

PIGUŁKA
WIEDZY

Dariusz Sołdacki

IMMUNOLOGIA

W DIAGRAMACH



TERMEDIA

IMMUNOLOGIA W DIAGRAMACH

Dariusz Sołdacki

Immunologia w diagramach

Dariusz Słodacki

Zakład Immunologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Copyright © by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2020

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

TERMEDIA

Termedia Wydawnictwa Medyczne

ul. Kleeberga 2

61-615 Poznań

tel./faks +48 61 822 77 81

e-mail: termedia@termedia.pl

<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne

Poznań 2020

Wydanie I

ISBN: 978-83-7988-348-6

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

SPIS TREŚCI

Część I

NIEDOBORY ODPOWIEDZI NIESWOISTEJ

7

Wprowadzenie

9

1. Zaburzenia fagocytozy

11

- Rycina 1. Przewlekła choroba ziarniniakowa
- Rycina 2. Ciężka neutropenia wrodzona
- Rycina 3. Neutropenia cykliczna
- Rycina 4. Zespół Bartha
- Rycina 5. Zespół Shwachmana-Diamonda
- Rycina 6. Zespół Cohena
- Rycina 7. Typ Clericuzio zaniku skóry z neutropenią
- Rycina 8. Zaburzenia adhezji fagocytów:
 - LAD-1
 - LAD-2
 - LAD-3
- Rycina 9. Zaburzenia aktywacji fagocytów:
 - defekt IRAK4 i MyD88
 - zespół Papillona-Lefèvre'a
- Rycina 10. Choroba magazynów glikogenu typu 1b (GS1b)
- Rycina 11. MONOMAC (*wild*)

2. Niedobór układu dopełniacza

19

- Rycina 12. Niedobór MBL
- Rycina 13. Niedobór ficoliny 3 (FC3RN)
- Rycina 14. Niedobór czynnika B
- Rycina 15. Niedobór czynnika H
- Rycina 16. Niedobór białka zależnego od czynnika H
- Rycina 17. Niedobór czynnika D
- Rycina 18. Niedobór czynnika P
- Rycina 19. Niedobór czynnika I
- Rycina 20. Niedobór C1INH (wrodzony obrzęk naczynioruchowy)
- Rycina 21. Niedobór C1Q
- Rycina 22. Niedobór C1r
- Rycina 23. Niedobór C1s
- Rycina 24. Niedobór składowej C2
- Rycina 25. Niedobór składowej C3
- Rycina 26. Niedobór składowej C4
- Rycina 27. Niedobór składowych C5–C9
- Rycina 28. Niedobór cząsteczki DAF
- Rycina 29. Niedobór białka kofaktora błonowego (CD46)

3. Defekt ze zwiększoną wrażliwością na zakażenia mykobakteriami – MSMD

29

- Rycina 30. Defekt ze zwiększoną wrażliwością na zakażenia mykobakteriami – MSMD

4. Niedobór komórek dendrytycznych

33

- Rycina 31. Niedobór aktywności komórek dendrytycznych

5. Zaburzenia związane z mutacją TLR	37
Rycina 32. Zaburzenia związane z mutacją TLR	
6. Inne zaburzenia odpowiedzi nieswoistej	41
Rycina 33. Zespół WHIM	
Rycina 34. Epidermodyplazja <i>verruciformis</i>	
Rycina 35. Herpetyczne zapalenie mózgu	
Rycina 36. Zespół Ivemarka	
7. Choroby autozapalne	45
Rycina 37. Rodzinna gorączka śródziemnomorska (<i>familial Mediterranean fever</i> – FMF)	
Rycina 38. Zespół nawracających gorączek związany z receptorem dla TNF (<i>TNF receptor associated periodic syndrome</i> – TRAPS)	
Rycina 39. PAPAS	
Rycina 40. PFAPA	
Rycina 41. Kriopirynopatie:	
– zespół objawów zapalnych po ekspozycji na zimno (<i>familial cold autoinflammatory syndrome</i> – FCAS)	
– zespół Muckle'a-Wellsa	
– przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (<i>chronic infantile neurological, cutaneous, and articular syndrome</i> – CINCA)	
Rycina 42. Zespół hiperimmunoglobulinemii D (<i>hyper-immunoglobulin D syndrome</i> – HIDS)	
Rycina 43. Niedobór antagonistów receptora interleukiny 1 (<i>deficiency of interleukin-1 receptor antagonists</i> – DIRA)	

