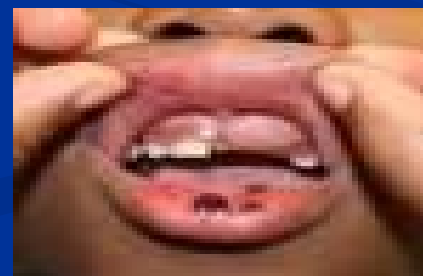


Imunodeficientné stavy

MUDr. Klára Kossárová



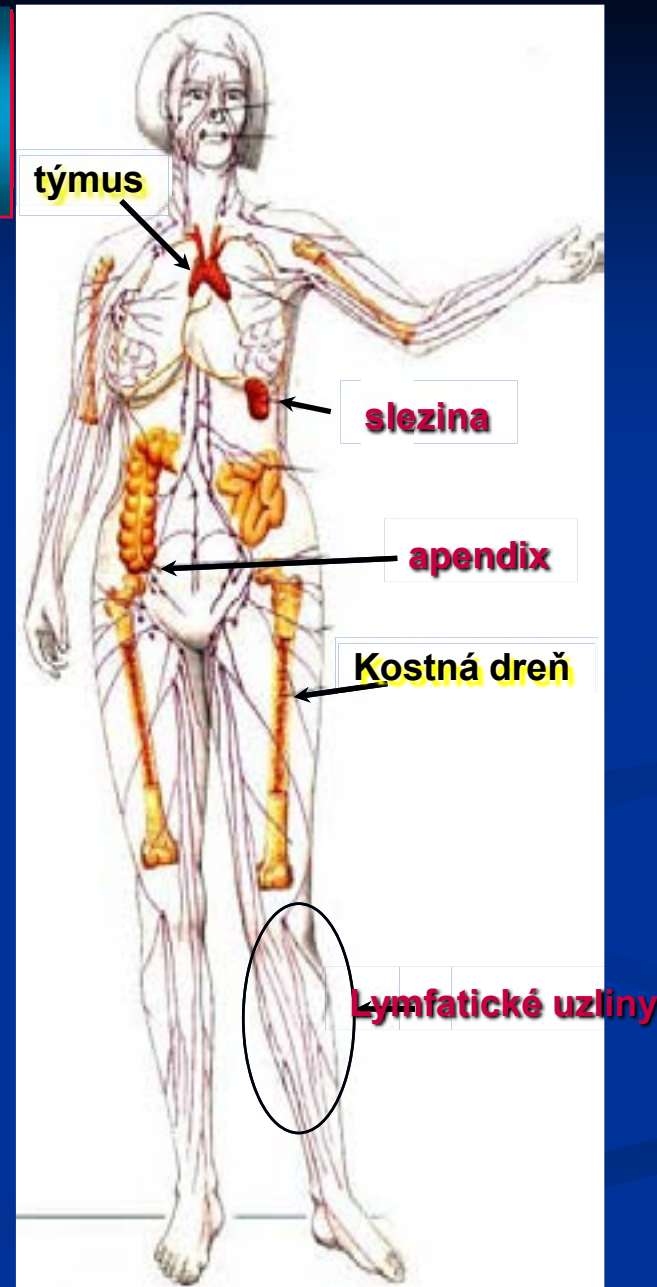
Lymfatické tkanivá

Centrálne

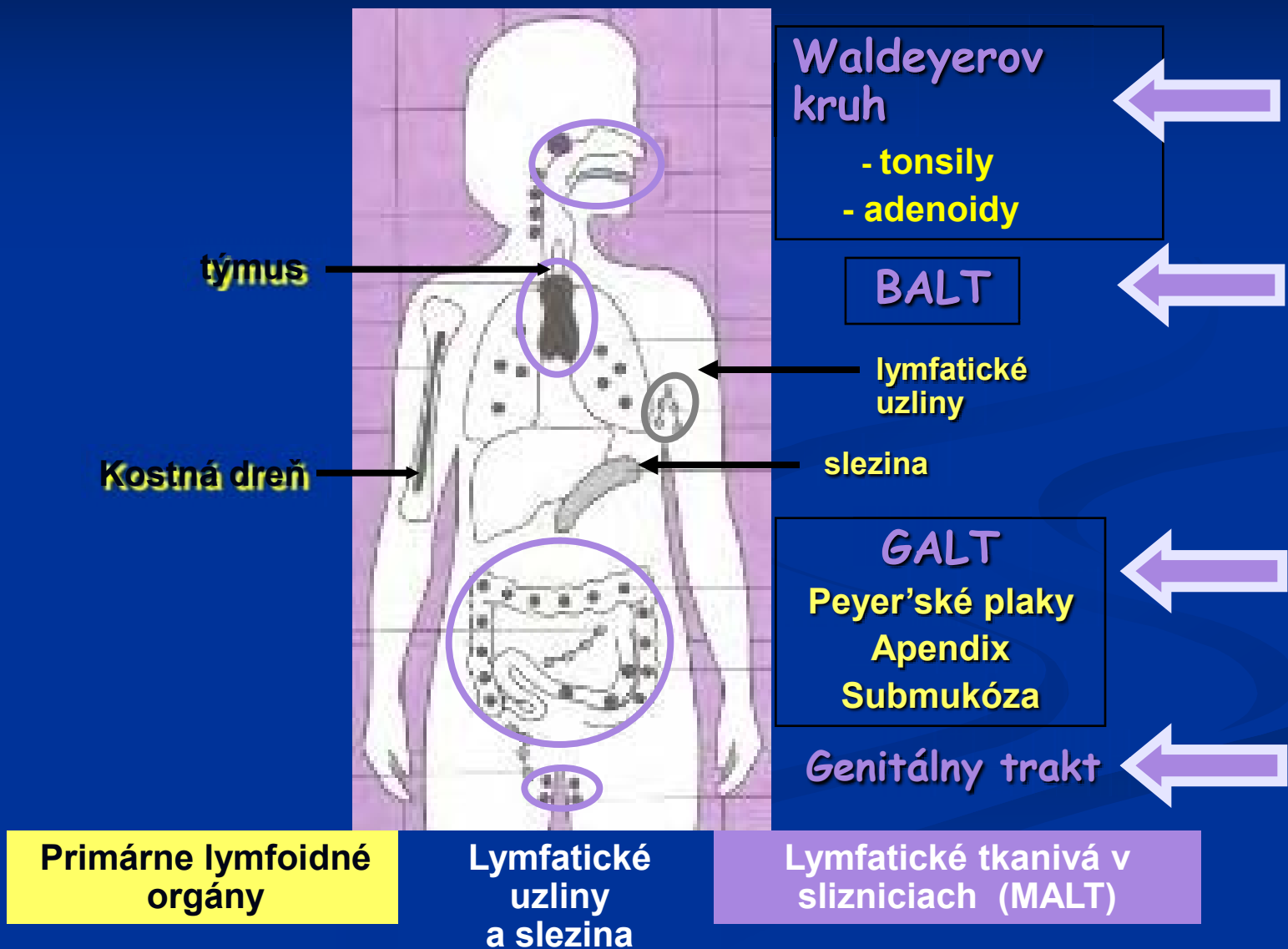
- Kostná dreň KB
- Týmus Tn

Periférne

- slezina
- lymfatické uzliny



Distribúcia najväčších lymfatických orgánov a tkanív v tele





*Dendritové
bunky
orálnej mukózy*

+

Antigén/Alergén

=

