

IMUNODEFICIENCE

praktikum č. 6

KOMPLIKACE IMUNODEFICIENCÍ

sklon k infekčním komplikacím → **především závažným infekčním komplikacím**

infekce mohou být způsobeny neobvyklými nebo oportunními patogeny

odpověď na antibiotickou léčbu může být nedostatečná

především u primárních imunodeficiencí nacházíme další komplikace dané dysregulací imunitního systému → autoimunity, alergická onemocnění, zánětlivá onemocnění.

je zvýšen výskyt malignit → toto zvýšení je extrémní u primárních imunodeficiencí asociovaných se zvýšenou lomivostí chromozomů

TYPICKÉ INFEKČNÍ KOMPLIKACE PODLE TYPU IMUNODEFICIENCE

protilátkové imunodeficience

opouzdřené bakterie

poruchy komplementu

meningokokové infekce, jiné opouzdřené bakterie

T-lymfocytární imunodeficience

herpesvirové infekce (nejdůležitější je cytomegalovirus),
Pneumocystis jirovecii, mykobakteriální infekce, hluboké
plísňové infekce

poruchy fagocytózy

mykotické infekce, některé bakteriální infekce

10 VAROVNÝCH PŘÍZNAKŮ PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ

1	4 a více nových infekcí středouší v průběhu 1 roku
2	2 a více závažných sinusitid v průběhu 1 roku
3	2 - měsíční a delší léčba antibiotiky s nedostatečným efektem
4	2 a více pneumonií v průběhu 1 roku
5	neprospívání novorozence/kojence (nedostatečný váhový přírůstek a pomalý růst)
6	opakované hluboké kožní nebo orgánové abscesy
7	perzistující kandidóza sliznic nebo kožní mykotické infekce
8	potřeba intravenózní antibiotické léčby pro zvládnutí infekce
9	2 a více hlubokých infekcí nebo septikémie
10	pozitivní rodinná anamnéza (potvrzená primární imunodeficiencie v rodině)

PROSÍM, ZAPAMATUJTE SI ...

manifestací imunodeficitu není zvýšená frekvence banální a rychle ustupujících infekcí

na možnost imunodeficitu nás spíše upozorní výskyt závažných infekčních komplikací

důležitým varovným příznakem je i kombinace s dalšími manifestacemi imunopatologických chorob

i nevysvětlitelné neprospívání kojence může být prvním příznakem závažného imunodeficitu

velmi důležitá je pozitivní rodinná anamnéza buď prokázaného imunodeficitu v rodině, nebo nevysvětlitelného časného úmrtí v rodině

IMUNODEFICITNÍ STAVY

PRIMÁRNÍ

následek genetické poruchy
obvykle závažné, poměrně řídké

SEKUNDÁRNÍ

důsledek jiného onemocnění, léčby, malnutrice,
infekce, stresu ...
velmi časté
s výjimkou AIDS a granulocytopenií obvykle mírně
probíhající

TĚŽKÝ KOMBINOVANÝ IMUNODEFICIT
Severe Combined ImmunoDeficiency
(SCID)

kombinovaný deficit
T lymfocytů i B lymfocytů

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 a exantémy

neprospívání i při nepřítomnosti průjmů

SCID

infekce způsobené atypickými patogeny

pneumocystová pneumonie

cytomegalovirová pneumonitida

atypické mykobakteriózy

kandidiáza orofaryngu, kůže

diseminovaná BCG-itis

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

geneticky je možno prokázat mutace několika desítek genů, které mohou být příčinou SCID

TERAPIE SCID

je nutná **včasná transplantace hematopetických buněk (HSCT)**

experimentálně se u některých forem SCID používá i **genový transdukce**



do doby provedení HSCT je nutná antibiotická, případně antivirová a antimykotická profylaxe, podávání imunoglobulinů, udržování pacienta ve sterilním prostředí

Bubble boy - David Phillip Vetter (1971 - 1984)



PORUCHY TVORBY PROTILÁTEK

projevují se především komplikovanými
a častými infekcemi dýchacích cest

kauzálním agens většiny infekcí jsou opouzdřené
baktérie (Haemophilus, Pneumokok a další)

mohou se objevit i meningitidy nebo průjmy

X-VÁZANÁ (BRUTONOVA) AGAMAGLOBULINÉMIE

příčinou je mutace genu pro Brutonovu tyrozinkinázu

opakované a závažné infekce zejména respiračního traktu
(otitidy, bronchitidy, pneumonie)