Część II

NIEDOBORY ODPOWIEDZI SWOISTEJ

1. Niedobory odporności B-komórkowej	53
Rycina 44. Agammaglobulinemia Brutona (<i>X-linked agammaglobulinemia</i> – XLA)	
Rycina 45. Agammaglobulinemia dziedziczona autosomalnie recesywnie (<i>non-Bruton's agammaglobulinemia</i> – NBA)	
Rycina 46. Przejściowa hipogammaglobulinemia małych dzieci (<i>transient hypogammaglobulinemia of infancy</i> – THI)	
Rycina 47. Pospolity zmienny niedobór odporności (<i>common variable immunodeficiency</i> – CVID)	
Rycina 48. Niedobór podklas IgG	
Rycina 49. Izolowany niedobór IgA	
Rycina 50. Niedobór IgA z niedoborem podklasy IgG	
Rycina 51. Niedobór specyficznych przeciwciał przeciwpolisacharydowych (<i>specific polysaccharide antibody deficiency</i> – SPAD)	
Rycina 52. Defekty w rekombinacji przełączania klas przeciwciał (<i>class switch recombination</i> – CSR)	
Rycina 53. Selektywny niedobór IgM	
Rycina 54. Grasiczak z niedoborem odporności	
2. Niedobory odpowiedzi T-komórkowej	63
Rycina 55. Niedobór CD8	
Rycina 56. Selektywny niedobór CD4	
Rycina 57. Niedobór koroniny 1A	

3. Złożone niedobory odporności

Ciężkie złożone niedobory odporności (SCID):

- Rycina 58A. Ciężkie złożone niedobory odporności – przekazywanie sygnału cytokinowego
- Rycina 58B. Ciężkie złożone niedobory odporności – rearanżacja VDJ
- Rycina 58C. Ciężkie złożone niedobory odporności – metabolizm nukleotydów
- Rycina 58D. Ciężkie złożone niedobory odporności – NUDE SCID
- Rycina 59. Niedobór HLA klasy I („zespół nagich limfocytów“)
- Rycina 60. Niedobór HLA klasy II

Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi – w tym zaburzenia naprawy DNA:

- Rycina 61A. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA: ataksja-teleangiektazja
- Rycina 61B. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – zespół Nijmegen
- Rycina 61C. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – zespół Blooma
- Rycina 61D. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – zespół DiGeorge’a
- Rycina 61E. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – zespół Wiskotta-Aldricha
- Rycina 61F. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – HIES (*hyper-IgE syndrome*)
- Rycina 61G. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – hipoplazja chrząstek i włosów
- Rycina 61H. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – dyskeratoza wrodzona
- Rycina 61I. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – zespół Hoyerala-Hreidarssona
- Rycina 61J. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – ICF
- Rycina 61K. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – *Xeroderma pigmentosum*
- Rycina 61L. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – zespół Nethertona
- Rycina 61Ł. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – choroba Schimkego
- Rycina 61M. Złożone niedobory odporności związane z typowymi cechami fenotypowymi, w tym zaburzenia naprawy DNA – zespół Seckela

4. Fenokopie wrodzonych niedoborów odporności

- Rycina 62. Wczesna postać nieswoistego zapalenia jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD)

Dysregulacja układu odpornościowego:

- Rycina 63A. Dysregulacja układu odpornościowego – APS1/APECED
- Rycina 63B. Dysregulacja układu odpornościowego – wczesna postać choroby autoimmunizacyjnej
- Rycina 63C. Dysregulacja układu odpornościowego – rodzinny zespół limfohistocytozy hemafagocytowej

