

**Sekundāri imūndeficīti:  
klasifikācija, klīniskās izpausmes,  
diagnostika**

S. Doniņa

RAKUS LOC

06.03.2015



# Definīcija

## **Sekundārs imūndeficīts (SI)**

ir imūnsistēmas darbības traucējumi, kas saistās ar kādas slimības gaitu, medikamentu toksisku ietekmi vai fizikālu faktoru iedarbību, bet ne ar T vai B lī, vai citu imūnās sistēmas komponentu defektiem.

Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. © 2009, Elsevier.



# Sekundāro imūndeficītu klasifikācija

Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergology  
2013

- Vīrusu infekcijas
  - HIV, HHV, masalas, gripa, enterovīrusi
- Akūtas bakteriālas infekcijas
  - Septicēmija
- Hroniskas bakteriālas un parazitāras infekcijas
  - Tbc, leišmanioze
- Ļaundabīgi audzēji
- Plazmas šūnu audzēji un saistītās problēmas
  - Mieloma, plazmocitoma, *Waldenström's* makroglobulinēmija
  - Amiloidoze



# Sekundāro imūndeficītu klasifikācija (2)

Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergology

2013

- Limfoproliferatīvas slimības
  - *Hodgkin's* slimība, ne- *Hodgkin's* limfoma, hroniska un akūta leikoze
- Vecums
  - Jaundzimušie (priekšlaicīgi), pubertāte, gados veci cilvēki
- Transfūzijas terapija
  - Pilnasinis, koagulācijas faktori
- Medikamenti, bioloģiskie preparāti
  - Imūnsupresīvie, citostātiskie, citotoksiskie, m-av u. c.
- Fizikalā terapija
  - Plazmoforēze, staru terapija

