

Трансплантација  
Имунологија репродукције  
Имунодефицијенције

# Трансплантација

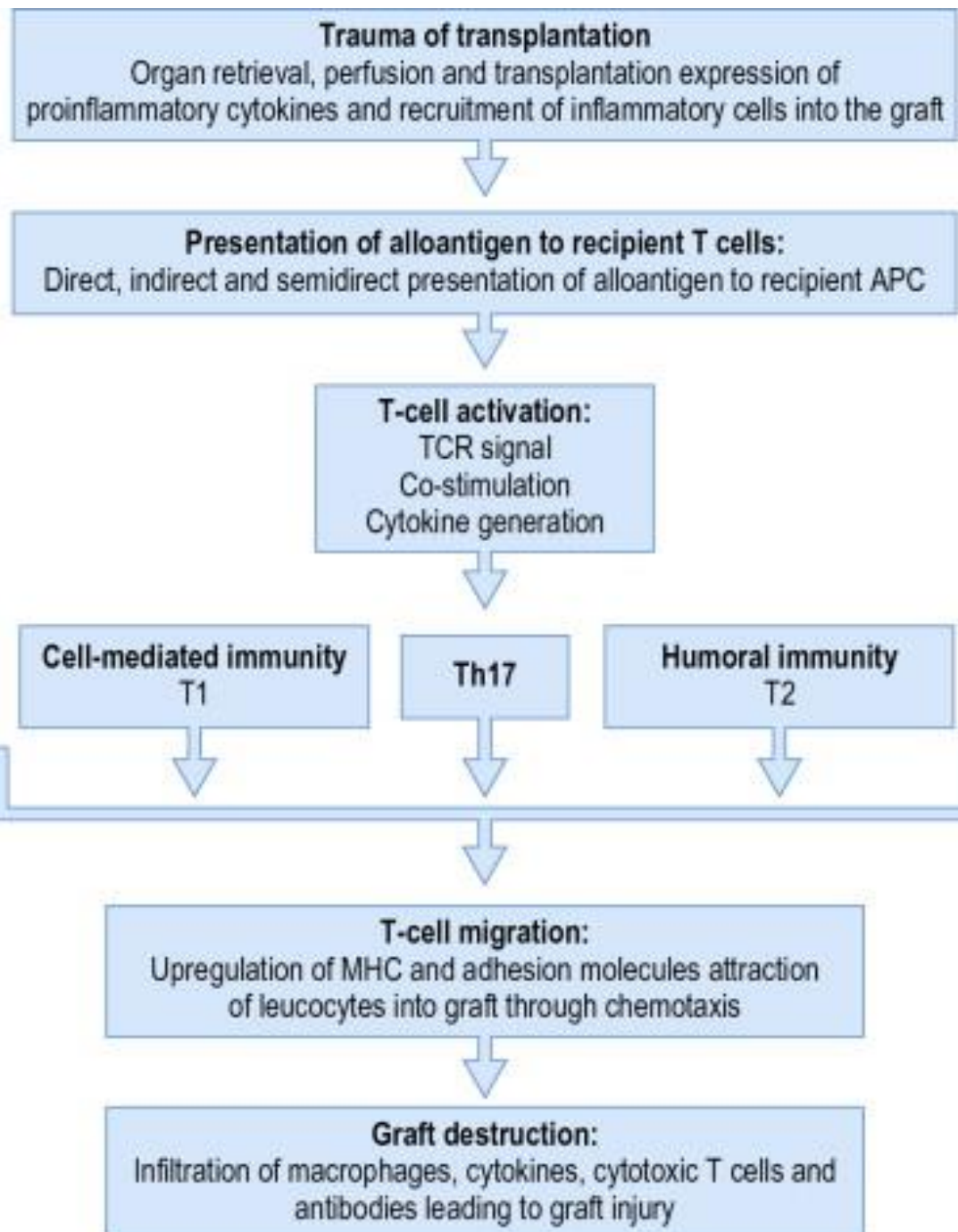
- Клиничка ера трансплантације почела је 23. децембра 1954. када је др Џозеф Мареј извео прву успешну трансплантацију бубрега генетски идентичним близанцима.

Међутим одбацивање трансплантата (уколико није сингени) је и даље проблем

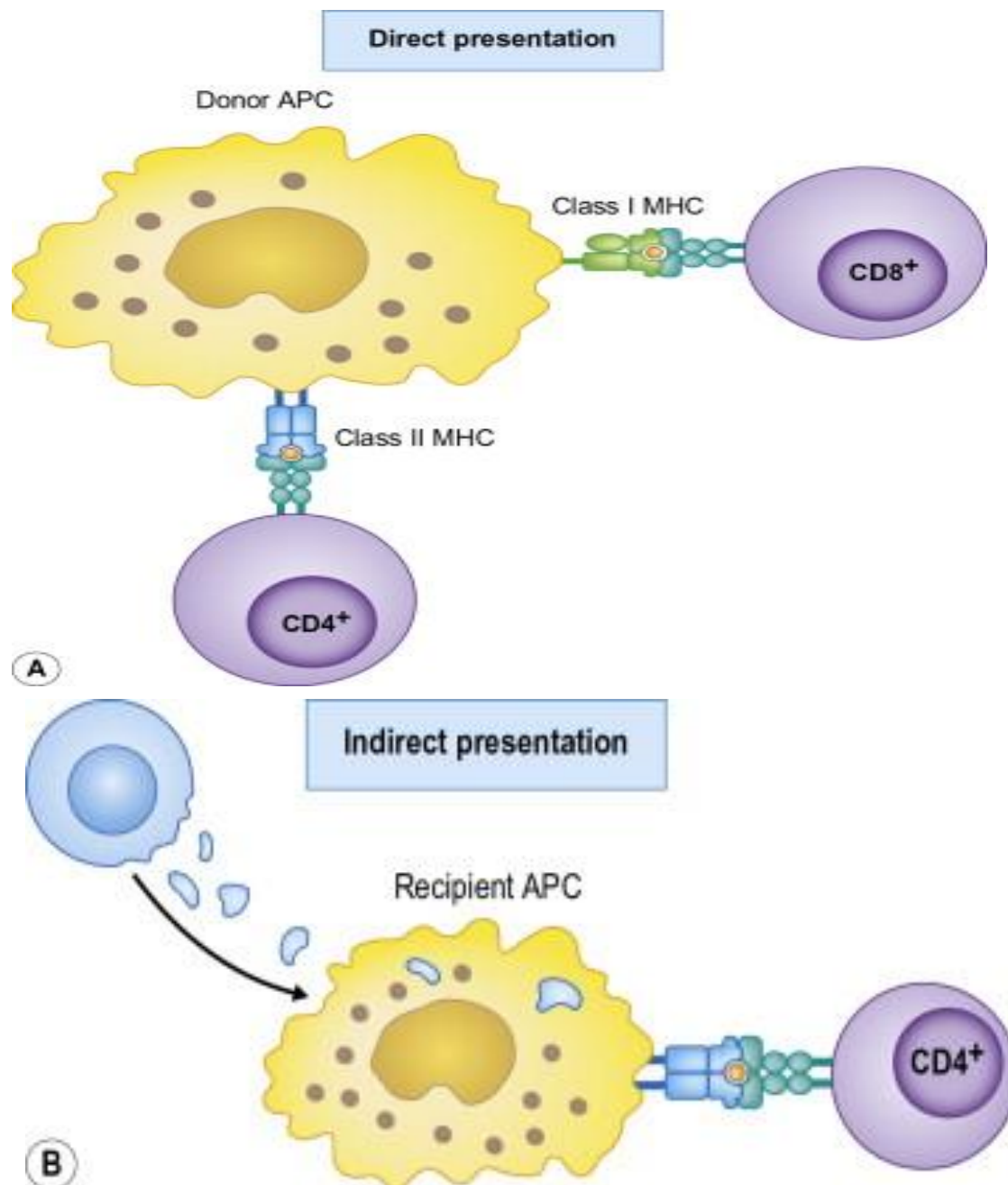
# Неспецифична имуност и оштећење услед исхемије/реперфузије

- Траума графта
- Експресија молекулских образаца удружених са оштећењем DAMPS (енг. *damage-associated molecular patterns*), као што су хепарин сулфата, *heat shock* протеини, нуклеинске киселине и HMGB
- Локална продукција инфламаторних медијатора, IL-1 и IL-6, хемокина и експресија адхезионих молекула у графту
- Активирање дендритских ћелија, презентација антигена

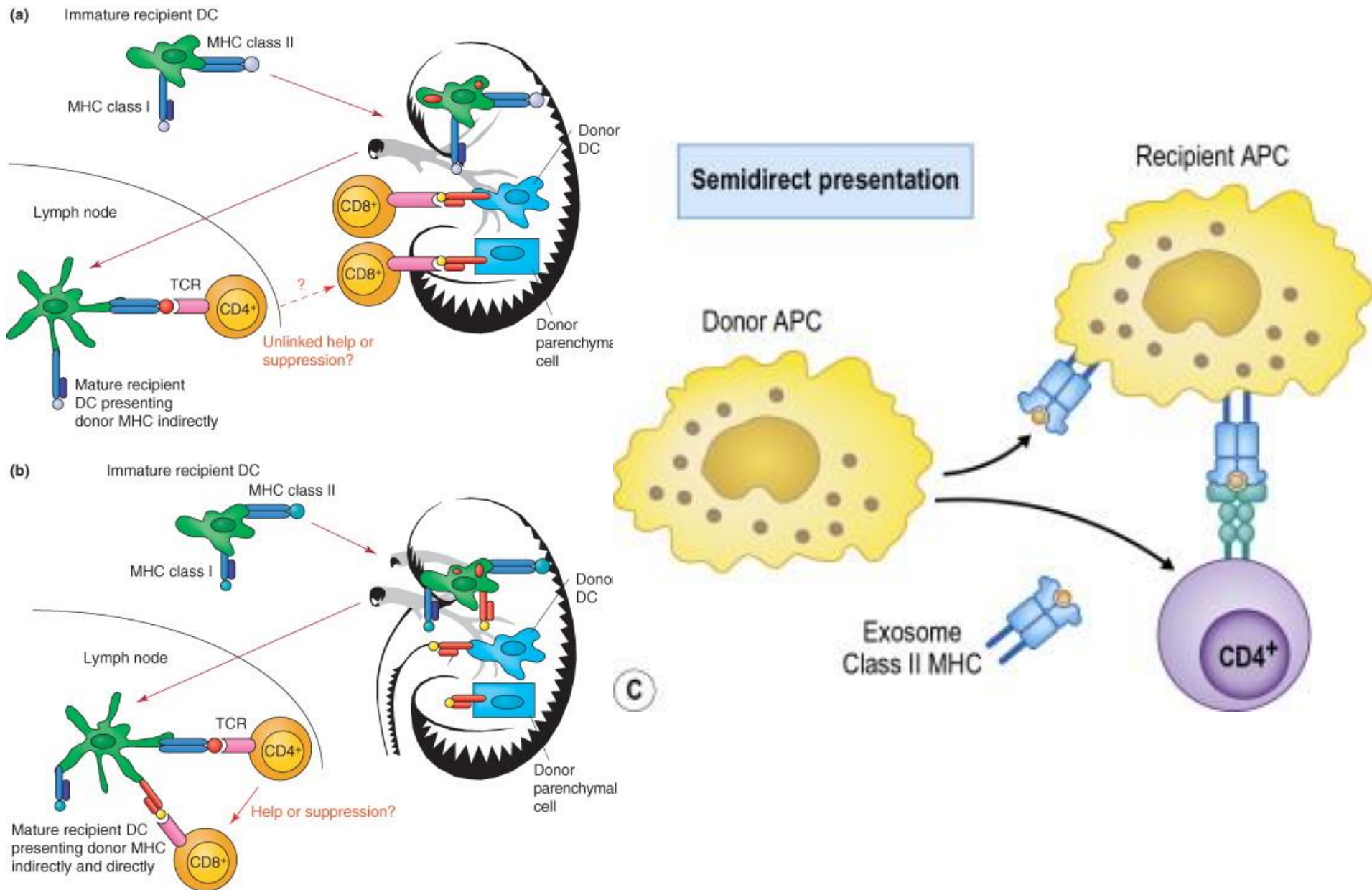
- Неки елементи имунског система одговарају на трауму која прати трансплантацију органа, док други реагују након одређеног препознавања антигенских разлика између даваоца и примаоца.
- Thus, autograft transplantation (transplantation of tissue from one site of an individual to another site) and isograft or syngeneic graft (transplantation of tissue between two genetically identical individuals) have fewer complications, while **allograft** (transplantation of tissue from genetically different individuals) usually causes an aggressive reaction of the immune system resulting from antigenic differences between donor and recipient; **an intense specific immune response develops**