Rycina 63C₁. Dysregulacja układu odpornościowego – zaburzenia apoptozy:
zespół IPEX
Rycina 63C₂. Dysregulacja układu odpornościowego – zaburzenia apoptozy:
IPEX-like syndrome
Rycina 63C₃. Dysregulacja układu odpornościowego – zaburzenia apoptozy: ALPS
Rycina 63C₄. Dysregulacja układu odpornościowego – zaburzenia apoptozy:
ALPS-like syndrome
Rycina 63C₅. Dysregulacja układu odpornościowego – zaburzenia apoptozy: XLP
Rycina 63D. Dysregulacja układu odpornościowego – zespół Chediaka-Higashiego
Rycina 63E. Dysregulacja układu odpornościowego – zespół Griscellego typu 2
Rycina 63G. Dysregulacja układu odpornościowego – częściowy albinizm
i niedobór odporności
Rycina 63H. Dysregulacja układu odpornościowego – zespół Hermansky'ego-Pudlaka
typu 2

Rycina 64. Nabyty obrzęk naczyń ruchomy

Rycina 65. Przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (*chronic mucocutaneous candidiasis* – CMC)

5. Niesklasyfikowane niedobory odporności

89

Wykaz skrótów

91

CZĘŚĆ I
NIEDOBORY ODPOWIEDZI
NIESWOISTEJ

Wprowadzenie

Niedobory odpowiedzi nieswoistej są bardzo rzadkimi chorobami. Ze względu na to, że odpowiedź nieswoista jest dziedziczona i nie wymaga szkolenia w trakcie życia, jest konstytutywną częścią układu immunologicznego człowieka. Nie dochodzi w niej do rearanzacji genów w celu zmiany specyficzności receptorów, jak to ma miejsce w odpowiedzi swoistej. W odpowiedzi nieswoistej zarówno komórki, jak i systemy białkowe (układ dopełniacza, kaskada krzepnięcia, defensyny i inne) mają zdolność rozpoznawania grup patogenów, bez możliwości rozróżnienia pomiędzy podtypami bakterii, wirusów czy grzybów. Ze względu na to, że stabilność genów odpowiedzialnych za funkcjonowanie nieswoistej odpowiedzi immunologicznej jest duża, rzadko dochodzi do jej dysfunkcji. Jeśli jednak dojdzie do takiej sytuacji, wówczas często mamy do czynienia z poważnymi zaburzeniami odporności. Nieswoista odpowiedź immunologiczna bierze udział zarówno we wczesnej fazie odpowiedzi przeciwko patogenom, jak i moduluje odpowiedź swoistą na etapie infekcji, stanu zapalnego spowodowanego czynnikami pozainfekcyjnymi, a także na etapie tworzenia i dojrzewania komórek odpowiedzi swoistej. Dlatego też niektóre defekty odpowiedzi nieswoistej przekładają się na powstawanie zaburzeń autoimmunizacyjnych.

Z kolei defekty genetyczne w komórkach odpowiedzi nieswoistej powodujące ich nadmierną aktywację skutkują chorobami autozapalnymi, które będą przedstawione w dalszej części książki.

1. Zaburzenia fagocytozy

Przewlekła choroba ziarniniakowa

Ciężka neutropenia wrodzona

Neutropenia cykliczna

Zespół Bartha

Zespół Shwachmana-Diamonda

Zespół Cohena

Typ Clericuzio zaniku skóry z neutropenią

Zaburzenia adhezji fagocytów:

– LAD-1

– LAD-2

– LAD-3

Zaburzenia aktywacji fagocytów:

