

# Procvičování: Primární 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: **19-5C** | Verze: **2010**

### NO

Ve věku 4 týdnů se chlapci v axile objevil absces, který se spontánně zhojil. Byl však následován stafylokokovým abscesem hrudní stěny, který vyžadoval chirurgickou incizi a léčbu flucloxacilinem. Měl leukocytózu  $45 \times 10^9/l$ , 90 % neutrofilů. Ve věku 3 a 7 měsíců byl opakovaně odeslán k hospitalizaci s velkými stafylokokovými abscesy nejdříve v obličeji a pak na pravé hýždi. Oba byly léčeny chirurgickou incizí a pacient byl 10 dnů léčen antibiotiky. Do dvou let věku byl poslán do nemocnice ještě pětkrát se stejnou diagnózou.

### OA

Chlapec se narodil per s.C. jako šesté dítě zdravým, nepřibuzným, bílým rodičům. Vážil 3,1 kg.

### RA

Markovi tři starší bratři zemřeli ve věku od 7 měsíců do 3 let. Jejich rodiče a sestry však byli zdraví.

### Vyšetření

Při fyzikálním vyšetření byl chlapec bledý a trvale febrilní. Jeho výška a váha se pohybovala pod 3. percentilem. Měl zřetelnou axilární a inguinální lymfadenopatii a hepatosplenomagalii.

### Laboratorní nálezy

Prokázaly mírnou anémii (Hb 104 g/l), Leu 18 tis, 78 % neutrofilních granulocytů.

Protilátka	Naměřená hodnota	Normální hodnoty
IgG	17,8	(5,5–10,0) g/l
IgA	4,8	(0,3–0,8) g/l
IgM	2,0	(0,4–1,8) g/l

### Aktivita protilátek

IgG toxoid tetanu	89	(nad 1,0)
toxoid diphterie	3,0	(nad 0,6)

### Buněčné testy

Schopnost ingesce granulocytů nebyla porušena. Metabolické vzplanutí granulocytů, schopnost nitrobuňčného zabíjení po stimulaci:

stimulovaný vzorek	12 %	(norma nad 80)
nestimulovaný vzorek	10 %	

### Motilita neutrofilů

v médiu	18	zdravá kontrola 17µm
za přítomnosti chemoatraktantu	129	zdravá kontrola 148 µm

## Otázky a úkoly

### Které nálezy klinické a laboratorní jsou diagnosticky nejvýznamnější?

- Opakované stafylokokové infekce – poukazují na primární imunodeficit
- Rodinná anamnéza
- Kompenzatorní leukocytóza (norma 4–9 tis.) a diferenciál (zvýšené zastoupení neutrofilů, norma 60–70 %)
- Metabolické vzplanutí fagocytů
- Věk pacienta
- Dominantní kožní symptomatologie

### Popište patogenezu příznaků

Fagocytující buňky jsou schopné pohltit, ale ztrácejí schopnost degradace. Vyskytuje se zde porucha genu kódující podjednotku cytochromu b – součást enzymového vybavení NADPH-oxidázy. Toto vede k poruše metabolismu kyslíku, při kterém vznikají aktivní metabolity ( $H_2O_2$ , singletový kyslík, volné radikály: superoxidový anion –  $O_2^-$ , hydroxylový radikál –  $OH\bullet$ ). Pokud nejsou vytvořeny tyto tzv. reaktivní kyslíkové intermediáty, ztrácí se schopnost tzv. respiračního vzplanutí. Důsledkem je snížená baktericidní

schopnost vůči některým mikroorganismům (některé jsou rezistentní – syntetizují katalázu degradující peroxidy kyslíku) a též dysfunkce lysozomálních a degradačních enzymů. Týká se neutrofilních granulocytů, monocytů a makrofágů.