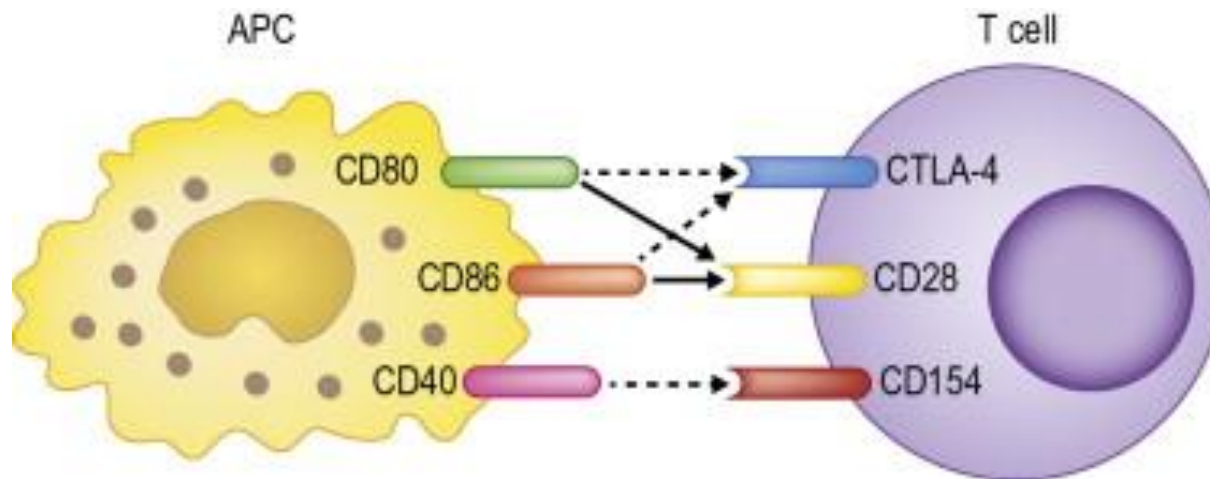
# Сигнал 1: препознавање алоантигена



# Сигнал 1: препознавање алоантигена



## Сигнал 2: Костимулација

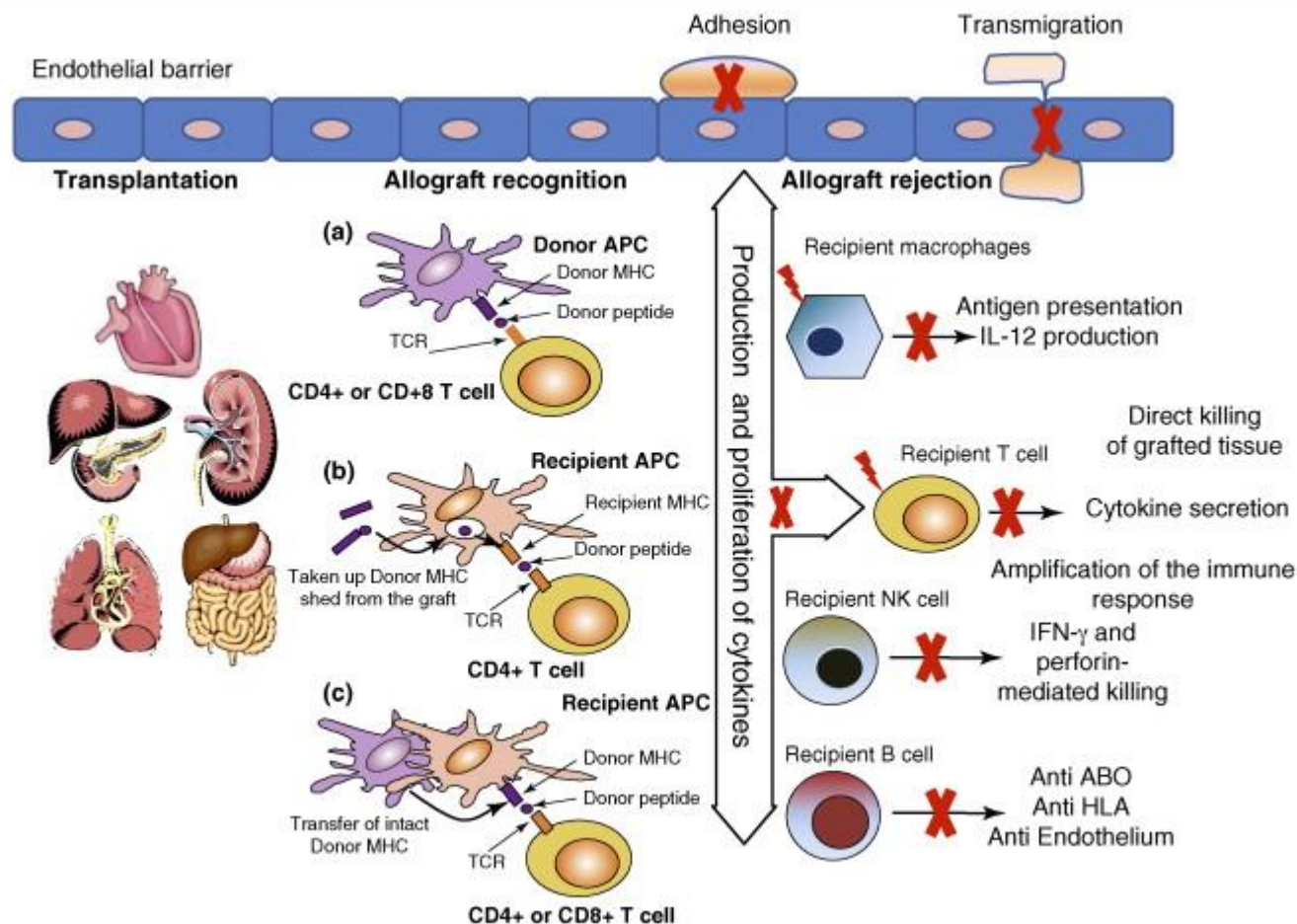


Сигнал 3: пролиферација и  
диференцијација ефекторских Т ћелија

Меморијске Т ћелије



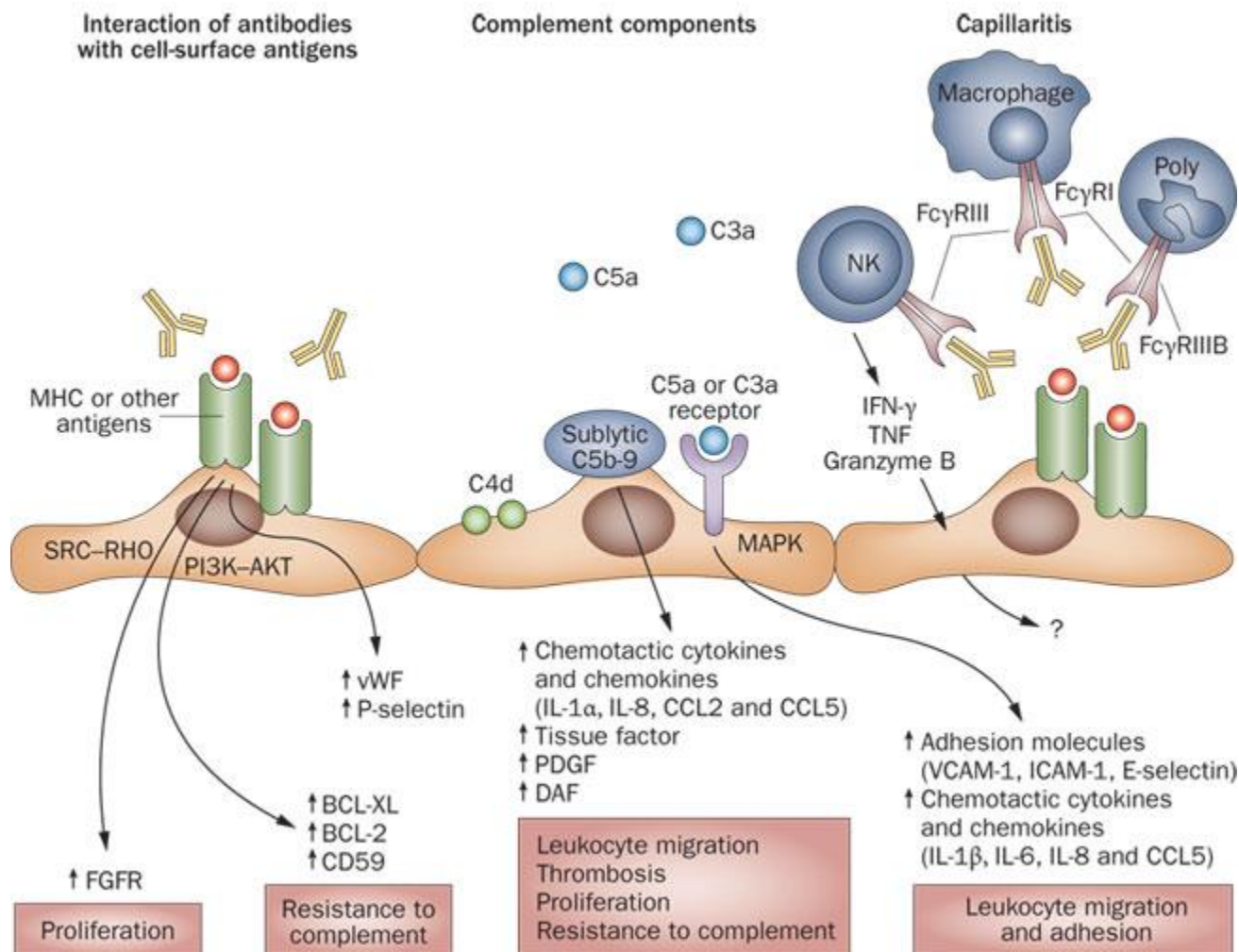
# Неспецифична имуност и оштећење услед исхемије/реперфузије



# Ефекторски одговор и уништавање калема

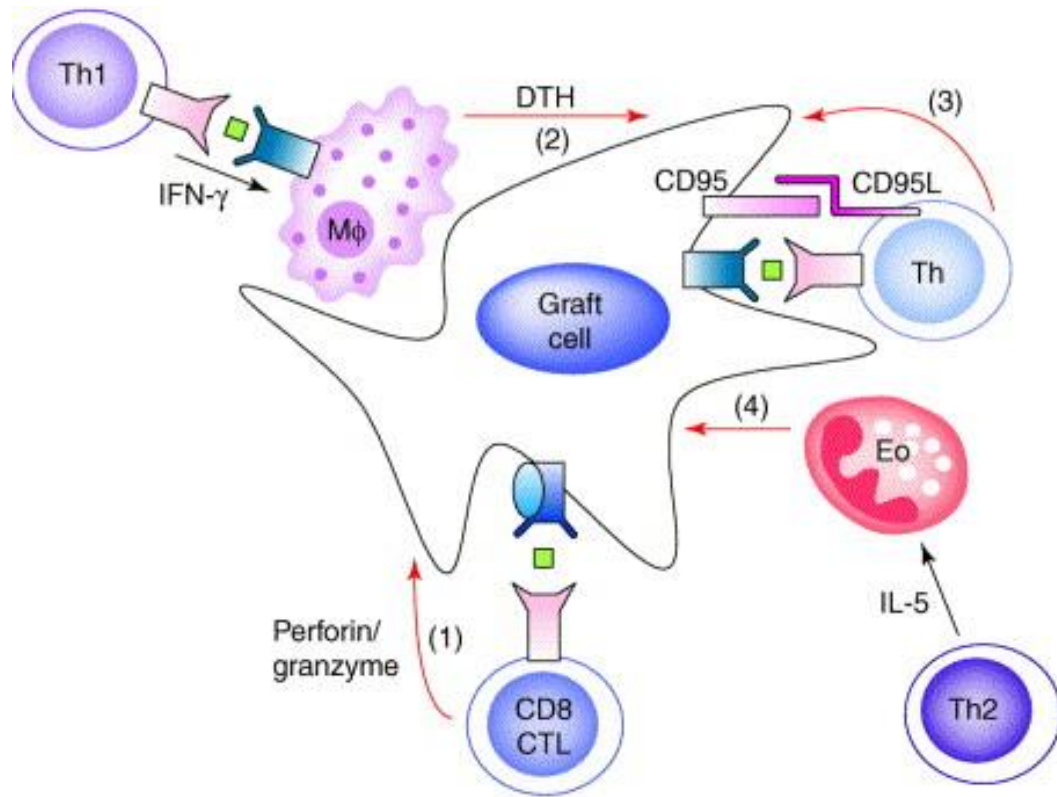
Имунски систем генерише различите ефекторске механизме који могу бити модификовани према врсти пресађеног ткива, месту пресађивања и имунског статуса примаоца у време трансплантације. Иако је одбацивање трансплантата углавном Т-зависно, многе компоненте имунског система доприносе накнадном разарању пресађеног ткива. Разарање графта уништавање може бити алоантиген специфично, или може бити посматрачко разарање ткива.

