

Antrinių imunodeficitų apžvalga

Raminta Krujalskytė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: antrinis imunodeficitas, nepakankama mityba, infekcija, sisteminės ligos, imunosupresija.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiamos dažniausios antrinio imunodeficito priežastys. Imuninį atsaką neigiamai paveikti gali tiek išoriniai, tiek vidiniai veiksniai, o dėl to padidėja infekcinių, piktybinių ir autoimuninių ligų rizika. Koregavus antrinio imunodeficito priežastį, imuninis pažeidimas paprastai išnyksta.

Imuninį atsaką neigiamai paveikti gali tiek išoriniai, tiek vidiniai veiksniai (pav.), o dėl to padidėja infekcinių, piktybinių ir autoimuninių ligų rizika. Kasdienėje klinikinėje praktikoje susiduriama su įvairiomis būklėmis, kurios gali sukelti antrinį imunodeficitą, – tai mitybos nepakankamumas, metabolinės ligos, gydymas imunosupresiniais vaistais bei lėtinės ar sunkios ūminės infekcijos. Infekcinių ligų dažnumas ir sunkumas priklauso nuo imuninio atsako pažeidimo laipsnio.

INFEKcinės ligos

Lėtinė infekcija gali būti imunodeficito požymis, bet ir pati gali lemti imuninius pokyčius, ypač jei yra sunki, užsitęsusi liga. Tai viena dažniausiai gydytojo klinikinėje praktikoje pasitaikanti antrinio imunodeficito priežastis. Jau dvidešimto amžiaus pradžioje buvo pastebėta paradoksali reakcija: skiepijant BCG vakcina tymų infekcijos metu tuberkulino odos mėginiai buvo neigiami [1]. Kai kurie infekcinių ligų sukėlėjai, jų toksinai ar metabolitai, intensyviai stimuliuodami imuninį atsaką, sukelia antrinį jo nepakankamumą, pvz.: esant stafilokokiniam šokui dėl mikroorganizmų superantigenų atsiranda T limfocitų anergija ir jų skaičiaus sumažėja iki sunkios limfopenijos [2, 3]. Esant mikroorganizmų invazijai, kuri sukelia uždegimą ir audinių pažeidimą, didėja rizika pasireikšti antrinei infekcijai [4]. Ūminės virusinės infekcijos, sukeltos tymų, Ebšteino-Bar (EBV), citomegalo (CMV), gripo virusų, taip pat gali lemti limfopeniją, tačiau įprastai tokia būklė būna laikina. Lėtinės persistuojančios virusinės infekcijos, kaip antai: CMV, EBV, virusinių hepatitų, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), yra antrinio ląstelinio imunodeficito priežastis dėl susidarantios limfopenijos,

T limfocitų funkcijos išsekimo bei sutrikusios atminties ląstelių gamybos [5, 6, 7]. Panašius pokyčius gali sąlygoti viduląsteliniai parazitai, pvz., maliarija [7, 8].

Jei neskiriamas antivirusinis ŽIV gydymas, beveik visada pasireiškia įgytas imunodeficito sindromas (angl. *Acquired immune deficiency syndrome*, AIDS). Būdingiausia AIDS klinikinė išraiška yra limfopenija, navikai bei oportunistinės infekcijos (Kapoši sarkoma, Hodžkino limfoma, *Pneumocystis carinii* pneumonija) [9].

