

Pierwotne i wtórne niedobory odporności-praktyczne aspekty diagnostyki i terapii dla lekarzy

Mechanizmy nieswoistej (wrodzonej) odpowiedzi immunologicznej

Bariera śluzówkowo-skórna i składniki wydzielin ustrojowych np. lizozym w ślinie, kwas solny w żołądku.

Fagocyty – komórki żerne (monocyty krwi przekształcające się w makrofagi w tkankach i granulocyty głównie neutrofile) Makrofagi są niezbędne do niszczenia grzybów i prątką gruźlicy.

Układ dopełniacza składający się z ok. 30 białek produkowanych głównie w wątrobie. Aktywują się po zetknięciu z drobnoustrojem nie związanym bądź związanym z przeciwciałem ułatwiając działanie komórek fagocytujących.

Mechanizmy swoistej (nabytej) odpowiedzi immunologicznej

1. KOMÓRKOWE (główny udział limfocytów T cytotoksycznych, wspomagających, regulatorowych oraz komórek NK- ochrona przed wirusami). Mogą być naturalne(po przechorowaniu choroby zakaźnej) i sztuczne (immunizacja z zastosowaniem szczepień-powstają komórki pamięci immunologicznej).

2. HUMORALNE (produkcja przeciwciał po przechorowaniu choroby zakaźnej lub po immunizacji szczepieniem – tzw. przeciwciała specyficzne - głównie udział limfocytów B przekształcających się do plazmocytów).

Pierwotne niedobory immunologiczne

Uwarunkowane genetycznie zaburzenia upośledzające czynność układu odpornościowego.

Skutek ich obecności to niezdolność organizmu do właściwej i skutecznej odpowiedzi obronnej (swoistej i/lub nieswoistej) przeciwko patogenowi.

Zespoły pierwotnych niedoborów odporności ujawniają się w różnych okresach życia. W wieku dorosłym mogą ujawniać się np. niedobór IgA, zespół hyper- IgE, zespół hyper- IgM, nierodzinna hypogammaglobulinemia.

Polski Ośrodek Terapii Komórkowych i Immunoterapii

ul. Wały Dwernickiego 43/45, 42-202 Częstochowa

Tel. 34 534 5000

e-mail: immunoterapie@cm-klara.pl

www.terapiekomorkowe.pl

Klasyfikacja pierwotnych niedoborów odporności

- Defekt limfocytów T np. SCID - zespół ciężkich złożonych niedoborów immunologicznych.
- Defekt limfocytów B np. pospolita hypogammaglobulinemia, CVID (pospolity, zmienny niedobór odporności), selektywny niedobór IgA, selektywny niedobór IgM.
- Defekt fagocytów np. neutropenia, przewlekła choroba ziarniniakowa, zespół upośledzonej adhezji leukocytów.
- Defekt układu dopełniacza np. niedobory składników dopełniacza i cząstek regulacyjnych.

Wskazania do badania układu immunologicznego w kierunku dysfunkcji

- Pojedynczy epizod zapalenia kości, septycznego zapalenia stawów, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.
- Dwa epizody posocznicy czy zapalenia płuc.
- Liczne epizody zapalenia zatok przynosowych, zapalenia górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli.

10 ostrzegawczych objawów PNO u dorosłych

1. Dwa lub więcej zakażeń ucha środkowego w ciągu roku
2. Dwa lub więcej nowych zakażeń zatok obocznych nosa w ciągu roku, przy braku alergii
3. Jedno zapalenie płuc rocznie w ciągu co najmniej dwóch lat
4. Przewlekła biegunka z utratą wagi ciała
5. Nawracające zakażenia wirusowe (przeziębienia, opryszczka, brodawki, kłykciny)
6. Konieczność częstego stosowania antybiotyków dożylnych w leczeniu zakażeń
7. Nawracające, głębokie ropnie skóry lub narządów wewnętrznych
8. Uporczywe pleśniawki lub zakażenia grzybicze na skórze lub w innej lokalizacji
9. Zakażenia normalnie nieszkodliwymi bakteriami gruźliczopodobnymi
10. PNO w wywiadzie rodzinnym

Medyczny Komitet Doradczy Fundacji im. Jeffrey'a Modella

Defekty limfocytów T

- Ujawniają się we wczesnym okresie życia.
- Należą do stanów nagłych w pediatrii.
- Charakteryzują się występowaniem infekcji oportunistycznych.

