

# TURPINĀJUMS

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

S. Doniņa

RAKUS LOC

06.03.2015



Jatrogēni imūndeficīti

**MEDIKAMENTU INDUCĒTI SI**



# Jatrogēnus medikamentu inducētus SI ietekmējošie faktori

- Lietotā medikamenta īpašības
- Medikamenta deva
- Lietošanas ilgums
- Imūnsupresīvo medikamentu kombinācija
- Ārstējamās slimības daba
- Pacienta vispārējais stāvoklis un blakusslimības

# Medikamenti, kas inducē jatrogēnu SI

## ■ **Pretiekaisuma un imūnsupresīvi medikamenti**

- glikokortikoīdi, kalcineirīna inhibitori, mikofenolāta mofetils

## ■ **Antimetabolīti un alkilējošie aģenti**


- metotreksāts, azatioprīns, ciklofosfamīds, mefalāns

## ■ **Medikamenti, kas izraisa hipogammaglobulinēmiju**

- sulfasalazīns, antikonvulsanti

## ■ **Bioloģiskie imūnsistēmas modulatori**

- ma-v pret T un B l $\gamma$ , antiCK a-v, T l $\gamma$  kostimulācijas blokatori

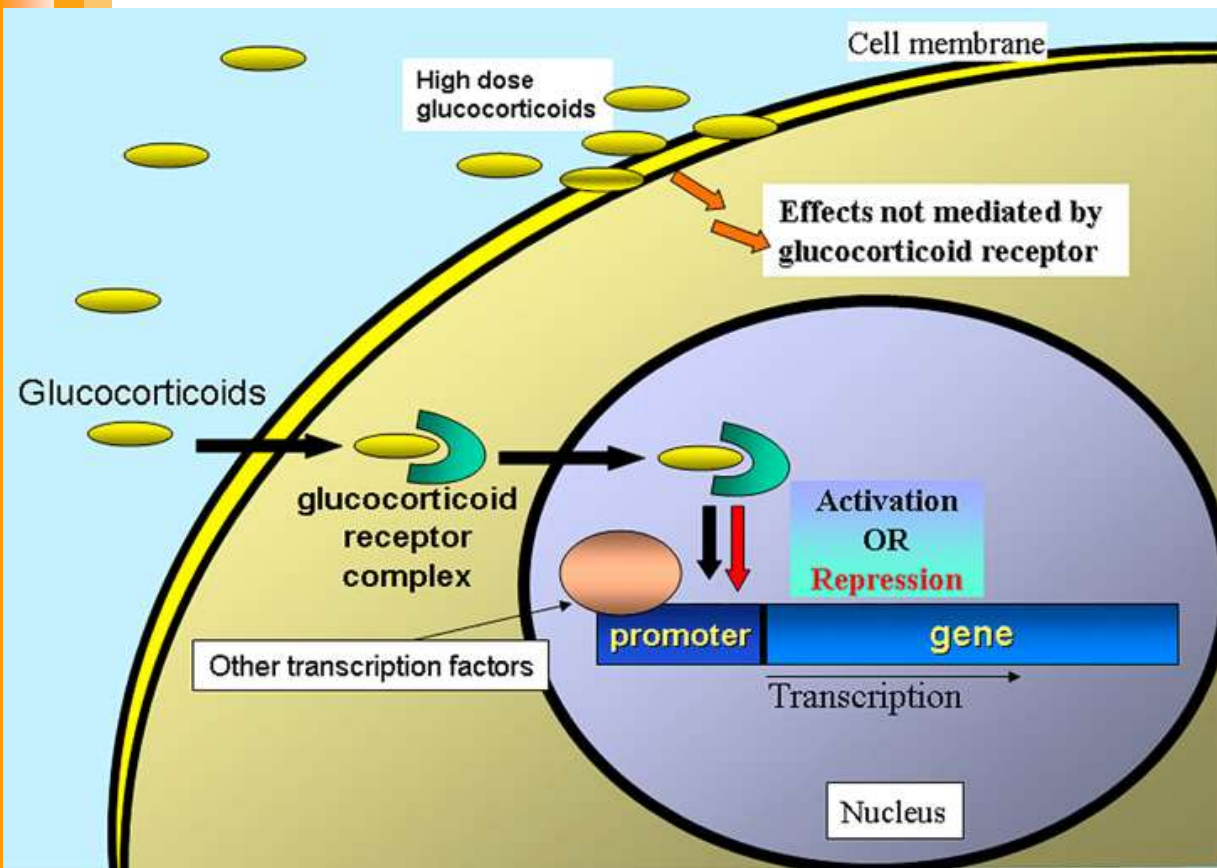


Medikamenti, kas inducē SI  
Pretiekaisuma un imūnsupresīvi medikamenti

## **Glikokortikoīdi**

- Saistoties ar atbilstošiem R, GK modulē signālu pārvadi šūnā, ietekmējot NF-kB aktivāciju T l $\gamma$ 
  - kavē l $\gamma$  migrāciju (hemotaksi un adhēziju)
  - kavē proinflammatoro aktivitāti, mazinot IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  izdali šūnās
- Supresīvi ietekmē l $\gamma$  funkcijas:
  - kavē IL-2 sintēzi, Tl $\gamma$  proliferāciju
  - kavē T šūnas cikla pāreju no G1 un S fāzi
- Sekmē l $\gamma$  apoptozi
- Ilgstoši lietojot GK, pazeminās IgA, IgG, bet ne IgM līmenis
