

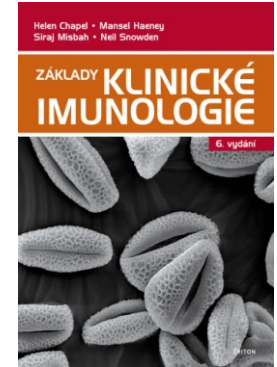
Imunopatologie

jaro 2024

MVDr. Mgr. Monika Dušková, Ph.D.

Literatura:

- Bartůňková J., Šedivá a kol.: Imunodeficiency, 3. vydání, Grada, 2021
- Chapel H. a kol: Základy klinické imunologie, 6. vydání, Triton 2018
- Krejsek J., Kopecký O.: Klinická imunologie, Nucleus HK 2004
- Fölsch, U. R., Kochsiek, K., Schmidt R. F.: Patologická fyziologie, Grada, Praha 2003
- Havrdová E. a kol.: Neuroimunologie, Maxdorf, 2001



Seznam témat

- Poruchy imunity - aspekty medicínské, ekonomické, společenské, diagnostických a léčebné možnosti
- Primární imunodeficience
- Sekundární imunodeficience
- Interakce vybraných infekčních činitelů s imunitním systémem
- Hypersensitivity
- Transplantační imunologie
- Reprodukční imunologie, ontogeneze imunity
- Autoimunitní onemocnění
- Imunologické mechanismy vybraných tkání a orgánových soustav
- Nádorová imunologie

Zkouška ústní, 3 otázky.

Poruchy imunity

Imunitní systém:

- rozeznávání vlastních a cizích složek
- udržování homeostázy, obranyschopnost, imunitní dohled.

Poruchy imunity:

Zvýšená nebo snížená reaktivita imunitního systému

Neadekvátní dané situaci

- Imunodeficience (imunodeficiency)
- Hypersenzitivity (alergie, atopie)
- Autoimunitní onemocnění
- Případně lymfoproliferativní onemocnění (leukemie, lymfomy)

Medicínský, ekonomický i společenský (sociální) problém.

Diagnostika

- Praktický lékař, pediatr, specializované pracoviště klinické imunologie, alergologie, revmatologie, neurologie aj.)

- Věk nástupu obtíží

Imunodeficiency – novorozenci – dětský věk

Hypersenzitivity – dětský věk

Autoimunity - dospělost

- Vnější projevy

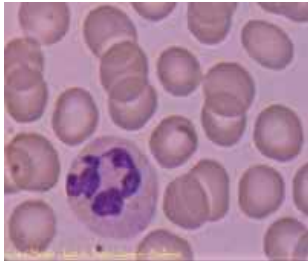
Imunodeficiency (neprospívání, kožní projevy, opakované infekce neobvyklého průběhu, postvakcinační reakce aj)

Hypersenzitivity (slizniční a kožní projevy, astma)

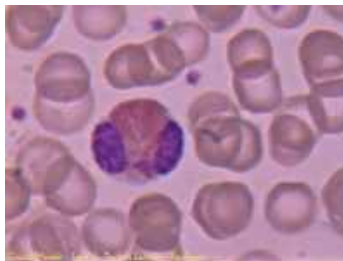
Autoimunity různé podle typu onemocnění)

Laboratorní vyšetření:

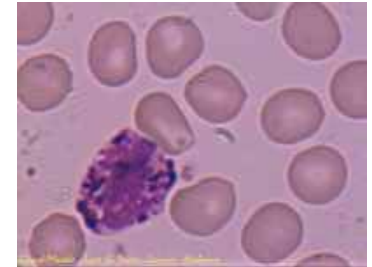
- Krevní obraz (% i absolutní počty, morfologie krvinek)