*IO / AA
Tolerancia ?*

Immunita

Hlavní účinkující proti
mikrobiálním antigénom

Bunky



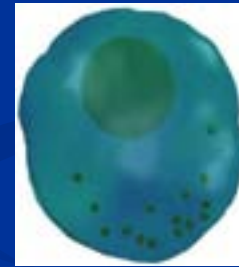
neutrofily



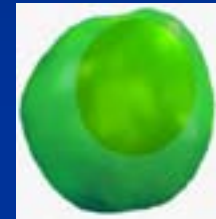
makrofágy



Dendritové



NK bunky



B a T lymphocyty



plasmocyty

➤ HLA systém

➤ Cytokíny

Human Leukocytárne Antigeny



IS

VRODENÁ

Neadaptívna-filogen. stará

ZÍSKANÁ

Adaptívna /filogeneticky mladá

Bunková

Humorálna

Bunková

Protilátková

Monocyto
Maf. s.
NK

Komplement
Hemokoagulácia
Proteíny akútnej fázy
LAK, TCR $\gamma\delta$

TH1, TH2,
TH3, Tr, Tc,

IgG, A, M, E, D,

CD, MHC,
Cytokíny

PAMPs

Mikroorganizmy

TOLL

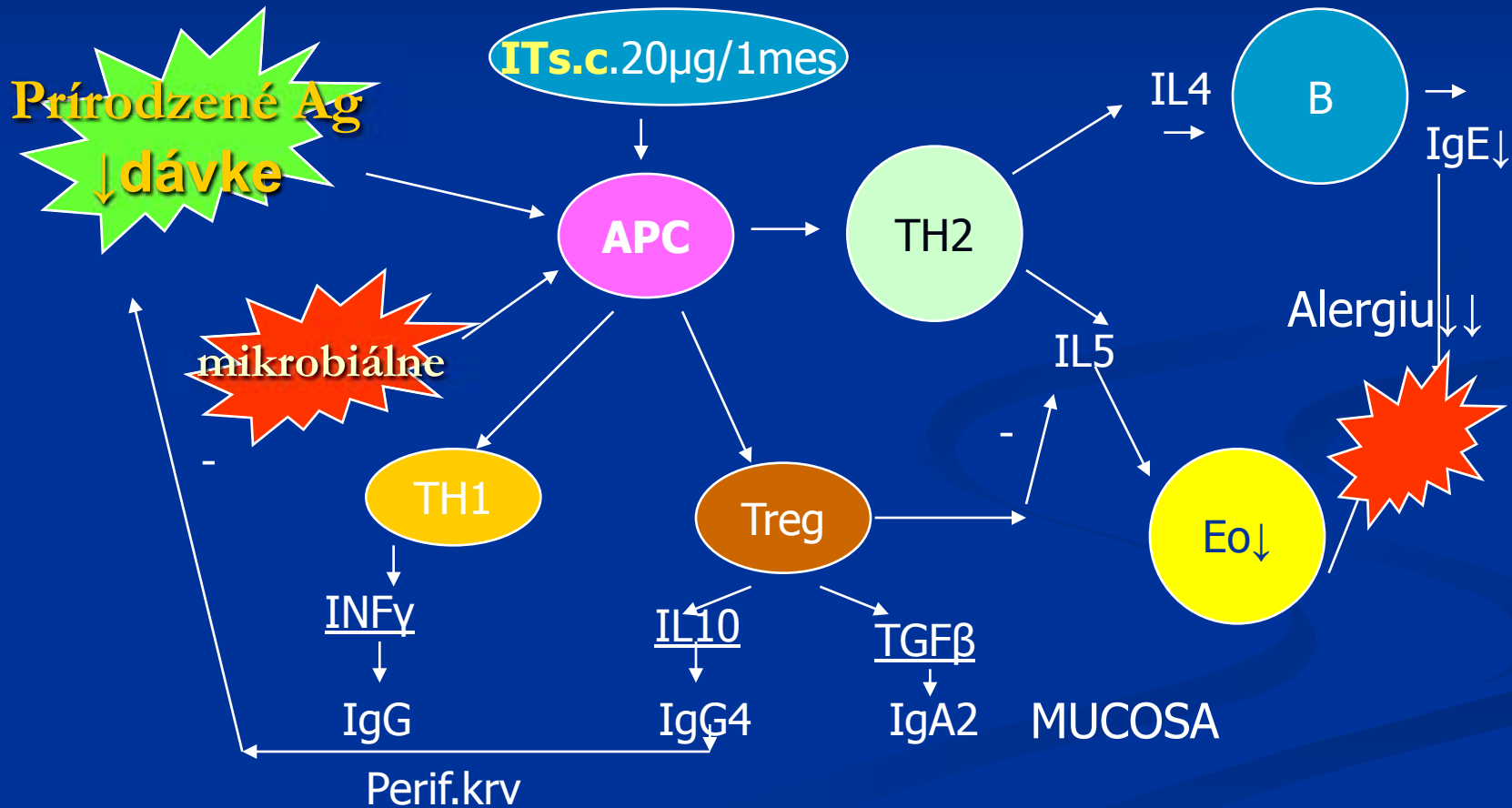
KK

PRRs

APC, T, B, Mc, Ne, ENT, EPC

APC

Ako ovplyvňujú rôzne Ag IO



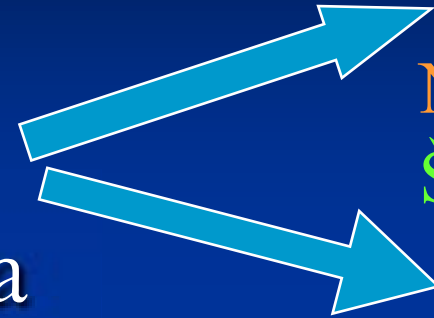
Za všetkým stojí.....

