

Procvičování: Běžná variabilní imunodeficeience



Kazuistika

Tento článek obsahuje modelový příklad klinického problému určený ke studiu a zkoušení na 3. LF UK.

Modul: **IIC - Klinicko-patologické základy medicíny** | Kurz: **19. Poruchy imunity** | Číslo: **19-2C** | Verze: **2010**

NO

Pacientka přichází pro recidivující pneumonie.

OA

34letá žena prodělala herpes zoster a lobární pneumonii. V průběhu dalších 5 let byla opětovně 4× přijata k hospitalizaci pro pneumonii, i když v dětství se žádné opakované hrudní infekce nevyskytly. Ve věku 33 let prodělala neerozivní seronegativní artritidu. Trpí intermitentními průjmy od mládí (před 20. rokem). Střevní obtíže trvaly od 2 do 14 dnů s 5 až 6 částečně formovanými stolicemi denně.

Abúzus

Neguje, není expozice toxickým látkám, neužívá i.v. látky.

RA

Recidivující infekce se nevyskytují, pacientka má 2 zdravé syny ve věku 7 a 10 let.

FA

Bez chronické medikace, pravidelné očkování bylo bez komplikací.

Fyzikální vyšetření

V normě, pacientka byla pouze hubená.

Laboratorní nálezy

Hemoglobin 115 g/l, bílý krevní obraz a diferenciál byl v normě. Výrazná hypogamaglobulinemie při elektroforetickém vyšetření séra, nepřítomnost specifických protilátek. Antinukleární protilátky a revmatoidní faktor nebyly prokázány.

Imunologické vyšetření

Ig	Naměřená hodnota	Normální hodnoty
IgG	3,15	(7,2–19,0) g/l
IgA	0,11	(0,8–5,0) g/l
IgM	0,66	(0,5–2,0) g/l

Stanovení specifických protilátek

IgG tetanus toxoid	negativní
IgG proti Ag difterie	negativní
IgG pneumokokový polysacharid	negativní

Buněčná imunita

	Naměřená hodnota	Normální hodnoty
Počet lymfocytů	1,6	$(1,5–3,5) \times 10^9/l$
CD3 ⁺	1,31	(0,9–2,8)
CD4 ⁺	0,89	(0,6–1,2)
CD8 ⁺	0,41	(0,4–1,0)
CD19 ⁺	0,20	(0,2–0,4)

Otázky a úkoly

Uveďte základní dělení a možné příčiny imunodeficeience

- Primární** – geneticky podmíněné, časté u dětí, mají závažný průběh (protilátkové, kombinované, defekty nespecifické imunity, komplementu, fagocytózy)
- Sekundární** – získané během života, v kterémkoli věku, méně závažné, častější než primární, jsou přítomny u jiných probíhajících nemocí
 - zvýšené ztráty protilátek (proteinurie u nefrotického syndromu, popáleniny, střevní onemocnění)
 - snížená tvorba protilátek (špatná výživa, léky, infekce)

1. **Poruchy přirozené imunity** (fagocytóza, komplement)
2. **Poruchy specifické imunity** (protilátky, kombinované T a B lymfocyty)

Pro jaké onemocnění jsou klinické příznaky a laboratorní nálezy typické?

Pacientčiny obtíže se vyskytly v dospělém věku, kdy prodělala opakované pneumonie. Očkování v dětství proběhlo bez komplikací. V imunologickém vyšetření vidíme snížené množství IgG a IgA, množství jednotlivých subpopulací lymfocytů je v rozmezí normálních hodnot. Onemocnění pacientky nemá familiární výskyt.

Z uvedeného můžeme usuzovat na poruchu buněčné imunity – **CVID (běžná variabilní imunodeficeience)**. Patří mezi primární imunodeficeience, také je nazýván hypogamaglobulinémií dospělých – je poruchou tvorby protilátek. Nastupuje ve 2.–3. dekádě. Projevuje se sníženou hladinou IgG a IgA, hladina IgM bývá variabilní, počet B lymfocytů nebývá změněn. Projevuje se zejména opakovanými komplikovanými infekcemi dýchacích cest (bakteriální), pacienti nejsou vnímavější k virovým infekcím a mykotickým. Pacienti často trpí i chronickými průjmy. Dalšími možnými projevy jsou i různá autoimunitní onemocnění a zvýšené riziko vzniku malignit (lymfomy).

Popište základní principy použitých laboratorních testů

Elektroforéza sérových bílkovin – separační metoda, která využívá rozdílnosti pohybu nabitých částic ve stejnosměrném elektrickém poli. Rychlost pohybu závisí na jejich náboji, velikosti, tvaru a okolním prostředí. V imunologii nás zajímá především γ -frakce tvořená protilátkami.

Antinukleární protilátky (ANA) – patří mezi orgánově nespecifické autoprottilátky, namířené proti jaderným antigenům (proti histonům, dsDNA, extrahovatelným nukleárním antigenům ENA, nukleolu). Prokazují se metodou *nepřímé imunofluorescence* (protilátka z krve pacienta se naváže na připravený antigen; zviditelňujeme ji pak jinou protilátkou, která je značena imunofluorescenční látkou). Antinukleární protilátky se vyskytují např. u systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy, polymyozitidy, sklerodermie nebo Sjögrenova syndromu.