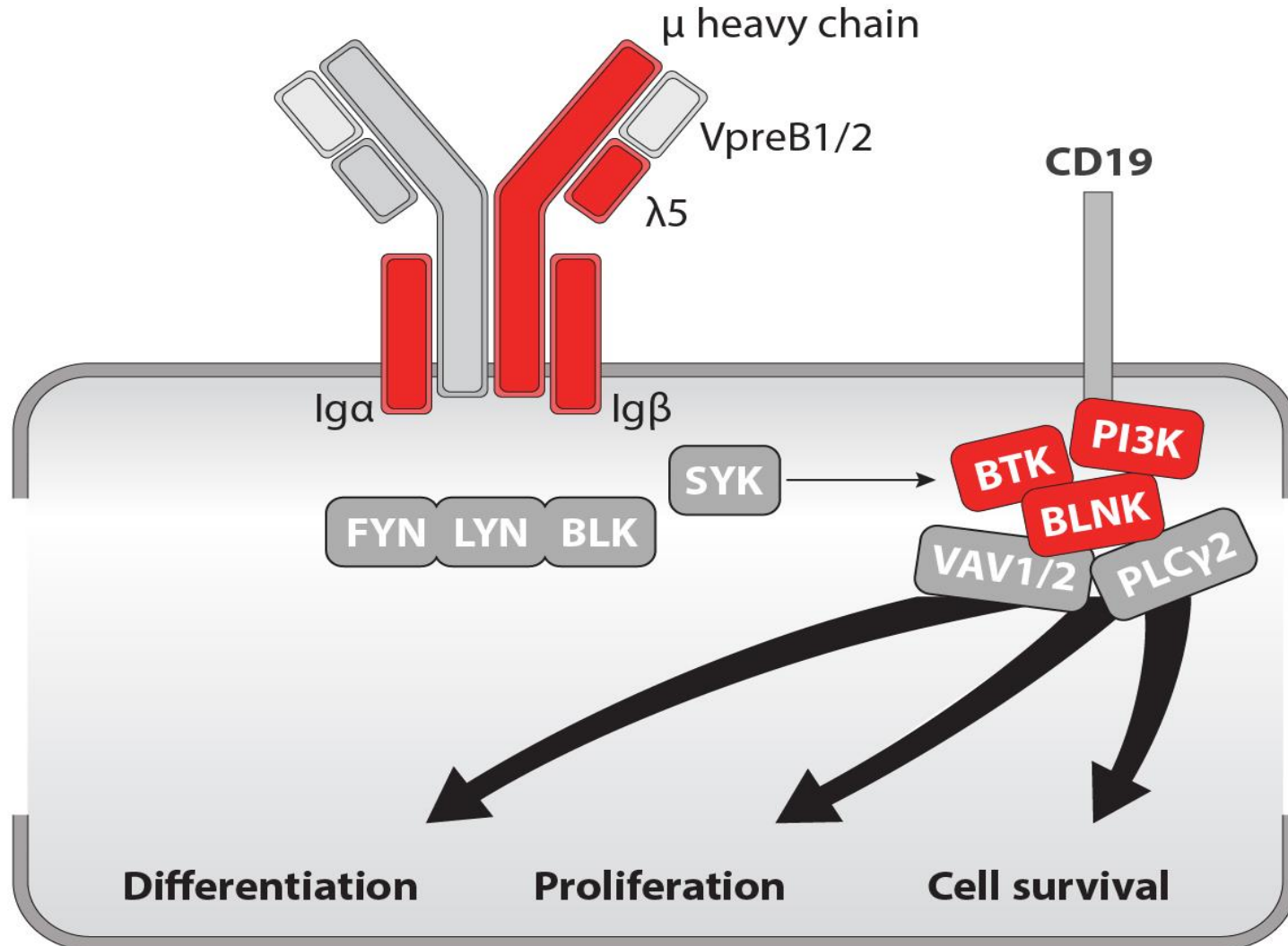
příčinou infekcí jsou zejména opouzdřené bakterie

manifestace začíná obvykle mezi 4-12 měsícem věku

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

Pre B-cell receptor



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 (výskyt celiakie je 5x vyšší než v běžné populaci), ale i některých forem alergií

!!! pozor na výskyt anti-IgA protilátek !!!

