

IMUNODEFICIENȚE PRIMARE - NOTIUNI GENERALE DE TEORIE

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY - GENERAL NOTIONS

Alexis Cochino

Șef lucrări Dr., Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

Rezumat

Suntem în continuu expuși la microorganisme care sunt inhalate, înghițite sau care locuiesc în piele și mucoase. Protecția contra acestora ne este oferită de sistemul imun, indiferent dacă ne gândim la acesta ca la ceva clasic, sau mai degrabă modern, ce trebuie punctat mai degrabă, este că sistemul imun nu este un individ, este o mare rețea de elemente puternic interconectate, scopul comun al lor fiind re/cunoașterea a ceea ce este ”self” (propriu) și ”non-self” (străin) și eliminarea celui din urmă din organism.

În această review am descris elementele și funcția sistemului imunitar în recunoașterea și eradicarea agenților patogeni și ce se întâmplă atunci când există erori înnăscute la acest capitol.

Summary

We are continuously exposed to microorganisms that are inhaled, swallowed or that live in the skin and mucous membranes. Protection against them is offered to us by the immune system, regardless of whether we think of it as something classic, or rather modern, what should be pointed out is that the immune system is not an individual, it is a large network of strongly interconnected elements, their common goal being the

re/knowledge of what is "self" (own) and "non-self" (foreign) and the elimination of the latter from the body.

In this review I have described the elements and function of the immune system in recognizing and eradicating pathogens and what happens when there are innate errors in this chapter.

Introducere

Sistemul imun este o rețea interactivă de organe limfoide, factori celulari și umorali, citokine. Funcția esențială a acestuia în apărarea gazdei cel mai bine este ilustrată atunci când merge prost, de tip: subactivitate care duce la infecții severe și tumori, de imunodeficiență sau hiperactivitate soldată cu boli alergice și autoimune [1,2].

Primul element al sistemului imun este reprezentat de bariere, care sunt reprezentate de pielea, mucoasele, mucus, enzime și IgA secretor de la suprafața acestora [2].

Neutrofilele sunt o parte a celulelor albe (leucocite) care se activează la tot ce este străin și odată activate distrug nu doar ținta, dar și elementele înconjurătoare. Elementul bun este că neutrofilele intră repede în funcțiune, dar dezavantajul este reprezentat de faptul că leziunile tisulare sunt importante [3,4].

De asemenea complementul, cascada complementului – această multitudine de molecule care se activează în cascadă una de la cealaltă, pot fi asemănați unor gaze toxice, necesită o “declanșare” a alarmei (adică o marcarea a agresorului), ulterior au o acțiune relativ rapidă, la fel ca și neutrofilele, odată activate, distrug tot ce e străin în jur, (tot ce “nu are masca de gaze” și nici “ecusonul nostru”), în sensul că atacă membranele care nu sunt protejate de moleculele proprii, specifice și recunoscutibile de către elementele complementului [2,6].

Limfocitele NK au o mare putere de recunoaștere a agresorilor, pe care-i identifică cu precizie, deși au nevoie ca cineva să le marcheze înainte, de asemenea, pe lângă

celulele infectate acestea sunt capabile să recunoască și celulele maligne care au pierdut anumiți markeri de suprafață sau care au început să exprime anumiți markeri noi. Limfocitele NK au o viteză mare de reactivitate odată ce ținta a fost marcată, precizie foarte mare, efectul este sigur și nu fac rău "nevinovaților" (celule indemne) [5-7].

Limfocitele B sunt celule producătoare de anticorpi, dar ele sunt implicate și în prezentarea de antigene. Acestea recunosc exact inamicul, au o precizie mare, ceea ce înseamnă că fac puțin rău țesuturilor, dar dezavantajul este că au o viteză mică de reacție la primul contact, deoarece au nevoie de timp să se "antreneze", dar în timp, adică cu contactele ulterioare, devin din ce în ce mai bune în producția de anticorpi [5-7].

Limfocitele T, de asemenea au o mare precizie în recunoașterea "agresorului" și în felul care îl atacă, ceea ce la fel induce o afectare mai slabă a țesuturilor adiacente cu leziuni tisulare minime, doar că reacția de viteză de reacție la primul contact este mică, fiind nevoie de timp și contacte multiple pentru a deveni mai eficiente în distrugerea țintelor [5-7].

Imunodeficiențele primare

Sistemul imun nu este doar un element, dar este o multitudine de interconexiuni, afectarea/defectul unei componente poate afecta și felul în care funcționează restul sistemului, inducând stări numite imunodeficiențe [2,7,8].

Am putea crede că un element defect se manifestă pe baza unui singur sindrom, adică doar prin lipsa funcției acelu element, totuși din cauza interconexiunilor puternice sunt afectate și celelalte elemente [9]. Un mare progres în domeniul imunodeficiențelor a fost descoperirea defectelor cu creșterea funcției, astfel dacă clasic se credea că imunodeficiențe sunt doar acele defecte genetice cu pierderea funcției unui element, actual există o multitudine de exemple că există imunodeficiențe cu creșterea funcției care pot fi la fel de severe ca și cele cu scăderea funcției [10]. Sigur există și imunodeficiențe secundare unor boli, cele mai imunodeprimante infecții fiind: gripa, rujeola și varicela (din fericire în prezent acestea fiind prevenite prin vaccinuri),

HIV/SIDA. De asemenea există și alte boli, în special malnutriția și bolile limfoproliferative maligne, cancer, administrarea de corticosteroizi și imunosupresoare care pot să afecteze funcționarea sistemului imun [11].

