

Der indledes med kort skitsering af primære/sekundære immundefekter: På grund af immunsystemets kompleksitet er der talrige muligheder for, at defekter kan opstå. De egentlige immundefekter, hvor en eller flere af immunsystemets komponenter ikke fungerer som følge af en medfødt defekt, kaldes primære immundefekter, i modsætning til de sekundære immundefekter, der udløses af udefra kommende påvirkninger, hvoraf AIDS på grund af HIV-infektion er den bedst kendte. Til de erhvervede immundefekter regnes også de iatrogene (lægeligt fremkaldte), fx som bivirkning til immunsupprimerende eller antineoplastisk behandling. Herefter berøres de erhvervede immundefekter ikke yderligere.

Med udgangspunkt i et par kliniske cases (atypisk mykobakteriel infektion, fulminant forløbende EBV-infektion) gennemgås, hvordan mistanken om immundefekt fås ved forekomst af hyppige og/eller atypiske infektioner. De primære immundefekter manifesterer sig oftest i barnealderen, mens sekundære immundefekter kan debutere i alle aldre. Der lægges vægt på, hvordan vores viden om immunsystemets bekæmpelse af mikroorganismer kan føre til målretning af diagnostikken ud fra patientens infektionsmønster.

Det gennemgås, hvordan et immundefektudredningsprogram tilrettelægges: dels anamnese (infektionsmønster, symptomer, familieanamnese mv.), dels et immunologisk udredningsprogram, som kan omfatte undersøgelser af immunglobulinniveauer, leukocyt- og differentieltælling, granulocytfunktion, lymfocyt-fænotype og -funktion, mannanbindende lektin, komplement og en række andre undersøgelser. For en del primære immundefekters vedkommende kendes genetiske aberrationer (mutationer, deletioner), som kan undersøges specifikt.

Forekomst af primære immundefekter omtales kort: den hyppigste er selektiv IgA-mangel, som rammer ca. 1:400-600, alle de øvrige er meget sjældnere, men til gengæld ofte alvorlige. Immundefekter kan ramme såvel det medfødte (innate) immunsystem – fx granulocytfunktion, komplement, mannanbindende lektin – som det erhvervede (adaptive) – hvor der kan optræde selektive defekter i B- eller T-lymfocytfunktionen, evt. kombinerede B- og T-lymfocytdefekter.

Behandlingen af immundefekter spænder fra antibiotikaproylakse, over substitutionsterapi til i de svære tilfælde knoglemarvstransplantation og evt. genterapi.

Læseforslag: Abbas kap. 20

Kap 20 Congenital and Acquired Immunodeficiencies

Immundefekter skelnes mellem 2 typer:

- Primære (medfødte/genetiske) immundefekter
- Sekundære (erhvervede) immundefekter

Primære immundefekter er forårsaget af recessive genetiske defekter der resulterer i øget hyppighed i infektioner i barndommen. Sygdommen vil derfor have en kendt arvegang. Sekundære immundefekter udvikles senere pga. underernæring, behandling med immunsuppressive stoffer eller infektioner. Her sker der en beskadigelse af lymfocytter.

Der er følgende karakteristika ved immundefekter:

- Øget tilbøjelighed til infektioner
- Øget tilbøjelighed til at få visse typer kræft f.eks. af Epstein Barr virus pga. T-celle defekt
- Immundefekt er et resultat af defekt i maturation af lymfocytter eller aktivering eller defekt i effektor mekanismer i det medfødte og erhvervede immunsystem
- Nogle immundefekter er associerede med autoimmunitet, som er ikke kendt

Defekt i det medfødte immunsystem

Kronisk granulomatous disease (CGD) er en sjælden sygdom. Ca. 2/3 af sagerne viser en X-bundet recessive arvelighed, mens resten er autosomal recessive. CGD er forårsaget af mutation i komplement af

fagocyt oxidase (phox) enzym kompleks. Mutation sidder i genet kodende for 91-kD α subunit af cytokrom b_{558} , en integral membran protein kendt som phox-91. Mutation resulterer defekt i produktion i superoxid, et reaktivt oxygen, der har en mikrobicidal virkning af fagocytter. Defekt medfører fejl i elimination af fagocyterede mikroorganismer. Man har tendens til at få hyppige tilbagevendende infektioner med catalase-producerende intracellulære bakterier og svampe i barndommen. Da infektionen ikke er kontrolleret af fagocytter, den stimulerer kronisk celle-medierede immunrespons resulterende i T-celle-medierede makrofag-aktivering og formation af granulomas samlet af makrofager.