- Kavē Mo/Mf funkciju

# GK darbība šūnā



- Citozola R saiatās ar GK
- Kodolā šis komplekss aktivē antiinflamatoros gēnus un supresē proinflamatoros
- Ja GK devas augstas, tie darbojas no R neatkarīgā veidā

## Ar SI saistītās komplikācijas:

- vīrusu, baktēriju, sēnīšu infekcijas

GK lokāli: orāla kandidoze

GK sistēmiski: HHV3 reaktivācija

# Medikamenti, kas inducē SI

## Pretiekaisuma un imūnsupresīvi medikamenti

### **Kalcineirīna inhibitori**

- Kalcineirīna inhibitori selektīvi bloķē vitāli svarīgu CK, arī IL-2 transkripciju Th šūnās
- **Ciklosporīns** imūnsupresīvi darbojas uz T ly, mazinot to funkcionālo aktivitāti
  - saistās ar i/ celulāriem ciklofilīniem,



- pārtrauc signālu pārvadi šūnā, iesaistot kalcineirīnu, kas nepieciešams, lai veidotos normāla IL-2, GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gēnu transkripcija T šūnās



# Ciklosporīna terapijas imunoloģiskās blaknes

- Paaugstināts infekciju risks:
  - Vīrusu infekcijas (40%, CMV 15-20%)
  - Bakteriālas pneimonijas (sepsis 20%)
  - Sēnīšu infekcijas
  - Latentu poliomas vīrusu reaktivācija (JC un PML risks, BK un hemorāģisks cistīts vai ar BK asociēta nefropātija)
- Paaugstināts audzēju attīstības risks
  - Ādas audzēji
  - Limfoproliferatīvi audzēji



# Antimetabolīti un alkilējošie aģenti

(metotreksāts, azatioprīns, ciklofosfamīds, mefalāns)

## ■ Metotreksāts

- Kavē nukleotīdu sintēzi, inhibējot dihidrofolāta reduktāzi



- Bloķē šūnas ciklu vēlīnā S fāzē
- Īpaši kavē strauji proliferējošu šūnu dalīšanos