# Акутно одбацивање посредовано антителима

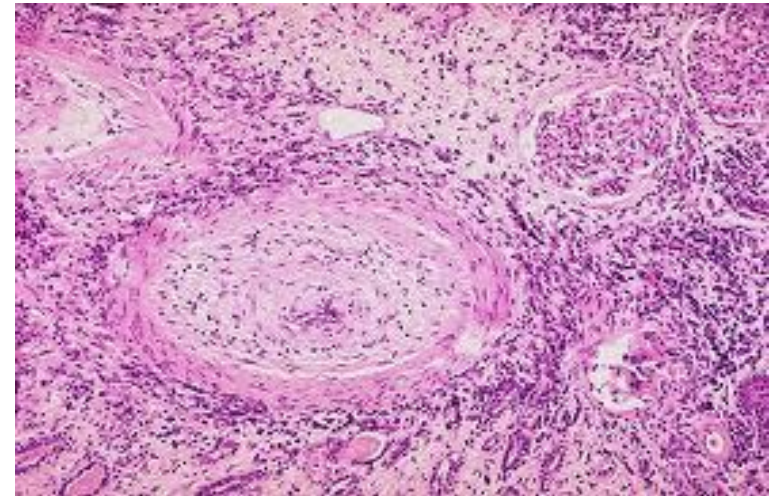


Хиперакутно одбацивање

# Акутно одбацивање посредовано CD8 лимфоцитима и хронично одбацивање



*TRENDS in Immunology*



# Превенција одбацивања трансплантата

- Крвно-групна типизација у АВО систему
- Типизација ткива - HLA подударност (пре трансплантација бубрега и костне сржи), у којима је неопходно да постоји што мање разлика у алелској експресији HLA -стандардизовани сетови серума добијени од пацијената који имају HLA антитела настала мултиплим трансфузијама или трудноћама се мешају са културама лимфоцита уз додатак комплемент аса флуоресцентним бојама. У реакцији се користе В лимфоцити јер експримирају и MHC I и MHC II молекуле. Рутински се тестира HLA-A, HLA-B и HLA-DR хаплотип јер се показало да од њих у највећој мери зависи GVHD. Серолошки тестови се у последње време замењују PCR методом која је много прецизнија.
- Скрининг на присуство преформираних антитела која реагују са алогеним HLA молекулима је обавезан пре трансплантације. Ниво ових антитела индиректно показује ризик од хиперакутног или акутног одбацивања графта. Мале количине серума примаоца се мешају са ћелијама даваоца у бунарчићима у присуству комплемента.
- Унакрсна реактивност (*eng crossmatching*) је тест којим се утврђује да ли прималац има антитела која реагују са лимфоцитима донора, када је потенцијални донор конкретно идентификован. Принцип је сличан као у претходном примеру.

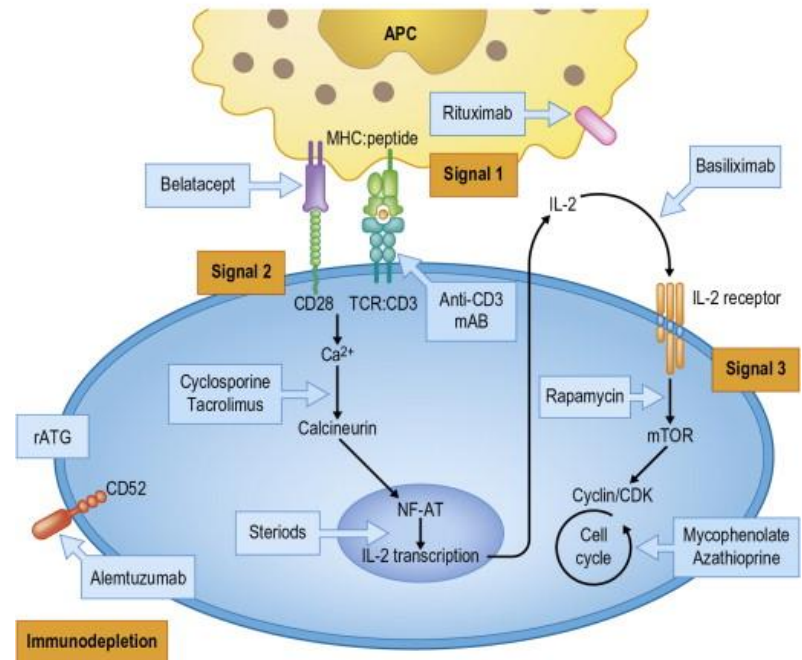


# Терапија одбацивања трансплантата

- Имунодеплеција

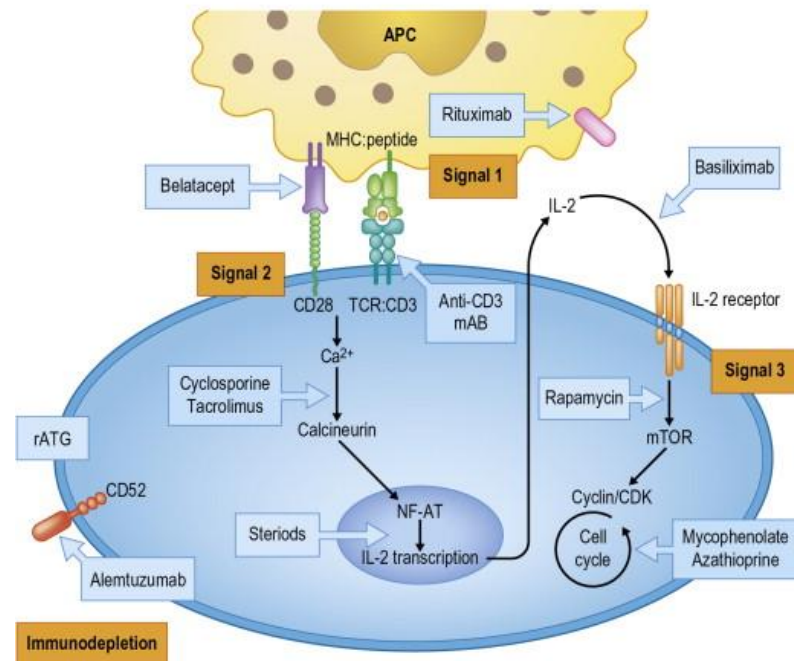
Anti-thymocyte globulin (ATG) (Т, В лимфоцити, DC, НК ћелије)

Anti-CD52 mAb (alemtuzumab) (95% ћелија периферне крви)



# Терапија одбацивања трансплантата

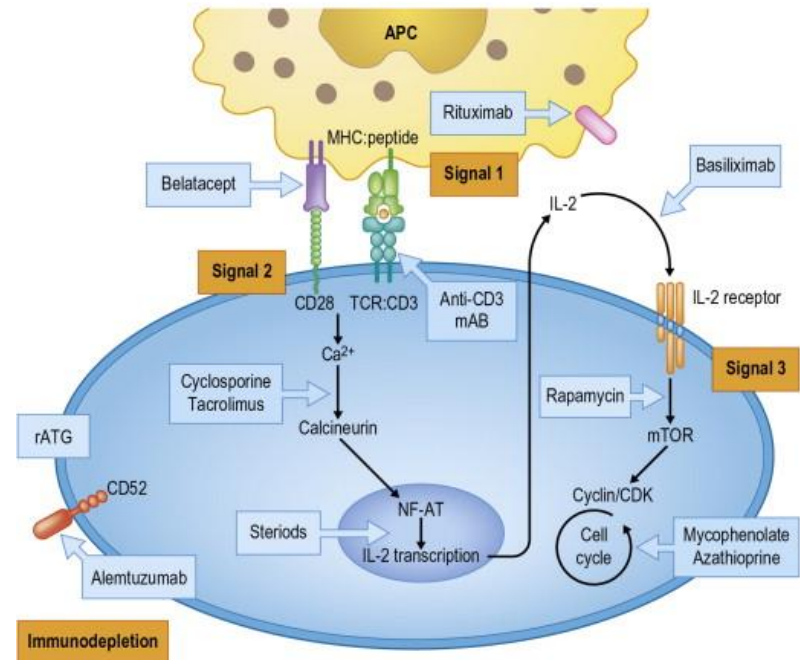
- Сигнал 1: Блокада препознавања антигена  
Anti-CD3 mAb, Muromonab-CD3 (OKT3)  
Anti-CD20 mAb (rituximab)



# Терапија одбацивања трансплантата

- Сигнал 2: Блокада ко-стимулације

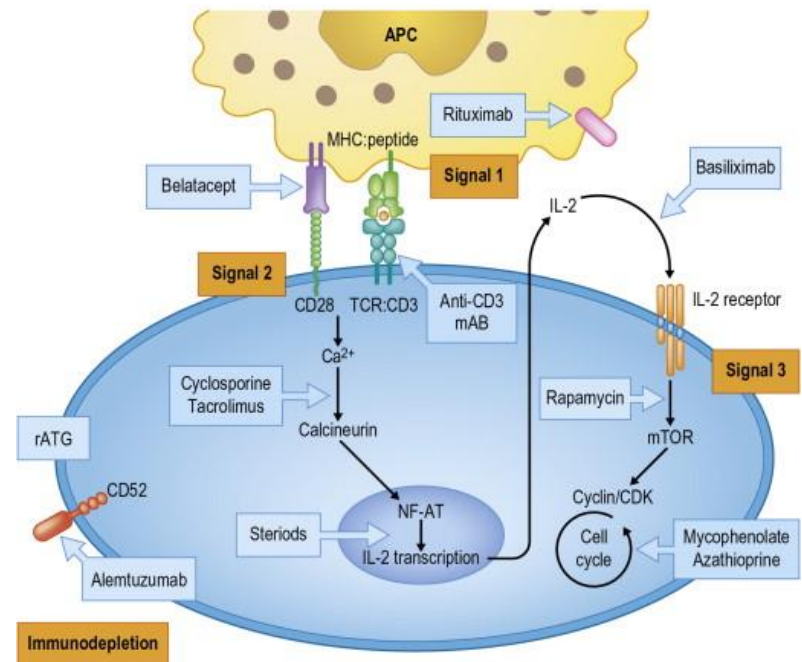
Belatacept (LEA29Y) фузиони протеин који комбинује екстрацелуларни део CTLA-4 и Fc регион IgG1 антитела које је специфично за CD80/86 експримиране на APCs.