Sygdommen er dødelig, og kræver intensiv antibiotisk behandling. INF- γ øger transskription af phox-91 gen og stimulerer andre komponenter af fagocyt oxidase enzym kompleks. Derfor er INF- γ terapi en almindelig behandling for X-bundet CGD.

Leukocyt Adhesion deficiencies

Leukocyt adhesion deficiency type 1 (LAD-1) er en sjældent autosomal-recessive sygdom karakteriseret ved hyppige tilbagevendende bakterielle og svampe infektioner og hæmmer sår healing. Her er leukocytter defekte. Infektionen inkluderer adhæsion til endothelium, neutrofile aggregation og kemotaxisk, fagocytose og cytotoxicitet medierede af neutrofile, NK-celler og T-lymfocytter. Det skyldes en mutation i CD18 gen så der dannes en defekt ekspression af β_2 -integriner. Det inkluderer også andre proteiner, der deltager i adhæsion af leukocytter til andre celler, især endothelial celler og bindingen af T-lymfocytter til APC.

LAD-2 skyldes en manglende ligand på neutrofile, der er krævet for at de kan binde sig til E-selektin og P-selektin på cytokin-aktiveret endothelium. Det skyldes manglende dannelse af sialyl Lewis X pga. defekt i en transporter gen af fucosa ind i Golgi-apparat.

Defekt in NK cells and other Leukocytes: The Chediak-Higashi Syndrome

Chediak-Higashi syndrome er en sjælden autosomal-recessive sygdom karakteriseret ved hyppige tilbagevendende infektioner af pyogene bakterier og filtration af non-neoplastiske lymfocytter i forskellige organer. Neutrofile, monocytter og lymfocytter indeholder store lysosomer. Sygdommen er forårsaget af defekt i genet LYST, resulterende i defekt fagosom-lysosom fusion i neutrofile og makrofager (reducerer resistens overfor infektioner), defekt i melanocytter (resulterer albinisme), lysosomal abnormalitet i CNS (resulterer defekt i nerver) og blodplader (resulterer blødning). Neutrofile har også defekt i kemotaxisk og fagocytose.

Inherited Defects in Toll-like Receptor Pathways and Nuclear Factor κ B signaling

Defektet resulterer i sygdommen X-bundet recessive tilstand kendt som anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID). Disse patienter lider af infektioner med indkapslede pyogene bakterier og intracellulære bakterier inkluderende mycobakterier, vira og svampe som pneumocystis carinii.

Severe combined immunodeficiencies

Defekten inkluderer både humoral og celle-medierede immunitet (SCID). Her er defekt i både B- og T-lymfocytter eller kun T-lymfocytter. Defekt i B-lymfocytter er pga. fravær af T-lymfocytter.

X-linked SCID caused by mutations in the cytokine receptor common γ chain

50 % af SCID er X-bundet og er pga. mutation i genet kodende for common γ_c kæde, der er til receptorer for IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 og IL-15. Disse mutationer er recessive, så heterozygote kvinder er bærer af sygdommen, og kan give sygdommen videre i drenge, der manifesterer sygdommen.

Sygdommen er karakteriseret ved svækket maturation af T-celler og NK-celler, mens antallet af B-celler er normale eller øgede. Humoral defekt kan dog skyldes manglende hjælp fra T-celler for at producere antistoffer. Denne sygdom er resultat af manglende cytokine IL-7 hvis receptorer bruges til signaleringen til vækst af immature thymocytter. IL-15 er en potent stimulator for proliferation af NK-celler, der også bruger γ_c signalering kæde og fejlen her medfører nedsat NK-cellers aktivitet.

Autosomal-recessive Mutations in Cytokine Signaling that lead to Impaired T cell Development

Disse patienter har mutationer i IL-7 receptor α kæde eller JAK3 kinase, der er associeret med γ_c kæde.