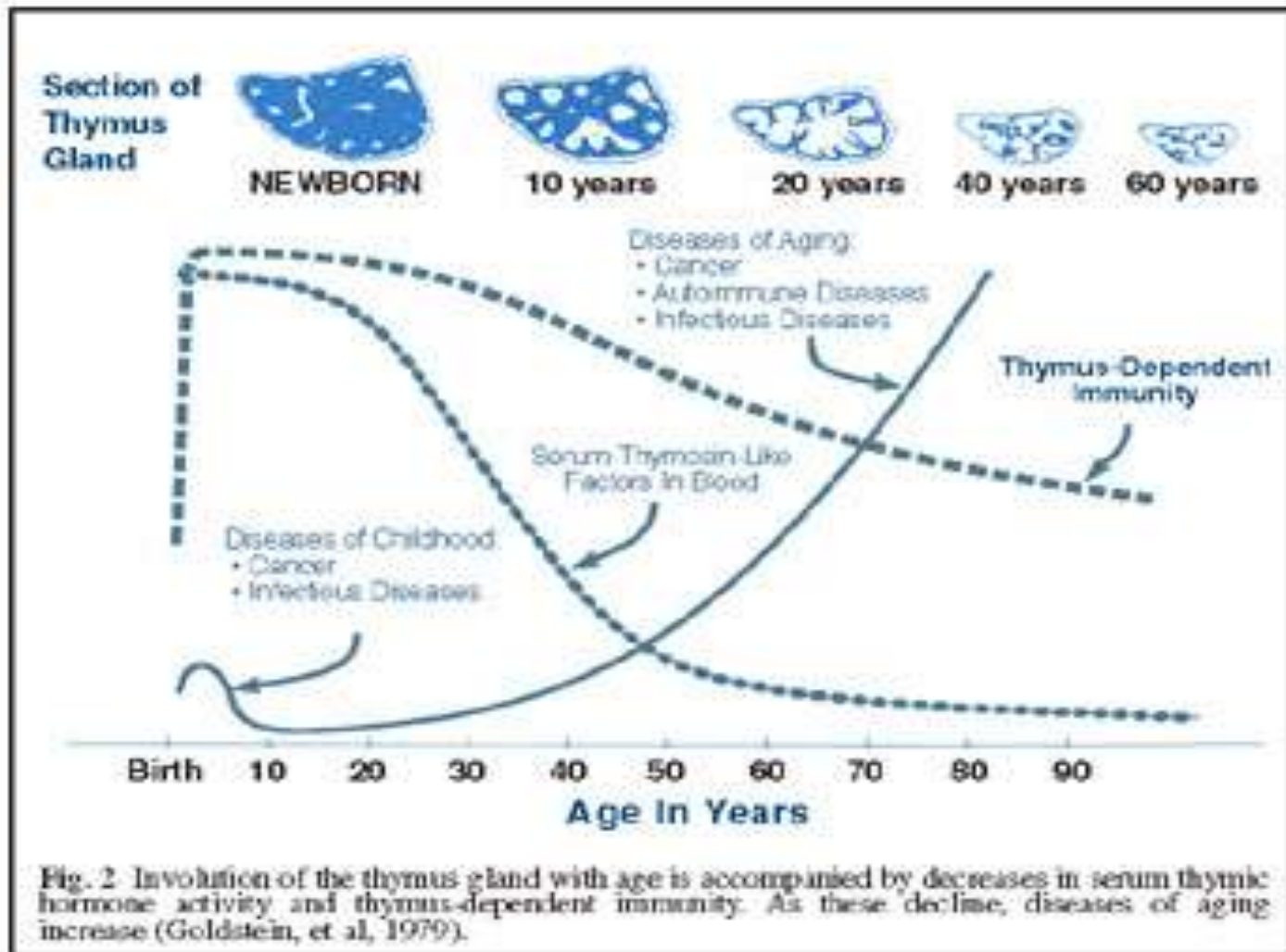


# Sekundāro imūndeficītu klasifikācija (3)

Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergology  
2013

- Ar uzturu saistīti
  - Malnutrīcija, anoreksija
- Hroniskas nieru slimības
  - Urēmija, dialīze, nefrotiskais sindroms
- Gremošanas trakta slimības
  - Enteropātijas
- Vielu maiņas slimības
  - Diabēts
- Toksīni
  - Cigaretes, alkohols, citi ķīmiski savienojumi
- Splenektomija, apdegumi, operācijas

# Thymus un gadi



# Fizioloģiski SI: imūnās sistēmas novecošanās

- Mazinās Iy funkcionālā aktivitāte, kas mērāma *in vivo* un *in vitro*
- Mazinās tīmusu kapacitāte:
  - spēja veidot naivos T Iy, mazinās atbildes reakcija pret neo-a-g
  - traucēta T Iy klonālā selekcija
- CD8+ oligoklonāla ekspansija,
- T subpopulāciju spektra sašaurināšanās, palielinās CD8+ atmiņas šūnu skaits
- Ierobežota B Iy dažādība, slikta atbilde uz vakcināciju
- Pieaug B atmiņas šūnu skaits un kopējais IgG līmenis

**Pieaug infekciju, ļaundabīgo audzēju un autoimūno slimību risks**



# SI iemesls: malnutrīcija

Proteīnu deficīts – pasaulē biežākais SI cēlonis

Javier Chinen, J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 125, NUMBER 2, 2010