- Immunodeficientné stavy
vrodené-primárne IDS
- Sekundárne imunodeficiencie
- Autoimunita a choroby z
autoimunity (sek.IDS, regulačné chyby)
- Hypersenzitívnosť a choroby z precitlivenosti (Treg)
- Nádorová imunológia a imunoproliferatívne choroby



Primárne imunodeficientné stavy

- Bunková imunita
- Protilátková imunita



Nešpecifické
Špecifické

- Poruchy komplementového systému
- Poruchy bielych krviniek a fagocytózy

Vývoj imunity

- Plod, novorodenec a detský vek



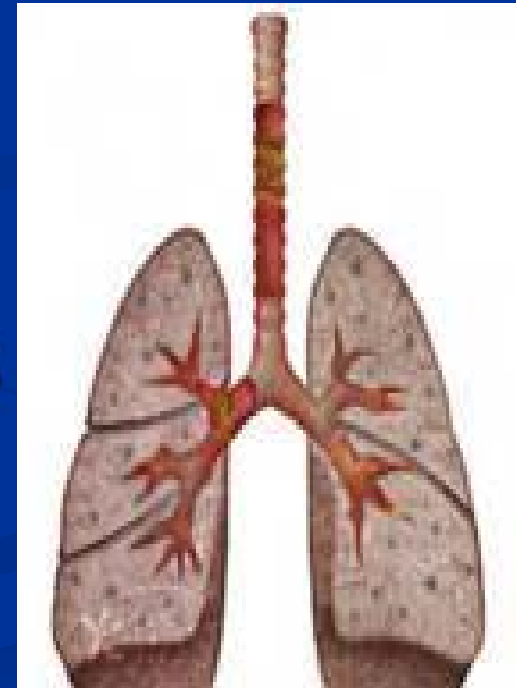
- Počas stárania – hormonálne zmeny

- V starobe – involučné zmeny



Vyhľadávanie rizikových pacientov

- Častot' infekcií :
- Viac ako 1x pneumonia za 10 rokov
- Časté otitis med. aj po 2 rokoch
- Perzistujúca otitis media napriek tympanostómovej tuby
- Perzistujúca sinusitída napriek ATB chirurgickej liečby



Vyhľadávanie rizikových pacientov:

- Závažnosť:
- Pneumónia s empyémom
- Bakteriálna meningitída, artritída, osteomyelitída
- Sepsa
- Mastoiditis
- Poruchy výživy
- Infekcie v rôznych anatomických lokalizáciach



Vyhľadávanie rizikových pacientov:

- Infekcie s oportunnými patogénmi:
- Pneumocystis karíni pneumónia
- Mukokutánna kandidóza
- Invazívne plesňové infekcie
- Polyomyelitis po vakcinácii (živej)
- BCG-itis po vakcinácii
- Tradičná imunomodulačná liečba nie je účinná na rozdiel od sekundárnych porúch



PID – T bunkové

- Ťažký kombinovaný IDS viazaný na X chromozóm
- Jak-3 deficit- cytoplasmatická tyrozinkináza
- IL-7R α
- CD45
- T-B-SCID spôsobená VDJ rekombináciou
- Omenns syndróm
- SCID- ADA,PNP,ZAP-70,p56lck
- Retikulárna dysgenéza, Deficit MHC-II triedy



PID- T bunkové



- DiGeorge sy
- Iné: TAP, IL-2R α (CD25),CD3,Human“ nude“ fenotyp
- CVID s početnými atréziami čriev
- Trasdukčné
- Cytokínové
- Ataxia teleangiektázie, Nijmegen Breakage, poruchy reparácie DNA, Wiskott-Aldrich sy
- Hyper IgM sy viazaný na X chr.(HIGM1,CD40L def)