# Metotreksāts

- Augstas devas ( $>20$  mg/m<sup>2</sup>) izraisa kaulu smadzeņu supresiju, humorālās un celulārās imūnās atbildes nomākumu
  - Tr citopēnija → hemorāģijas
  - Neitropēnija → sepsis
- Zemas devas ( $<20$  mg/m<sup>2</sup>)
  - Ietekmē IRI
  - *In vitro* kavēta T l $\gamma$  proliferatīvā aktivitāte
  - ↓Ig līmenis un *in vitro* antivielu sintēze



# Metotreksāta izraisīta SI klīniskās izpausmes

- Vidēji smaga vīrusu un/vai bakteriāla infekcija augšējos elpošanas ceļos
- Persistējošo vīrusu reaktivācija (biežāk HHV3, reti – ģeneralizētas formas, CMV pneimonijas)
- Urīnceļu infekcijas
- Celulīts
- Retāk – oportūnistiskas infekcijas (*Pneumocystes jiroveci*, *Cryptococcus* pneimonijas)
- Atsevišķi ziņojumi par solīdiem audzējiem



# Bioloģiskie imūnsistēmas modulatori

## *Rituximab*

- **Rituximab** - IgG1 CD20 specifiska ma-v
  - Mērķis B ly (no pre-B ly līdz pre-plazmas šūnai)
  - Inducē a-v atkarīgo mērķa šūnu līzi
  - Mazina B ly skaitu 6-9 mēnešu laikā
  - Izraisa hipogammaglobulinēmiju (biežāk IgM)
  - Iepriekš esošo a-v līmeni īpaši neietekmē
  - Pirms terapijas jakontrolē Ig līmenis
  - Terapijas laikā pieaug infekciju risks (pneimonija, sinusīti, B hepatīta reaktivācija, smaga CMV reaktivācija)