T-LYMFOCYTÁRNÍ PRIMÁRNÍ IMUNODEFICITY

většinou v kombinaci s dalšími
neimunodeficitními příznaky

náchylnost k virovým, mykotickým
a mykobakteriálním infekcím

DI GEORGEŮV SYNDROM

porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlípky

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, mikrognacie, hypertelorismus, široké a krátké philtrum.

diagnóza: mikrodelece 22q11.2

DEFICIENCE KOMPLEMENTOVÉHO SYSTÉMU

deficiencie C1-C4

častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like) a náchylnost k pyogenním infekcím

deficiencie C3-C9

zejména náchylnost k pyogenním infekcím, u deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy

deficiencie C1-inhibitoru

hereditární angioedém (HAE)

HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM

způsoben deficitem C1-inhibitoru (C1-INH)
dominantně dědičný

dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci a podobně

vazoaktivní peptidy (C3a, C5a, ale zejména bradykinin) způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edému

klinické příznaky

nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše

HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM

C1-inhibitor reguluje

komplement
kinin/kallikrein
koagulační systém

EDÉM POSTIHUJE

respirační trakt
gastrointestinální trakt
podkoží

MANÓZU VÁŽÍCÍ LEKTIN (MBL, MBP)

po vazbě na manózové zbytky na povrchu bakterií aktivuje C2 a C4 složku komplementu

asi u 25% populace lze prokázat heterozygótní deficit

deficit MBP je asociován s vyšší frekvencí banálních infekcí a komplikací při cytostatické léčbě

PORUCHY FAGOCYTÓZY

manifestací je především sklon ke tvorbě abscesů (případně flegmón)

z mikrobů se uplatňují především bakterie a plísně

CHRONICKÁ GRANULOMATÓZNÍ CHOROBA

opakované abscesy nejčastěji postihující játra,
periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé
lymfadenitidy, osteomyelitidy

granulomy mohou působit útlak, například
žlučvodů

většinou poměrně časný nástup obtíží, první
příznaky se však vzácně mohou objevit i v
dospělosti

příčinou je porucha tvorby reaktivních metabolitů
kyslíku

DEFICIT LEUKOCYTÁRNÍCH INTEGRINŮ (LAD)

opožděné odhojování pupečníku s omfalitidou
abscesy s malou tvorbou hnisu

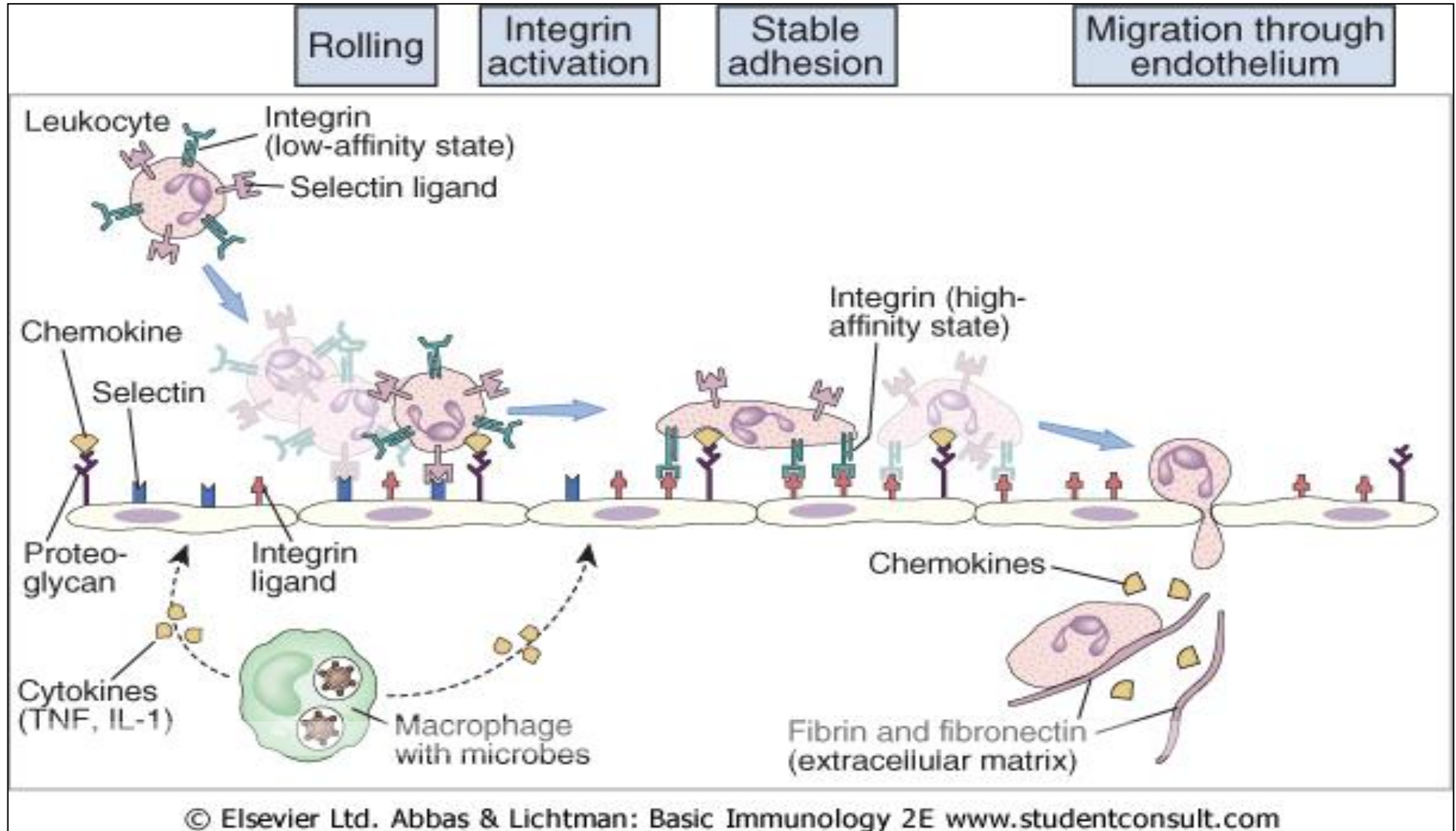
často postižena periproktální oblast, objevují se
gingivitidy, lymfadenitidy, kožní infekce

