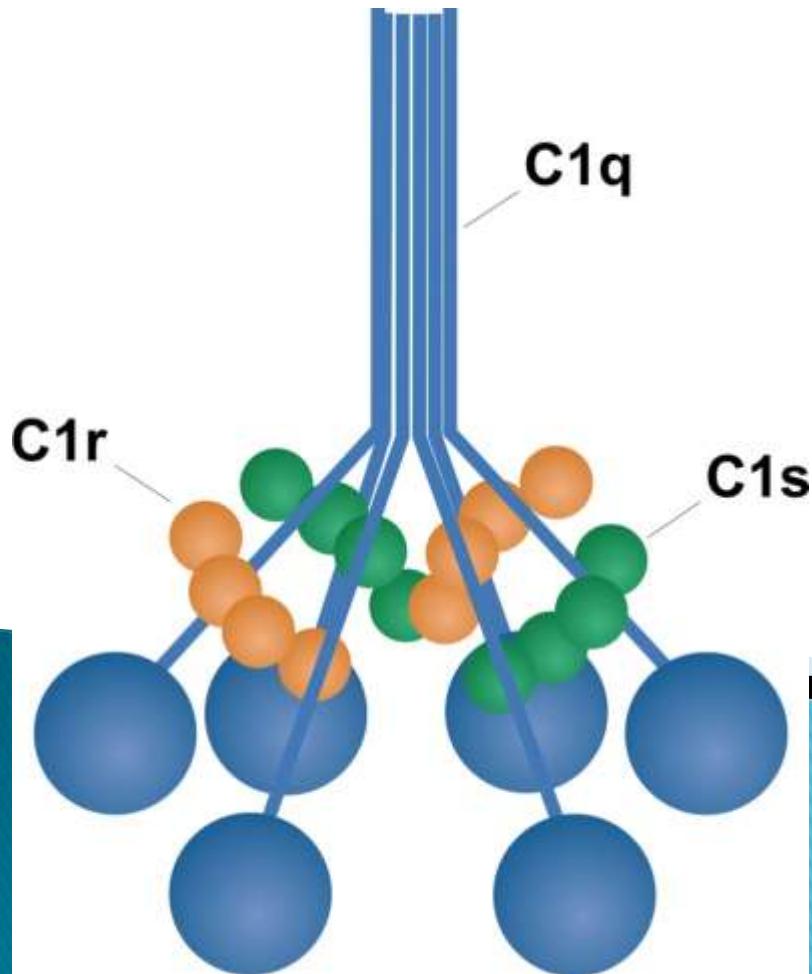


Komplementa sistēmas klīniskā nozīme **TURPINĀJUMS**



Latvijas neiroimunologu
asociācija
2016.g. 5.oktobris
Inese Mihailova

Viruses

Influenza A

Saifuddin et al. [\(141\)](#), Hart et al. [\(142\)](#), Ji et al. [\(143\)](#)

HIV

Saifuddin et al. [\(141\)](#), Hart et al. [\(142\)](#), Ji et al. [\(143\)](#)

Herpes simplex 2

Fischer et al. [\(144\)](#), Gadjeva et al. [\(145\)](#)

SARS-CoV

Ip et al. [\(75\)](#)

Fungi

Aspergillus fumigatus

Neth et al. [\(15\)](#)

Candida albicans

Neth et al. [\(15\)](#), Tabona et al. [\(146\)](#)

Cryptococcus neoformans

Schelenz et al. [\(147\)](#)

Protozoa

Cryptosporidium parvum

Kelly et al. [\(148\)](#)

Plasmodium falciparum

Klabunde et al. [\(149\)](#)

Trypanosoma cruzi

Salmonella montevideo

Kuhlman et al. [\(35\)](#)

Staphylococcus aureus

Neth et al. [\(15\)](#)

Streptococcus pneumoniae

Neth et al. [\(15\)](#)

Viruses

Influenza A

Saifuddin et al. [\(141\)](#), Hart et al. [\(142\)](#), Ji et al. [\(143\)](#)

HIV

Saifuddin et al. [\(141\)](#), Hart et al. [\(142\)](#), Ji et al. [\(143\)](#)

Herpes simplex 2

Fischer et al. [\(144\)](#), Gadjeva et al. [\(145\)](#)

Mannozi saistošā lektīna deficīts

- ▶ 1 reizi atrada 1989.g. bērniem ar opsonizācijas traucējumiem un infekcijām
- ▶ MBL plazmā normā jābūt $> 10\mu\text{g/ml}$
 - Līmenis variē individuāli
 - Katram indivīdam stabils dzīves laikā
- ▶ Deficīts ~ 30% populācija
 - Viegls
 - 3–5% smags
- ▶ Klīniski asimptomātisks, bet ...

