



Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi

Baku LUNG HEALTH CONFERENCE

13,14 oktyabr 2023



Elmi - Tədqiqat
Ağciyər Xəstəlikləri İnstitutu



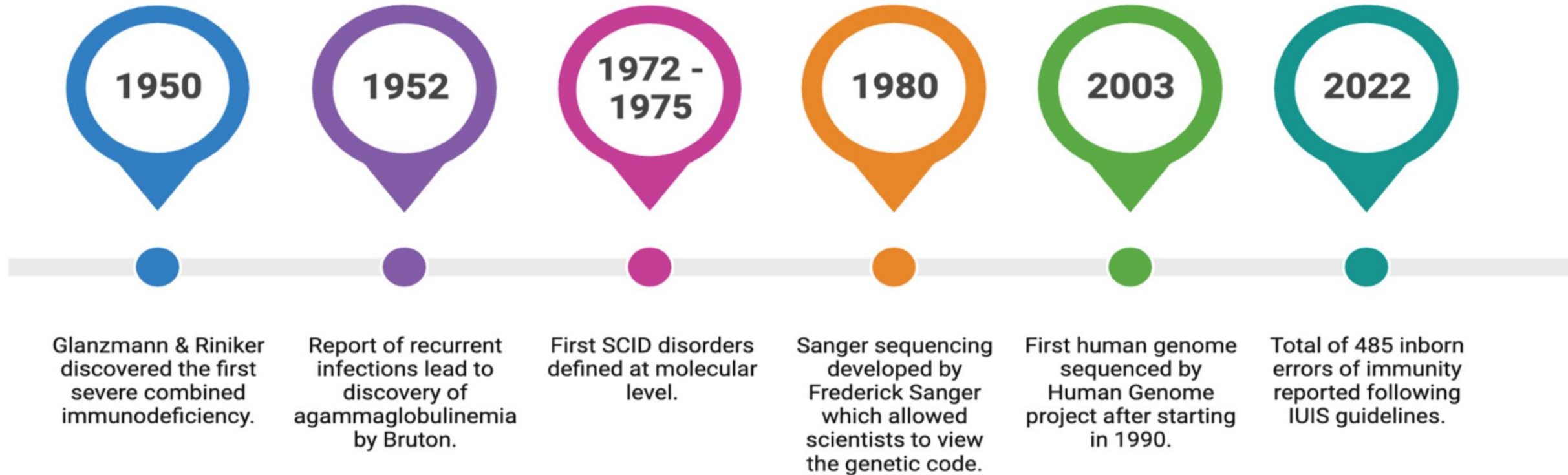
The Economist, Feb 11, 2012

İlkin immun çatışmazlıqların respirator təzahürləri: erkən aşkarlanmada laborator diaqnostikanın rolu

Könül Məcnun qızı Kərimova

Elmi Tədqiqat Ağciyər Xəstəlikləri İnstitutu
Direktorun elmi işlər üzrə müavini, t.ü.f.d, dosent