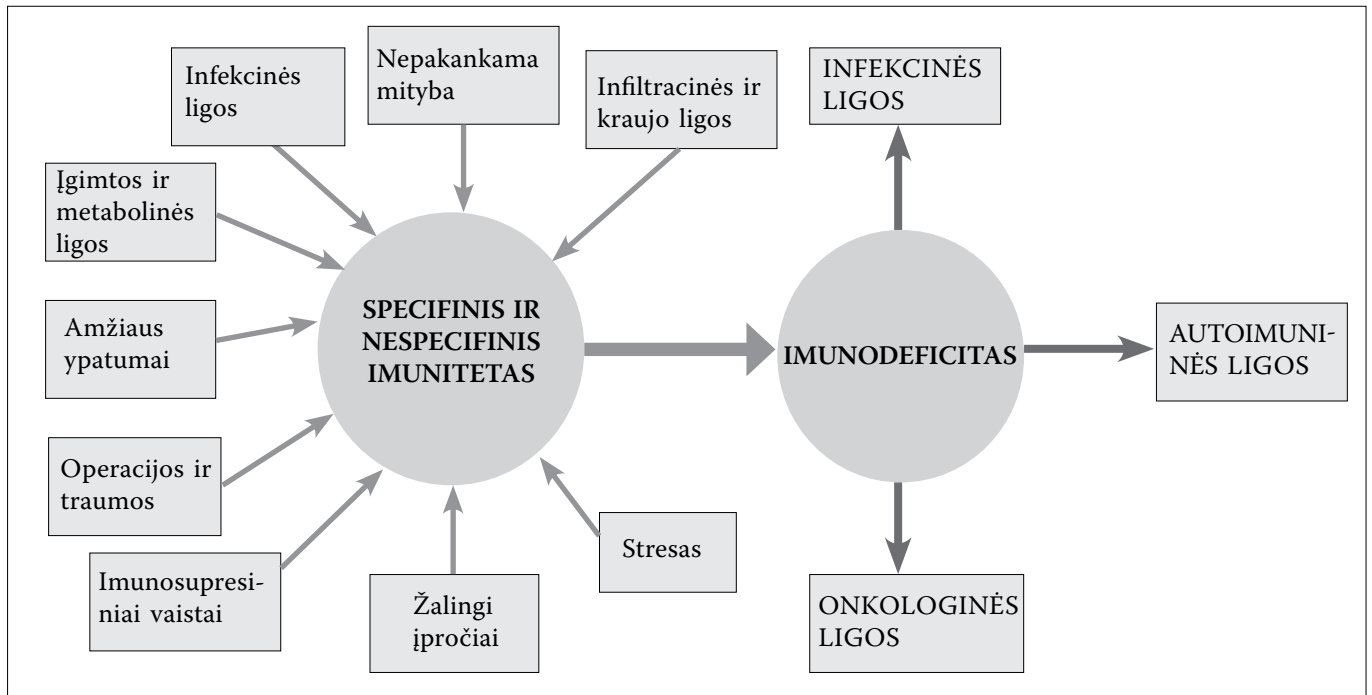
Esant infekcijos sukeltam antriniam imunodeficitui, itin svarbu skirti adekvatų patogenezinį ir simptominį pirminės priežasties gydymą. Pakaitinis gydymas imunoglobulinų preparatais tokiais atvejais indikuotinas tik esant antikūnų nepakankamumui [10].

SISTEMINės ligos

Lėtinės sisteminės ligos, sukeldamos metabolinius pokyčius, gali pažeisti imuninį atsaką.

Esant lėtinei hiperglikemijai, sutrinka fagocitozė, makrofagų chemotaksis ir sumažėja odos T limfocitų atsakas į antigeną, bet, užtikrinus glikemijos kontrolę, minėti pokyčiai išnyksta [11]. Kiti mechanizmai, didinantys imlumą infekcijoms: sutrikęs gliukozės metabolizmas, nepakankamas aprūpinimas deguonimi, denervacija. Cukriniu diabetu sergantiems žmonėms dažniau pasireiškia odos, kvėpavimo bei šlapimo takų infekcinės ligos, sisteminės virusinės infekcijos [1, 12].