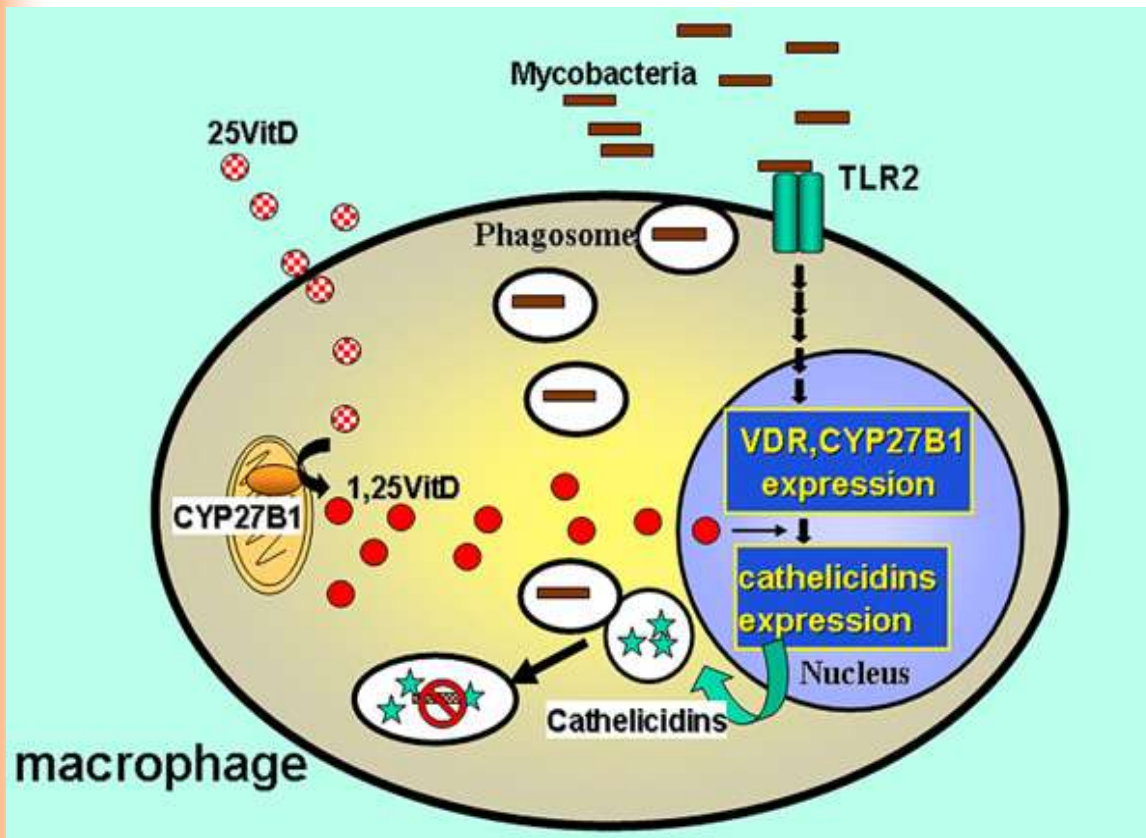
- Tīmusa atrofija un fibroze
- Hipoproteinēmija tieši korelē ar Neu un T ly skaitu un funkciju
- Serumā ↑ IgA, bet sekretorais IgA ↓
- Specifisko a-v titri un atbildes reakcija uz vakcināciju saglabājas reatīvi stabila
- Mazinās mieloīdo šūnu veidošanās kaulu smadzenēs
- IFN-γ deficīta dēļ vājinās NK funkcijas

**Vāja celulārā imunitāte un gļotādu barjeras,  
augsts infekciju risks**



# D vitamīna loma Mf aktivācijā pret i/celulāru patogēnu

(*Mycobacterium tuberculosis*) Chinen et al, 2010



- TLR2 aktivācija
- paaugstinās mitohondrālā enzīma CYP27B1 ekspresija
- D vit konvertācija tā aktīvajā formā saistīšanās ar D vit kodola receptoru
- veicina kadhelicidīna (i/cel baktericīds proteīns) sintēzi