– defekt MYD88 i IRAK4

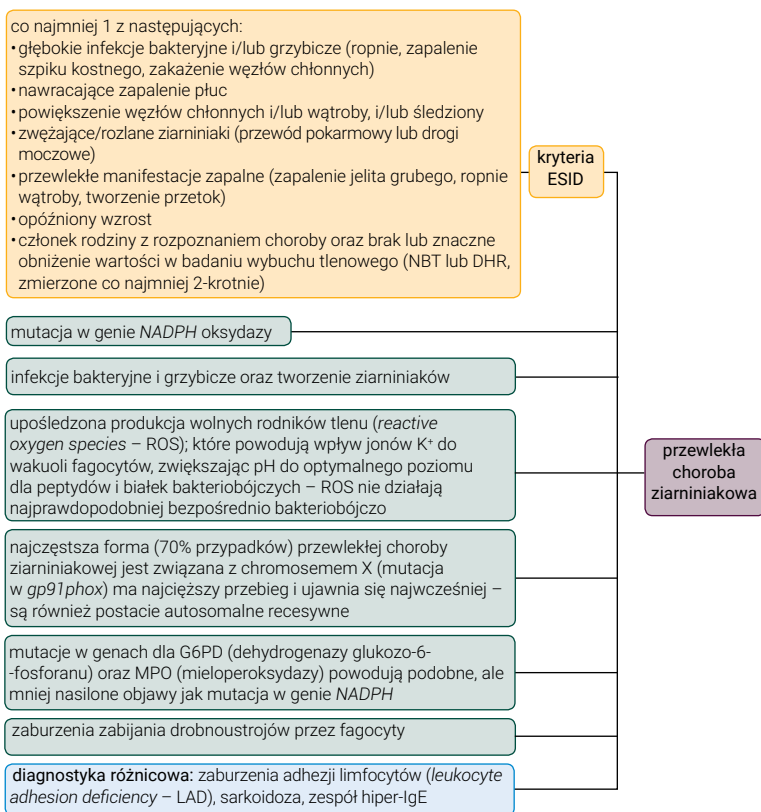
– zespół Papillona-Lefèvre'a

Choroba magazynów glikogenu typu 1b (GS1b)

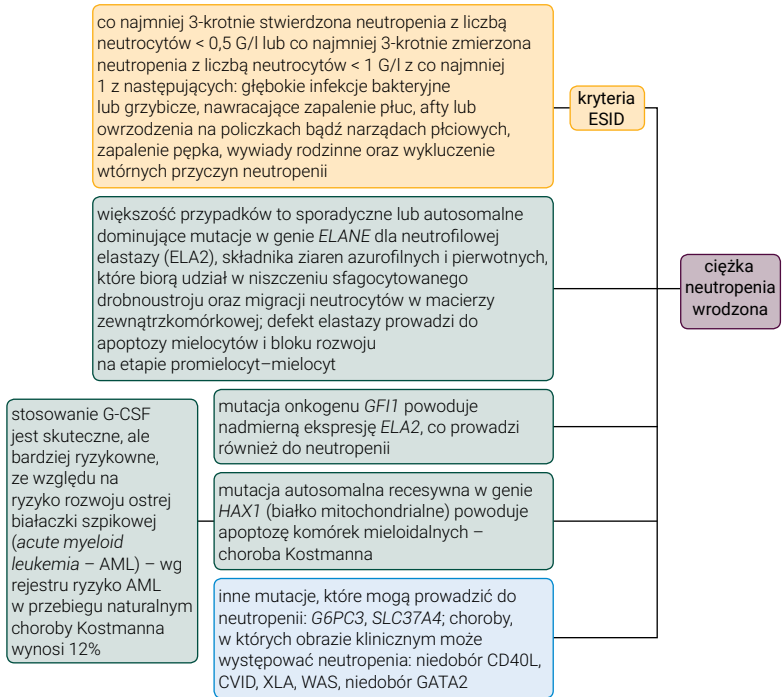
MONOMAC (*wild*)