Revmatoidní faktor – protilátka (většinou IgM) proti Fc fragmentu IgG. Prokazuje se *latex aglutinačním testem*. Provádí se na mikrotitračních destičkách. Antigen je navázán na latexovou částici a po přidání protilátky z krve pacienta dojde k aglutinaci, kterou můžeme vidět jako zákal. Touto metodou se dá výsledek kvantifikovat – určíme titr protilátky (převrácená hodnota toho nejvyššího naředění séra, u kterého ještě vidíme pozitivní reakci).

Průtoková cytometrie – metoda, která umožňuje určit různé parametry u jednotlivých buněk. Můžeme hodnotit velikost, granularitu, povrchové membránové znaky nebo obsah DNA. Principem je označení buňky primární (přímé značení) nebo sekundární (nepřímé značení) protilátkou s fluorochromem. Přístroj poté laserem vyvolá fluorescenci, kterou detekujeme. Buňky protékají průtokovou komůrkou a laserový paprsek se rozptýlí o povrch buňky. Takto v přímém rozptylu detekujeme velikost buňky, v bočním rozptylu pak vnitřní kompaktnost. Výsledkem je spektrogram. Vyšetření slouží k fenotypizaci lymfocytů (určení subpopulací), diagnostice např. hyperIgM syndromu nebo k funkčním testům leukocytů.

Imunoprecipitace – těmito metodami prokazujeme reakci antigenu a protilátky, kdy se v zóně ekvivalence vytvoří precipitační linie. Antigen je tedy rozpustný, v solubilní formě. Měří se množství vzniklých imunokomplexů v nadbytku protilátek. Koncentrace antigenu je přímo úměrná rychlosti tvorby a hustotě zákalu (Tindalův efekt). První metodou na tomto principu je *nefelometrie*, u které se měří rozptyl paprsku světla procházejícího zakaleným roztokem (zákal tvoří právě imunokomplexy). Druhou metodou je *turbidimetrie*, kdy je měřen úbytek světla, které prošlo zakaleným roztokem. Tyto metody se používají ke stanovení bílkovin v séru (imunoglobuliny, složky komplementu, proteiny akutní fáze apod.)

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) – metoda, která využívá tvorby komplexu antigen-protilátka. Antigen je vázán na imunosorbent. Přidá se vyšetřované sérum s protilátkami, které se na antigen naváží. Protilátku poté zviditelňujeme sekundární protilátkou s navázaným enzymem (např. alkalická fosfatáza). Po přidání enzymového substrátu dojde k barevné reakci, kterou hodnotíme (kvalitativně i kvantitativně). ELISU můžeme využít jak k detekci protilátek, tak antigenu. V našem případě se hodnotila přítomnost specifických protilátek proti tetanu, difterii a pneumokoku. To je součástí vyšetření humorální imunity u imunodeficiencí, hodnocení odpovědi na imunizaci proteinovým (tetanus) a polysacharidovým antigenem (pneumokok).

Jaké jsou další doporučené testy? Které testy jsou zásadní pro stanovení diagnózy?

Dalším testem, který bychom mohli provést, je **funkční test lymfocytů**. Můžeme hodnotit povrchové znaky (průtoková cytometrie), proliferaci, cytotoxicitu, sekreci cytokinů (ELISA) a tvorbu protilátek. *Proliferace* lymfocytů se dá hodnotit kultivačně (radioaktivně značený thymidin se včlení do DNA, čím větší je proliferace, tím větší je naměřená radioaktivita) a cytometrií (fluorochrom se naváže na DNA, intenzita fluorescence odpovídá množství DNA).

Zásadními údaji pro určení diagnózy je typická anamnéza s opakovanými infekty dýchacích cest, snížené množství gamaglobulinů (zejména IgG, IgA) a přítomnost normálního množství B lymfocytů.

Jaké je možné vysvětlení průjmu?

Průjem může být sekundárním projevem imunodeficeience v trávicím traktu. Pacientce chybí dostatečné množství IgA, jakožto slizničního imunoglobulinu. Proto jsou možné mnohem častější infekce GIT. Může také jít o střevní dysmikrobii. Jsou dvě základní příčiny vzniku průjmů u imunodeficiencí:

- parazitární infekce (*Giardia lamblia*),

- hyperplazie lymfatické tkáně (riziko vzniku lymfomu).

Příčina průjmů by měla být důkladněji vyšetřena.

Popište základní princip vhodné léčby.

Léčba spočívá v pravidelné substituci imunoglobulinů G, preparáty s IgA a IgM se používají výjimečně. Podávají se intravenózně jednou za měsíc, pouze u lehčích forem je možno podat intramuskulárně. Další součástí léčby je důsledná terapie infekcí (baktericidními antibiotiky).

PF: Jaké jsou důsledky chronického průjmu?

PA: Poruchy humorální imunity

Odkazy

Použitá literatura

- HOŘEJŠÍ, Václav a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. *Základy imunologie*. 3. vydání. Praha : Triton, 2005. ISBN 80-7254-686-4.
- výukové materiály ústavu imunologie 3. LF (<http://old.lf3.cuni.cz/studium/materialy/imunologie/>)