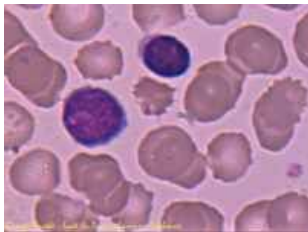
Neutrofily 60-65%



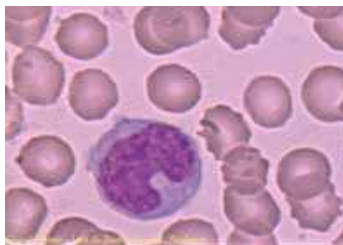
Eozinofily 3-5%



Bazofily 0,5-1%



Lymfocyty 20-25%



Monocyty 5-8%

Ery: $4,5-5,9 \times 10^{12}/l$

Leu: $3-11 \times 10^9/l$

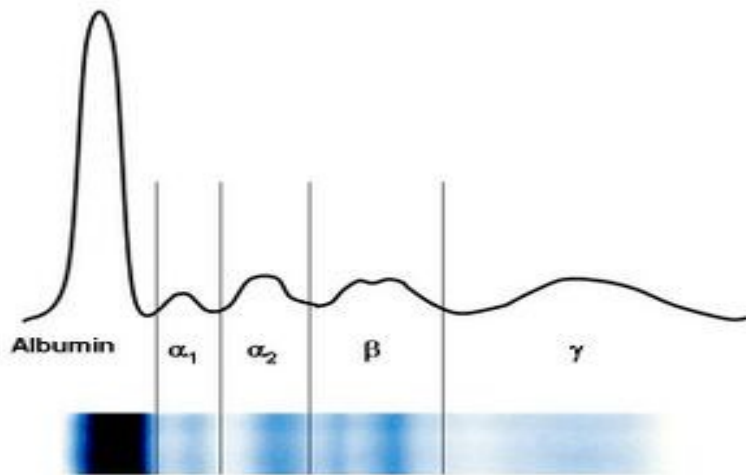
Tromb: $170-400 \times 10^9/l$

Ht: 0,40-0,56

Hb: 140-180g/l

Proteiny: 65-85 g/l

- Elektroforéza bílkovin plazmy



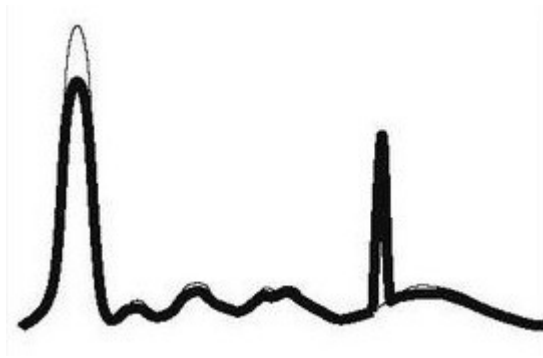
Výsledek elektroforézy sérových proteinů

mezi β_1 a β_2 -globuliny - IgA

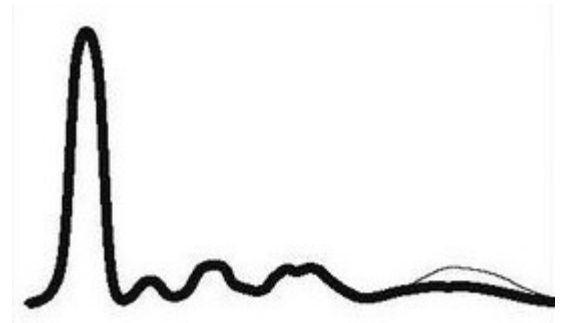
zóna β_2 -globulinů - C3 složka komplementu

zóna γ globulinů - 4 podtřídy IgG

na konci zóny γ -globulinů - imunoglobulin



Monoklonální gamapatie



Hypogamaglobulinémi

- Příklady diagnosticky významných imunologických parametrů

Celkový IgG, IgM, IgA (sérový)

IgG 8-18 g/l

IgA 0,9-3,5 g/l

IgM 0,9-2,5 g/l

IgD 0,1 g/l

IgE 0,0003 g/l (enzymová aktivita)

Anti A, anti B

Specifické protilátky (vakcinační, autoimunitní)

Počet T a B lymfocytů, povrchové znaky, aktivace

Komplement (koncentrace složek, hemolytická aktivita)

MBP (manozu vázající protein)

Fagocytóza

Další – genová a mikrobiální vyšetření

Prenatální diagnostika

Dělení imunodeficiencí:

Primární – poruchy genů kódujících proteiny s imunologickou funkcí

Dělení podle fenotypových projevů:

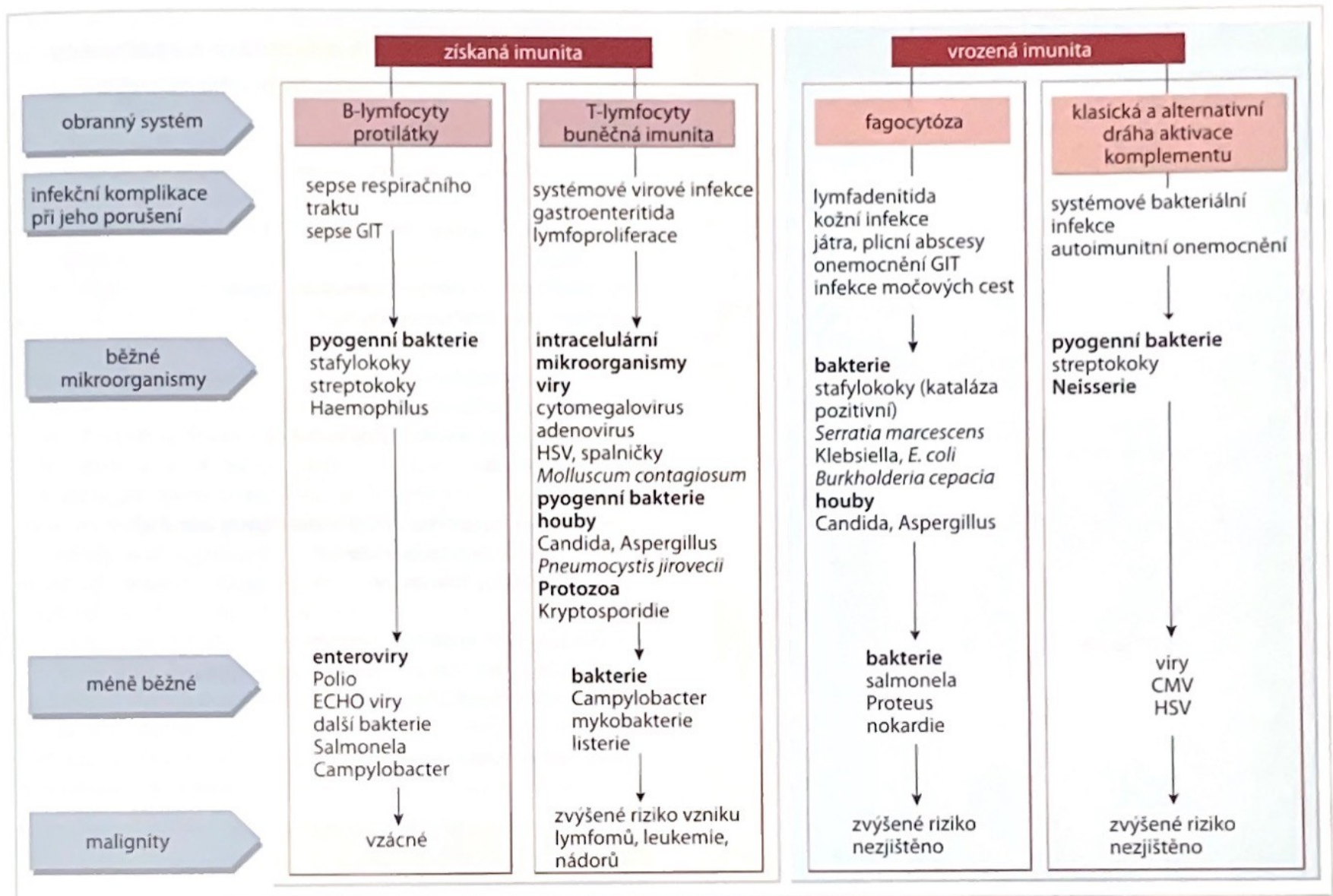
- Protilátkové 70 %
- Buněčné a kombinované 15-20 %
- Fagocytární 10 %
- Komplementové 1-2 %
- Nezařazené – poruchy prezentace Ag
poruchy apoptózy