Sergant lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, esant lėtinei uremijai, pažeidžiamas įgimtas ir įgytas imunitetas, atsakas į skiepus būna nevisavertis arba nepakankamas, sumažėja fagocitų chemotaksis ir jų mikrobicidinis aktyvumas [13]. Yra duomenų, kad pažeidžiama ir oksidacinio



Pav. Išorinių ir vidinių veiksnių įtaka imuniniam atsakui

streso sistema [14]. Todėl, esant lėtiniam inkstų funkcijos nepakankamumui, ne tik dažniau sergama infekcinėmis ligomis, bet ir didėja piktybinių ligų rizika [13].

Tam tikros ligos (pvz.: nefrozinis sindromas, Krono liga), kurios sukelia padidėjusį baltymų netekimą ir katabolizmą, sąlygoja antrinę hipogamaglobulinemiją. Tokie pacientai itin imlūs infekcijoms, kurias sukelia gramneigiamos bakterijos. Piktybinės ir infiltracinės ligos gali pažeisti B limfocitų kloną ir taip slopinti imunoglobulinų gamybą [9, 15].

VARTOJAMI VAISTAI

Vaistai, slopinantys imuninį atsaką, klinikinėje praktikoje vartojami sergant autoimuninėmis, alerginėmis ligomis ar atliekant transplantaciją, kad būtų apsaugota nuo atmetimo reakcijos. Pagal veikimą ir molekulinę struktūrą imunosupresinius vaistus galima grupuoti į gliukokortikoidus, kalcineurino inhibitorius ir citotoksinius vaistus [1]. Visi vaistai pasižymi gebėjimu slopinti limfocitų proliferaciją, tačiau nėra specifiški ligai, todėl pacientams padidėja rizika sirgti bakterine, grybeline ar virusine infekcija, priklausomai nuo imuninio atsako slopinimo laipsnio [16, 17].

Vis plačiau vartojami biologiniai vaistai (pvz.: infliksimabas, adalimumabas, anakinra) buvo sukurti imunosupresinio poveikio specifiskumui padidinti. Jie veikia specifines imuninės reakcijos medžiagas citokinus ir limfocitų subpopuliacijas.

Kai kurie vaistai, kurių veikimo mechanizmas nėra tiesiogiai susijęs su imunosupresija, tam tikriems asmenims gali sukelti antrinius imuninės reakcijos sutrikimus, pvz.: vartojantiems vaistus epilepsijai gydyti, sulfametoksazolą/trimetoprimą gali išsivystyti hipogamaglobulinemija ir leukopenija [1].

OPERACIJA IR TRAUMA

Operacijos ar traumos pažeistas epitelinis barjeras ir ląstelių žūtis sukelia nespecifinio uždegimo reakciją, skatinančią gijimą ir vietinį mikrobiologinį aktyvumą. Patyrus sunkų audinių pažeidimą ar dauginę traumą, prasideda perteklinė uždegimo mediatorių gamyba ir sutrinka ląstelinis imunitetas. Užsitęsusi imuninės reakcijos sutrikimui, vystosi viena iš šių būklių: aktyvus uždegimas, imunosupresija arba abi vienu metu, pastaroji neišvengiamai sąlygoja dauginių organų funkcijos nepakankamumą [18].

Pacientams, kuriems yra įgimta ar įgyta aspleniija, padidėja imlumas bakterinėms infekcijoms: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, pneumokokų, streptokokų ir kt. Esant aspleniijai, serume labai sumažėja imunoglobulino (Ig) M bei komplemento komponentų, sutrinka įprastas limfocitų subpopuliacijų santykis. Tokiems pacientams rekomenduojama vakcinacija, profilaktinė antibiotikoterapija [9].