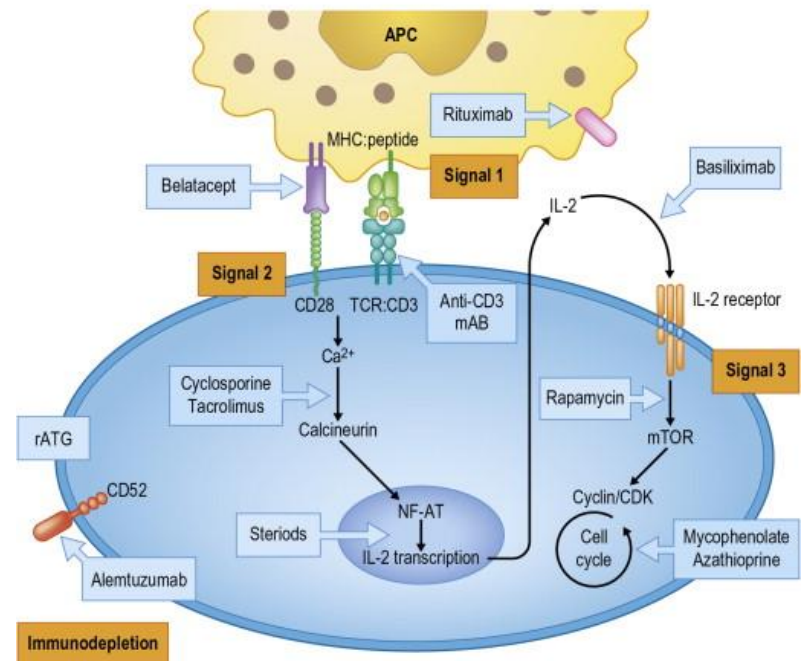
# Терапија одбацивања трансплантата

- Сигнал 3: Блокада пролиферације / диференцијације  
Anti-IL-2R mAb (basiliximab and daclizumab).



# Терапија одбацивања трансплантата

- Глюкокортикоиди
- Антипролиферативни агенси (азатиоприн, микофенолат мофетил)
- Инхибитори калцинеурина



# Трансплантација бубрега

Третман избора за већину пацијената у  
крајњем стадијуму инсуфицијенције  
бубрега

# Два типа донорских бубрега

- кадавер
- живи донор

# Испитивање компатибилног кадаверичног бубрега

- узима се бубрег и слезина од које се прави суспензија лимфоцита како би се детектовали МНС молекули класе I и II.
- пошто се реципијент селекује, серум реципијента се меша са доносним лимфоцитима и ради се унакрсна реакција. Уколико пацијент има цитотоксичка антитела на МНС молекуле класе I донора, онда такав бубрег није погодан за трансплантацију.

# Испитивање компатибилног кадаверичног бубрега

- Обавезна је АВО и HLA типизација.
- Када не може да се нађе компатибилни дозор, онда се бира онај који има најмању разлику у HLA-DR локусу који је најважнији у одбацавању трансплантата.

# Припрема бубрега

- Хладна перфузија
- Топла перфузија

# Пострансплатациони период

Метода избора за разликовање  
одбацивања од инфекције је биопсија  
бубрега

ова процедура може да оштети бубрег  
тако да се не ради више од једне сваких  
неколико недеља.



# Имуносупресиви у превенцији одбацивања алогафта

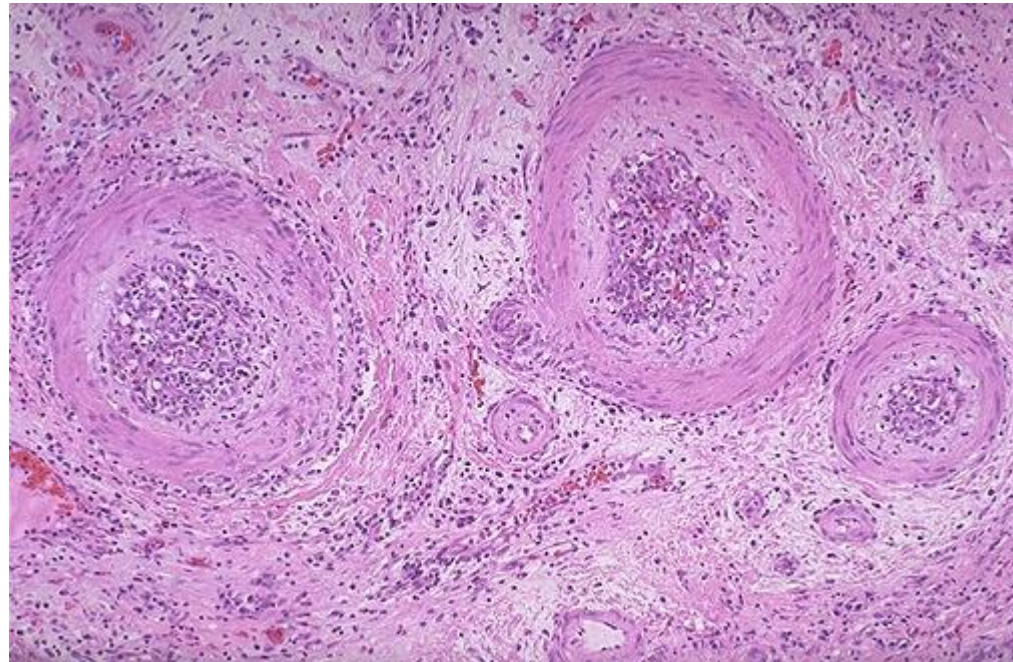
- ✓ Циклоспорин А (нежељена дејства: нефротоксичност, хирзутизам, хипертрофија гингива и хепатотоксичност)
- ✓ Азатиоприн
- ✓ такролимус
- ✓ кортикостероиди
- ✓ FK506
- ✓ микофенолат мофетил.

# Одбацивање графта

- Хиперакутно: у року од неколико минута због неподударности крвне групе или МНС молекула класе I.
- Акутно: у року од неколико недеља или месеци, удружено је са повећаном експресијом молекула класе I и II у инфламираном графту и инфилтрацијом CD8<sup>+</sup> Т лимфоцитима (терапија анти-CD3-антитела).

# Хронично одбацивање алогraftа

- Споро прогресивна бубрежна инсуфицијенција и хипертензија
- Доминантни хистолошки знак је дуплирање контуре гломерулне базалне мембране, хијалинизација гломерула, фиброза интерстицијума и пролиферација ендотелних ћелија
- У терапији могу да се примене стероиди али ако се јави фиброза, она је иреверзибилна.



# Компликације трансплантације бубрега

- Повећана је осетљивост на инфекције
- Честа је инфекција цитомегаловирусом
- Враћање основне болести
- Лимфоми и Капоши сарком
- Акутни инфаркт миокарда

# Трансплантација јетре

- Блаже фазе одбацивања
- Ако се изузме унакрсна реакција за молекуле HLA класе I, подударања се не користе рутински иако су студије показале да постоји боља корелација уколико је боља компатибилност HLA-DR локуса.
- Важна је компатибилност ABO крвног система.

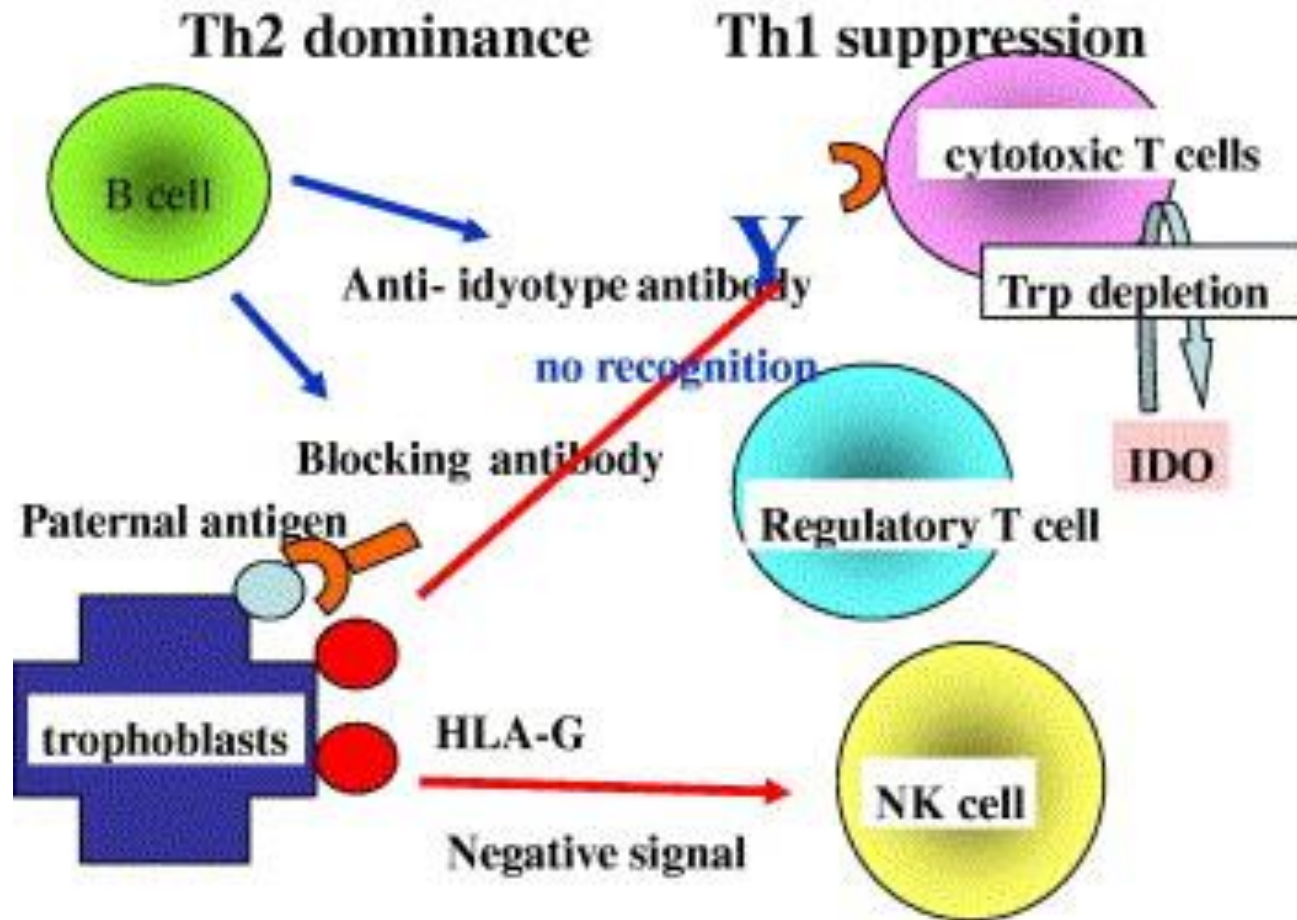
# Трансплантација срца

- Важна је АВО компатибилност
- HLA компатибилност није неопходна.
- На одбацавање могу да укажу промене у ЕКГ-у, као и биопсије које показују повећање експресије молекула класе II МНС. Најважнији постоперативни проблем је убрзана атеросклероза у артеријама графта што је и најчешћи узрок смрти пацијената који преживе више од једне године
- Имуносупресивна терапија

# Трансплантација плућа

- Терапија избора код цистичне фиброзе, примарне плућне хипертензије...
- Трансплантација једног плућног крила, оба, или плућа и срца заједно.
- Преживљавање је око 3 године

# Имунски одговор на алогени фетус



Ћелије трофобласта не експримирају очинске МНС молекуле (HLA-G, NK ћелије)  
Децидуалне ћелије у култури директно инхибирају макрофаге и Т лимфоците, TGF- $\beta$   
Доминантан Th2 одговор  
Децидуални и фетални регулаторни Т лимфоцити  
Локално деловање триптофана  
FasL експресија на феталним ћелијама трофобласта које промовишу апоптозу активираних мајчиних лимфоцита који експримирају Fas



# Имунодефицијенције

Имунодефицијенције су поремећаји једне или више компоненти имунског система

Примарне  
PID

група урођених  
болести

Секундарне

настају деловањем  
фактора средине  
(HIV вирус,  
хемотерапија,  
радијација,  
малнутриција)