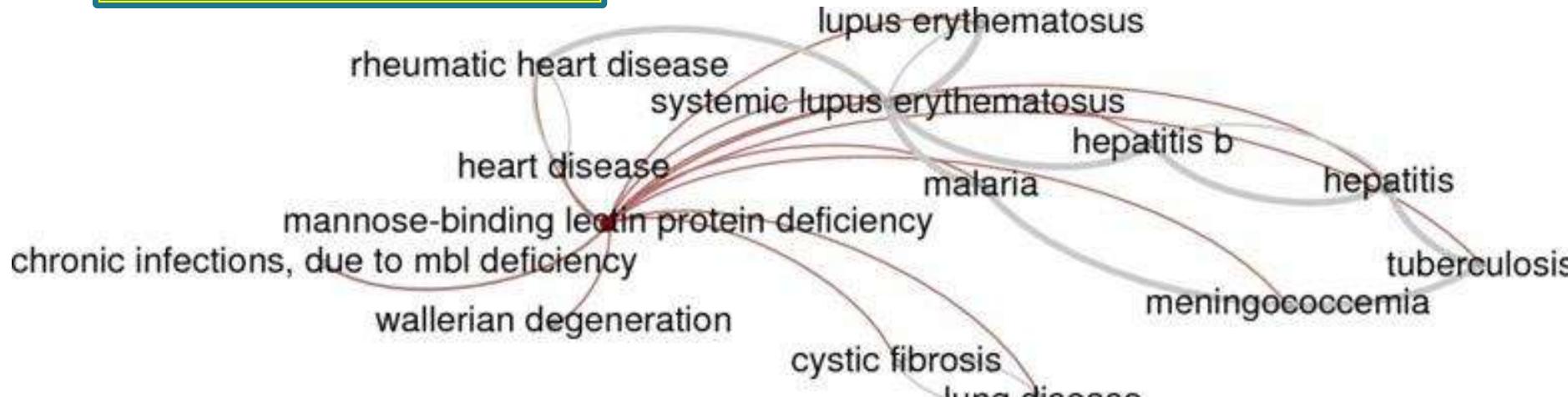
legūts mannozi saitošā lektīna deficīts

- Pēc smagas pneimokoku pneimonijas
- Ulcerozais kolīts
- *Erythema multiforme*

MBL deficiti un slimību spektrs

Infekcijas

Autoimūnas slimības



Copyright © Weizmann Institute of Science - www.malacards.org

Paātrināta ateroskleroze

Genētisks mannozi saistošā lektīna deficīts – MBL2 gēna polimorfisms

- ▶ MBL saista daudzus respiratoros patogēnus
- ▶ *Streptococcus pneumonia* kapsula aizkavē efektīvu saitīšanos

Mannozi saistoša lektīna deficīta klīniskās izpausmes

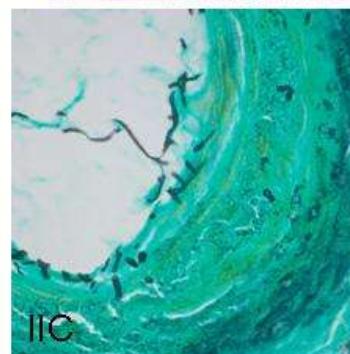
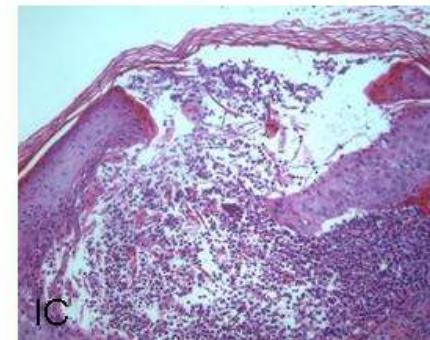
- ▶ Infekciju risks minimāls
- ▶ Palielinās **strutaino infekciju risks**
 - Īpaši bērniem,
 - Pie limfoproliferatīvām slimībām
 - Ja ir paralēls cits imūndeficīts
 - MBL + C2 vai C4
 - MBL + antovielu
 - Ir neutropēnija
 - Ja saņem kīmijterapiju
 - Audzēju pacienti
 - Autoimūno slimību pacienti
 - Hroniskās iekaisuma slimības smagākas

Terapija

- ▶ Rekombinants mannozi saistošais lektīns pacientiem ar tā deficītu

Valdimarsson H, et al. Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. Scand J Immunol. 2004;59:97-102.