porucha hojení ran

v krvi výrazná leukocytóza i mimo akutní infekci

příčinou syndromu je porucha syntézy CD18, nevytváří se
komplex CD11/CD18 (β 2 integrin umožňující vazbu
granulocytů na endotelie)

Interakce leukocytů s endoteliemi při přechodu leukocyty z cévy do extravaskulárního prostoru



DALŠÍ DOBŘE DEFINOVANÉ IMUNODEFICITY

většinou komplexní vrozené imunodeficiency
doprovázené dalšími neimunodeficitními
příznaky

WISKOTTŮV-ALDRICHŮV SYNDROM

X-vázaná dědičnost

diagnostická triáda

ATOPICKÝ EKZÉM (někdy i další alergické)

TROMBOCYTOPENIE (s krvácivou diatézou)

IMUNODEFICIT (postiženy zejména plíce)

sklon ke vzniku B lymfomů

Ize prokázat abnormality tvorby imunoglobulinů
i T-lymfocytů

léčebně je nejúspěšnější transplantace
hematopoetických buněk

ATAXIA TELANGIECTASIA

MOZEČKOVÁ ATAXIE
OKULOKUTÁNNÍ TELANGIEKTASIE
IMUNODEFICIT (s projevy hlavně
v respiračním traktu)

vysoký sklon k malignitám

laboratorní diagnostika → vysoká hladina AFP,
vysoká lomivost chromozomů

NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROM (SYNDROM SEEMANOVÉ)

kongenitální mikrocefalie
růstová retardace

opakované infekce, zejména respirační
imunodeficit (buněčný i humorální)
faciální dysmorfie (ustupující brada a čelo,
promínující nos)

vývoj malignit, zejména lymforetikulárních

heterozygotní nosičství genu NBS1 v České
populaci → 1/106!

SKUPINA ONEMOCNĚNÍ MUKOKUTÁNNÍ KANDIDIÁZY

vrozené poruchy imunity vedoucí k chronickým
a obtížně léčitelným kandidovým infekcím

sliznic → hlavně ústa, genitál

kůže a zejména kožní deriváty → nehty

nejčastější formy bývají doprovázeny různými
endokrinopatiemi → příkladem je **APECED**
syndrom při mutaci genu AIRE (v thymu
umožňuje expresi tělových antigenů při
procesu negativní selekce thymocytů)

KANDIDIÁZA V ÚSTECH



LÉČBA PRIMÁRNÍCH IMUNODEFCIENCÍ

SCID a další těžké kombinované imunodeficiency
transplantace hematopoetických buněk
pokusy o genovou terapii

protilátkové imunodeficiency
imunoglobulinová substituce
někdy antibiotická profylaxe