# SI iemesls: asplenija

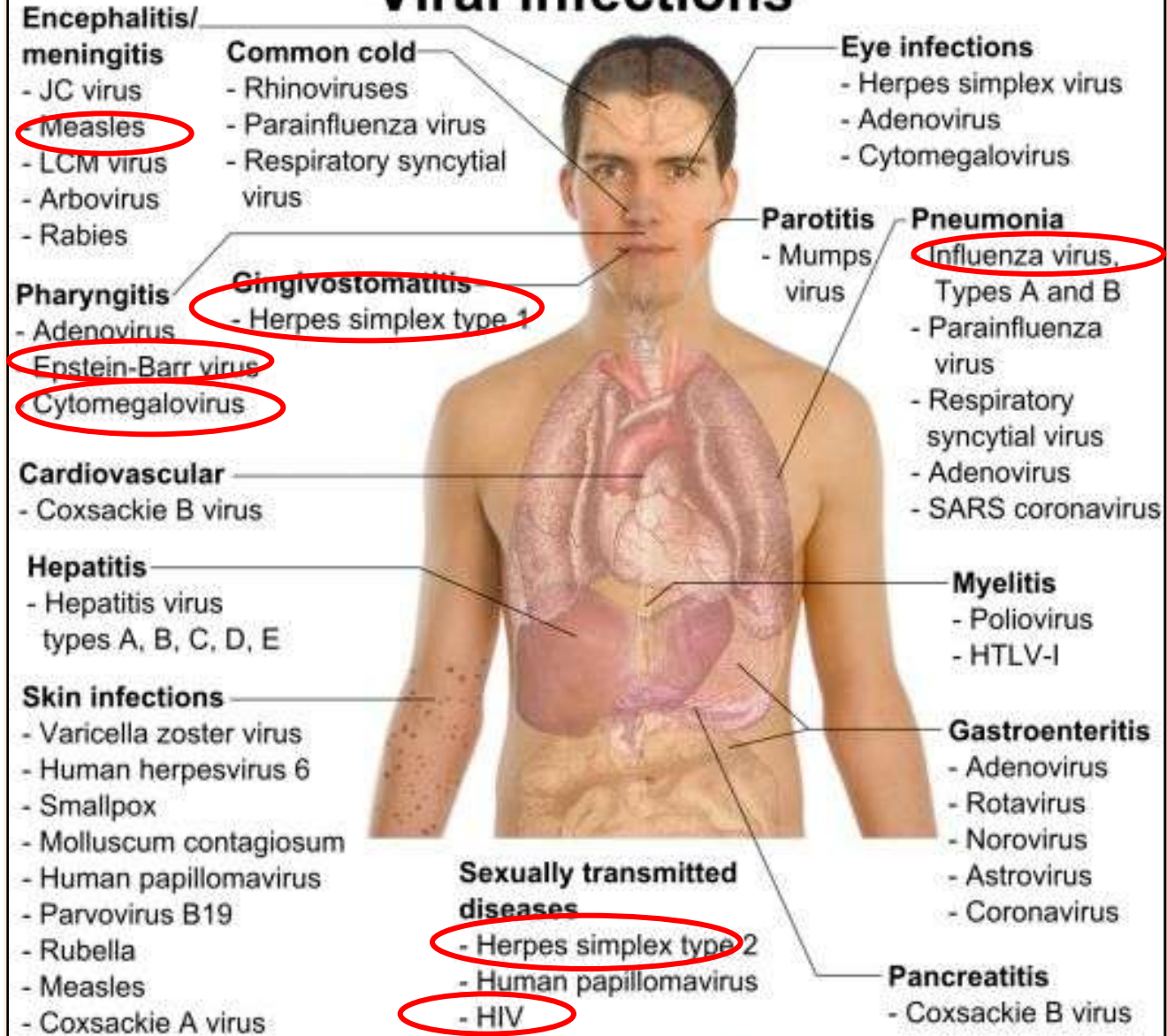
- Pacienti pēc splenektomijas ir lielāks risks attiecībā uz infekcijām ar iekapsulētām baktērijām (piem. *Streptococcus pneumoniae*).
- Mirstība no septiskām komplikācijām šiem pacientiem ir 50% līdz 70%
- Pacienti, kuriem plānota splenektomija, rekomendē vakcinēties pret pneimokokkiem, meningokokkiem un *Haemophilus influenzae*, vismaz 2 nedēļas pirms operācijas.