Sekundární heterogenní etiologie, není porucha v genech

Přehled hlavních charakteristik imunodeficiencí

	Protilátkové	Buněčné a kombinované	Fagocytární	Komplementové
Častost výskytu v rámci imunodeficitů	cca 70 %	cca 20 %	cca 10 %	cca 1 %
Začátek příznaků	po 6. měsíci až do dospělosti	od narození, nejpozději do cca 2 let	po narození, v dětství	v dětství i v dospělosti
Příznaky	infekce HCD, DCD, otitidy, artritidy	neprospívání, infekce DCD, průjmy, dermatitidy	omfalitis, adenitidy, pyodermie, abscesy, osteomyelitidy	pyogenní infekce, otoky
Původci onemocnění	opouzdřené mikroby, echoviry	viry, pneumocysty, plísně, mykobakterie	stafylokoky, plísně, enterobakterie	neisserie
Nebezpečné očkování	polio-živá	všechny živé vakcíny	BCG vakcína	nekonstantní
Přežívání	do dospělosti	úmrtí obvykle v dětství	i do dospělosti	většinou do dospělosti
Příčina smrti	kardiovaskulární komplikace, echovirové encefalitidy	infekce, maligní lymfoproliferace, autoimunitní choroby	infekce	různé
Klinické jednotky (příklad)	Brutonova agamaglobulinemie, CVID	SCID	chronická granulomatóza, LAD syndrom, neutropenie	hereditární angioedém, deficity jednotlivých složek komplementu

Mikrobiologické aspekty primár. imunodeficiencií



Diagnostika imunodeficitních stavů:

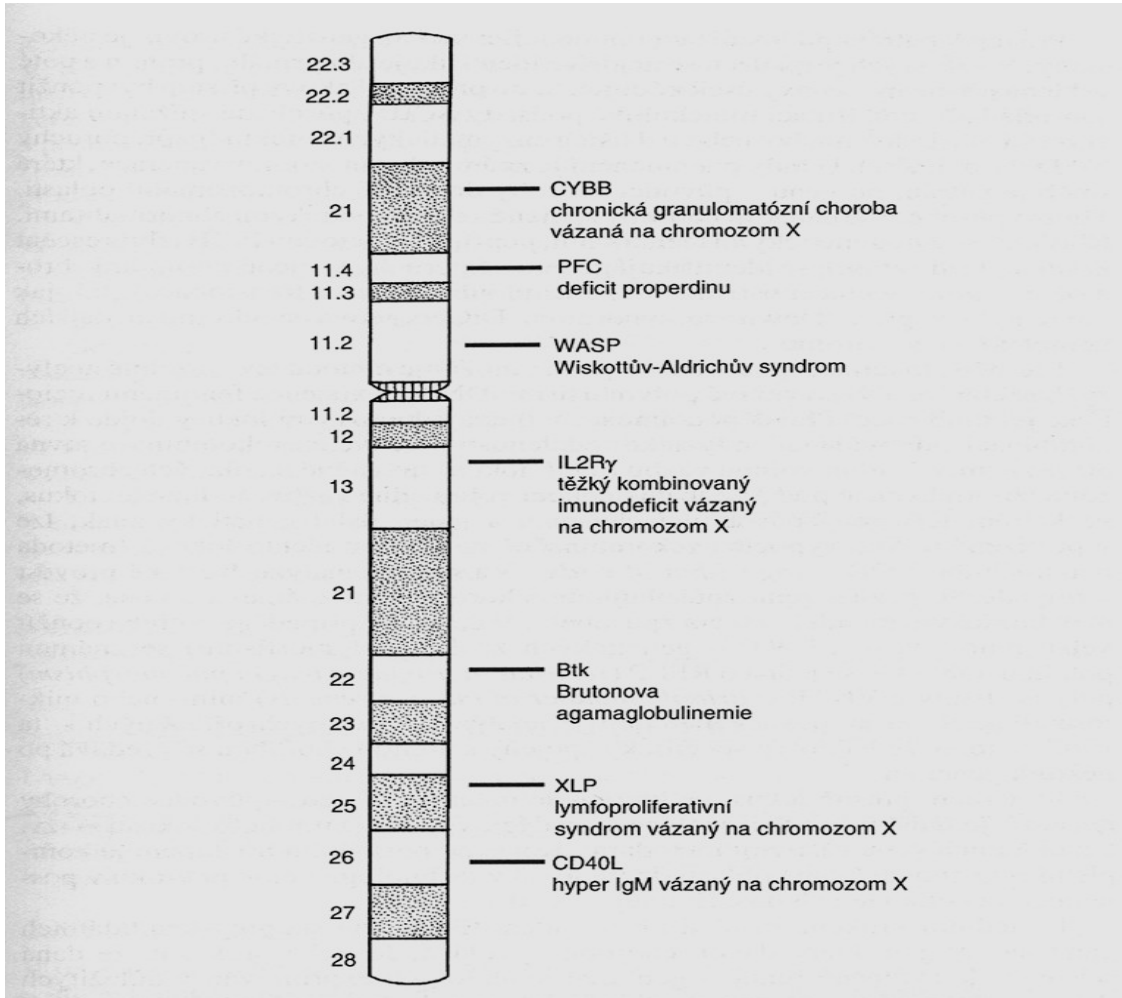
Zdroj informací:

- Rodinná anamnéza
- Osobní anamnéza
- Klinické vyšetření
- Laboratorní testy

Příklady prevalence – počet případů/počet obyvatel

Srovnání s ostatními onemocněními	Na 10⁵ obyvatel
Revmatoidní artritida	1 000
Inzulin-dependentní diabetes	200
Roztroušená skleróza	60
Systémový lupus erythematoses	50
Primární protilátkové imunodeficiencie	4–6
Sklerodermie	1

Imunologicky významné geny na chromozomu X

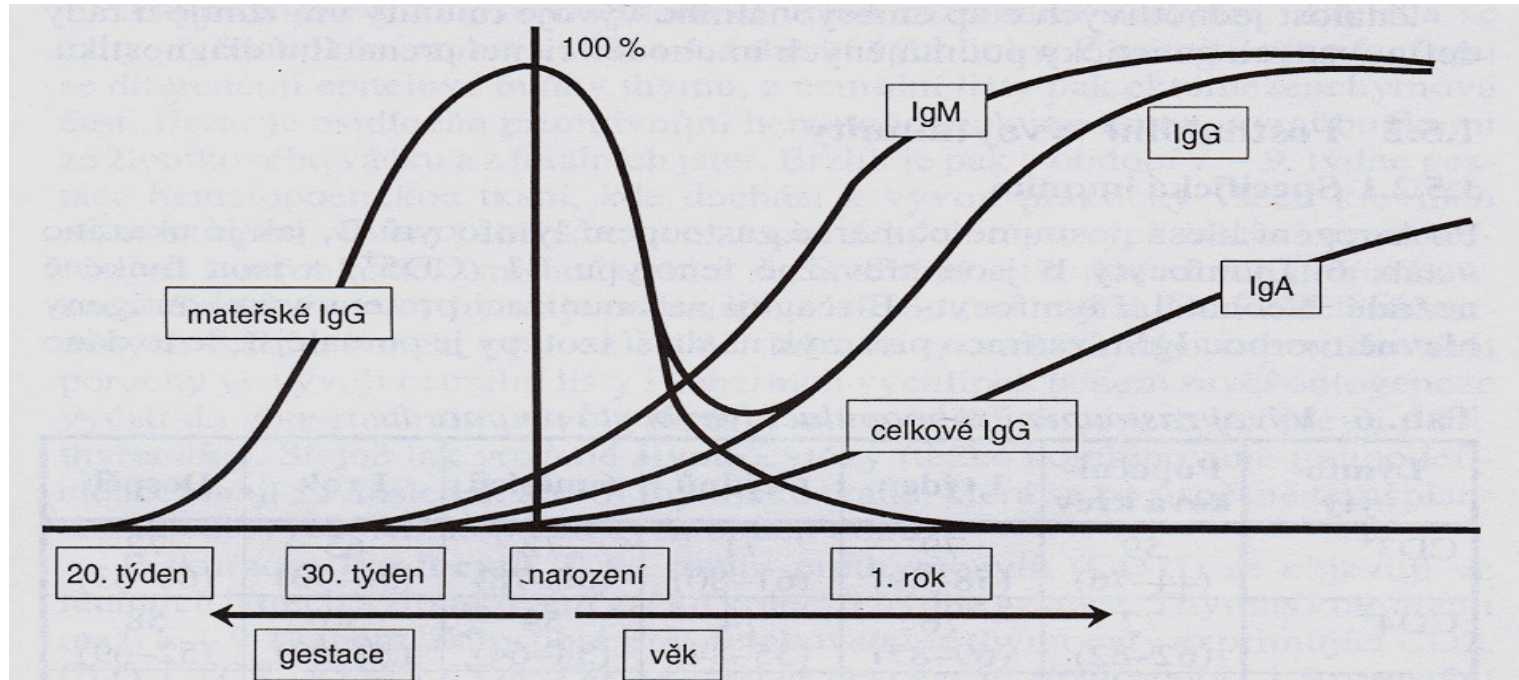


Vývoj počtu lymfocytů v ontogenezi

Lymfo- cyty	Pupeční- ková krev	1 týden	6 týdnů	6 měsíců	1 rok	Dospělí
CD3 ⁺	59 (44–76)	79 (58–89)	71 (61–80)	72 (50–78)	65 (50–73)	72 (60–83)
CD4 ⁺	72 (62–82)	76 (69–87)	74 (35–84)	59 (34–64)	50 (30–62)	58 (52–69)
CD8 ⁺	27 (17–35)	25 (13–31)	25 (15–61)	15 (8–32)	16 (8–34)	33 (27–46)
CD45RA ⁺	72 (44–94)	79 (52–90)	69 (52–84)	80 (64–90)	81 (72–88)	60 (46–71)
CD45RO ⁺	23 (10–76)	26 (16–65)	17 (9–74)	15 (13–71)	16 (9–54)	56 (48–71)
CD19 ⁺	16 (9–21)	10 (6–19)	22 (16–29)	22 (18–31)	28 (19–36)	12 (7–18)
CD16 ⁺ /56 ⁺	24 (9–33)	6 (3–9)	6 (3–9)	5 (3–19)	6 (3–11)	14 (4–18)

Je uveden medián a rozptyl hodnot (převzato z: E. de Vries, Immunophenotyping of lymphocytes in healthy and immunodeficient children, Thesis. Erasmus University Rotterdam, Holandsko, 2000).

Hladiny Ig v ontogenezi



Obr. 13 Vývoj produkce imunoglobulinů v ontogenezi

Při narození má dítě koncentraci IgG přibližně shodnou s matkou v důsledku transplacentárního přenosu. Koncentrace mateřských IgG potom klesá a začínají se tvořit vlastní IgG – matčiny IgG vymizí mezi 6. – 12. měsícem života. IgA se začíná tvořit až po narození a hodnot dospělých dosahuje až kolem 13. roku života. IgM se začíná tvořit již prenatálně; v případě intrauterinní infekce může být již při porodu zvýšená koncentrace.

Primární imunodeficience: genetické aspekty

Hlavní příčina – mutace