SEKUNDÁRNÍ IMUNODEFICITY

poruchy metabolismu

urémie, diabetes, malnutrice

iatrogenní vlivy

cytostatika, imunosuprese

nádorová onemocnění

virová onemocnění

AIDS, spalničky, CMV infekce, infekční mononukleóza

splenektomie

stres

úrazy, operace, celková anestézie

IMUNODEFICIENCE PO SPLENEKTOMII

způsobena poruchou fagocytózy ve slezině i na periferii (příčinou je deficit tuftsinu)

snížená tvorba antipolysacharidových protilátek

nejzávažnější komplikací je rozvoj hyperakutní pneumokové sepse

prevence → očkování proti pneumokokovi, Haemophilu influenzae B a meningokokovi, profylaktické podávání PNC

SEKUNDÁRNÍ HYPOGAMAGLOBULINÉMIE

porucha tvorby protilátek

chronická lymfatická leukémie (CLL)

lymfomy

myelom

řada léků, zejména postihujících B lymfocyty (monoklonální protilátky proti B lymfocytům, další imunosupresiva, ale třeba také antiepileptika)

zvýšené ztráty imunoglobulinů

nefrotický syndrom

exsudativní enteropatie

střevní lymfangiektázie

Menetriérova choroba

ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÉ HIV

způsoby přenosu

SEXUÁLNĚ

nechráněným pohlavním stykem s HIV+ člověkem

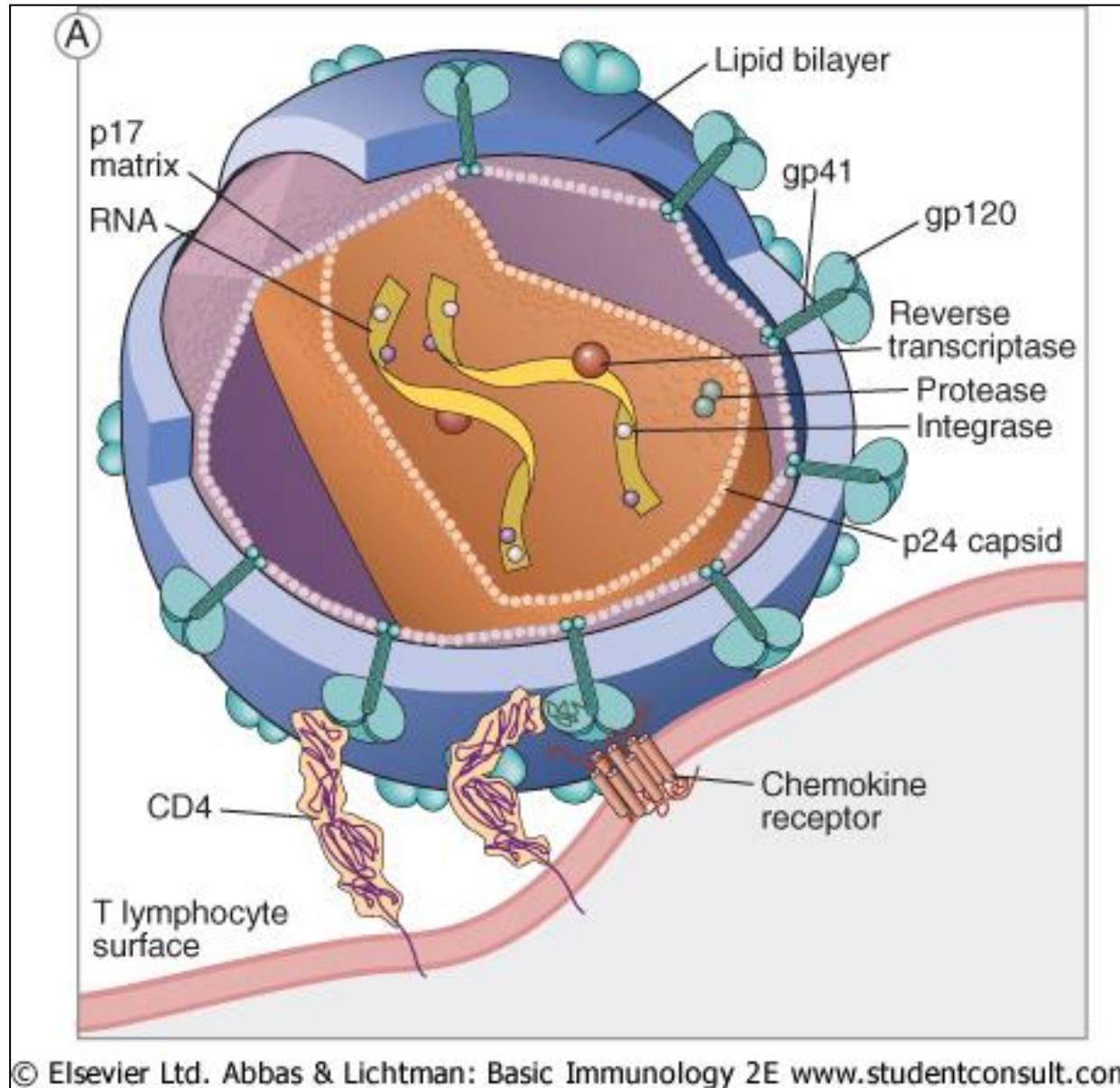
PARENTERÁLNĚ

nitrožilní narkomané, příjemci krve a krevních derivátů

VERTIKÁLNĚ

z HIV+ matky na dítě

STRUKTURA HIV



ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÉ HIV

HIV infikuje

lymfocyty T s transmembránovým
glykoproteinem CD4



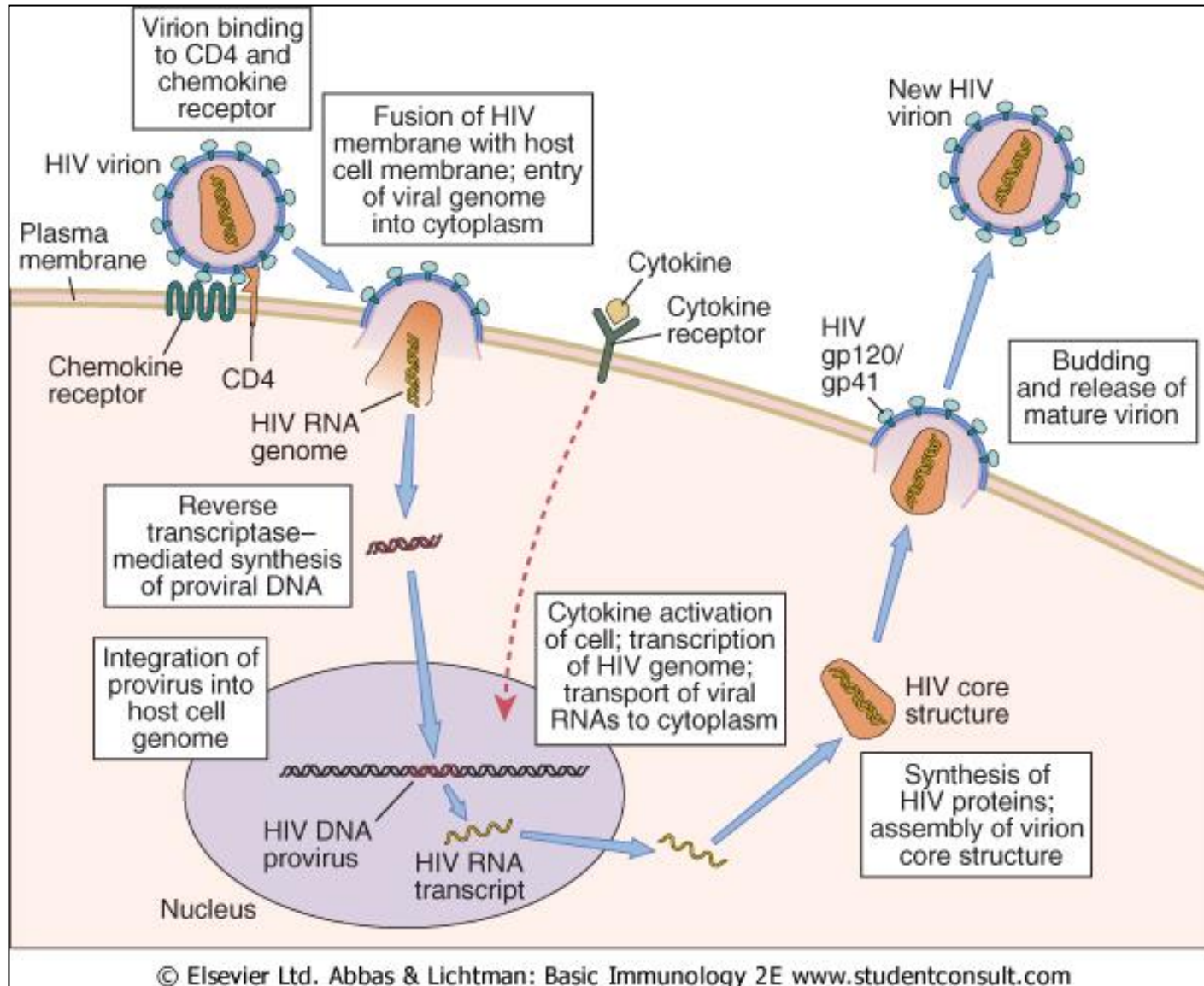
subpopulace Th lymfocytů
plicní makrofágy
mozkovou mikroglia
dendritické buňky v kůži a v lymfatických uzlinách