Mannozi-saistošā lektīna deficīts un ādas slimības



MBL deficīts grūtniecēm

- ▶ Palielināts intrauterīnu infekciju risks
- ▶ Recidivējoši spontāti aborti

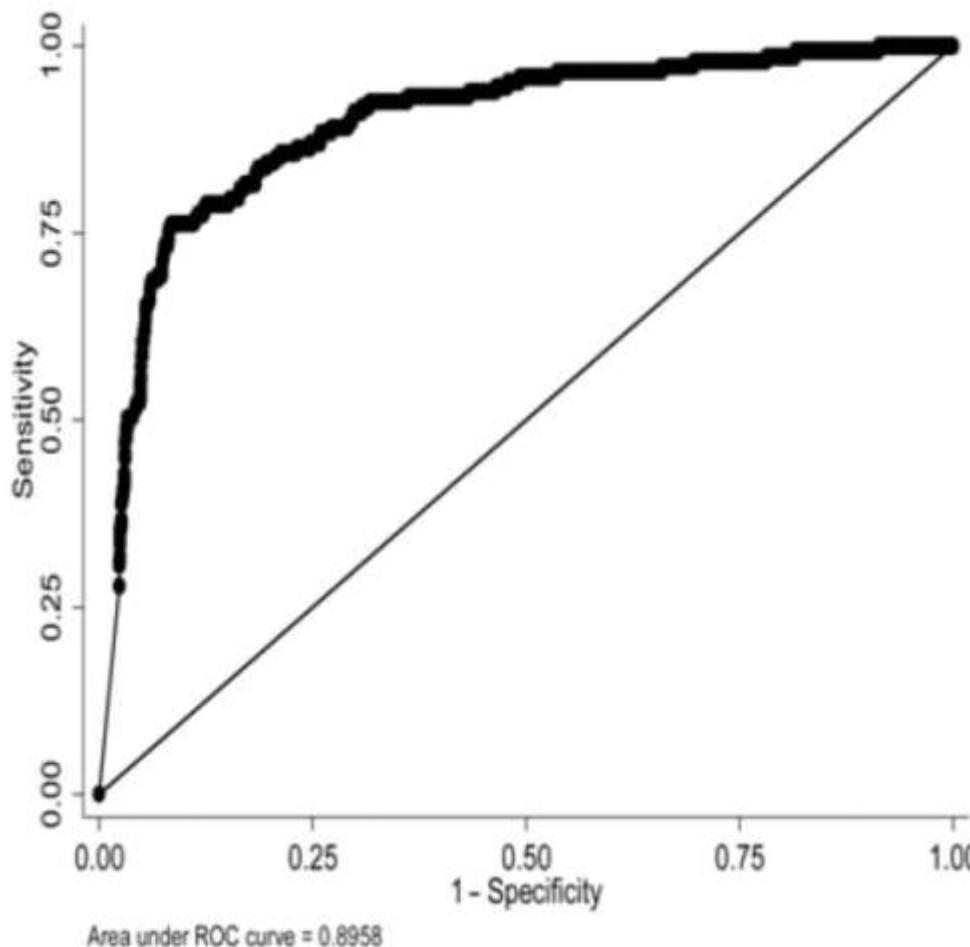
Infekciju norise pacientiem ar MBL deficītiem

- *Smagākas*
- *Invazīvās pneimokoku infekcijas*
- *Sepse*
- *Septisks šoks/ multiorgānu bojājums*
- *Leieāks infekciju risks pacientiem ar imūnsupresīvu
terpiju*

Septisks šoks pacientiem ar *E.coli* izraisītu pielonefrītu

- ▶ Association between Mannose-Binding Lectin Deficiency and Septic Shock following Acute Pyelonephritis Due to *Escherichia coli* ▾ Alex Smithson 1 *Clin Vaccine Immunol March 2007 vol. 14 no. 3*
- ▶ *Variabla asociācija starp mannozi saistošā lektīna deficītu un septisku šoku pacientiem ar *E.coli* pielonefrītu*

Palielināts nāves risks no pneimokoku
pneimonijas pacientiem ar mannozi saistošā
lektīna trūkumu.



Low Serum Mannose-Binding Lectin Level Increases the Risk of
Death due to Pneumococcal Infection Eisen PD, Clin inf
dis,2008,47.