# Клиничке манифестације

- **Инфекције** (атипични ток или атипични узрочник)
- **Аутоимунске реакције**
- **Тумори** (нарочито су чести код особа са дефицијенцијама Т и NK ћелија)

Неке имунодефицијенције могу да буду удружене са морфолошким променама

(одсуство тонзила и аденоидних вегетација код XLA и Т дефицијенција; дисморфија лица и аномалије срца код Di George; конични зуби су присутни код NEMO дефицијенције...малформације скелета: Schwachman–Diamond синдрома, Schimke имуноосеалне дисплазије; промене у пигментисаности коже код Chediak Higashi, Griscelli и Hermansky–Pudlak синдрома)

# Дијагностиковање PID

Обично је прати једна од следећих 8 клиничких презентација

1. рекурентне инфекције ува, грла, и дисајних путева
2. слабо напредовање у раном детињству
3. рекурентне пиогене инфекције
4. неуобичајене инфекције или неуобичајено тешког клиничког тока
5. рекурентне инфекције истим патогеном
6. аутоимунске и/или хроничне инфламаторне болести и лимфопрролиферативни поремећаји
7. карактеристична комбинација клиничких знакова у синдромима
8. ангиоедем

Други знаци и симптоми који могу да укажу на PID су:

- неуобичајене компликације вакцинација
- неуобичајене бронхиектазије
- опструктивне болести плућа које се тешко лече
- промене косе
- одложено отпадање пупчане врпце
- одложена промена првих зуба
- екцем

# Дијагностиковање PID лабораторијски тестови

За идентификацију већине пацијената са CVID, агамаглобулинемијом, неутропенијом и дефицијенцијом компоненти комплемента довољна су испитивања:

- одређивање броја ћелија крви (неутропенија и лимфопенија)
- серумски нивои IgA, IgM, IgG могу да укажу на хипоагамаглобулинемију
- Т лимфоцити, CD4+, CD8+, В лимфоцити и NK ћелије могу да се одреде *flow* цитометријом

**\*апсолутни бројеви и референтне вредности за узраст су неопходне за правилно тумачење резултата**

Други тестови укључују:

- тестове пролиферације лимфоцита стимулираним митогенима или специфичним стимулаторима TCR-a
- одређивање миграције, хемотаксе, адхеренције, и интрацелуларног убијања микроорганизама фагоцитозом
- продукција супероксида (нитроблутетразолијум тестом, хемилуминисценцијом)

# Терапија PID

Главни циљ интервенције усмерен је или на одбрану домаћина или уништавање патогена

1. Антибиотици
2. Надокнада имуноглобулина
3. Трансплантација матичне ћелије хематопоезе (једина права терапија за SCID)

- \* генска терапија
- \* вакцинације

# Примарне имунодефицијенције

□ не постоји јединствена класификација примарних имунодефицијенција

\*генотипско-фенотипски концепт

генетски поремећај који је у основи PID  
утиче на експресију и функцију протеина  
укључених у процесе сазревања  
лимфоцита, ефекторске функције,  
сигналне путеве, одржавање хомеостазе  
имунског система



# Комбиноване Т и В имунодефицијенције

поремећаји развоја Т лимфоцита и варијабилни поремећаји В лимфоцита и NK ћелија

1. одсуство Т лимфоцита и поремећена функција В лимфоцита
2. први знаци се јављају веома рано (протрахована дијареа, интерстицијална пнеумонија, рекурентна или перзистентна кандидијаза, слабо напредовање)
3. инфекције интрацелуларним микроорганизмима нарочито са *Pneumocystis jiroveci*
4. примена живих вакцина и неозрачених крвних продуката је контраиндикована
5. прелаз мајчиних Т лимфоцита на рођењу може да узрокује стање слично реакцији калем против домаћина
6. наслеђују се везано за X хромозом и аутозомно рецесивно
7. лимфопенија је основни лабораторијски показатељ
8. могу да настану блаже форме SCID-а, са развојем Т лимфоцита у неком степену, аутоимунске манифестације су честе у оваквим случајевима
9. третман избора је трансплантација HSC, може да излечи до 70% пацијента

# T-B+ Severe Combined Immunodeficiency ( $\gamma_c$ , JAK3, IL7-R $\gamma$ , CD45,)

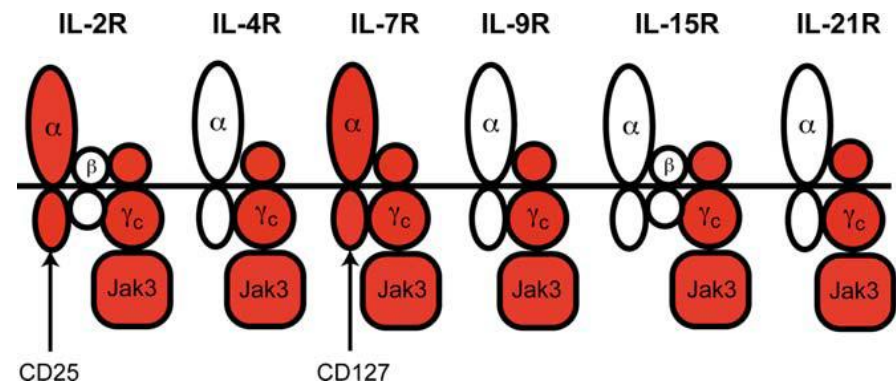
Поремећен развој Т лимфоцита, В лимфоцити су присутни, али афункционални (30-50% има ову форму),  
У случају поремећаја  $\gamma_c$  (X хромозом) и JAK3 (аут-рецесивно) и NK ћелије су одсутне

Клиничка слика је уобичајена за SCID

Налаз: хипоплазија лимфног ткива, нема сенке тимуса на радиографији грудног коша

Број лимфоцита је обично мањи од 1000/ $\mu$ l

Може да се уради карактеризација лимфоцита (CD4+ CD8+ Т, CD19+В, CD3-CD16/56+NK), анализа продукције антитела и молекулска дијагноза



# T-B+ *Severe Combined Immunodeficiency* ( $\gamma$ c, JAK3, IL7-R $\gamma$ , CD45)

Овакво стање је увек ургентно стање у педијатријској имунологији

- о изолација пацијента
- о припрема за трансплантацију HSC (из костне сржи, периферне крви или пупчане врпце)
- о примена имуноглобулина (одржавање нивоа IgG изнад 8g/l)
- о агресивна антибиотска терапија и евентуално антимикотична
- о ако су таква деца примила BCG потребна је терапија изонијазидом и рифампицином

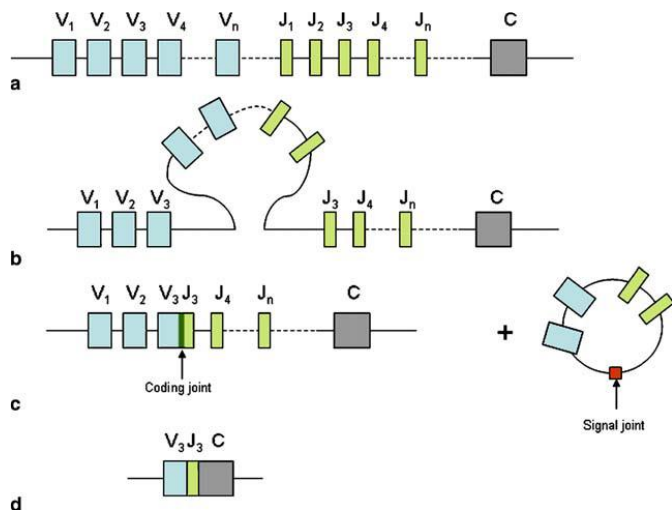
# T-B<sup>-</sup> Severe Combined Immunodeficiency (RAG1/2 Deficiencies, Artemis Deficiency, ADA Deficiency)

Симптоми су слични као код осталих SCID

По елиминацији мајчиних антитела настаје потпуни недостатак антитела

Нема тимуса, тонзила, цервикалних лимфних чворова

Терапија је слична као и код осталих SCID



Имунизација живим вакцинама је  
контраиндикована

# Оменн-ов синдром

*missense* мутација *RAG1* или *RAG2*

Јавља се карактеристична еритродермија, десквамација, алопеција, хронична дијареа, лимфаденопатија и хепатоспленомегалија.



# Omenn-ов синдром

*missense* мутација *RAG1* или *RAG2*

број циркулишућих и Т лимфоцита у лимфним органима је скоро нормалан, осим у тимусу где их скоро уопште нема

Ограничен је репертоар Т лимфоцита (ограничена је варијабилност CDR3 домена)

Одговор Т лимфоцита на антигене је слаб, углавном се јавља **Th2 имунски одговор**

В лимфоцита нема у циркулацији, хипогамаглобулинемија

Повишен ниво **IgE у серуму**

Трансфер Т лимфоцита мајке *in utero* даје стање слично GVHD

# Дијагноза Omenn-овог синдрома

- В лимфоцити одсутни, присутна је олигоклонална популација Т лимфоцита са Th2 фенотипом, IgA и IgM су одсутни
- Стимулација хемаглутинином, конкавалином А и *pokeweed* митогеном је снижена или одсутна

Терапија је слична као за остале SCID

# CD40L и CD40 дефицијенција хипер-IgM синдром

- Инфекције плућа (*Pneumocystis jiroveci*, CMV, *adenovirus*, *herpes simplex virus*, *pseudomonas*)
- Инфекције дигестивног тракта
- Менингитиси



# Дијагностика

- Нивои IgG, IgA и IgE антитела у серуму су снижени
- Ниво IgM антитела нормалан или повишен
- Број Т лимфоцита је нормалан
- Скрининг тест за доказивање одсуства CD40 на активираним лимфоцитима

# Терапија

Надокнада антитела

Ако је присутна тежа неутропенија  
примењује се G-CSF

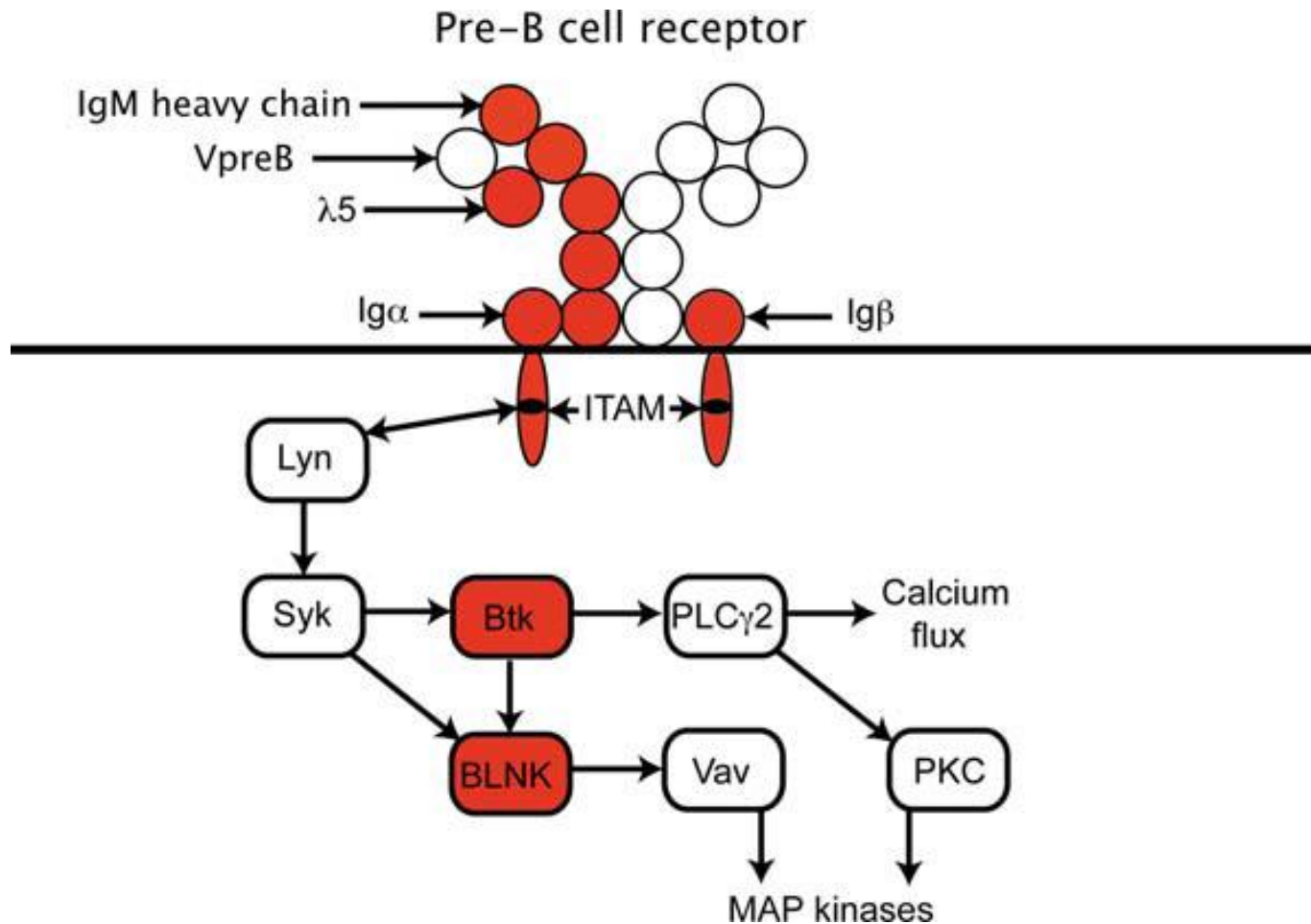
Профилактичка примена антибиотика

Прогноза је ипак лоша

# Дефицијенције антитела

- ❑ Најзначајнији знак ових поремећаја је хипогамаглобулинемија
- ❑ Рекурентне инфекције плућа и гастроинтестиналног тракта пиогеним бактеријама
- ❑ Прве инфекције се јављају у другој половини прве године када се губе антитела мајке