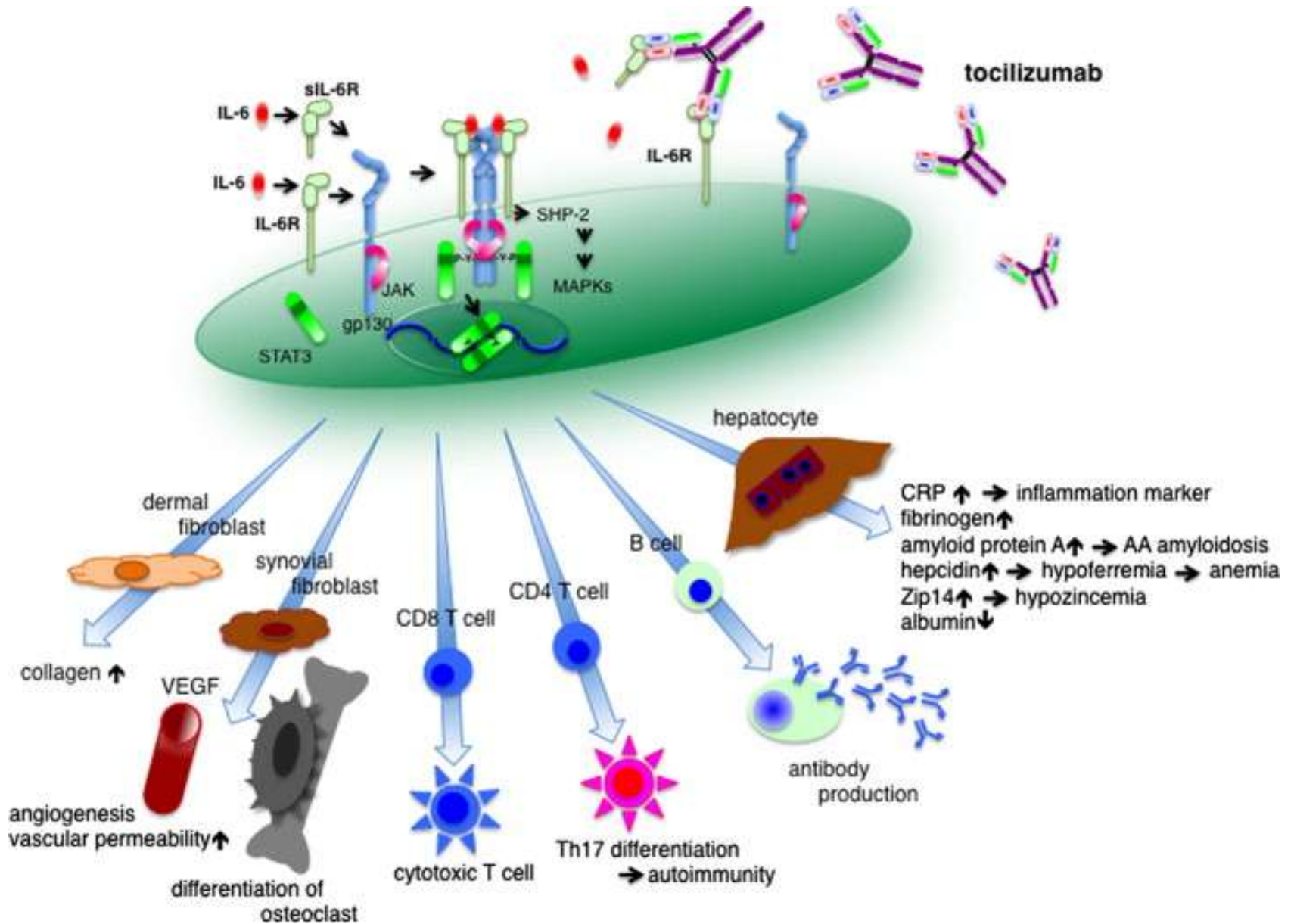


# Bioloģiskie imūnsistēmas modulatori

## ***Tocilizumab***

- **Tocilizumab** – ma-v pret IL-6 receptoru
- Bloķē IL-6 saistīšanos ar IL6R, tātad kavē IL-6 bioloģiskos efektus:
  - imūnās atbildes regulāciju
  - T ly proliferāciju un diferenciāciju
  - Th17/Treg līdzsvaru
  - B ly terminālo diferenciāciju
  - lokālās un sistēmiskās iekaisuma reakcijas modulēšanu

# IL-6 pleitropā darbība un *Tocilizumab*





# *Tocilizumab*

- Biežākās klīniskās imūndeficīta izpausmes:
  - nazofaringīts, bronhīts, pneimonija
  - HHV3 reaktivācija
- 5,7% infekcijas norit ar smagu gaitu
- Infekcijas grūti diagnosticēt sistēmisko simptomu trūkuma dēļ

