IMUNODEFICIJENCIJE (ID)

Prof. dr Dragan Gvozdić

Patološka fiziologija

Definicija imunodeficijencija:

- Imunodeficijencije su stanja redukovane nespecifične ili specifične imunske odbrane organizma
- **Nespecifične** imunodeficijentne bolesti uzrokovane se **poremećajem u sintezi komplementa ili promenama u funkciji fagocita**
- **Specifične** bolesti imunodeficijencije mogu da se jave usled **poremećaja u funkciji T i B ćelija**
- Imunodeficijentne bolesti mogu biti:

1. Primarne – nasledne bolesti
2. Sekundarne – stečene imunodeficijencije

Primarne imunodeficijencije

- Primarne ID retki poremećaji, obično naslednog karaktera
- Primarne ID među sobom se razlikuju po tome koji je deo imunskog sistema nedovoljno aktivan: **nespecifični ili specifični**

Podela primarnih ID

- **Nedostatak komponenti sistema komplementa**
- **Morfološki i funkcionalni poremećaji leukocita i makrofaga**
- **Poremećaji funkcije B ćelija i sinteze antitela**
- **Kombinovana imunodeficijencija**

Nedostatak komponenti sistema komplementa

- Najteži poremećaj nastaje u slučaju deficita C3 komponente sistema komplementa
- To je autozomno - recesivni nasledni poremećaj, opisan kod engleskih rasa pasa (španijela)
- Posledica je mutacije gena za C3 komponentu, koja dovodi do skraćivanja C3 proteinskog lanca

Posledice nedostatka komplementa

- Komplement ima značajnu biološku ulogu u opsonizaciji, lizi ćelija i inflamaciji, i deficit može da dovede do:
- Povećane osetljivosti na infekcije bakterijama (*Clostridium spp.*, *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Pseudomonas* i *Klebsiella*)
- Zbog toga se kod životinja javljaju recidivirajuća pneumonija, piometra, kao i infekcija rana

“višak” komplementa?

- **Nedostatak faktora H**, ključnog u inaktivaciji C3b, opisan je kod svinja jorkšir rase kao autozomno recesivni poremećaj
- Prasad najčešće uginu usled **bubrežne insuficijencije**
- Patoanatomske promene karakterišu se pojavama petehija na bubrezima, a u glomerulima se patohistološki uočava proliferacija mezangijalnih ćelija i zadebljanje kapilarne bazalne membrane
- Dolazi do nakupljanje C3 komponente komplementa, a ne imunoglobulina na bazalnoj membrani glomerula

Morfološki i funkcionalni poremećaji leukocita i makrofaga

- Dva poremećaja su bitna:
- **Čedijak - Higaši sindrom**
- **Deficit leukocitnih adhezivnih molekula** (LAD)

Čedijak - Higaši sindrom

- **Čedijak - Higaši sindrom** je retko autozomno recesivno oboljenje goveda, persijskih mačaka, belih tigrova, bež miševa (bg) i ljudi
- Karakteriše se obrazovanjem gigantskih granula u svim krvnim ćelijama koje sadrže jedro
- Neutrofili imaju smanjenu sposobnost adherencije i promenjen odgovor na hemotaksine
- U drugim ćelijama krvi obrazuju se izmenjeni veliki lizozomi, u kojima je smanjen broj enzima, tako da je poremećeno i njihovo antimikrobsko delovanje

Deficit leukocitnih adhezivnih molekula

- **Deficit leukocitnih adhezivnih molekula** (LAD) je još jedno veoma retko autozomno - recesivno oboljenje
- Nedostatka funkcionalnih adhezivnih molekula **onemogućeno je vezivanje neutrofila i monocita za adhezivne molekule endotelnih** ćelija i stoga je poremećen i sam proces dijapedeze.
- U krvi se zadržava veliki broj neutrofila, koji nisu u stanju da izađu u tkiva, čak ni u prisustvu bakterija u organizmu
- Životinje sa ovim genetskim defektom pate od recidivirajućih bakterijskih i gljivičnih oboljenja

Poremećaji funkcije B ćelija i sinteze antitela

- **Agamaglobulinemija kod ždrebadi**
- **Nedostatak IgG2 kod goveda**
- **Nedostatak imunoglobulina kod pasa**
- **Urođena agamaglobulinemija kod dece**

Agamaglobulinemija kod ždrebadi!