# Агамаглобулинемија са одсуством В лимфоцита (Btk , $\mu$ тешки ланац, $\lambda 5$ , Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ , BLNK)



# Клиничке манифестације

прве манифестације се јављају у периоду од 6-12 месеца

Рекурентни отитис, пнеумонија, бронхитис и  
инфекције гастроинтестиналног тракта

(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*,  
*Staphylococcus aureus*)

*Giardia lamblia* у дигестивном тракту

Ентеровирусне инфекције компликоване  
неуролошким поремећајима

Артритис сличан RA

Честа је и неутропенија

# Дијагноза

Имуноглобулини у серуму се не детектују

Одсуство В лимфоцита (CD19 и CD20) у  
периферној крви, мање од 2%

# Терапија

- Надокнада имуноглобулина (интравенска или субкутана примена), тако да се одржава ниво IgG у серуму изнад 500mg/dl (400 mg/kg на 3-4 недеље)
- Антибиотици (при свакој сумњи на инфекцију, а понекад и профилактички)
- Трансплантација матичне ћелије хематопоезе

Терапија је значајно променила животни  
век ових пацијента мада су и даље  
проблем

хроничне болести плућа

тумори желуца

секреторна IgA ипак не могу да се  
надокнаде



Хипогамаглобилинемија без поремећаја  
броја В лимфоцита CVID, (ICOS; TACI,  
CD19)

Дефинише се као смањење серумског нивоа бар  
2 изотипа IgG, IgA, и/или IgM

Први знаци ових имунодефицијенција могу да  
се јаве у различитим узрастима

## Главне клиничке манифестације су

- рекурентне инфекције,
- аутоимунски поремећаји  
(тромбоцитопенија, хемолитичка анемија,  
пернициозна анемија RA)
- лимфоми

# Дијагностиковање

IgG < 100 mg/dl

Снижена продукција специфичних антитела

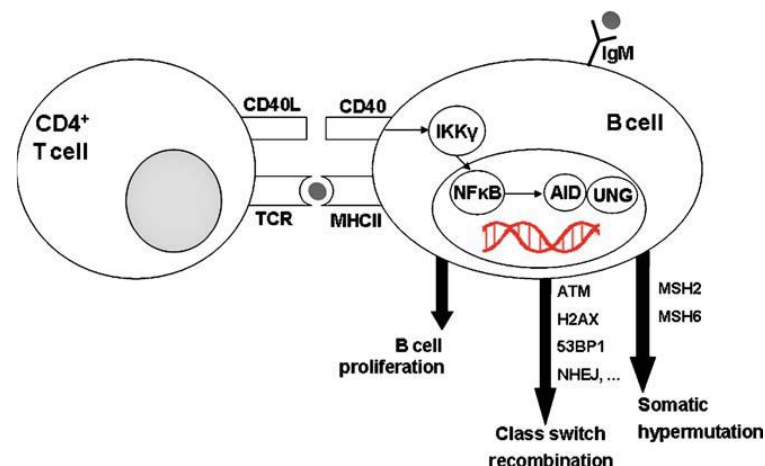
Број В лимфоцита у периферној крви у границама нормале

Да би се дијагностиковала CVID хипогамаглобулинемија потребно је да се искључе други могући узроци хипогамаглобулинемије

- \* Надокнада имуноглобулина
- \* Антибиотици

# Дефицијенције промене изотипа имуноглобулина AID, UNG

Главни знак поред  
уобичајених знакова  
имунодефицијенција  
је увећање лимфних  
органа



Постављање дијагнозе и  
терапија је слична као и  
код осталих  
хипогамаглобулинемија

# Селективна IgA дефицијенција

- Ниво IgA у серуму је мањи од 0.07 g/l, а нивои IgG и IgM су нормални (код деце од четврте године живота)
- Генетска промена није позната
- Најучесталија имунодефицијенција
- 2/3 пацијената је без симптома
- Рекурентне вирусне инфекције, отитиси, пнеумоније и гастроентеритиси

# Селективна IgA дефицијенција

- Честа је и појава аутоимунских обољења
- Присутна су бројна аутоантитела и врло често анти-IgA антитела
- Честе су алергијске болести
- Чешће се јављају лимфоми и тумори гастроинтестиналног тракта
- Терапија често није потребна,
  - ❖ антибиотици се дају у случају инфекција,
  - ❖ вакцинација није контраиндикована

Јављају се и селективне дефицијенције појединих G субкласа, или к лаког ланца најчешће због делеције одговарајућих гена

# Поремећаји фагоцита

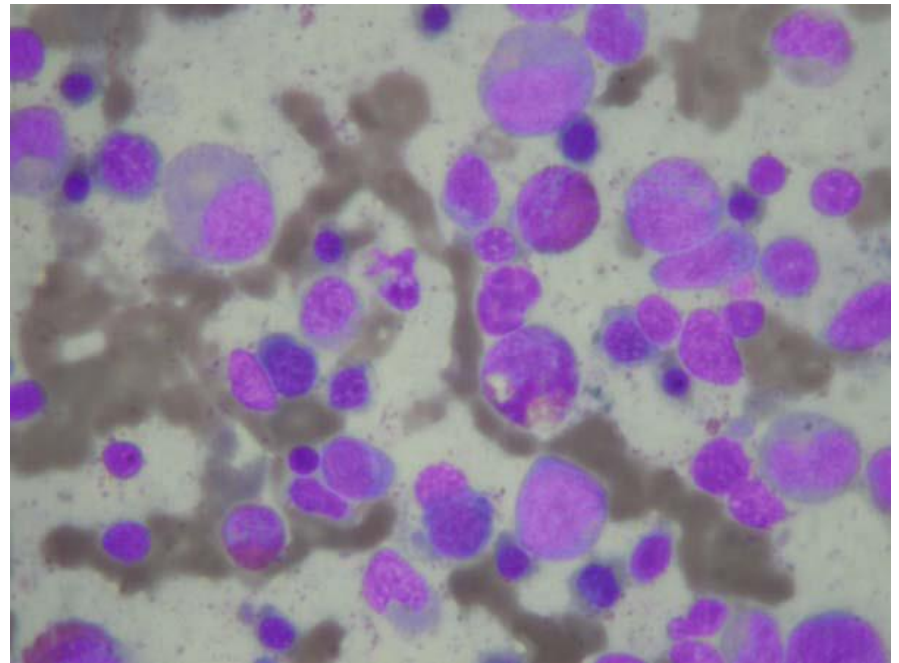
## Тешка урођена неутропенија

- Мултигенски поремећај, највероватније
- Манфестације: апсцеси, улкуси, омфалитис, респираторне инфекције, дијареа
- Афтозни стоматитис и гингивитис узрокују губитак сталних зуба у детињству
- Повећан је серумски ниво имуноглобулина



# Дијагностика

- Неутропенија мање од  $500/\text{mm}^3$ , са већим бројем моноцита, тромбоцита, еозинофила и благом анемијом
- Испитивање костне сржи показује блок у сазревању неутрофила у раном стадијуму

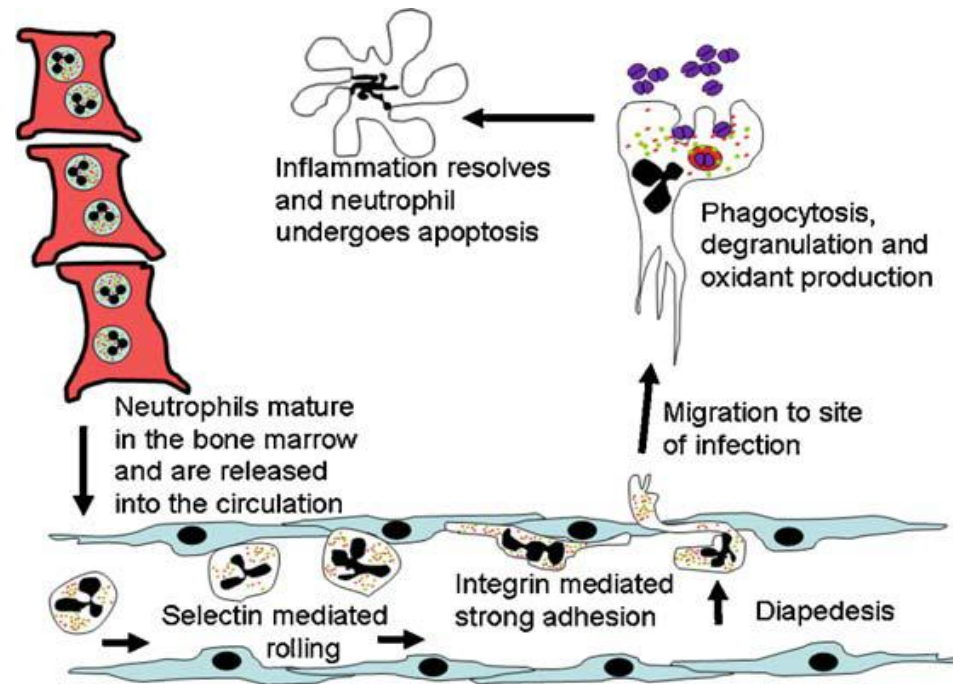


# Терапија

- Примена рекомбинантног G-CSF
- Ако реакција на ову терапију није одговарајућа могућа је трансплантација матичне ћелије хематопоезе

# Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD 1–3)

- LAD 1-поремећај CD18 ( $\beta$  ланац интегрина)
- LAD 2 –поремећај гена који кодира GDP-фукоза транспортер
- LAD 3- неуспешна активација интегрина бројним цитокинима



# Клиничке манифестације

Одложено отпадање пупчане врпце и  
омфалитис

Рекурентне инфекције коже, гингива

Одсуство гноја на месту инфекције

Продужено зарастање рана

За LAD2 је карактеристичан и поремећај  
психомоторног развоја, микроцефалија,  
кортикална атрофија