İlkin immun çatışmazlıqlarının kəşf edilməsi tarixi

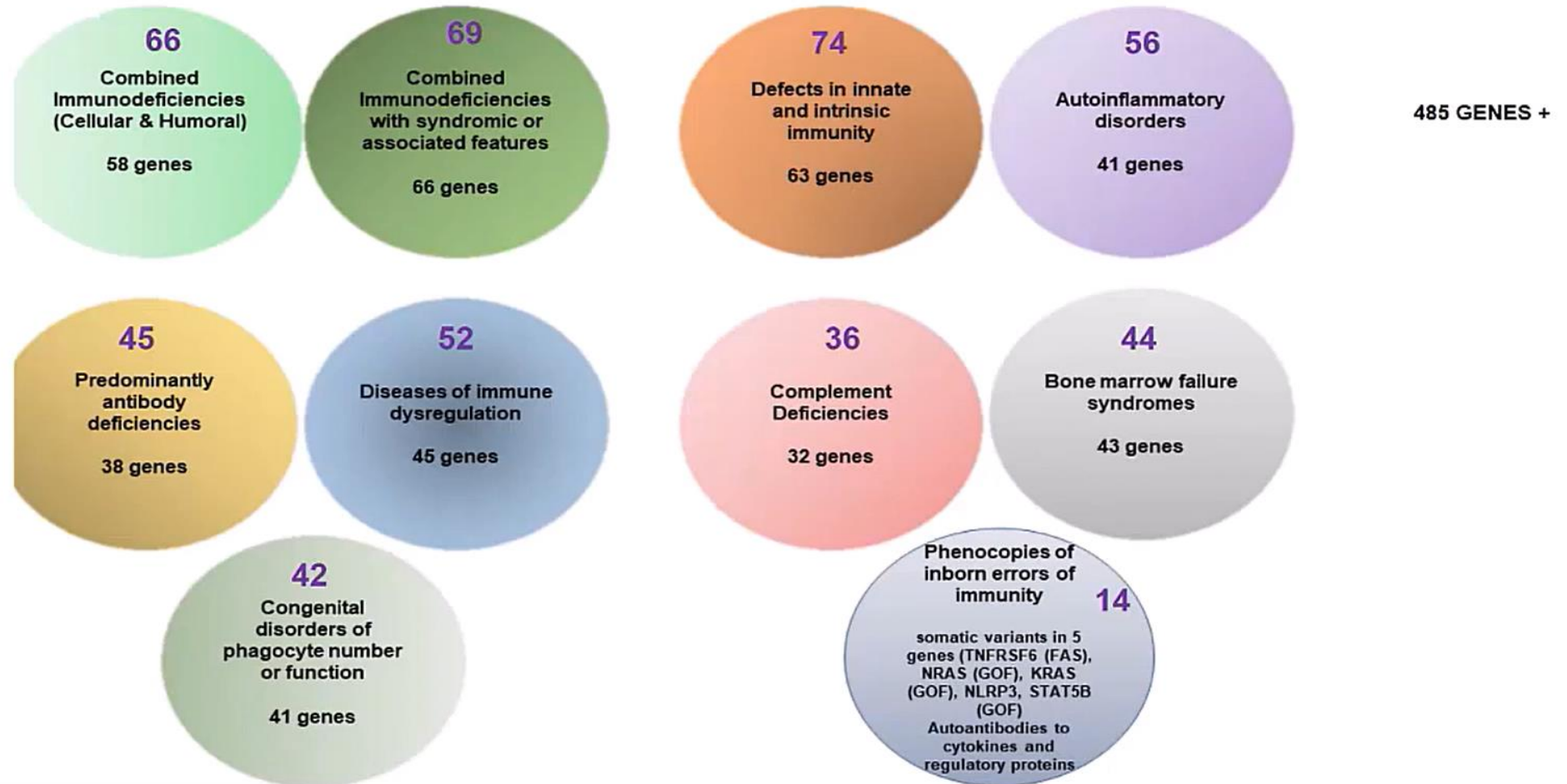


İlkin immun çatışmazlıqları və ya anadangəlmə immunitet qüsurları nədir?