- Primarna agamaglobulinemija je retka bolest ždrebadi
- Bolesne životinje nemaju B ćelije u krvi, a koncentracije imunoglobulina u cirkulaciji su ekstremno niske
- Njihova limfatična tkiva nemaju primarne folikule, germinativne centre, niti plazma ćelije
- T ćelijski odgovor je očuvan!

Fatalan kraj!

- U početnoj fazi bolesti štite ih majčina antitela posisana kolostrumom.
- Posle razgrađivanja majčinih Ig, kod ždrebadi se javljaju recidivirajuće piogene infekcije.
- Životinje mogu da dožive starost od jedne godine, ali se poremećaj na kraju ipak završava uginućem.

Deficit IgG kod goveda!

- Kod goveda su imunoglobulini G klase podeljeni na dve potklase: IgG1 i IgG2.
- Imunoglobulin G1 klase je najvažniji imunoglobulin mleka, koji je zadužen za zaštitu sluznica
- Imunoglobulin G2 je najefikasniji opsonin koji se nalazi u mleku i značajan je za aktivaciju neutrofila
- Potpuni nedostatak IgG2 dovodi do pojave pneumonije i/ili gangrenoznog mastitisa

Nedostatak Ig kod pasa!

- Nedostatak IgM javlja se kod pasa rase doberman
- Kod nekih životinja poremećaj prolazi bez vidljivih znakova bolesti, a u nekim slučajevima se javlja mukopurulentni nosni iscedak i bronhopneumonija
- Kako su imunoglobulini A klase zaštitnici sluznica, njihov nedostatak dovodi do pioderme, zapaljenjskih procesa u crevima i analne furunkuloze

Urođena agamaglobulinemija kod ljudi!

- Bolest je nasledna, vezana za polni hromozom, prenosi se preko ženske linije a oboljevaju deca muškog pola
- Ovaj poremećaj nastaje zbog genetskog defekta na X hromozomu koji kodira B-ćelijsku citoplazmatsku tirozin kinazu, enzim iz grupe onkogena
- Nedostatak ovog enzima onemogućava normalno sazrevanje B ćelija

Problem deficita B Ly!

- U kostnoj srži ima nezrelih B ćelija, ali je onemogućen njihov izlazak u cirkulaciju
- Kod dečaka u perifernoj krvi i limfatičnom tkivu ima malo ili uopšte nema B ćelija
- Njihovi limfni čvorovi i tonzile su nerazvijeni
- U serumu nemaju IgA, IgM, IgD, IgE klase, a koncentracija IgG je veoma niska

Kombinovane imunodeficijencije!

- Deficit humoralnog i celularnog imuniteta istovremeno!
- Nedostaju T i B Ly!
- Kako životinje ne mogu da sintetišu sopstvene Ig, javlja se agamaglobulinemija.
- Ždrebad oboljeva u uzrastu od 2 meseca.
- Tačno vreme započinjanja poremećaja zavisi od količine kolostralnih antitela koja su se resorbovala.

Uginuće je neminovno!

- Sva ždrebad uginjavaju u uzrastu od 4 do 6 meseci starosti, usled teških bronhopneumonija izazvanih oportunim mikroorganizmima (*Pneumocystis carinii* i *Rhodococcus equi*)
- Bolest se manifestuje kašljem, dispnojom, gubitkom telesne mase i febrom
- Mogu se razviti i bakterijski i virusni enteritis, omfaloflebitis i mnoge druge infekcije

Sekundarne imunodeficijencije!

- Sekundarne imunodeficijencije nastaju usled oštećenja imunskog sistema različitim spoljašnjim činiocima, kao što su: virusi, toksini, stres, poremećaji u ishrani i traume
- Tako, na primer, kod pilića, **virus infektivne bolesti burze** (IBDV) razara burzu Fabriciji i B limfocite
- Kod pilića, stoga, ne postoje antitela!

Primer sekundarnih imunodeficijencija:

- Kod mačaka, **virus leukoze** (FeLV), koji spada u onkogene retroviruse ima citosupresivno delovanje
- Virus se prenosi horizontalnim putem, pri čemu su mokraća, krv i pljuvačka njegovi glavni rezervoari
- Virus uništava T ćelije i suprimira njihovu funkciju, a deluje i inhibitorno na proliferaciju mijeloidnih progenitora
- Imunosupresivno dejstvo FeLV ostvaruje antigenima p15E i gp70, koji predstavljaju proteine omotača virusa
- Oni blokiraju odgovor T ćelija na citokine