Imunodeficiențele primare reprezintă boli genetice, în prezent fiind evidențiate multe sute de gene implicate în aceste boli. Acestea sunt caracterizate prin: debut la orice vârstă (sigur cu cât este mai grav defectul cu atât mai precoce se va manifesta), vulnerabilitate crescută față de infecții care sunt severe, profunde, recurente, cu durată prelungită sau provocate de oportuniști. Imunodeficiențele primare poartă un risc crescut de boli autoimune (mai frecvent citopeniile autoimune), malignități (mai frecvent oncohematologice), afectarea creșterii și dezvoltării (care poate fi în cadrul simptomelor, dar mai frecvent din contul infecțiilor frecvente) [11-14].

Managementul imunodeficiențelor primare

În ciuda severității și complexității acestor entități, există o serie de pași necesari de urmat pentru a asigura o mai bună calitate a vieții acestor pacienți. În primul rând este importantă prevenția infecțiilor, adică izolarea prin evitarea aglomerărilor umane, substituirea unor componente ale sistemului imun, cum ar fi administrarea de imunoglobuline și administrarea profilactică a terapiei antimicrobiene. Totodată în cazul acestor pacienți infecțiile trebuie tratate prompt [14].

Există și tratamente curative care tratează defectul pe termen scurt (substituția enzimatică sau citokinică) sau pe termen lung (transplantul de măduvă osoasă și celule stem) și tratamentul genetic (disponibil în prezent pentru deficitul de adenzin deaminază). Alte tratamente sau îngrijiri ar include aportul de vitamina D, sport și nu în ultimul rând echilibrul emoțional al pacientului și familiei [12,13].

Pentru a ne asigura despre eficacitatea pașilor de tratament există o serie de puncte care pot fi urmărite cu ușurință de pacienți și medici generaliști: creșterea și dezvoltarea care ar trebui să fie cât mai aproape de normal, lipsa infecțiilor severe, creșterea performanțelor respiratorii, a performanțelor școlare. La nivel de laborator ar

fi necesară monitorizarea IgG în cazul tratamentului substitutiv cu menținerea acesteea peste 5g/L, monitorizarea IgM, a indicatorilor anemiei deficitare, dozarea vitaminei D, numarul absolut al limfocitelor și subsetul acestora. În investigarea imagistică se cere prudență majoră, mai ales în cazul celor cu deficite combinate [2,12-14].

Concluzie

Sistemul imunitar folosește multe mecanisme care lucrează împreună, iar răspunsul imunitar complet integrat atrage elemente din multe sisteme efectoare pentru a adapta un răspuns la patogenul invadator specific. Funcția anormală a unor elemente poate duce la imunodeficiențe (imunodeficiență primară dacă este implicată o eroare genetică). Înțelegerea importanței, funcției și a relațiilor dintre diferitele elemente imunitare va permite îmbunătățirea diagnosticului, monitorizării și tratamentului în cazul imunodeficiențelor.

Bibliografie:

1. Chaplin, David D. "Overview of the immune response." *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 125,2 Suppl 2 (2010): S3-23.
2. Delves, Peter J., and Ivan M. Roitt. "The immune system." *New England journal of medicine* 343.1 (2000): 37-49.
3. Nauseef, William M., and Niels Borregaard. "Neutrophils at work." *Nature immunology* 15.7 (2014): 602-611.
4. Ley, Klaus, et al. "Neutrophils: New insights and open questions." *Science immunology* 3.30 (2018): eaat4579.
5. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. How does the immune system work? [Updated 2020 Apr 23].
6. Sompayrac, Lauren M. *How the immune system works*. John Wiley & Sons, 2019.

7. Yatim, Karim M, and Fadi G Lakkis. "A brief journey through the immune system." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 10,7 (2015): 1274-81. doi:10.2215/CJN.10031014
8. Sattler, Susanne. "The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection." *Advances in experimental medicine and biology* vol. 1003 (2017): 3-14. doi:10.1007/978-3-319-57613-8_1
9. Nicholson, Lindsay B. "The immune system." *Essays in biochemistry* vol. 60,3 (2016): 275-301. doi:10.1042/EBC20160017
10. McCusker, Christine, and Richard Warrington. "Primary immunodeficiency." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 7.1 (2011): 1-8.
11. Nicholson, J. K. "Use of flow cytometry in the evaluation and diagnosis of primary and secondary immunodeficiency diseases." *Archives of pathology & laboratory medicine* 113.6 (1989): 598-605.
12. Notarangelo, Luigi, et al. "Primary immunodeficiency diseases: an update." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114.3 (2004): 677-687.
13. Fischer, Alain. "Human primary immunodeficiency diseases." *Immunity* 27.6 (2007): 835-845.
14. Bonilla, Francisco A., et al. "Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency." *Annals of allergy, asthma & immunology* 94.5 (2005): S1-S63.