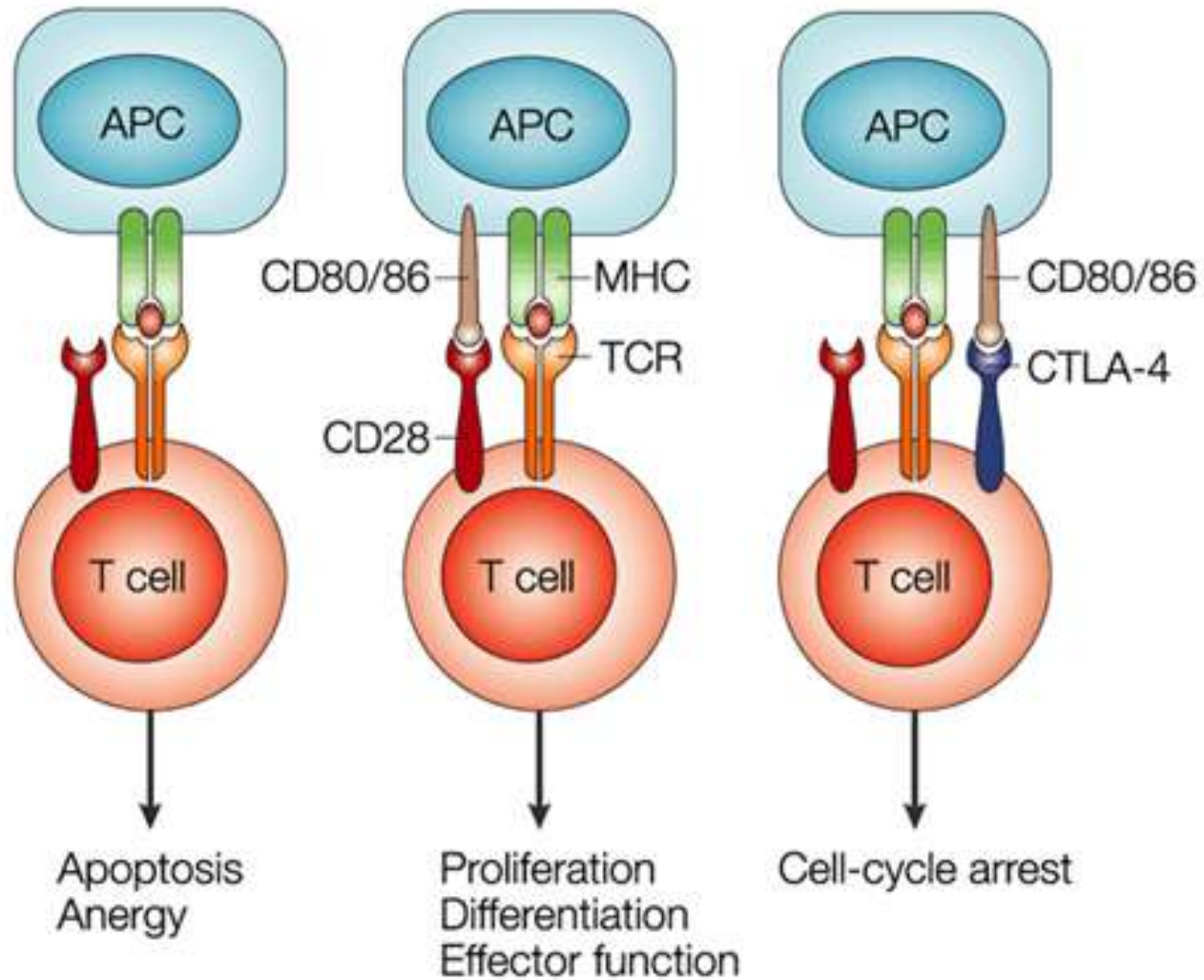


# Bioloģiskie imūnsistēmas modulatori

## ***Belatacept un Ipilimumab***

- **Belatacept** - T ly kostimulācijas blokators
  - Otrās paaudzes CTLA-4 Ig, kas saistās ar CD80/86 ar augstu afinitāti
  - Neordinē EBV seronegatīviem recipientiem, ja nav zināms donora EBV statuss vai ir seropozitīvs donors
- **Ipilimumab** – T ly kostimulācijas inhibīcijas blokators
  - ma-v, kas bloķē CTLA-4 ekstracelulāro domēnu
  - Ordinē melanomas pacientiem ar un bez mutācijas BRAF gēnā







# Bioloģiskie imūnsistēmas modulatori

## ***Natalizumab un Fingolimod***

Leikocītu migrācijas inhibitori

- **Natalizumab** – anti- $\alpha$ 4 integrīns
  - Nopietnākā blakne: progresīvā multifokālā leikoencefalopātija
- **Fingolimod** - sfingozīna-1-fosfāta receptora modulators
  - Kavē ly izkļūšanu no I/m
  - Blaknes: audzēju attīstības risks un HHV infekciju reaktivācija ar smagu gaitu (īpaši HHV3)