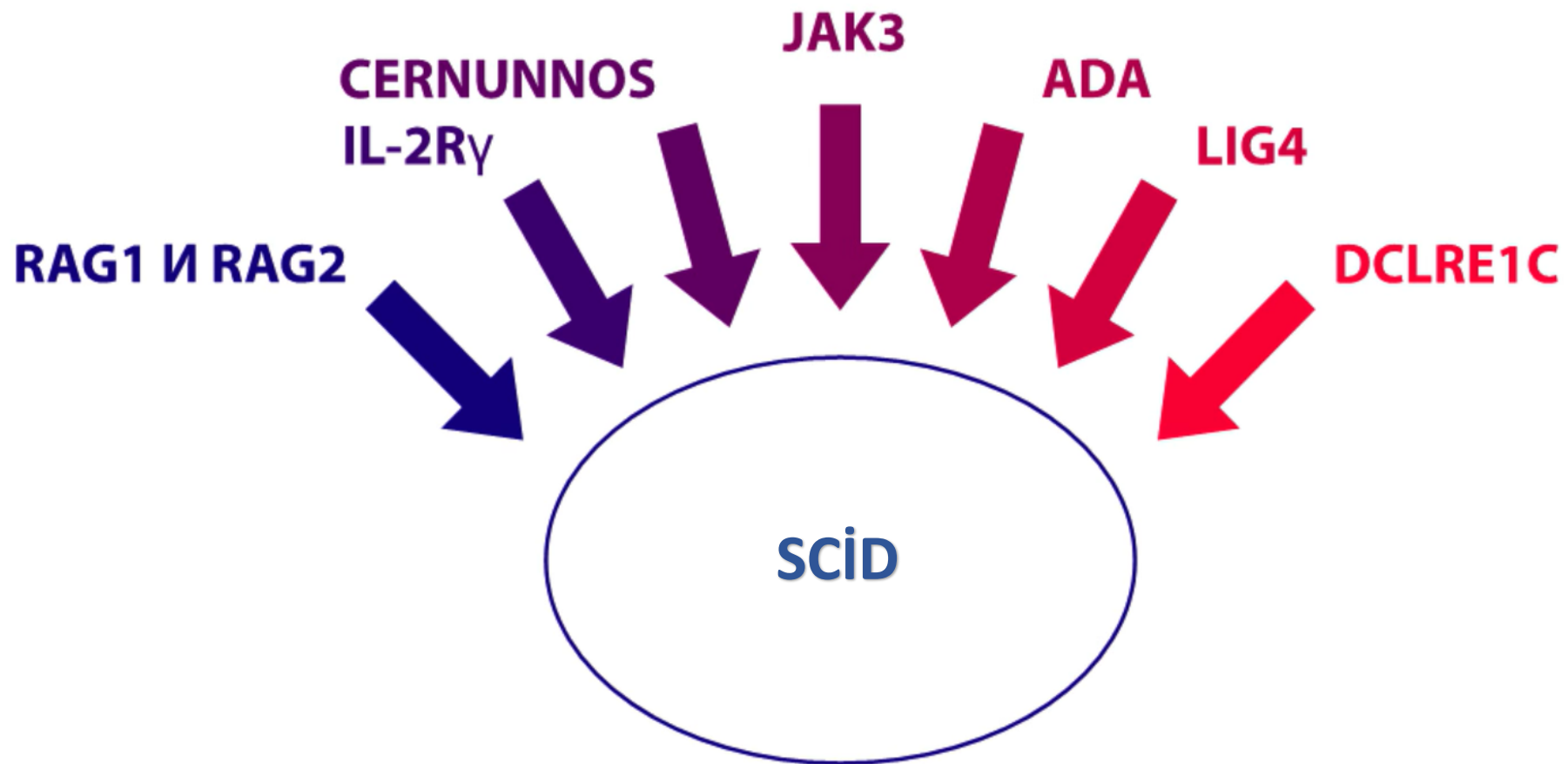
- İlkin immun çatışmazlıqları (*Primary immunodeficiencies - PID*) və ya immunitetin anadangəlmə qüsurları (*Inborn errors of immunity - IEI*) – irsi və ya qazanılmış gen mutasiyası nəticəsində immun sistemi zülallarının funksional qüsurlarına səbəb olan genetik pozulmalardır.
- Əsasən autosom-recessiv və ya X-əlaqəli yolla ötürülür
- Rast gəlmə tezliyi orta hesabla 1:10 000