Klinické príznaky T deficitu

1:50-100 000 / zriedkavé

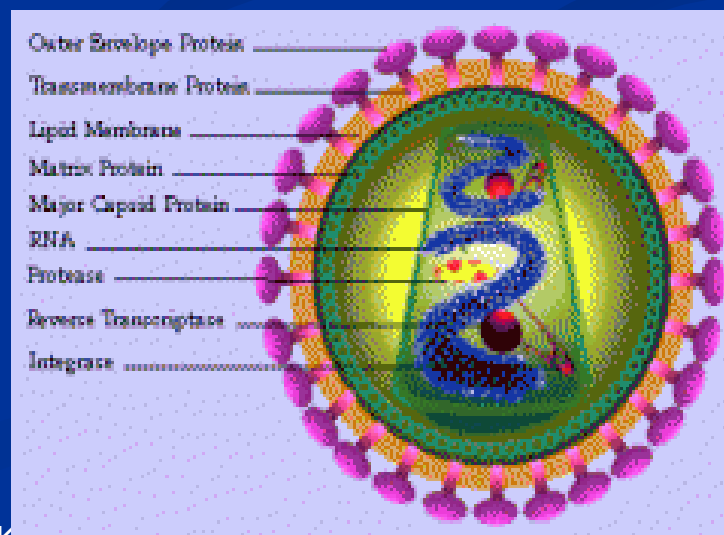
- Pozitívna RA – viazané na X ch(♂ z matky), konsangvinita
- Prejavy veľmi včasnom postnatálnom vývoji (BCG)
Medzi 4-6 mesiacom, chronické- rekurentné infekcie !!!
- Ťažké **respiračné** infekcie- intersticiálna pneumonia, pyogenné, vírusy, Otitis med.
- Protrahované **hnačky** (Cryptosporodiasis, vírusy)
- Vírusy ,plesne, baktérie, intracelulárne, oportúné (PNC, CMV)
- Vývojové poruchy- výživa, hypotrofia
- Perzistujúca kandidóza- DÚ, vaginálne
- Erythrodermia – „red baby“, a rôzne kožné exantémy(pl), alopecia
- GVH reakcia, ↑hepat. enzýmov ↓Htk, ↓ Lkc, ↓ Tr, ↑ Eo
- Predčasné autoimunitné prejavy(RA,SLE,hemot.), ↑vnímavosť na TU, syndrómové komplexy(DiGeorgeov, Ataxia...W-Ald.)



Diferenciálna diagnostika

T defektov (kde sú závažné inf.)

- VVCH srdca
- VVCH pľúc
- Cystická fibróza
- Sekundárna IDS ako napr. vrodené HIV



PID- laboratórna diagnóza

- **Leukopénia-Lymfopénia (ALC:<2000/ μ L)!!!!**
- Znížené množstvo >1500/ μ L cirkul.CD3 ale aj CD4,CD8
- Veľmi nízka až nedetekovateľná hladina sIg
- Veľmi nízka až chýbajúca proliferatívna odpoveď na mitogény
- Chýbajúci týmus(Rtg), lymfatické uzliny, tonsilly
retencia mliečnych zubov(IgE)

Zásady liečby PID – T bunkové

Vždy urgentné stavy!!!!

- Infekcie lieč **ihneď** a **agresívne**
- Počítaj s **Pneumocyt.inf.**- Rtg, BAL, keď je susp. uži Trimethoprim- sulfamethoxazol 20mg/kg/d iv.
- **Hypotrofia**- začni parenterálnu výživu
- Začni **profylaxiu** s **TRP** 5mg/kg/d
- Začni **profylaxiu plesňových** ochorení flukonazolom 5mg/kg/d
- IVIG 400mg/kg/21dní
- Izolácia detí v laminar flow unit
- Transfúzia len s ožiarenými produktmi
- **Vynechat' živé vakcíny!!!**
- Plán TKD ihneď ako je diagnóza IDS ukončená

Protilátkové deficiencie (50%IDS)

1:2-10 000 // 8-9/100 000

- So známym genetickým pozadím

- X-viazaná agamaglobulinaemia(XLA Bruton)

- Autozomálne recesívne (AR AGAM)

Mutácie IgM konst. reg.