## Popište základní principy použitých imunologických testů

**NBT test** – Tento test je pozitivní pokud je výsledkem tmavěmodrá sraženina, která vzniká na podkladě reakce mezi nitro blue tetrazoliem (NBT) a kyslíkovými produkty, která dokládají, že probíhá oxidativní vzplanutí.

**Prostá fagocytóza HEMA partikulí** – vyšetřuje se sledováním leukocytární ingesce interních hydroxymetylmetakrylátových partikulí (HEMA). Jedná se o orientační vyšetření z plné krve.

**Cytometrické stanovení intracelulárního zabíjení** – tímto laboratorním testem se za pomoci průtokové cytometrie stanovuje intenzita fluorescence, která vzniká přeměnou dihydrorhodaminu (nefluorescenční substrát) na rhodamin (fluorescence), což je vyvoláno působením reaktivních forem kyslíku ve fagocytyjících buňkách.

## Uvedte klasifikaci a možné příčiny primárních buněčných imunodeficiencí

- Protilátkové ID
  - X-vázaná agamaglobulinémie
  - Selektivní Ig deficiencie (IgA deficiencie, IgG podtríd. deficiencie)
  - Běžný variabilní ID
  - X-hyper IgM syndrom
  - Přejchodná hypogamaglobulinemie (neznámá, v kojeneckém věku)
  - Protilátková deficiencie (neznámá s normálními nebo zvýšenými Ig hladinami)
- Kombinované, především buněčné imunodeficiencie
  - T-B<sup>+</sup>SCID
  - T-B<sup>-</sup>SCID (Deficiencie rekombinázy RAG, deficiencie adenosin deaminázy, retikulární dysgeneze)
  - T<sup>+</sup>B<sup>-</sup>SCID
  - Defekt purin nucleosid fosforylázy
- Primární ID další s jinými, neimunologickými příznaky
  - Anomálie DiGeorge
  - Chronická mukokutánní kandidóza
  - Ataxia teleangiectasia
  - Wiskot-Aldrichův syndrom
- Primární defekty nespecifické imunity
  - Defekt neutrofilů
    - Chronická granulomatózní choroba (poruch IC zabíjení)
    - Hyper IgE
    - Chediak Higashi syndrom
    - LAD syndrom

Příčinou vzniku primárních imunodeficiencí je genová porucha, která vede buď k úplnému chybění, nebo špatné funkci určité molekuly. Ta je součástí enzymu, strukturálního buněčného proteinu nebo například receptoru, které se uplatňují na imunologických dějích.

## Jaké jsou terapeutické možnosti buněčných imunodeficiencí a jejich rizika

Prozatím neznáme kauzální terapii, spočívala by v cílené opravě mutovaného genu. Nejrozšířenější léčbou u těžkých primárních deficiencí tak zůstává transplantace kmenových buněk kostní dřeně. Cílem je nalézt dárce s co možná největší shodou v HLA antigenech, která bývá nejčastěji nalezena u příbuzných stejného pohlaví. Substituční léčba zahrnuje intravenózní podávání imunoglobulinů; Další možností je substituce defektního enzymu, tato metoda je používána u deficiencie ADA. Vhodnou součástí terapie bývá preventivní podávání antibiotik, případně i virostatik či antitumorkových. Podle typu imunodeficiencie pak lze uvažovat některé nadstandardní vakcinace. Pokud pacienta ohrožují autoimunitní projevy choroby, přichází na řadu i imunosupresivní terapie.

## PF: Patofyziologie zánětu

## PA: Poruchy buněčné imunity

## Odkazy

## Související stránky

- Primární imunodeficiencie
- Chronická granulomatózní choroba

## Použitá literatura

- BARTŮŇKOVÁ, Jiřina. *Imunodeficiencie*. 1. vydání. Praha : Grada, 2002. 228 s. ISBN 80-247-0244-4.
- Výukové materiály ústavy imunologie 3. LF (<http://old.lf3.cuni.cz/studium/materialy/imunologie/>)