Polski Ośrodek Terapii Komórkowych i Immunoterapii

ul. Wały Dwernickiego 43/45, 42-202 Częstochowa

Tel. 34 534 5000

e-mail: immunoterapie@cm-klara.pl

www.terapiekomorkowe.pl

- Dodatni test skórny np. po śródskórnym podaniu tuberkuliny praktycznie wyklucza defekt limfocytów T.
- Prawidłowa leukocytoza (WBC) zasadniczo wyklucza ciężki defekt limfocytów T.

IMMUODEFICIENTY DISORDERS Guha Krishnaswamy MD E.T.S UniversityUSA vol.112,No1/July 2002

Defekty limfocytów B

- Niedobory odporności typu humoralnego.
- Nawracające infekcje zatok obocznych nosa, ucha, oskrzeli i płuc.
- Podatność na choroby autoimmunologiczne.
- Oznaczamy nie tylko proteinogram, ale również poziomy poszczególnych klas przeciwciał np. IgG, IgA, IgM, IgE i podklasy.
- Przy obecności defektu immunologicznego testy serologiczne wykonywane w celu wykrycia chorób infekcyjnych mogą być fałszywie ujemne.

Niedobór IgA u pacjentów dorosłych

- Częste infekcje dróg oddechowych.
- Choroby atopowe.
- Częste występowanie chorób reumatycznych, zapaleń naczyń.
- Choroba trzewna (nadwrażliwość na gliadynę).

Defekty fagocytów

- Nawracające ropnie.
- Zapalenia węzłów chłonnych.
- Choroby przyzębia.
- Przewlekła choroba ziarniniakowa.
- Prawidłowy poziom granulocytów (ANC) wyklucza rozpoznanie neutropenii i czyni mało prawdopodobnym występowanie defektu chemotaktycznego.

IMMUODEFICIENTY DISORDERS Guha Krishnaswamy MD E.T.S UniversityUSA vol.112,No1/July 2002

Polski Ośrodek Terapii Komórkowych i Immunoterapii

ul. Wały Dwernickiego 43/45, 42-202 Częstochowa

Tel. 34 534 5000

e-mail: immunoterapie@cm-klara.pl

www.terapiekomorkowe.pl

Defekty układu dopełniacza

- Najrzadsze.
- Niedobór składników 2-4 to skłonność do chorób autoimmunizacyjnych (np. niedobór C4A zwiększa ryzyko SLE).
- Niedobór składników C5-9 to skłonność do nawracających zakażeń bakteryjnych.
- Pojawienie się przeciwciał anty-C3 i anty-C4 prowadzi do wystąpienia kłębuszkowego zapalenia nerek.

Laboratoryjna ocena układu immunologicznego

1. ocena niedoboru przeciwciał
2. ocena odporności komórkowej (limfocyty T)
3. ocena funkcji neutrofilów
4. ocena dopełniacza

Ad.1 Ocena niedoboru przeciwciał

- a/ proteinogram
- b/ pomiar ilościowy poziomu immunoglobulin IgG, IgM, IgA
- c/ ocena produkcji konkretnych przeciwciał (odpowiedź na szczepienia z antygenami białkowymi i węglowodanowymi)
- d/ identyfikacja limfocytów B obecnych w krwiobiegu metodą cytometrii przepływowej

Ad.2 Ocena odporności komórkowej

- a/ morfologia krwi obwodowej z rozmazem celem ustalenia całkowitej liczby limfocytów we krwi (ALC). Limfocyty T stanowią ok.75% wszystkich krążących limfocytów
- b/ identyfikacja za pomocą cytometrii przepływowej (CD3+)
- c/ testy funkcjonalne –reakcja na mitogeny i antygeny

Ad.3 Ocena funkcji neutrofilów

- a/ morfologia krwi obwodowej z rozmazem wykonanym metodą manualną
- b/ kontrola poziomu IgE
- c/ cytometria przepływowa stosowana do oceny funkcji neutrofilów(wybuch tlenowy) i obecności leukocytarnych cząstek adhezyjnych.