Mutácie ľahkých reťazcov

Mutácia sig. prevod. molekule Ig- α

Mutácia premost'. mol. B buniek

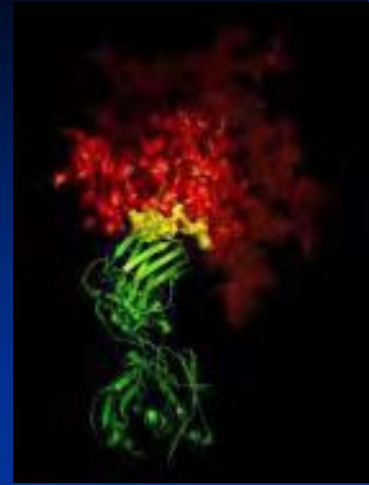
- Hyper IgM syndrom (HIM)

XHIM,HIM1 mutácia- TNF superfamílie5 (CD154,CD40L)

HIM2 mutácia aktiváciou indukovanej cytidin deaminázy

Protilátkové IDS

- S neznámym genetickým pôvodom
- Bežný variabilný IDS (CVID najčastejší)
- IgA deficiency
- Deficiency podtried IgG
- Chýbanie špecifických protilátok s normálnymi imunoglobulínmi
- Prechodná hypogamaglobulinaemia detí
- Hypogamaglobulinaemie nešpecifikované



Protilátkové IDS- klinika



50% dg od útleho do neskor.det.veku

- Rekurentné, vzdorujúce, t'ážké **bakteriálne infekcie**
HDC, DDC, GIT

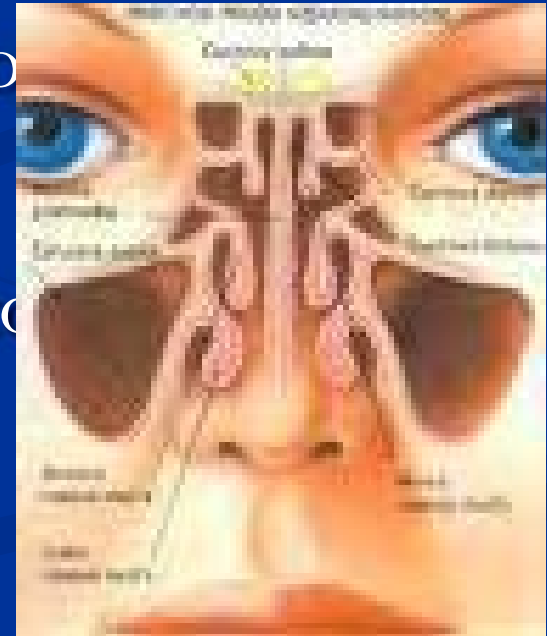
Otitídy, sinusitídy(20%), a pneumonie rýchlym zhoršením, **Bronchiektázie (32% už od 2,5roka)**

- Pyogenné kožné infekcie
- Meningitída, osteomyelitída, sepsa (67% deti po 1r.)
- Predominantne opuzdrené mikroorganizmy: Str.p, Haeph.i., SPA, Nie.men.
- **Vírusové infekcie dobre zvláda**
- Opakované ochorenia s **rovnakým kmeňom**
- Neprodukujú neutralizačné protilátky ani **B memor**



Protilátkové IDS – labor.dg.

- Hladina sérových imunoglobulínov (- 2sig. v triedach)
- Hladiny podtried Ig
- Špecifické protilátky proti očkovacím látkám
- Počet B lymfocytov
- Počet pamäťových B lymfocytov



Diferenciálna dg protilátkových porúch

- PID
- SID(imunosupresia, onkologické ochorenia, závažné poruchy rôznych orgánov)
- Chronická granulomatózna choroba
- Porucha adhézie Lkc
- Chédiak- Higashi sy
- Neutropénia
- Anatomická obštrukcia Eustachovej tuby (TU, cudzie teleso, lymfoidná hyperplázia)
- CF, Ciliárna dysfunkcia

TABLE 8-3 Reference Ranges for Serum Immunoglobulins and Specific Antibody Levels*

Age	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
0-1 mo	700-1300	0-11	5-30
1-4 mo	280-750	6-50	15-70
4-7 mo	200-1200	8-90	10-90
7-13 mo	300-1500	16-100	25-115
13 mo-3 yr	400-1300	20-230	30-120
3-6 yr	600-1500	50-150	22-100
6 yr-adult	639-1344	70-312	56-352