Mannozi saistošais lektīna deficīts un slimības

- **Predispozīcija autoimūnām slimībām:**
 - I tipa cukura diabēts
 - Reimatoīdais artrīts
 - Sistēmas sarkanā vilkēde
 - Celiakija
- **Traucēts apoptotisko šūnu klīrenss un pārmērīga autoantigēnu prezentācija imūnai sistēmai**

LED un hipokomplementēmija

- ▶ Raksturīga imūnkompleksu slimības pazīme – LED nefrīts
- ▶ Iemesli:
 - Ģenētisks C2 un C4 deficīts
 - Patēriņš – IK veidošanās
 - Anti-C1q autoantivielas

Hereditārs C1q deficīts pacientiem ar LED

- ▶ Augsta LED incidence, ja C1q gēns homozigotā stāvoklī
- ▶ Smaga norise,
 - Nereti lupus nefrīts
- ▶ Multiplas autoantivielas :
 - Multiplas ENA
 - dsDNS augstā titrā
 - Autoantivielas pret C1q
- ▶ Smagas vīrusu infekcijas

P. BOWNESS P et al , Hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-014-1994>

Diseases about Complement deficiencies

Proteins in defect	Functions influenced	Diseases
C1, C2 , C4	deficiency in cleanup of IC	SLE, pyogenic infection
C3	Pārmērīga komplementa aktivācija	SLE, pyogenic infection glomerular nephritis
C1	of inflammatory mediators	hereditary angiodyplasia
factor H	loss of control in the activation	SLE, pyogenic infection
DAF, CD55, CD59	of complement proteins	hemolytic uremic syndrome nephritis
CR3	to host cell	nocturnal hemoglobinuria
	deficiency in adhesion	angioedema
		infection with <i>Escherichia coli</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , etc.)

Komplementa pārmērīga aktivācija - agresivitāte pret paša organismu



C1q esterāzes deficīts – hereditārā angioedēma



Kas par daudz, tas par skādi

- ▶ C5a – anafilotsīna pārmērīga veidošanās:
- ▶ IMŪNĀ PARALĪZE
 - Multiorgānu disfunkcija
 - Timocītu apaoptoze
 - Koagulācijas un fibrinolīzes kaskādes traucējumi

Palielināts komplementa patēriņš pie imūnkompleksu slimībām

- ▶ Glomerulonefrīti
- ▶ Artrīti
- ▶ Vaskulīti

Visbiežāk saistībā ar infekcijām

Krioglobulinēmija, krioglobulinēmisks vaskulīts

- ▶ C hepatīts
- ▶ Pozitīvs RF
- ▶ Pozitīvi krioglobulīni
- ▶ C4 ↓↓↓

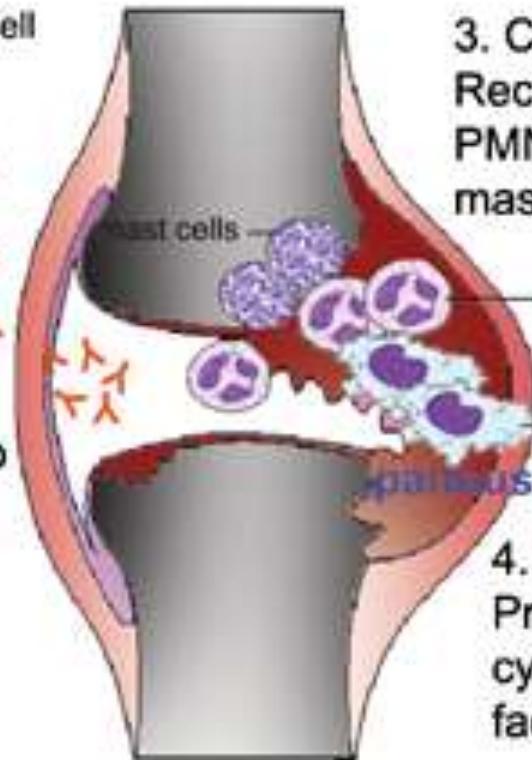


C5a izraisīta iekaisuma reakcija locītavās

1. Breakdown of tolerance



2. Deposit of auto Ab complexes in joints



3. Complement activation Recruitment/activation of PMNs, macrophages and mast cells through C5aR



4. Panniculitis Production of MMPs, cytokines and angiogenic factors

Pievelk
Nei leikocītus
Makrofāgus

Komplements un audu bojājums

- ▶ Komplementa aktivācija audos – slimības patoģenetisks faktors
- ▶ Galvenokārt pie imūnkompleksu un autoimūnām slimībām – imūns iekaisums

Complement in ANCA-associated vasculitis. 2013

10.1016/j.semephrol.2013.08.006.