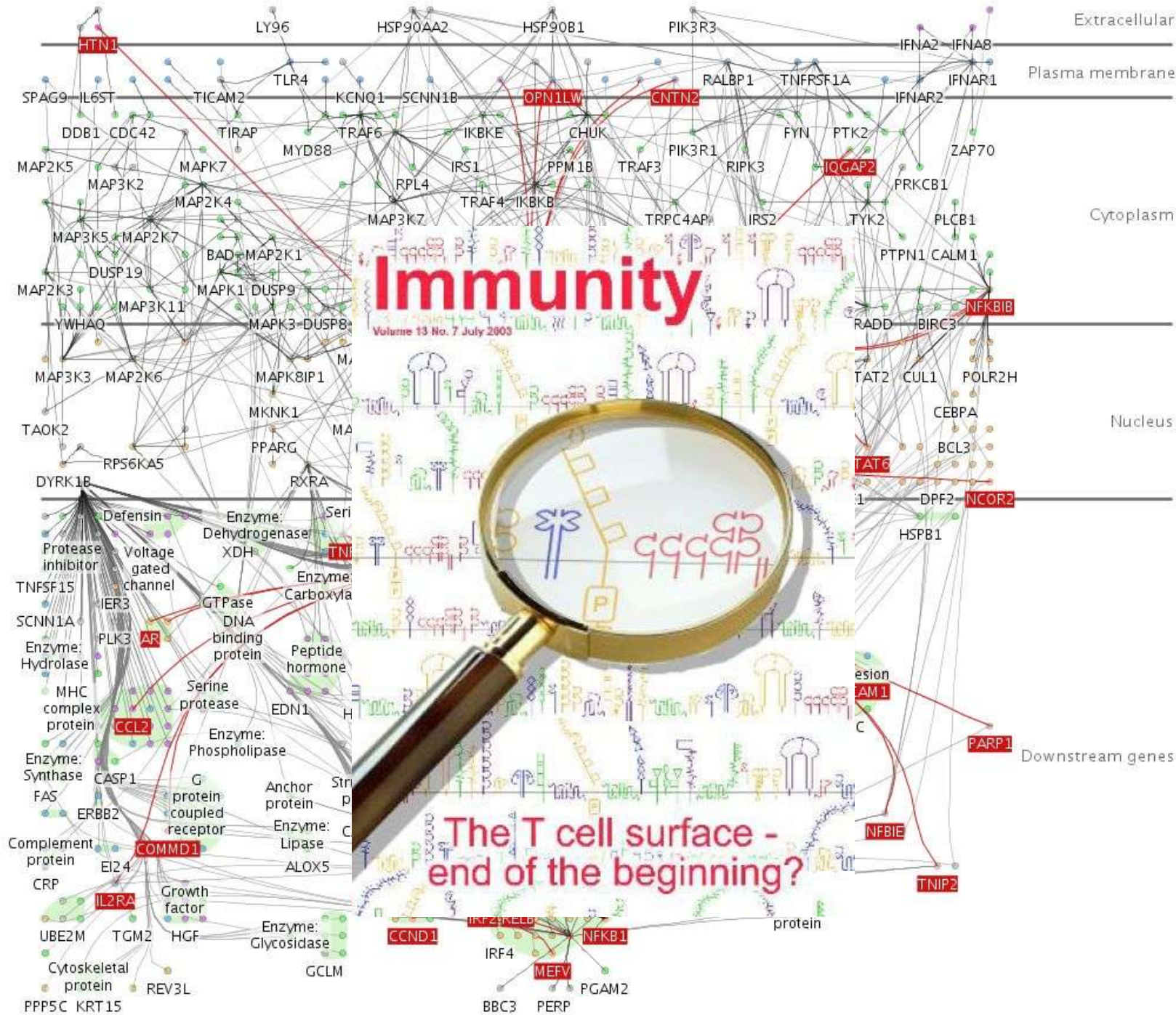
**Audzēji**

**Autoimūnas  
slimības**

**Infekcijas**

**Audzēji**

**Autoimūnas  
slimības**





# Izmantotā literatūra:

- Roitt's Essential Immunology, Blackwell Publ 11th Edition, 2008.
- ВВ, Čirkin, V. F. Semenov, V. I. Karandašov Vtoričnije imunodeficitī, Maskava, 1999.
- V. T. Dolgih Osnovi immunopatologii, Maskava, 2005.
- Oxford Handbook of Clinical Immunology, Oxford University Press, 2006
- Paul W E Fundamental Immunology (4th edition). Lippincon-Raven, Philadelphia, 1999.
- Immunodeficiency Disorders, Merck Manual (reviewed 2008)
- I; Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. Clin Exp Immunol. 2007 Sep;149(3):410-23. Epub 2007 Jun 12.
- Favre O, Leimgruber A, Nicole A, et al; Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. Allergy. 2005 Mar;60(3):385-90.
- Wood P; Secondary immune deficiency syndromes. Ann Clin Biochem. 2009 Jan 16. 122-3, 178.
- Pediatr Crit Care Med. 2012 Sep;13(5):535-41.. Role of immunoglobulin supplementation for secondary immunodeficiency associated with chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery.Hoskote AU, Ramaiah RN, Cale CM, Hartley JC, Brown KL SourceCardiac Critical Care Unit, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, UK. hoskoa@gosh.nhs.uk
- Immunology. 1998 Aug;94(4):543-51.Immunodeficiency associated with anorexia nervosa is secondary and improves after refeeding.Allende LM, Corell A, Manzanares J, Source Department of Immunology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Spain.
- Allergy Asthma Clin Immunol. 2011; 7(Suppl 2): A23.Published online 2011 November 14. doi: 10.1186/1710-1492-7-S2-A23PMCID: PMC3242185 Immune response of adults with secondary immunodeficiency to pediatric Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine Marina Ulanova,1 Nicole Hawdon,1 Eli Nix,1 Garry Ferroni,1 and William McCready1