# SI iemesls: ļaundabīgs audzējs

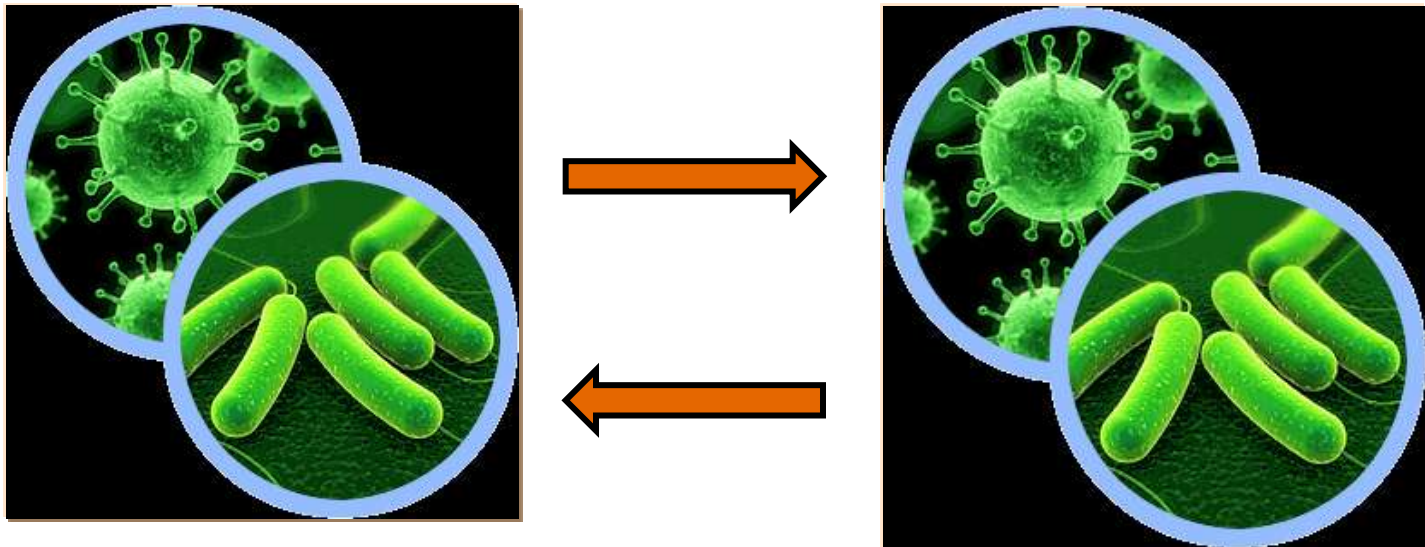
- Tieša audzēja darbība: imūnsupresīvu bioloģiski aktīvu vielu izdale:
  - TGF- $\beta$ , IL-10
  - PG2
  - LAIF
- Mikrovides modulācija
- Fas-L ekspresija un audzēja šūnām
  
- Klīniski – 2 sindromi:
  - celulārās imūnās atbildes supresija
  - autoimūns sindroms
- Abus saista ar pretaudzēja imūnās atbildes traucējumiem

# Overview of Viral infections



## *Circulus vitiosus...*

Pacientiem ar biežām recidivējošām vīrusu vai bakteriālām infekcijām bieži konstatē SI un pacientiem ar imūndeficītu bieži novēro recidivējošas vīrusu un bakteriālas infekcijas





# SI klīniskās izpausmes

- Recidivējošas infekcijas; simptomi saistās ar infekcijas izraisītāju
- Multiplas kārpas
- Strutaini procesi ādā, slikti dzīstošas brūces
- *Onychomycosis*
- Piena sēne
- Aftas mutes gļotādā
- Trokšņi plaušās
- Hepatosplenomegālija
- Limfadenopātija
- Locītavu deformācija
- Perirektāli, perianāli abscesi



# SI klīniski-imunoloģiskās diagnostikas etapi

(Čirkin V.V., Semenov V.F., Karandašov V. I. Btoričnije imunodeficiti, Maskava, 1999.)