Age	IgG1 (mg/dl)	IgG2 (mg/dl)	IgG3 (g/dl)	IgG4 (mg/dl)
Cord	435-1084	143-453	27-146	1-47
0-3 mo	218-496	40-167	4-23	1-120
3-6 mo	143-394	23-147	4-100	1-120
6-9 mo	190-388	37-60	12-62	1-120
9 mo-2 yr	286-680	30-327	13-82	1-120
2-4 yr	381-884	70-443	17-90	1-120
4-6 yr	292-816	83-513	8-111	2-112
6-8 yr	422-802	113-480	15-133	1-138
8-10 yr	456-938	163-513	26-113	1-95
10-12 yr	456-952	147-493	12-179	1-153
12-14 yr	347-993	140-440	23-117	1-143
Adult	422-1292	117-747	41-129	10-67

	Tetanus toxoid (IU/ml)	PRP (HIB) (ng/ml)	Pneumococcus
Protective level	0.15	1000	1000
Adequate response	Fourfold rise	Fourfold rise	Fourfold rise

Age	Isohemagglutinin Titer	
	Anti-A	Anti-B
0-6 mo	Unpredictable	Unpredictable
6 mo-2 yr	≥1:4-8	≥1:4-8
2-10 yr	1:4-256	1:16-256
10 yr-adult	≥1:4-8	≥1:4-8

*These are normal ranges from the laboratories of Children's Hospital, Boston, Mass. (except isohemagglutinins, see Fong SW, Qaquadah BY, Taylor WF: *Transfusion* 14:551, 1974.) Normal ranges are method-dependent and should be validated for each laboratory. These reference ranges are intended for educational purposes only.

Zásady liečby humorálnych IDS

- Akútnych: Antimikrobiálna liečba v štandardných dávkach
- IVIG od 300-800mg/kg 2-4t
- Prevenia infekcií: IVIG
- AMOXI 20mg/kg/qd 500mg qd /bid
- TMP 5mg/kg qd 160mg qd
- AZM 10mg/kg qwk 500mg qwk
- Tekutiny, výživa enterálne a parenterálne, kardiopulmonálna podpora

Komplement :G- zápal, čistenie IK a apoptotických bb, normál.humor.IO

- Vrodené poruchy a získané
- Klinika: časté infekcie pyogenné, reumatické ochorenia a angioedema v závislosti na časti C
- Aktivujú mikroorganizmy klasickú a alternatívnu dráhu
- Aktivity: opsonizácia(C3b), anafylatoxická(C3a,C4a,C5a), chemotaktická(C5a), baktericídna a lytická aktivita(C5b,C6,C7,C8,C9)
- Proti baktériam, vírusom a plesní

Komplement a klinika



- Meningokoková sepsa = 5-15% defekt.
- RA+ a OA+ Meningok.sepsu nezvyčajným serotypom 40%
- Všetky sú AR- autosom. recessivne len C1INH je AD, a Properdin je viazaný na X chr.
- Sekundárne defekty:
- Novorodenci, 50-80%↓ ako v neskoršom veku
- Nefrotický syndróm
- SLE a iné reumatické choroby, vaskulitis, urtikária
- Autoimunné a imunokomplexové choroby
- Sérová choroba
- Sepsa, cirhóza, kardiopulmonálny bypass, extrakorp.membr. oxygenácia, hemodialýza



Poruchy bielych krviniek

- Ťažká kongenitálna neutropenia (Kostmann's) s. -kvantitatívne
- Cyklická neutropénia
- Alloimunná neonatálna Nepen. (im. mediovaná)
- Prim. a sek. autoimúna Nepen.
- Chédiak-Higashi sy. porucha tvorby granúl
- Chronická granulomatózna ch.-def. oxydat. met.
- Deficit myeloperoxydázy
- LAD1, LAD2, LAD4, -poruchy adhezivity
- IFN- γ /IL12, IFN γ R1/ IFN γ R2/IL-12R β 1/IL12 p40/STAT-1
- Hyper IgE / Jobbov sy.