BUNĚČNÉ RECEPTORY PRO HIV

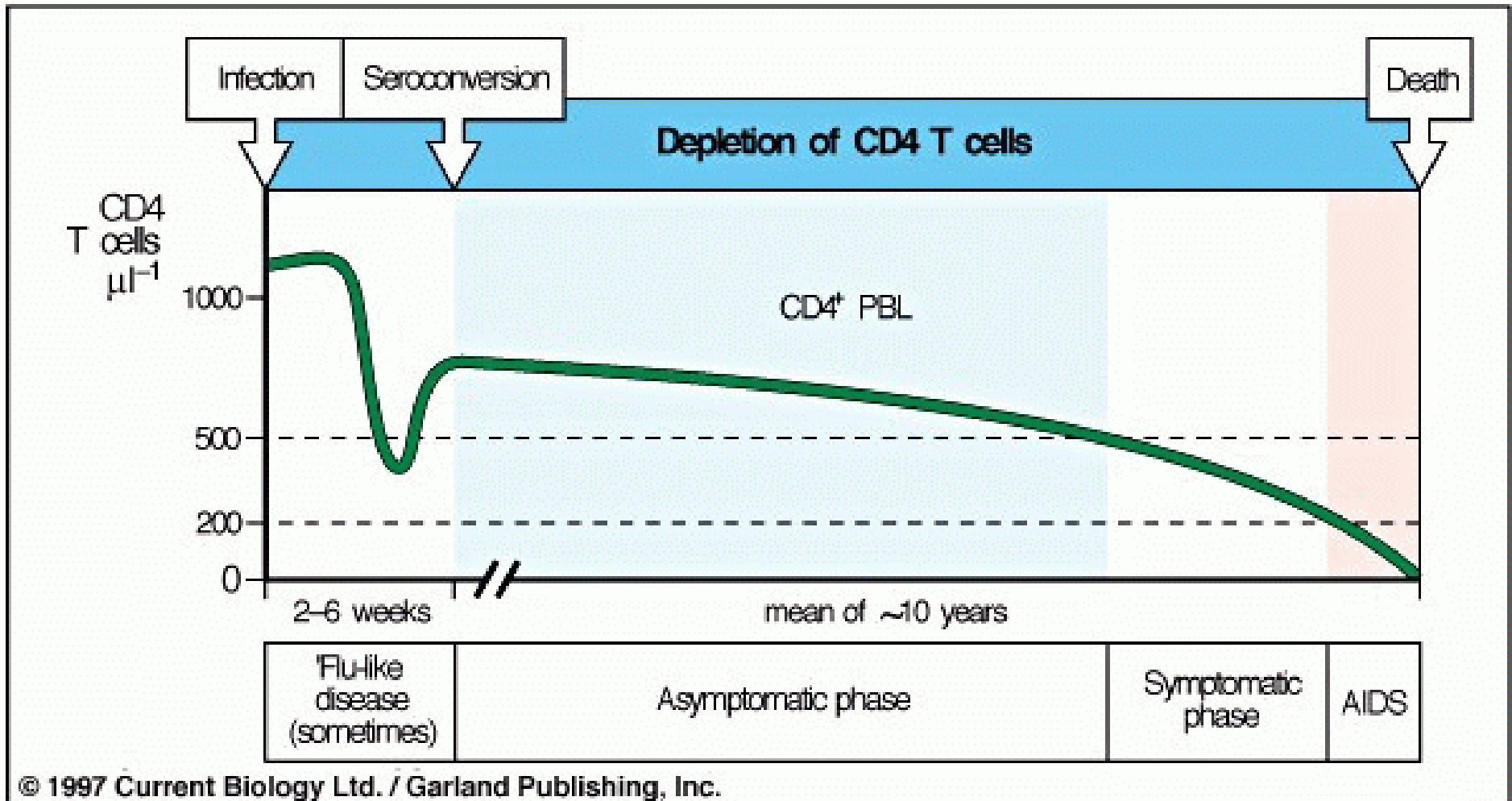
CD4 → vazba na gp120

CCR5 a CXCR4 → chemokinové receptory (nosiči alely CCR5 Δ 32 jsou výrazně rezistentnější proti infekci pohlavní cestou a mají při infekci lepší prognózu)