ĮGIMTI SINDROMAI, KURIE NĖRA TIESIOGIAI SUSIJĘ SU IMUNODEFICITU

Esant įgimtiems sindromams, sutrikdantiems medžiagų apykaitą, neuroendokrininę reguliaciją, pasikeičia imuninis atsakas, todėl dažnėja infekcinės ir piktybinės ligos. Dauno sindromu sergantys asmenys dažniau serga infekcinėmis ligomis, tačiau jos nebūna sunkios (odos abscesai, periodontitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos). Tiriando Dauno sindromu sergančių vaikų imuninę būklę, nustatomas nedaug ar vidutiniškai sumažėjęs B ir T limfocitų skaičius, bet suaugusiųjų grupėje tokių pokyčių nebūna. Suaugusiųjų ir vaikų seilėse nustatomas ženklus bendrojo ir

specifinio IgA kiekio sumažėjimas, tuo paaiškinami dažni periodontitai; neutrofilai *in vitro* rodė sumažėjusį chemotaksį ir fagocitozę [19].

Autizmo sindromu sergantiems pacientams dažnai pasireiškia virškinimo trakto simptomų: pilvo skausmas, viduriavimas ar vidurių užkietėjimas. Tikslus simptomų dažnumas nežinomas, kelių tyrimų duomenimis, sergančių autizmo sindromu grupėje jis svyruoja nuo 20 proc. iki 84 proc. Šių pacientų virškinimo trakto gleivinėje nustatytas didesnis limfocitų ir jų išskiriamų uždegimo mediatorių kiekis. Tokiu būdu pažeidžiamas gleivinės vientisumas, ir didėja pacientų jautrumas virškinimo trakto infekcijoms [20].

NEPAKANKAMA MITYBA

Svoriui sumažėjus gerokai daugiau nei normos vidurkis, sutrinka imuniteto funkcija. Blogos mitybos pacientai dažniau nei sveiki serga sunkesnėmis infekcinėmis ligomis, kartais net pavojingomis gyvybei. Esant nevisavertei ar nepakankamai mitybai, sutrinka odos ir gleivinių vientisumas, humoralinis ir ląstelinis imuninis atsakas [21]. Organizmas gali pristigti tik mikroelementų arba kartu ir baltymų. Vitamino A stoka didina viduriavimo, kvėpavimo takų infekcijos, ypač lėtinio ausies uždegimo, riziką, nes yra svarbus virškinimo trakto bei kvėpavimo takų gleivinių apsaugai bei vientisumui [22]. Vitaminas E pagerina imuninės sistemos funkciją senyvo amžiaus žmonėms, skatinamas naiviųjų T limfocitų dalijimąsi ir padidindamas jų išskiriamų mediatorių kiekį. Atliktų tyrimų duomenimis, vitamino E papildai, skiriami slaugos namų gyventojams, sumažina riziką sirgti viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis [23]. Vitaminas D būtinas imuniteto apsaugai nuo viduląstelinųjų patogenų, ypač *Mycobacterium tuberculosis* [24]. Cinko trūkumas sumažina neutrofilų, NK ląstelių ir komplemento aktyvumą, taip pat T ir B limfocitų kiekį ir slopina uždelstą citotoksiinę reakciją bei antikūnų gamybą [22, 25, 26]. Esant baltymų nepakankamumui, vystosi limfoidinio audinio atrofija, sutrinka limfocitų proliferacija ir atsakas į mitogenus, tai ypač neigiamai paveikia T limfocitus. Tokiais atvejais slopinamas humoralinis atsakas, priklausantis nuo T limfocitų, bei sekrecinio IgA gamyba [27, 28]. Adekvati mityba svarbi visose amžiaus grupėse, esant jos nepakankamumui vaikystėje slopinamas užkrūčio liaukos vystymasis, todėl ilgam sumažėja periferinių limfocitų skaičius [29].

Koregavus mitybą kaloringu, baltymais ir mikroelementais papildytu maistu, imuninis pažeidimas greitai išnyksta.

AMŽIAUS YPATUMAI

Naujagimiai turi didesnę polinkį sirgti infekcinėmis ligomis nei vyresnio amžiaus vaikai [30]. Ankstyvame amžiuje būna sumažėjusi CD 21 raiška B ląstelėse, todėl silpnėjęs B ląstelių specifinis atsakas [31]. Neišnešioti naujagimiai labiau pažeidžiami infekcijų, nes jie turi mažesnę iš mamos per placentą gautą IgG kiekį [32]. Maitinami motinos pienu, naujagimiai gauna sekrecinį IgA ir saikų kiekį IgM.