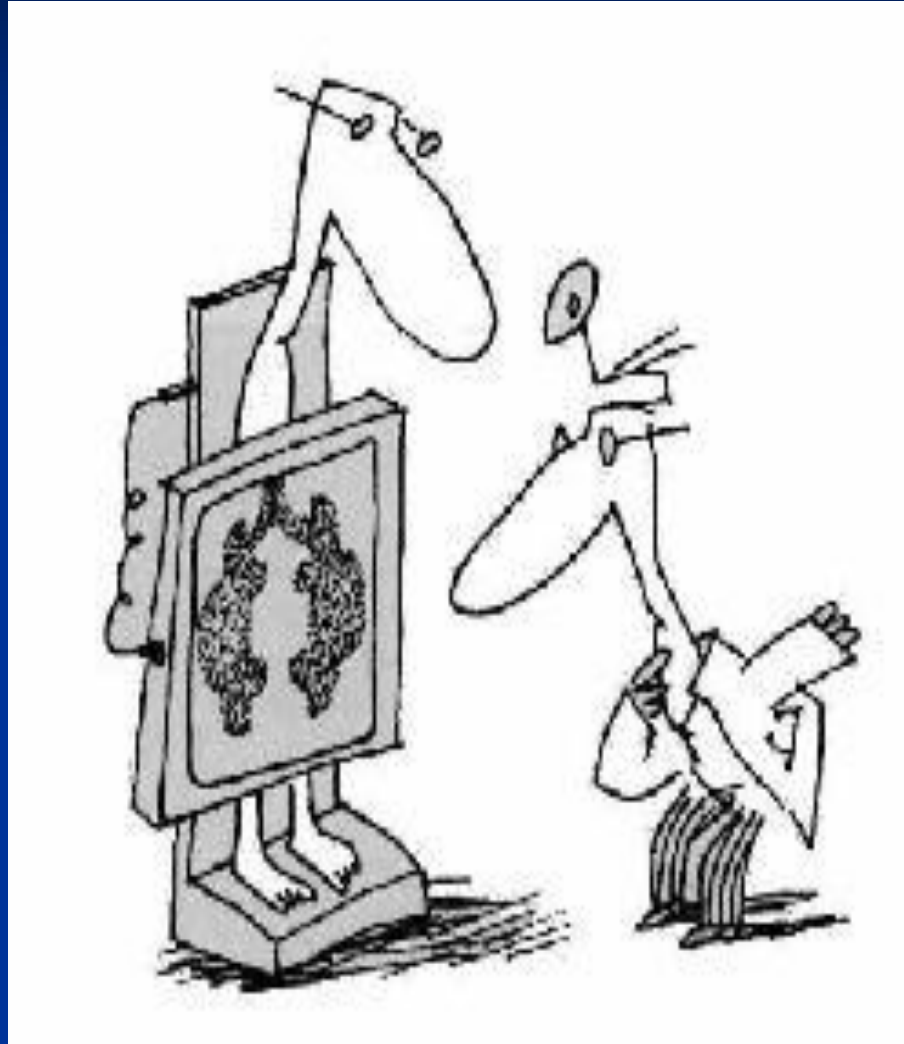
Charakteristika porúch Lkc

- V včasnóm detstve bakteriálne a plesňové inf.
- Špecifické kmene ako *Burkholderia cepacia*, *Nocardia*, *Mycobaktérie* nie tuberkulotické,
- Špecifické infekcie ako *omfalitídy*, *osteomyelitídy*
- **Priebeh** : chýbanie teploty, alebo lokálnej zápalovej reakcie
- Je nutná mikrobiologická dg, pre rôzne zvláštne typy mikróbov
- Profylaktické podávanie ATB, protiplesňových liekov a cytokínov vedie k úspechu ako pri CHGCH
- Dôležitá je molekulárna dif. Dg.

Liečebný postup –Lkc defekty

- Atenuované, **inaktivované antivírusové vakcíny** sú odporúčané ak T-bb IO je zdravá
- **BCG vakcinácia KI** u CHGCH, $INF\gamma/IL12$ aj u ich novorodencov, kým defekt nie je vylúčený
- **Záhradkárčenie zakázané** u CHGCH, hyper IgE, neutropénii pre \uparrow vnímavosť na aspergilly
- Sledovať asymptomatický a hyposymptomatický **priebeh inf!!!!**
- **Dlhšia a intenzívnejšia antimikrobiálna liečba**
- Pri zlej odpovedi na Th, nekróza, absces-je nutná chirurgická liečba, hepatálne, lym. uzliny
- Pozor- pripraviť pacienta pred operačným zákrokom !!!!

Ďakujem za pozornosť



Ústredná úloha regulačných buniek