# Дијагностика

Неутрофилија 50,000–100,000/ $\mu$ l

Одсуство гноја на месту инфекције

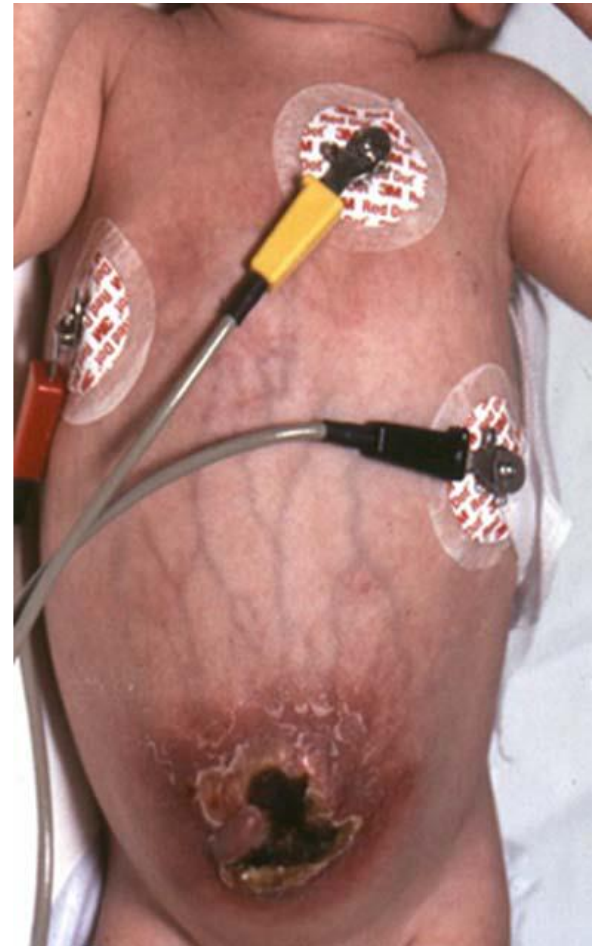
Ране бактеријске инфекције

Потврда испитивањем експресије бета  
ланца интегрина

LAD2 рекурентне умерене инфекције,  
поремећен психомоторни развој,  
леукоцитоза, потврда испитивањем  
GDP-фукоза транспортера

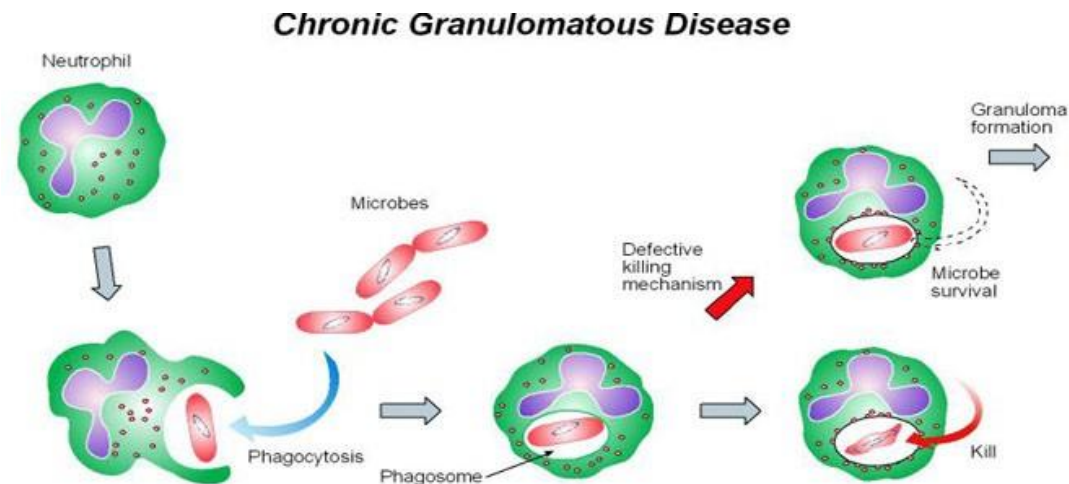
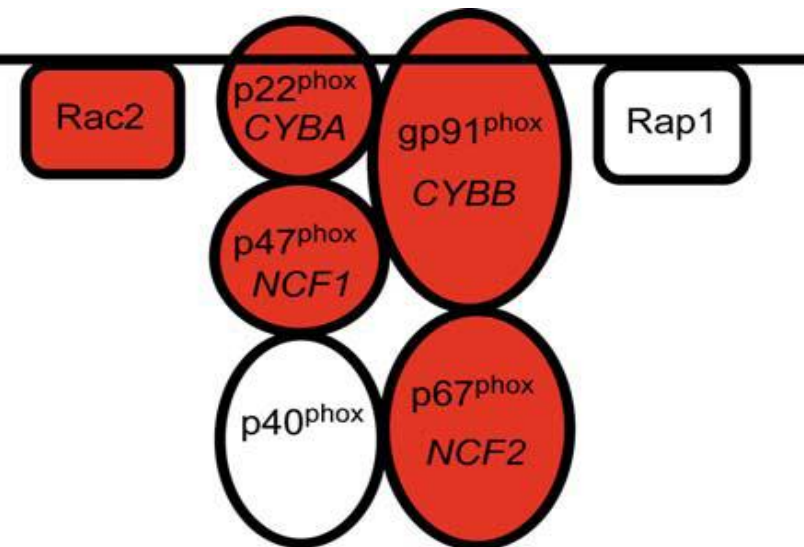
# Терапија

- G-CSF
- Трансплантација  
матичне ћелије  
хематопоезе
- Профилактичка  
примена  
антибиотика



# Хронична грануломатозна болест

- ❑ Поремећај је у неком од гена који кодира фагоцитну оксидазу
- ❑ Наслеђивање је везано за X хромозом



Under normal circumstances, neutrophils (and other phagocytes) detect and ingest microbes present in inflamed tissue. The microbes are killed by release of antimicrobial granules into the phagosome as well as the generation of reactive oxygen species (ROS) produced by the NADPH oxidase complex. A sudden increased uptake of oxygen during this process is known as the respiratory or oxidative burst. Defective NADPH oxidase function allows survival of the microbes and leads to the formation of a granuloma.

# Клиничке манифестације

- Инфекције (пнеумоније, апсцеси, нарочито јетре, лимфаденитис, остеомијелитис, сепса)
- Грануломатозна запаљења
- Локализоване инфекције BCG
- Хориоретиналне лезије
- Постоперативне дехисценије рана
- Аутоимунске болести: SLE, саркоидоза, идиоцитопенијска пурпура, рекурентни перикардитиси
- ❖ За дијагнозу је важно да се утврди продукција супероксида неким од тестова



# Терапија

Профилактика  
антибиотицима и IFN- $\gamma$

Трансфузије гранулоцита

Трансплантација  
матичне ћелије  
хематопоезе (у  
рефракторним  
хроничним инфекцијама,  
а контраиндикована је у  
акутним инфекцијама)



# Дефицијенције компонента

Удружене су са рекурентним и  
инвазивним инфекцијама и  
аутоимунским поремећајима

- Ране компоненте-пиогене инфекције
- Терминалне компоненте-рекурентне системске инфекције најсеријама
- Компоненте класичног пута-аутоимунски поремећаји

# Дефицијенције C1, C4, C2

- Умерене инфекције
- SLE
- Повећана преваленца атеросклерозе и болести срца
- Диганостикују се тестовима којима се мери ниво компоненти комплекса

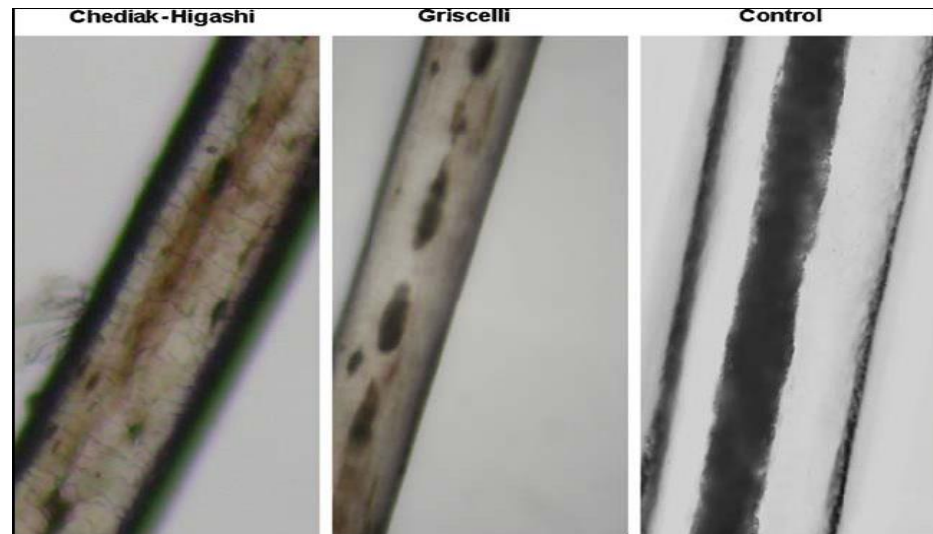
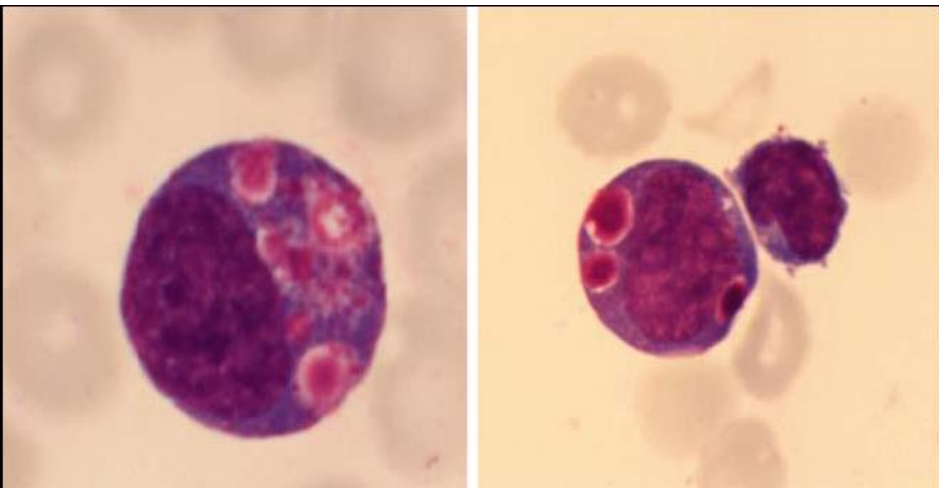
Терапија је у складу са манифестацијама

# Дефицијенција C1 инхибитора

- резултује претераном активацијом комплемента и неодговарајућим инфламаторним одговором.
- ❑ Карактерише је херeditарни ангиоедем (рекурентне епизоде едема који спонтано престаје, а јавља се спонтано или на трауму и слично)
- ❑ Чешћа је појава аутоимунских поремећаја, нарочито SLE, HUS
- ❑ Лечи се инфузијом свеже плазме или концентратом C1 инхибитора (једина куративна терапија је трансплантација јетре)

# Генетски поремећаји имунске регулације

- ❑ Фамилијарна хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (дефект перфорина)
- ❑ Имунодефицијенције са хипопигментацијом (*Chediak-Higashi*, *Griscelli*, *Hermansky-Pudlak*)



- ❑ X-Linked Lymphoproliferative Syndrome (SAP Deficiency)

# Генетски поремећаји имунске регулације

- ❑ Аутоимунски лимфопролиферативни синдром (CD95, CD95L, caspase 8 и 10)
- ❑ Аутоимунска полиендокринопатија са кандидијазом и ектодермалном дистрофијом, APECED (AIRE)
- ❑ X везана имунодисрегулација, полиендокринопатија, ентеропатија, IPEX (FOXP3)

# Аутоинфламаторни поремећаји

Настају као последица мутације неког од гена укључених у активацију NF- $\kappa$ B, процес апоптозе и лучење IL-1 $\beta$

Карактеришу се понављаним налетима повишене температуре болом у трбуху артритисом и променама на кожи

□ Фамилијарна медитеранска грозница

# Друге имунодефицијенције

## *Ataxia-Telangiectasia*

(мутације гена који кодира АТМ, протеин укључен у ДНА *repair* систем, поремећено је изотопско прекопчавање)

Поремећај имунског система са хроничним инфекцијама и већим ризиком од развоја леукемија и лимфома





# Друге имунодефицијенције

*Wiskott-Aldrich* синдром, **WASP** ген (улога у организацији цитоскелета, углавном је експримиран у ћелијама лимфоцитне и мегакариоцитне линије)

