou poměrně časný nástup obtíží, první příznaky se však vzácně mohou objevit i v dospělosti.
- Příčinou je porucha tvorby reaktivních metabolitů kyseliny.



DEFICIT LEUKOCYTÁRNÍCH INTEGRINŮ (LAD)

- Opožděné odhojování pupečníku s omfalitidou.
- Abscesy s malou tvorbou hnisu.
- Často postižena periproktální oblast, objevují se gingivitidy, lymfadenitidy, kožní infekce.
- Porucha hojení ran.
- V krvi výrazná leukocytóza i mimo akutní infekci.
- Příčinou syndromu je porucha syntézy CD18, nevytváří se komplex CD11/CD18.



WISKOTTŮV-ALDRICHŮV SYNDROM

- X-vázaná dědičnost.
- **Atopický ekzém**, někdy i další alergické .
- **Trombocytopenie** s krvácivou diatézou.
- **Imunodeficit** - postiženy zejména.
- Sklon ke vzniku B-lymfomů. *plíce*
- Lze prokázat abnormality tvorby imunoglobulinů i T-lymfocytů.
- Léčebně je nejúspěšnější transplantace hematopoetických buněk.



Wiskottův-Aldrichův syndrom



ATAXIA TELANGIECTASIA

- Mozečková ataxie
- Okulokutánní telangiektazie
- Imunodeficit s projevy hlavně v respiračním traktu
- Vysoký sklon k malignitám
- Laboratorní diagnostika: vysoká hladina AFP, vysoká lomivost chromozomů



Telangiéktázie u ataxia telangiectasia



LÉČBA PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ

- SCID a další těžké kombinované imunodeficiency: **transplantace** hematopoetických buněk, pokusy o **genovou terapii**.
- Protilátkové imunodeficiency: **imunoglobulinová substituce**
- Někdy **antibiotická profylaxe**



INDIKACE IMUNOGLOBULINOVÉ LÉČBY

- Substituce tvorby protilátek
 - Primární imunodeficiency
 - Sekundární imunodeficiency
- Imunoregulace
 - Autoimunitní choroby
 - Vaskulitidy
 - Alergická onemocnění
- Léčba infekčních chorob - substituce i imunoregulace



SEKUNDÁRNÍ IMUNODEFICIENCE



PORUCHY PERIFERNÍCH LEUKOCYTŮ

- autoimunní agranulocytóza
- autoimunní poruchy lymfocytů



PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCE

- ztráty (moč, stolice)
- porucha tvorby (lymfomy, léky)



METABOLICKÉ CHOROBY

- chronická renální insuficience
- jaterní dysfunkce
- diabetes mellitus
- poruchy výživy



IMUNODEFICIENCE PO LÉČBĚ

- cytostatická terapie
- imunosupresivní terapie
- transplantace kmenových buněk



IMUNODEFICIENCE PO INFEKCI

- AIDS
- infekce EBV (mononukleóza)



PŘÍČINY SEKUNDÁRNÍCH ID

- závažná poranění (polytraumata, popáleniny, rozsáhlé operace)
- stavy po virózách; chronické infekce
- chronická expozice chemickým škodlivinám (org. rozpouštědla)
- chronické stressové situace