- Anamnēze (vispusīga un detalizēta)
- Somatiskais stāvoklis
- Laboratorijas izmeklējumu dati (dabīgā un adaptīvā imūnsistēma)
- Imūnstatuss – kā organisma imūnbioloģiskās aizsardzības, homeostāzes un adaptīvo reakciju raksturotājs. Izteikti dinamisks!
- **Izvērstā klīniski-imunoloģiskā diagnoze**
  - **Imūndeficīta iemesls**
  - **Imunoloģisko parametru izmaiņu raksturs: supresija, aktivācija, hiperaktivācija, disbalanss (kvantitatīvie un funkcionālie rādītāji)**
  - **Kompensatoro spēju raksturojums**



# Anamnēze

- Ģimenes
- Slimību
  - alerģija, autoimūnas slimības, ļaundabīgi audzēji, diabēts, komplikētas vīrusu infekcija
- Reakcijas uz vakcinācijām
- Medikamentu lietošana
- Ķirurģiskas operācijas
  - splenektomija, tonsilektomija, adenoidektomija
- Ziņas par apstarojumu vai staru terapiju
  - īpaši tīmusa reģions un *nasopharings*





# Anamnēze, kas liecina par SI

- Recidivējošas infekcijas
- Autoimūnas patoloģijas
- Slikti dzītošas, inficētas brūces
- Smaganu problēmas, priekšlaicīga zobu izkrišana
- Kārpas uz ādas un dzimumorgāniem
- Brohektāzes
- Komplikācijas pēc vakcinācijas ar dzīvajām vakcīnām
- Hroniska caureja un malabsorbcija
- Imūnsupresīvu medikamentu lietošana
- Imūndeficīti, autoimūnas slimības ģimenes anamnēzē



# Fizikālā izmeklēšana

- Vispārēja ķermeņa apskate
- Barojuma novērtējums (malnutrīcija!)
- Āda (izsitumi, vezikulas, teleangioektāzijas, ekzēma...)
- Gļotādas (augšējie elpošanas ceļi)
- Limfmezgli (izmēri, kustīgums, sāpīgums, konsistence)
- Acis (iekaisumi, infekcija)
- Plaušu auskultācija (ja trokšņi, to raksturs)
- Vēdera palpācija (hepato- un/vai splenomegālija)



# SI laboratoriskā izmeklēšana *clinicalkey*

- Pilna asins aina
- Iekaisuma marķieri
- Kop. olbaltums un albumīns serumā
- HIV tests, ja ir riska faktori
- Ja aizdomas par olbaltuma zudumu, urīna analīze un alfa-1 antitripsīns fēcēs
- Ig serumā
  
- Testi, kas nozīmīgi primārai patoloģijai

## SI laboratoriskā izmeklēšana (2)

- Kvantitatīva ly subpopulāciju noteikšana
  - CD3+, CD4+, CD8+, CD16/56+, CD19/20+
- Ly aktivācijas marķieru noteikšana
  - CD25+, CD38+, CD95+, HLA/DR+
- Ly proliferatīvās aktivitātes testi *in vitro*
- NK citotoksiskā aktivitāte *in vitro*
- Specifisko a-v veidošanas tests
- Neu fagocitārās aktivitātes tests
- Komplementa noteikšana
- Seruma olbaltumu elektroforēze pacientiem virs 50 g. vecuma ar izmainītu Ig līmeni

# Hematoloģiskās toksicitātes un leikopēnijas pakāpes

NIH, 2010

## ■ *Leikopēnija*

- 1. pakāpe <4000 mm<sup>3</sup>
- 2. pakāpe <3000 – 2000 mm<sup>3</sup>
- 3. pakāpe <2000 – 1000 mm<sup>3</sup>
- 4. pakāpe <1000/mm<sup>3</sup>

## ■ *Limfopēnija*

- 1. pakāpe <1000 mm<sup>3</sup>
- 2. pakāpe <800 – 500 mm<sup>3</sup>
- 3. pakāpe <500 – 200 mm<sup>3</sup>
- 4. pakāpe <200 mm<sup>3</sup>

Ca corporis uteri II.

II tipa cukura diabēts

Ārstēšana: *Hysterectomia totalis cum adnexibus, actinoth*

Klīniski: HHV1, HHV3 reaktivācija

Dg: Sekundārs jatrogēns imūndeficīts dekompensācijas fāzē.