Jennette JC, Xiao H, Hu P.

- ▶ ANCA aktivē Nei leikocītus C5a iesaista citus Nei leikocītus un arī tos aktivē
- ▶ Iekaisuma apburtais loks

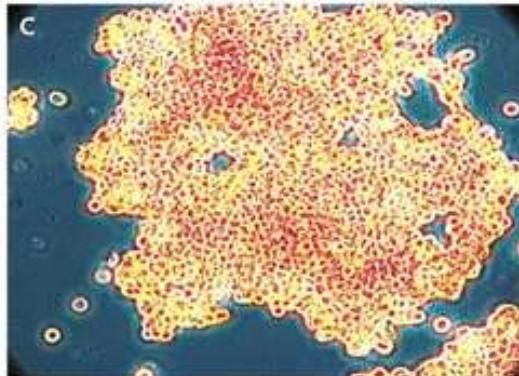


Nekrotizējošs vaskulīts



Aukstuma aglutinīnu slimība

IMAGES IN CLINICAL MEDICINE



Cutaneous Necrosis Associated with Cold Agglutinins



Antonia Jeskowiak, M.D.
Tobias Goerge, M.D.

University Hospital Muenster
Muenster, Germany
tobias.goerge@ukmuenster.de

A 31-YEAR-OLD WOMAN PRESENTED WITH MULTIPLE NECROTIC SKIN LESIONS ON HER NOSE, EARS, AND LEGS that had developed over a period of a few days. The lesions had begun as erythematous-blush macules that soon became bullous and finally, after approximately 10 days, developed into thick necrotic plaques. She had no history of underlying diseases or infections, but she described several days of exposure to cold after the heating in her home failed and outside temperatures dropped to 50°F (10°C). Histologic examination revealed thrombosis of all dermal and subcutaneous vessels but almost no inflammatory infiltration and no signs of vasculitis. A test for cold agglutinins was positive at a 1:64 dilution, and there were signs of a mild hemolytic anemia. Cold agglutinins (immunoglobulins, predominantly IgM) typically lead to agglutination of erythrocytes below certain temperatures, causing impaired microcirculation and hemolysis. Screening for hypercoagulability, cryoglobulins, and paraproteins was negative, and there were no signs of cancer. The patient was treated with heparin, iloprost, plasmapheresis, and surgical débridement of necrotic skin and was given strict instructions to protect herself against cold. After initial improvement, she was lost to follow-up.

DOI: 10.1056/NEJMcm212538
Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

Paroksismālā nakts hemoglobīnūrija

- ▶ Komplementa regulatoro membrānas olbaltumu CD55 (DAF) un CD59 (MRIF) deficīts
- ▶ Intravaskulāra hemolīze

- Hemolītiska anēmija
- Citopēnijas
- Trombozes

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria



PNH RBC

PNH RBCs lack an important protein.