Polski Ośrodek Terapii Komórkowych i Immunoterapii

ul. Wały Dwernickiego 43/45, 42-202 Częstochowa

Tel. 34 534 5000

e-mail: immunoterapie@cm-klara.pl

www.terapiekomorkowe.pl

Ad.4 Ocena dopełniacza

a/ test całkowitej aktywności hemolitycznej dopełniacza (CH50)

b/ oznaczanie poziomu składowych dopełniacza

Przyczyny wtórnych niedoborów immunologicznych nie-onkologicznych:

- Niedożywienie (kaloryczno-białkowe, zespół złego wchłaniania).
- Zakażenie(HIV, wirusowe zakażenia okołoporodowe gł. CMV, EBV, Toxoplasma gondii).
- Leki (kortykosteroidy, sole złota, fenytoina, sulfasalazyna, cytostatyki stosowanie immunosupresyjnie.
- Choroby układowe prowadzące do utraty białek (enteropatia, zespół nerczycowy).

IMMUNODEFICIENTY DISORDERS Guha Krishnaswamy MD E.T.S University USA vol.112, No1/July 2002

Wtórne niedobory odporności

Występują w przebiegu pierwotnych schorzeń uszkadzających układ immunologiczny:

a/onkologicznych (głównie onkohematologicznych - białaczki, chłoniaki, szpiczak plazmocytowy)

b/chorób z autoagresji

c/chorób zapalnych przewlekłych w trakcie terapii immunosupresyjnej

**Zarejestrowane wskazania do leczenia preparatami immunoglobulin refundowane przez
Narodowy Fundusz Zdrowia**

1.Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID)

2.Wtórne niedobory odporności, czyli hypogammaglobulinemia w przebiegu:

- przewlekłej białaczki limfocytowej(CLL),
- szpiczaka plazmocytozowego (MM),
- po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych (HSCT).

3.Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP.)

Polski Ośrodek Terapii Komórkowych i Immunoterapii

ul. Wały Dwernickiego 43/45, 42-202 Częstochowa

Tel. 34 534 5000

e-mail: immunoterapie@cm-klara.pl

www.terapiekomorkowe.pl

Program terapeutyczny leczenia preparatami immunoglobulin G dorosłych z PNO refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia

Od 2015r. funkcjonuje w oparciu o oddziały Immunologii Klinicznej i Hematologii program leczenia PNO u dorosłych z systematyczną suplementacją immunoglobuliną ludzką

Najczęstszą jednostką chorobową w tym zakresie jest pospolity zmienny niedobór odporności CVID, czyli zaburzenia toru dojrzewania limfocytów B prowadzące do hypogammaglobulinemii z nawracającymi ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi, współistnieniem objawów autoimmunizacji czy zapalenia ziarniniakowego.

JHPOR 01.2015 E.Więsik-Szewczyk,K.Jahnz-Różyk

Aby rozpoznać CVID należy stwierdzić:

- istotne zmniejszenie stężenia immunoglobulin (co najmniej w 2 klasach, przy czym obniżenie powinno wynosić co najmniej 50% wartości normy),
- nieprawidłową zdolność do wytwarzania przeciwciał (np. nieadekwatna odpowiedź poszczepienna).

Wskazania do zastosowania immunoglobulin w niedoborach wtórnych

- Wymagana manifestacja kliniczna.
- Wymagane udokumentowane niskie poziomy immunoglobuliny klasy G.
- Określone jednostki chorobowe.
- Raczej w okresach progresji choroby w trakcie systemowej (immuno)chemioterapii NA ŻĄDANIE.

Powikłania infekcyjne w przewlekłej białaczce limfocytowej CLL

- Infekcje 5x częściej niż w populacji ogólnej.
- Dominują infekcje bakteryjne.
- Coraz częstsze są infekcje wirusowe.
- Chorzy intensywnie leczeni są narażeni na infekcje oportunistyczne.
- Infekcje są przyczyną zgonu w 25-50%.