Severe Combined immunodeficiency Linked to defects in Purine Salvage Pathways

Severe Combined immunodeficiency Linked to Defects in V(D)J Recombination

Mutation i RAG1 og RAG2 gener eller ARTEMIS gener medfører mange former for autosomal-recessive former af SCID.

DiGeorge's Syndrome

Defekt udvikling i thymus i føtallivet, der giver manglende maturation i T-celler. Der er forskellige variationer af denne defekt. Den inkluderer også abnormal calcium homeostase, muskel twitch, unormal udvikling af store kar og ansigt deformitet.

X-linked pre-B Cell Receptor Signaling Defect: X-linked Agammaglobulinemia

Det er en defekt i maturation i B-celler fra pre-B-celle stadiet i knoglemarven. Denne fejl er forårsaget af en mutation i et gen kodende for enzymet kaldet Bruton tyrosin kinase. Bruton tyrosin kinase er involveret i transduktion signal fra pre-B celle receptor der er krævet for overlevelse og differentiering af pre-B celle. Patienter med denne lidelse har reducerede eller fraværet af B-celler i perifere blod og lymfævæv, ingen germinalcentre i lymfeknuder og ingen plasmaceller i vævet. Antallet og funktion af T-celler er normale. Nogle studier har vist nedsat aktiverede T-celler der medfører reducerede antigen præsensation pga. manglende B-celler.

Selektive Immunoglobulin Isotype Deficiencies

Den almindelige lidelse er IgA defekt. Disse patienter lider ofte af respiratorisk infektioner eller diarre. Det fører ofte til permanent intestinal og respiratorisk vævsskade. De har til gengæld normal eller høje niveau af IgM og IgG. Defekten er lokaliseret ved differentiering af B-celler til IgA antistof producerende plasmaceller. Selve α tungkædede gener og ekspression af membran associerede IgA er normal.

Hyper-IgM syndrome

X-bundet Hyper-IgM syndromer en sjælden lidelse associerede med defekt i switching af B-celler til IgG og IgA isotyper. Disse antistoffer er derfor reducerede og en kompensatorisk stigning i IgM i blodet kan forekomme. Defekten er forårsaget af mutation i genet kodende for T-celle effektor molekyle CD40 ligand.

Denne muterede form for CD40 ligand binder sig og transducerer ikke signal gennem CD40 og derfor ikke stimulerer B-celler til at undergå tungkæde isotype switching, der kræver T-celle hjælp.

Defective Class II MHC Expression: The Bare Lymphocyte Syndrome

Klasse II MHC defekt kaldes også Bare Lymfocyt syndrome, der er en sjælden autosomal-recessive sygdom hos patienter der udtrykker lidt eller ingen HLA-DP, HLA-DQ eller HLA-DR på lymfocytter, makrofager og dendritiske celler og fejler i udtryk klasse II MHC molekyler i respons til INF- γ . De udtrykker normal eller lidt reducerede niveau af klasse I MHC molekyler og β_2 -mikroglobulin. Det medfører til sidst en nedsat antal mature T-celler eller aktiveringen af T-celler i perifere. Der er heller ikke DTH respons eller antistof respons til T-celle-afhængige protein antigener. Denne lidelse opstår i det første år i livet og er dødelig med mindre man bliver behandlet med knoglemarvstransplantation.

Defective Class I MHC Expression

Autosomal-recessive klasse I MHC defekt er karakteriseret ved nedsat CD8 T-celler i antallet og med nedsat funktion. I nogle tilfælde er lidelse opstået pga. defekt i TAP-1 eller TAP-2 i TAP kompleks, der normal transporterer peptider fra cytosolen i endoplasmatiske retikulum. Disse patienter udtrykker derfor lave klasse I MHC molekyler.

Erhvervede immundefekter

Erhvervede immundefekter skyldes ikke genetik, men man får dem i løbet af livet. Det kan skyldes underernæring, infektioner eller immunsuppressive stoffer. Af infektioner er den mest kendte HIV og AIDS.

HIV og AIDS

AIDS er en sygdom forårsaget af infektion HIV og er karakteriseret ved immunsuppression med hyppige infektioner, maligne tumorer og CNS degeneration. HIV inficerer forskellige celler af immunsystemet inkl. T-hjælpceller, makrofager og dendritiske celler.