Complement Attack

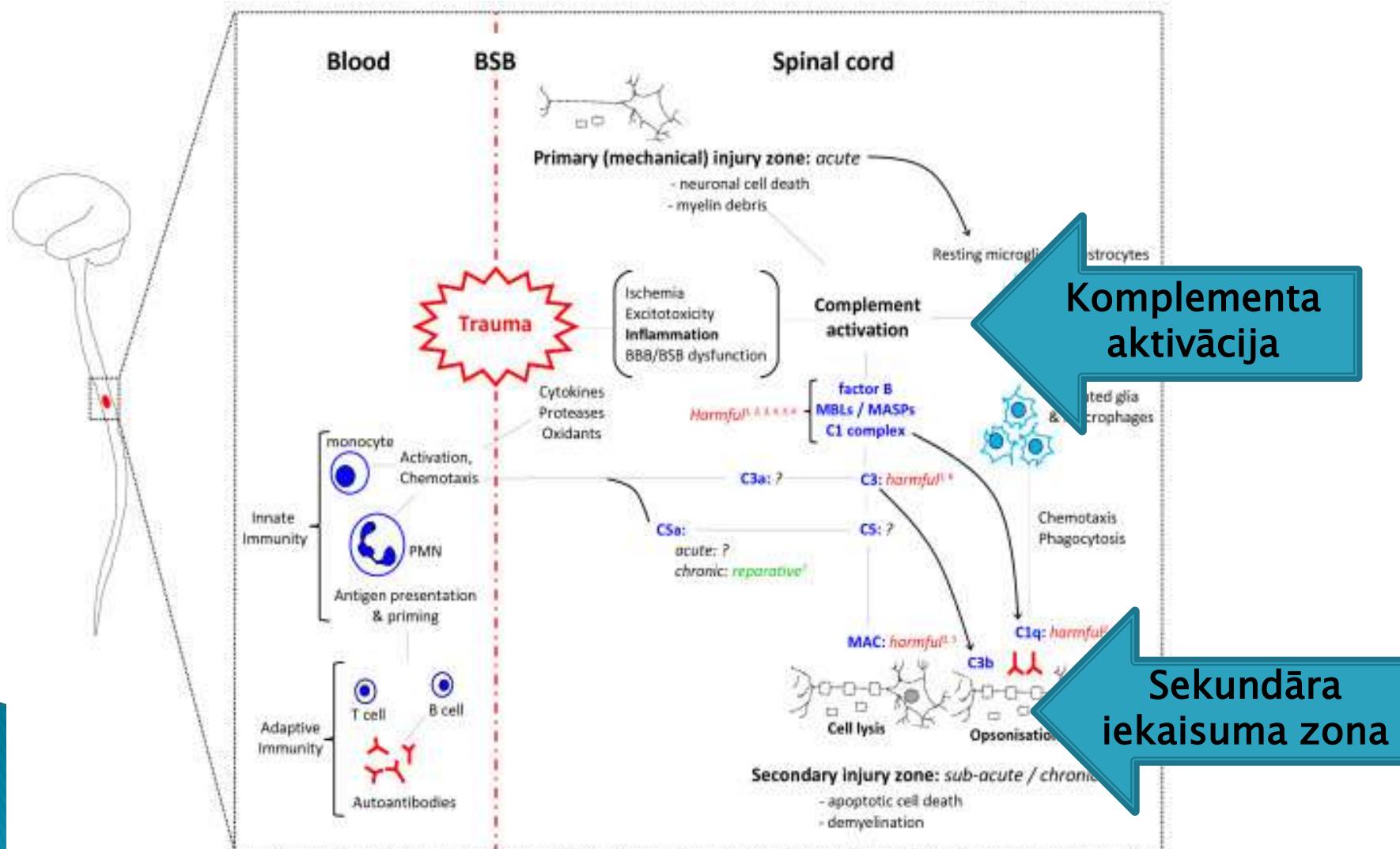
Without this protein, some RBCs can be destroyed by complement, one of the body's defense systems.



PNH RBC Lysis (hemolysis)

PNH RBCs are destroyed, and the toxic contents are released into surrounding plasma (yellow-colored liquid component of blood).

Komplements pie smadzeņu slimībām: bojājums ↔ aizsardzība



Komplementa sistēma un smadzenes

- ▶ Komplementa aktivācija smadzenēs:
 - Cerebrāls insults, išēmija
 - Trauma
 - Autoimūnas slimības
- ▶ Nelabvēlīga ietekme:
 - Paplašinās išēmijas zona smadzeņu tūska
 - Daudzas nervu sistēmas šūnas ir īpaši jutīgas pret komplementa aktivāciju, jo trūkst komplementa regulētāju

Komplementa aktivācija pie CNS slimībām

- ▶ Autoimūnas slimības
- ▶ Išēmiski bojājumi
- ▶ Vaskulāri bojājumi
- ▶ Traumas

Komplementa komponentus var producēt
smadzeņu šūnas

Komplementa komponentu noteikšanas indikācijas

- ▶ Kolagenozes un sistēmas slimības
- ▶ Glomerulonefīti
- ▶ Recidivējošas piogēnas infekcijas
- ▶ Neskaidra recidivējoša angioedēma
- ▶ Diseminētas neisēriju un meningokoku infekcijas
- ▶ Otra septicēmijas epizode

Komplementa sistēmas laboratoriska izmeklēšana

- ▶ CH50, AH100
- ▶ Asins piliena izmeklēšanas skrīningtests jaundzimušajiem
- ▶ C3, C4
- ▶ C1q,C2,C5,6,7,8 u.c.
- ▶ Faktori B, I,F
- ▶ C1q esterāzes inhibitors, tā funkcionālā aktivitāte
- ▶ Citi
- ▶ antiC1q antivielas