Perkins JG, Flynn JM, Howard RS Cancer 2002 Apr. 1;94(7):2033-9

Polski Ośrodek Terapii Komórkowych i Immunoterapii

ul. Wały Dwernickiego 43/45, 42-202 Częstochowa

Tel. 34 534 5000

e-mail: immunoterapie@cm-klara.pl

www.terapiekomorkowe.pl

Epidemiologia infekcji w szpiczaku plazmocytowym

- 6-krotnie większe ryzyko wystąpienia infekcji bakteryjnych i 9-krotnie większe ryzyko wystąpienia infekcji wirusowych.
- 2-krotny wzrost częstości infekcji w latach 2000-2004 wprowadzenie terapii nowymi lekami.
- Największe ryzyko występuje w pierwszym roku terapii- infekcje bakteryjne występują 11x częściej.

Infekcje są przyczyną zgonu w około 40%

Substytucja w okresie PR (częściowej remisji) po chemioterapii z hypogammaglobulinemią poniżej 4-5 g/l (przetoczenia co 3-4 tygodnie).

Blimark C., Mellqvist U-H, Landgren O ASH 2012 120,945

Rekomendacje panelu ekspertów

- Leczenie na pomocą IVIG można rozważyć w przypadku ostrej infekcji zagrażającej życiu i małego stężenia poliklonalnych immunoglobulin.
- Należy wziąć pod uwagę rolę innych czynników ryzyka(neutropenia, mucositis).
- Optymalna dawka IVIG nie jest ustalona - w badaniach klinicznych stosowano 0,4g/kg m. c. co 3-4 tygodnie.

Podsumowanie

Pierwotne niedobory odporności mogą manifestować się klinicznie w wieku młodzieńczym i u dorosłych. Mogą być rozpoznawane/podejrzewane przez internistę czy lekarza rodzinnego.

Znaczenie podstawowych badań laboratoryjnych w diagnostyce PNO –DUŻE (proteinogram, rozmaz krwi obwodowej metodą manualną). Znaczenie wywiadu chorobowego i badania fizykalnego jest BARDZO DUŻE.

- Znaczenie wywiadu rodzinnego BARDZO DUŻE (nie poprzestawać na jednym pytaniu)!
- Możliwość skierowania do Poradni Immunologii Klinicznej celem ewentualnej kwalifikacji do programu terapeutycznego NFZ (wcześniej konsultacje ze specjalistą zajmującym się leczeniem manifestacji klinicznej choroby – hematolog, pulmonolog, gastroenterolog, laryngolog, reumatolog, dermatolog, etc.).

Polski Ośrodek Terapii Komórkowych i Immunoterapii

ul. Wały Dwernickiego 43/45, 42-202 Częstochowa

Tel. 34 534 5000

e-mail: immunoterapie@cm-klara.pl

www.terapiekomorkowe.pl

Świadomość istnienia wtórnych niedoborów odporności w przebiegu schorzeń przewlekłych, długotrwałych terapii, schorzeń onkologicznych.

Możliwość substytucji immunoglobulin drogą dożylną lub podskórną (udokumentowane wskazanie i wymagany poziom IgG w surowicy oraz wywiad infekcyjny).

Intensywne leczenie infekcji ostrych (najlepiej w oparciu o badania mikrobiologiczne i antybiogramy).

Uwagi końcowe dla lekarzy

Jeśli na podstawie oceny klinicznej, wywiadu i badań laboratoryjnych zostaje postawione podejrzenie niedoboru odporności, prosimy o kontakt z naszym ośrodkiem celem weryfikacji i podjęcia właściwych kroków diagnostyczno-terapeutycznych.

Opracowanie

lek. med. Elżbieta Morawiec-Szymonik]

specjalista hematolog, internista

Koordynator ds. Immunoterapii

Polski Ośrodek Terapii Komórkowych i Immunoterapii

ul. Wały Dwernickiego 43/45, 42-202 Częstochowa

Tel. 34 534 5000

e-mail: immunoterapie@cm-klara.pl

www.terapiekomorkowe.pl