1. Zaburzenia fagocytozy

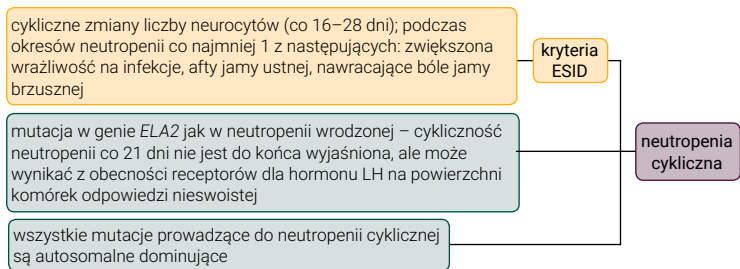
Zaburzenia fagocytozy to grupa chorób, w których dochodzi do nieprawidłowości w funkcjonowaniu lub liczebności komórek fagocytujących. W przebiegu tych chorób może dochodzić do wzmożonej częstości występowania chorób bakteryjnych i grzybiczych, większej podatności na infekcje niektórymi wirusami oraz do tworzenia ziarniniaków w obrębie narządów wewnętrznych i skóry.



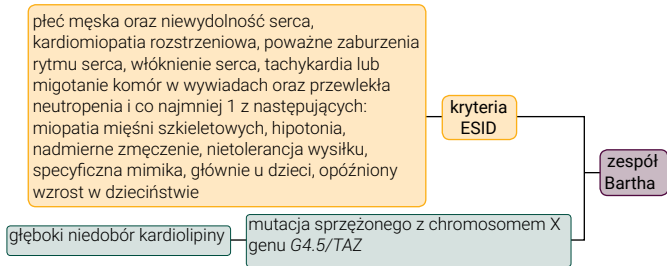
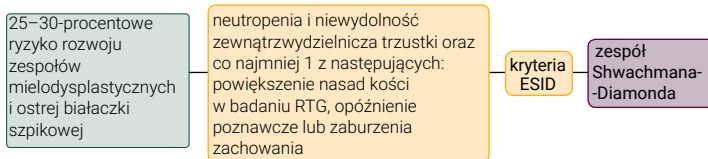
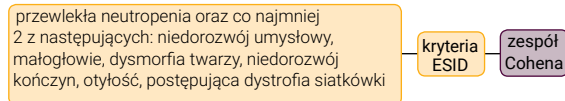
Rycina 1. Przewlekła choroba ziarniniakowa



Rycina 2. Ciężka neutropenia wrodzona



Rycina 3. Neutropenia cykliczna

**Rycina 4. Zespół Bartha****Rycina 5. Zespół Shwachmana-Diamonda****Rycina 6. Zespół Cohena**

Immunologia jest stale rozwijającą się dziedziną, a co kilka miesięcy opisywane są nowe mutacje związane z niedoborem odporności lub dysfunkcją układu immunologicznego. Usystematyzowanie tej wiedzy jest niełatwe. Pomimo tak dynamicznych zmian istnieje grupa chorób immunologicznych, która według Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID) zasługuje na klasyfikację. Na podstawie kryteriów ESID z 2019 r. przygotowałem diagram, który oprócz samych kryteriów grupuje schorzenia i zawiera kilka pomocnych w diagnostyce informacji klinicznych. Ze względu na mnogość szczegółów do zapamiętania opracowanie z podstawowymi informacjami na temat zaburzeń układu immunologicznego może być pomocne w poszerzaniu wiedzy na ten temat, jak i w odświeżaniu jej przez specjalistów zajmujących się pacjentami z niedoborami odporności. Mam nadzieję, że forma i treść tej publikacji chociaż w części przyczynią się do zwiększenia rozpoznawalności pierwotnych niedoborów odporności.

Dariusz Sołdacki



Doktor n. med. Dariusz Sołdacki – specjalista chorób wewnętrznych, specjalista immunologii klinicznej; starszy asystent w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie i adiunkt w Zakładzie Immunologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; członek Polskiego Towarzystwa Immunologii Klinicznej i Doświadczalnej, Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID) oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI).

Prowadzi prace badawcze na temat analizy gospodarki żelazowej oraz kumulacji metali ciężkich w wątrobach ludzkich we współpracy z Instytutem Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk, zajmował się problematyką mechanizmów prowadzących do włóknienia i regeneracji wątroby. W kręgu jego zainteresowań klinicznych znajdują się diagnostyka i leczenie pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności oraz zaburzenia czynności układu immunologicznego.