Typy mutací:

a/ genové

b/ chromozómové

c/ genomové

Projevy mutací: abnormality proteinů:

- membránových (receptorů)
- signálních (přenos signálů v buňce)
- strukturních (stavebních)
- secernovaných (glykoproteiny)
- enzymatických

Kritéria diagnózy

Evropská společnost pro imunodeficiencie <https://esid.org/News-Events>

Panamerická společnost pro imunodeficiencie

- skupina expertů
- **Definitivní dg.:** víc než 98% pravděpodobnost, že pacient bude během následujících 20 let mít stejnou dg. Nutný mol-gen průkaz mutace.
- **Pravděpodobná dg.:** 85% ...mol-gen průkaz není možný, klinika a laboratorní testy ano
- **Možná dg.:** pouze některé charakteristiky onemocnění

Léčba imunodeficitních stavů:

Kauzální terapie (omezené možnosti):

- Transplantace kmenových buněk
- Genová terapie?!

Substituční terapie

- Imunoglobuliny plus antimikrobiální léčba
400-600 mg Ig/kg za měsíc
intravenózně nebo subkutánně, 2-3 týdenní interval
z plasmy 6-10 000 dárců
- Celková plasma

Další aspekty péče:

- očkování
- výživa
- psychologie
- sociální oblast

Transplantace kmenových buněk krvetvorby

U těžkých buněčných a kombinovaných deficitů (SCID) a některých fagocytárních

Zdroj štěpu: pupečnicková krev, periferní krev po stimulaci, kostní dřeň

Počet možných kombinací sledovaných HLA znaků (HLA A, B, C a DR je $2 \cdot 10^{10}$)

Nebezpečí: infekce, rejekce, GvH reakce

Genová terapie

Deficience adenosindeaminázy, SCID vázaný na X chromosom (IL-2, 4,7,9 aj)

Problémy:

klonování genů, které jsou u pacienta defektní

transfekce genů do neškodných retrovirových vektorů

vnesení genu do pacientova genomu - riziko poruchy regulačních genů – leukemie?

Lymfocyty, kmenové buňky krvetvorby – jejich usazení a produkce proteinů ?

Otázka substituce chybějících faktorů (náhrada adenosindeaminázy ADA)