CYKLUS HIV V NAPADENÉ BUŇCE



VLIV POČTU CD4+ LYMFOCYTŮ NA SYMPTOMATOLOGII HIV INFEKCE



KLASIFIKACE HIV INFEKCE PODLE CDC

3 klinické kategorie

A

asymptomatický průběh

B

„malé“ oportunní infekce

C

„velké“ oportunní infekce a jiné stavy definující
AIDS

KLASIFIKACE HIV INFEKCE PODLE CDC

3 laboratorní kategorie

laboratorní kategorie	abs.počet CD4+	podílCD4+ na celk.poč. lymfo v %
1	> 500	> 29 %
2	200-500	14 – 29 %
3	< 200	< 14 %

KLINICKÁ KATEGORIE A

akutní (primární) HIV infekce

asymptomatická HIV infekce

perzistující generalizovaná lymfadenopatie

HIV PRIMOINFEKCE

akutní retrovirový syndrom
primární HIV infekce
syndrom infekční mononukleózy,
(„mononucleosis-like syndrom“)

50-70% infikovaných

2-6 týdnů po expozici

PŘÍZNAKY HIV PRIMOINFEKCE

horečky, lymfadenopatie, faryngitida
exantém, obvykle prchavý, často morbiliformní
myalgie, artralgie, průjem, cefalgie
nauzea, zvracení, hepatosplenomegalie
soor
neurologická symptomatologie
aftózní stomatitida
... a další ...

PERZISTUJÍCÍ GENERALIZOVANÁ LYMFADENOPATIE

déle než 3 měsíce

1/3 HIV infikovaných

počet CD4 lymfocytů nerozhoduje

uzlinky 0,5-2,0 cm, mobilní, nebolestivé

biopsie → nespecifická lymfadenitida
s hyperplázií folikulů

terapie → žádná

KLINICKÁ KATEGORIE B

horečka > 38,5 °C déle než měsíc

průjem déle než měsíc

orofaryngeální kandidová infekce

vulvovaginální kandidová infekce

(chronická nebo obtížně léčitelná)

herpes zoster recidivující nebo postihující více
dermatomů

orální „vlasatá“ leukoplakie

VLASATÁ LEUKOPLAKIE NA JAZYKU



(Courtesy of Bruce Carter, DDS, Texas Children's Hospital, Houston, TX; Edina Moylett, MD, Baylor College of Medicine, Houston, TX; and the *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.)

KLINICKÁ KATEGORIE C (AIDS)

pneumocystová pneumonie

toxoplazmová encefalitida

ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní
kandidóza

chronický anální herpes simplex nebo herpetická
bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida

CMV retinitida, generalizovaná CMV infekce

progresivní multifokální leukoencefalopatie

mykobakteriální infekce

KLINICKÁ KATEGORIE C CHARAKTERISTICKÉ NÁDORY

Kaposiho sarkom

maligní lymfomy
(Burkittův, imunoblastický a primární
cerebrální lymfom)

AIDS

SYNDROM ZÍSKANÉHO IMUNODEFICITU

je definován jako soubor klinických forem onemocnění, především oportunních infekcí a malignit, které se rozvinou v důsledku destrukce funkcí imunitního systému virem HIV

virus přetrvává v organismu od jeho získání nepřetržitě, infekce probíhá s neúprosnou progresí a končí smrtí

klinické známky onemocnění se vyvíjejí tak, že lze postupně rozlišovat různá vývojová stádia, která jsou v současnosti formulována v mezinárodně uznávané klasifikaci

Kaposiho sarkom



Kaposiho sarkom





Kaposiho sarkom

KLINICKÁ KATEGORIE C

další komplikace

HIV encefalopatie

„wasting syndrom“ →



TERAPIE HIV INFEKCE

antiretrovirová

nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

inhibitory HIV proteinázy

inhibitory fúze

inhibice integrázy

současná léčba využívá vždy kombinace antivirotik různých skupin (obvykle kombinace tří léků)

někdy je využívána profylaxe pneumocystové pneumonie (cotrimoxazol), antivirotika, antimykotická antibiotika

DIAGNOSTIKA HIV INFEKCE

průkaz protilátek

ELISA

Western blott

průkaz antigenu p24