I pak. Ly-pēnija, imūndisbalans.s

**Perifērisko asins limfocītu subpopulāciju saturs  
(Plūsmas citofluorimetrijas metode)**

Leikocītu skaits 3,6 x 10<sup>9</sup>/L      Limfocītu skaits 0,82 x 10<sup>9</sup>/L      Pilnas asins ainas Nr. \_\_\_\_\_

Subpopulācijas nosaukums	Diferenciācijas klons	Rezultāts %	Rezultāts absol. X 10 <sup>9</sup> /L	Norma %
T-limfocīti	CD 3	94	0.771	60-85
T-helperi-induktori	CD 3/CD 4	57	0.467	35-55
T-supresori/citotoksiskie	CD 3/CD 8	36	0.295	20-32
Aktīvētie limfocīti + NK	CD 38	20	0.164	20-35
NK - naturālie killeri	CD 16 + CD 56	8	0.066	12-17
B-limfocīti	CD19	1	0.008	10-18
Limfocīti ar apoptozes Receptoru	CD 95	66	0.541	10-30
	CD 4/CD 8	1.58		1,2-2,5

# Hematoloģiskās toksicitātes un limfopēnijas pakāpes

NIH, 2010

## ■ CD4+ šūnu skaits

- 1. pakāpe <normas apakš. robeža – 500/mm<sup>3</sup>
- 2. pakāpe 200 – <500/mm<sup>3</sup>
- 3. pakāpe 50 – <200/mm<sup>3</sup>
- 4. pakāpe < 50/mm<sup>3</sup>

*Ca gland mammae sin T2b N0 M0*  
 Ārstēšana: operācija, ķīmijterapija, staru terapija

**Perifērisko asins limfocītu subpopulāciju saturs**  
 (Plūsmas citofluorimetrijas metode)

Leikocītu skaits 5,8 x 10<sup>9</sup>/L    Limfocītu skaits 1,23 X 10<sup>9</sup>/L    Pilnas asins ainas Nr. \_\_\_\_\_

Subpopulācijas nosaukums	Diferenciācijas klons	Rezultāts %	Rezultāts absol. X 10 <sup>9</sup> /L	Norma %
T-limfocīti	CD 3	54	0.664	60-85
T-helperi-induktori	CD 3/CD 4	20	0.246	35-55
T-supresori/citotoksiskie	CD 3/CD 8	33	0.406	20-32
Aktivētie limfocīti + NK	CD 38	48	0.590	20-35
NK - naturālie killeri	CD 16 + CD 56	41	0.504	12-17
B-limfocīti	CD 19	7	0.086	10-18
Limfocīti ar apoptozes Receptoru	CD 95	48	0.590	10-30
	CD 4/CD 8	0.61		1,2-2,5



## ■ Neitropēnija/granulocitopēnija

- 1. pakāpe                      1500 – 2000 mm<sup>3</sup>
- 2. pakāpe                      1000 – 1500 mm<sup>3</sup>
- 3. pakāpe                      500 – 1000/mm<sup>3</sup>
- 4. pakāpe                      <500/mm<sup>3</sup>

# Dabīgās imūnsistēmas deficīts

## Febrilā neutropēnija:

drudzis +  $t^{\circ} > 38^{\circ} \text{C}$  + pazemināts granulocītu skaits

- Iemesli: medikamenti, leikoze, mieloma
- Infekcijas risks  $\uparrow$ , ja Neu skaits  $< 500 \text{ cells/mm}^3$
- Ļoti augsts infekcijas risks, ja Neu skaits  $< 100 \text{ cells/mm}^3$
- 20-30% no infekcijām saistās ar ādas un gļotādas mikrofloras kolonizāciju
- Klīniski:
  - Pneimonija
  - Mukozīti
  - Čūlas, aftas

# Imūnsistēmas kompensatoro spēju iedalījums

**kompensācija**

**hiperkompensācija**

**kvantitatīva un  
kvalitatīva**

**subkompensācija**

**dekompensācija**