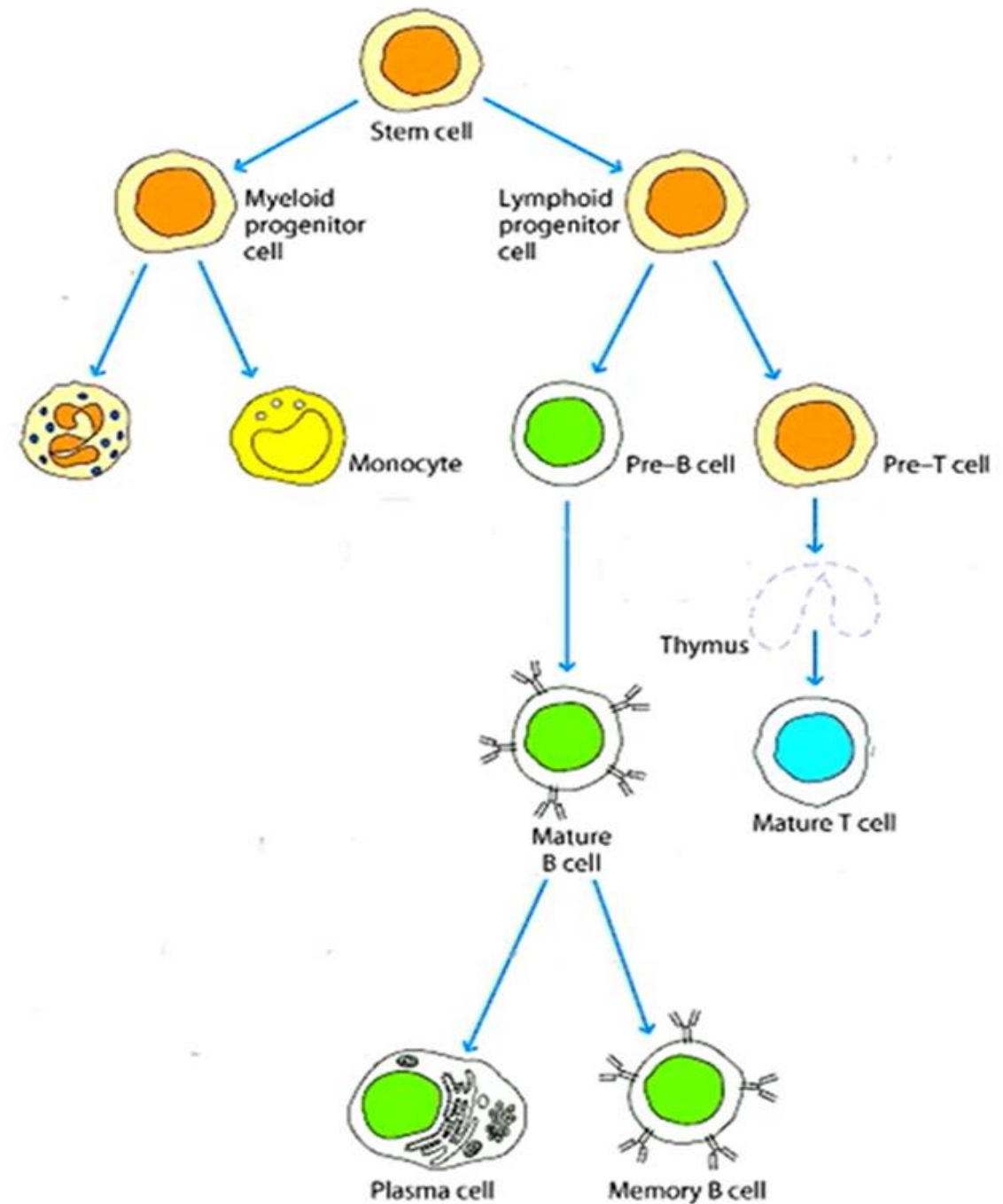
International Union of Immunological Societies – IUIS İmmun disrequlyasiyaların fenotipik təsnifatı -2022 il