Vyresniame amžiuje padidėja piktybinių ligų, bakterinių bei virusinių infekcijų dažnumas, nes sumažėja neutrofilų ir makrofagų fagocitinis pajėgumas, naiviųjų T ir B ląstelių kiekis. Dėl šių priežasčių sumažėja limfocitų proliferacinis atsakas į mitogenus, susilpnėja atsakas į vakcinaciją [33].

REVIEW OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCIES

RAMINTA KRUIJALSKYTĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: secondary immunodeficiency, malnutrition, infection, systemic diseases, immunosuppression.

Summary. This paper provides an overview of most common secondary immunodeficiency causes. Extrinsic and intrinsic factors can adversely affect immune responses, producing states of secondary immunodeficiency and consequent increased risk of infections and malignancy. Management of the primary condition often results in improvement of the immunodeficiency.

LITERATŪRA

- Javier Chinen, MD, PhD, and William T. Shearer, MD, PhD. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010
- Mahlknecht U, Herter M, Hoffmann MK, Niethammer D, Dannecker GE. The toxic shock syndrome toxin-1 induces anergy in human T cells in vivo. *Hum Immunol.* 1996.
- John K. McCormick Jeremy M. Yarwood and Patrick M. Schlievert. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens. *Annual Review of Microbiology.* 2001
- Orrego JC, Montoya CJ. Epidemiological assessment of mucocutaneous infections in patients with recurrent infection syndrome. *Int J Dermatol.* 2005
- E. John Wherry, Rafi Ahmed. Memory CD8 T-Cell Differentiation during Viral Infection. *J. Virol.* 2004.
- Shin H, Wherry EJ. CD8 T cell dysfunction during chronic viral infection. *Curr Opin Immunol.* 2007.
- J D M Edgar. T cell immunodeficiency. *J Clin Pathol.* 2008.
- Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas AM, Marsh K. Immunity to malaria: more questions than answers. *Nat Immunol.* 2008.
- Šitkauskienė Brigita. *Imunodeficitai.* Medicina. 200.
- L. Mouthon_ and O. Lortholary. Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand?. *Clinical Microbiology and Infection.* 200.
- Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM, Harfeil NA. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. *J Immunotoxicol.* 2009
- Nirmal Joshi, M.D., Gregory M. Caputo, M.D., Michael R. Weitekamp, M.D., and A.W. Karchmer, M.D. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1999.
- Amanda C. Raff, Timothy W. Meyer, Thomas H. Hostetter. New insights into uremic toxicity. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2008.
- Sawako Kato, Michal Chmielewski, Hirokazu Honda. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. *Clin J American Society of Nephrology.* 2008
- Elizabeth F. Jaffe, MD, PhD, M. Christine Lejtenyi, MD, Francisco J.D. Noya, MD. Secondary hypogammaglobulinemia. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2001.
- Joachim Listing, Kerstin Gerhold, Angela Zink. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology.* 2013.
- Heike Scha"cke, Wolf-Dietrich Do"cke, Khusru Asadullah. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids *Pharmacology & Therapeutics.* 2002.
- Sven K. Tschoeke, Wolfgang Ertel. Immunoparalysis after multiple trauma. *Int. J. Care Injured.* 2007.
- G. Ram ,J. Chinen. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical and Experimental Immunology.* 2011.
- Paul Ashwood, Sharifa Wills, Judy Van de Water. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *Journal of Leukocyte Biology.* 2006 .
- Derek Macallan. Infection and malnutrition. *Medicine.* 2009.
- Peter Katona, Judit Katona. The Interaction between Nutrition and Infection. *Clin Infect Dis.* 2008.
- Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev.* 2005.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 33) redakcijoje.