аутоимунске тромбоцитопенија и васкулитиси,  
екцем, инфекције, имунодефицијенција,  
неутропенија)

поремећен је одговор на полисахаридне антигене,  
смањен је број CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцита и  
поремећен је одговор на митогене

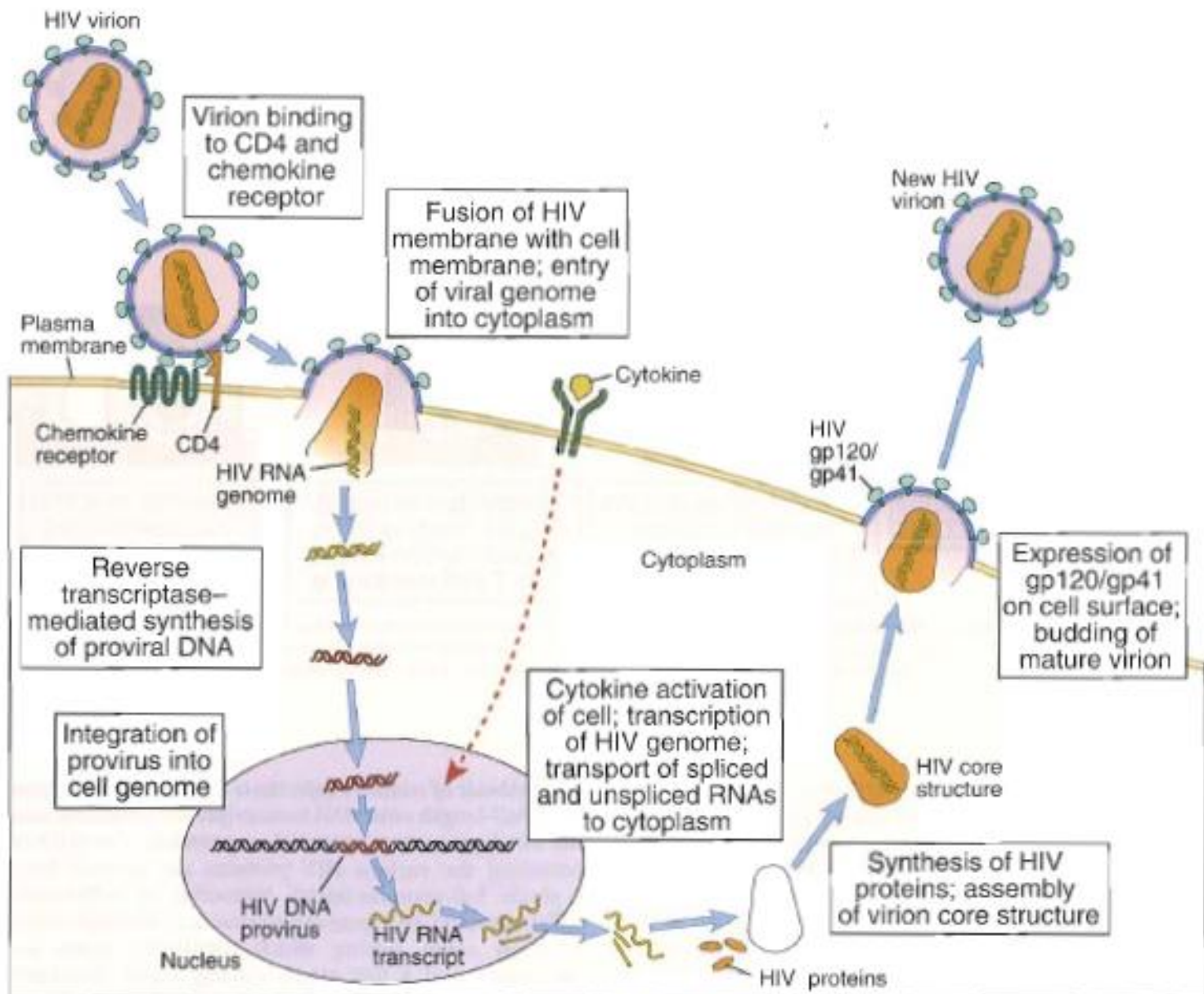
# Стечене имунодефицијенције

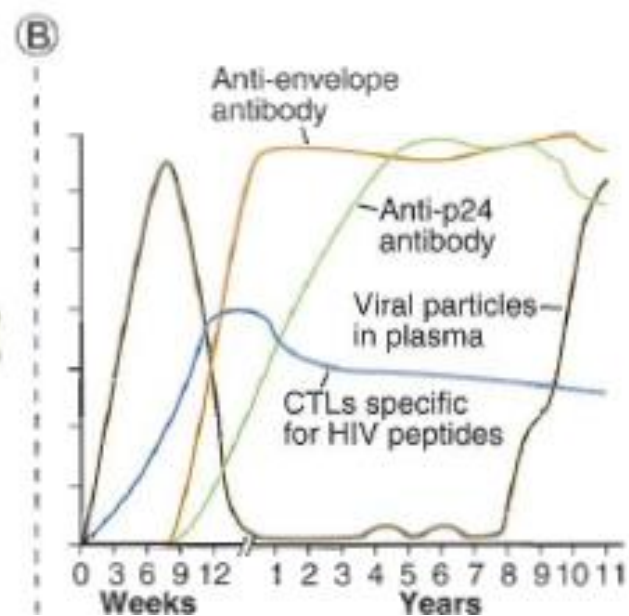
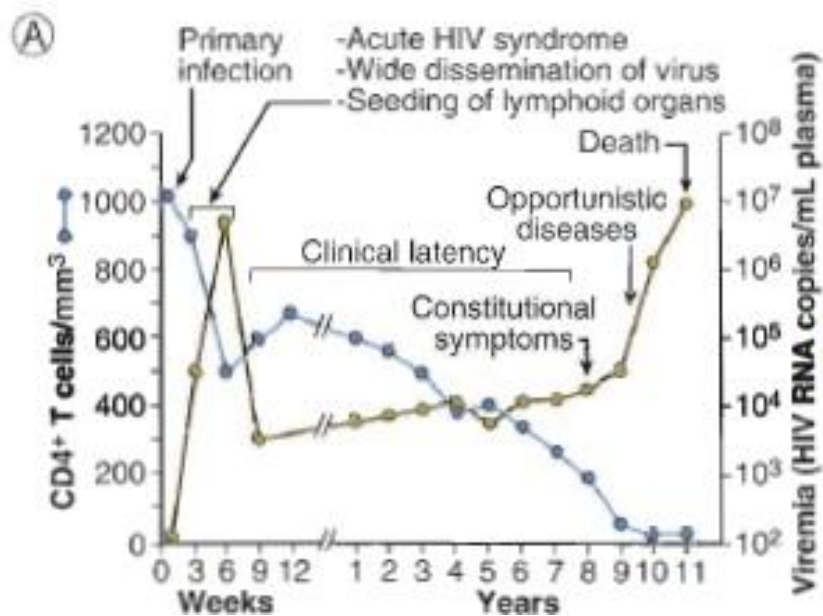
- Јављају се као компликација друге болести
- Као компликација терапије, јатрогене (протеинска малнутриција, радијација и хемотерапија, метастазе у костној сржи, имуносупресија због трансплантације костне сржи, спленектомија инфекција HIV вирусом)

# AIDS

Болест која је последица инфекције HIV вирусом, карактерише је

- имуносупресија
- опортунистичке инфекције
- тумори
- дегенерација CNS-а





HIV вирус узрокује дефицијенције и Т лимфоцита и ћелија неспецифичне имуности

- Вирус инфицира дендритске ћелије, макрофаге, фоликуларне дендритске ћелије
- Дефицијенцију Т лимфоцита узрокује
  - директним цитоцидним ефектом или
  - сталном стимулацијом имунског система (стална стимулација Т лимфоцита цитокинима узрокује смрт услед хроничне активације)

# Клинички ток сиде

Phase of disease	Clinical feature
Acute HIV disease	Fever, headaches, sore throat with pharyngitis, generalized lymphadenopathy, rashes
Clinical latency period	Declining blood CD4 <sup>+</sup> T cell amount
AIDS	<p><b>Opportunistic infections:</b></p> <p>Protozoa (<i>Toxoplasma</i>, <i>Cryptosporidium</i>)</p> <p>Bacteria (<i>Mycobacterium avium</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Salmonella</i>)</p> <p>Fungi (<i>Candida</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Pneumocystis</i>)</p> <p>Viruses (cytomegalovirus, herpes simplex, varicella-zoster)</p> <p><b>Tumors:</b></p> <p>Lymphomas (including EBV-associated B cell lymphomas)</p> <p>Kaposi's sarcoma</p> <p>Cervical carcinoma</p> <p><b>Encephalopathy</b></p> <p><b>Wasting syndrome</b></p>

# HAART (highly avtive anti-retroviral therapy)

Комбинација више лекова

Аналога нуклеозида

Инхибитора реверзне транскриптазе

Инхибитора протеазе

\* испитивања потенцијалног деловања на улазак вируса у ћелију (инхибиција вирусне интегразе, блокирање уласка преко CCR5, CD4:Ig фузиони молекула који везује gp120)



# Клинички случај

Господин Андерсон, 55-годишњи мушкарац са завршном стадијумом бубрежне болести која је последица полицистичне болести бубрега, недавно је пре шест недеља подвргнут трансплантацији бубрега од преминулог донора. У почетку, његов посттрансплантациони ток је био неупоредив, обележен стабилном функцијом графта и одговарајућим бубрежним параметрима. Међутим, он се јавља на клиници за трансплантацију са изненадном температуром, осетљивошћу графта и приметним смањењем излучивања урина у последња два дана. На прегледу, господин Андерсон је фебрилан са температуром од  $38,6^{\circ}\text{C}$ , и док његов крвни притисак остаје у границама нормале, лабораторијски резултати откривају забрињавајући пораст нивоа креатинина у серуму.

# Клинички случај

Дијагностичке имиџинг студије, укључујући ултразвук и доплер преглед бубрега за трансплантацију, откривају знаке едема графта и угроженог протока крви. Ова клиничка слика изазива сумњу на акутно одбацивање трансплантата или васкуларне компликације. Имуносупресивни режим пацијента се одмах прилагођава да би се појачала имуносупресија. Међутим, да би се прецизно утврдио основни узрок, заказује се биопсија бубрега. Овај свеобухватан приступ омогућава детаљну хистолошку процену ткива графта. Хитност ситуације захтева пажљиво праћење и брзу интервенцију како би се спасила функција графта, ублажиле потенцијалне компликације и оптимизовали дугорочни исходи за овог примаоца трансплантације бубрега.

# Питања

- Опишите имунску основу за стабилну функцију графта уочену код господина Андерсона током почетног периода након трансплантације. Који механизми доприносе прихватању трансплантата и како имуносупресивни лекови играју улогу у спречавању одбацивања?

# Питања

- Објасните имунске факторе који доприносе осетљивости трансплантата и приметног смањења излучивања урина након трансплантације бубрега. Како се акутно одбацивање разликује од васкуларних компликација и које ћелије имунског система су укључене у сваки сценарио?

# Питања

- Како делују имуносупресивни лекови и како њихово прилагођавање може утицати на имунски одговор у контексту трансплантације?

# Питања

- Биопсија бубрега је заказана за господина Андерсона. Објасните како хистолошка процена ткива графта може да пружи увид у основни имунски узрок, правећи разлику између акутног одбацивања и васкуларних компликација. Које хистопатолошке карактеристике могу бити индикативне за свако стање?

# Питања

- Разговарајте о важности пажљивог праћења пацијента у раном периоду након трансплантације и брзој интервенцији која је потребна у случајевима сумње на дисфункцију графта. Како рано откривање и интервенција утичу на прогнозу пацијената са трансплантираним бубрегом?

# Питања

- Испитати дугорочне импликације акутног одбацивања трансплантата или васкуларних компликација на укупно имунолошко здравље прималаца трансплантираних бубрега. Како ови догађаји могу утицати на ризик од наредних епизода одбацивања и потребу за континуираном имуносупресијом?