# Izmantotā literatūra (2)

- Lee SJ, Chinen J, Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: Monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S314-23.
- Lewis DB. Development of the fetal and neonatal immune system. In: Rich RR, editor. *Clinical immunology. Principles and practice*. 3th ed. Philadelphia: ElsevierSaunders; 2008. p. 493-502.
- Siegrist CA, Aspinalli R. B cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009;9:185-94.
- Yost CC, Cody MJ, Harris ES, Thornton NL, McInturff AM, Martinez ML, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood* 2009;113:6419-27.
- Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 2009;9:57-62.
- Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol* 2008;43:718-28.
- Azar AE, Ballas ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. *Am J Med*, 2007, 120.
- M Ballow and TA Fleisher, Secondary immune deficiency induced by drugs and biologics, UpToDate, 2014
- Javier Chinen, *J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 125, NUMBER 2, 2010*
- S.V. Suchkov et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy* 61, 2007
- Sudhir Gupta, Gabriel Fernandes Immunodeficiency: Secondary *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES* © 2001, John Wiley & Sons, Ltd. [www.els.net](http://www.els.net)

## 1st Baltic Conference

**IMMUNOLOGICAL MODELLING: THEORY AND PRACTICE,  
13 - 15 MAY, 2015**



### **WEDNESDAY, 13 MAY 2015**

#### **Session 1**

IMMUNOLOGICAL DATA, DATABASES, ANALYTICAL TOOLS,  
AND KNOWLEDGE MANAGEMENT

#### **Session 2**

MODELLING IMMUNE FUNCTION

### **THURSDAY, 14 MAY 2015**

#### **Session 3**

MODELLING OMICS DATA IN IMMUNOLOGY

#### **Session 4**

B-CELL AND T-CELL IMMUNOLOGY

### **FRIDAY, 15 MAY 2015**

#### **Session 5**

MODELLING IMMUNE CHALLENGES - DISEASE AND VACCINATION

#### **Session 6**

ROUND TABLE DISCUSSION



**Tēzes iesniedzamas līdz 20.  
martam  
Info RSU majas lapā**