Hiv er medlem af lentivirus familie af animalsk retrovirus. HIV partikel består af 2 identiske streng af RNA pakket med viral proteiner og omgivet af fosfolipid dobbeltlaget kappe deriveret fra værtcellens membran og associerede enzymer inkl. reverse transskriptase, integrase og protease inden i. Viral kodende proteiner gp41 og gp120 er bundet til kappen. CD4 og kemokine receptorer på værtcellen fungerer som HIV-1 receptorer.

HIV infektion af celler starter med at gp120 binder sig til CD4 molekyler, der inducerer en konformational ændring der fremmer sekundær gp120 binding til kemokine coreceptorer. Coreceptorer binding inducerer en konformational ændring i gp41 der afslører hydrofobisk region kaldet fusion peptid, der indsættes i cellemembranen og sørger for at viral membran fusionerer med cellemembranen. Efter virus fuldfører livscyklus, frigives viral partikler, der binder sig til andre raske celler. gp41 og gp120 kan også mediere celle-celle-fusion med raske celler, der udtrykker CD4 og coreceptorer og HIV genomet kan passere direkte ind i cellen. Den mest vigtige kemokine receptorer der fungerer som coreceptorer for HIV er CXCR4 og CCR5. Der er fundet mere end 7 forskellige kemokine receptorer som coreceptorer for HIV entre i værtceller, og flere andre proteiner tilhørende G-protein-koblede receptorer familie såsom leukotriene B₄ receptor, der også medierer HIV infektion til celler. Inde i cellen bliver HIV transskriberes i dobbelt-strengt DNA af viral reverse transkriptase og viral DNA træder ind i nucleus. Viral integrase træder også ind i nucleus og katalyserer

integration af viral DNA i værtcelle genomet. Integreret HIV DNA kaldes nu provirus. Provirus kan være inaktiv for flere måneder eller år med lidt eller ingen produktion af nye viral proteiner eller virioner og på den måde kan HIV infektion være latent. Transkription er medieret af genet LTR.

Initiation af HIV gen transskription i T-celler er lænket til aktivering af T-celler af antigener eller cytokiner. Af cytokiner er det IL-2, TNF og lymfotoxin, der stimulerer HIV gen ekspresion i inficerede T-celler, og IL-1, IL-3, IL-6, TNF, lymfotoxin, INF- γ og granulocyt-makrofage koloni-stimulerende faktor (GM-CSF) stimulerer HIV gen ekspresion og viral replikation i inficerede monocytter og makrofager.

Viral proteiner bliver syntetiserede i cytoplasmaet og de bliver frigivet fra cellen via knopdannelse.

Man bliver smittet via seksuel aktivitet med smittet, via brug inficerede kanyler eller fra mor til fosteret.

Infektionen begynder akut. Virus træder i kroppen via mucosal epithelia. Akut infektion er karakteriseret ved infektion og død af memory CD4 T-celler, der udtrykker CCR5 i mucosal lymfoid væv og død i mange inficerede celler. Inden for 2 uger er der en stor andel af CD4 T-celler der er destruerede.

Fra akut til kronisk fase er karakteriseret ved dissemination af virus, viræmia og udviklingen af immunrespons. Viræmi tillader virus til at inficere T-hjælpeceller, makrofager og dendritiske celler i perifere lymfoid væv. Efter den akutte fase ser man en latent fase, hvor CD4 T-celler vedvarende falder, dog langsomt. Denne periode kan være alt fra 2 år til 15 år. I den næste fase af kronisk infektion smittes lymfeknuder og milten, hvor HIV replikerer sig og medfører celle destruktions. Efter viræmi er immunforsvaret ikke i stand til at kontrollere virusproliferation.

Efter 1-4 uger ser man vedvarende influenza lignende symptomer: feber, træthed og muskel- og ledsmerter. Så kommer der den lange kliniske latensfase 2-15 år. Senere kommer der karakteristiske symptomer forårsaget af infektioner der slår igennem, da den CD4-medieret immunitet ikke fungerer. Patienten får hyppige infektioner og øget tendens til tumorer især Kaposi's sarcoma og EBV-associerede B-celle lymfoma og encephalopati.

HIV har en høj mutations rate, der giver virus lov til at invadere immunrespons og bliver hurtigt resistens overfor behandling. Behandlingen består af kombination af flere stoffer f.eks. inhibitorer af viral enzymer.