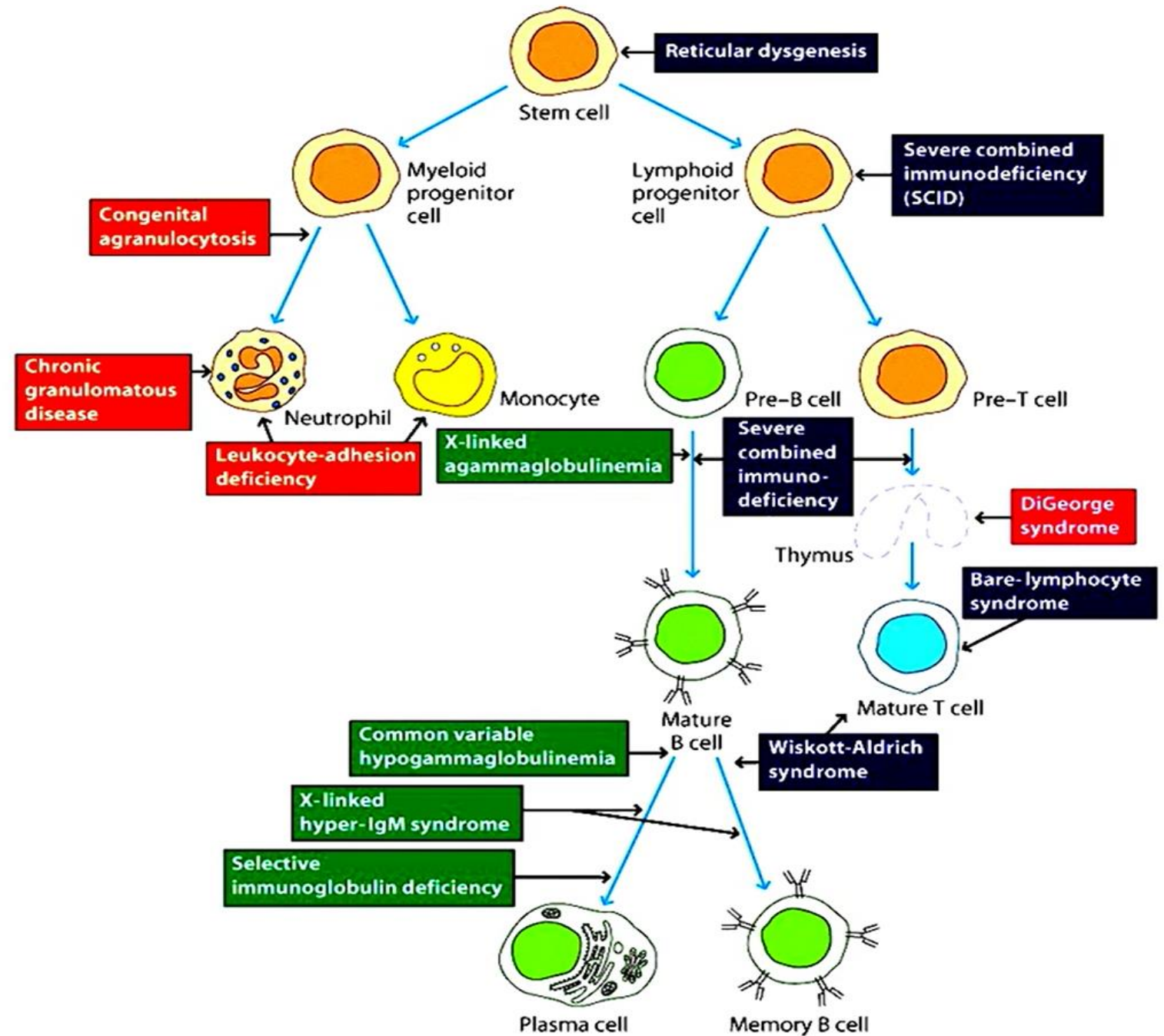
Müxtəlif genlər - bir fenotip



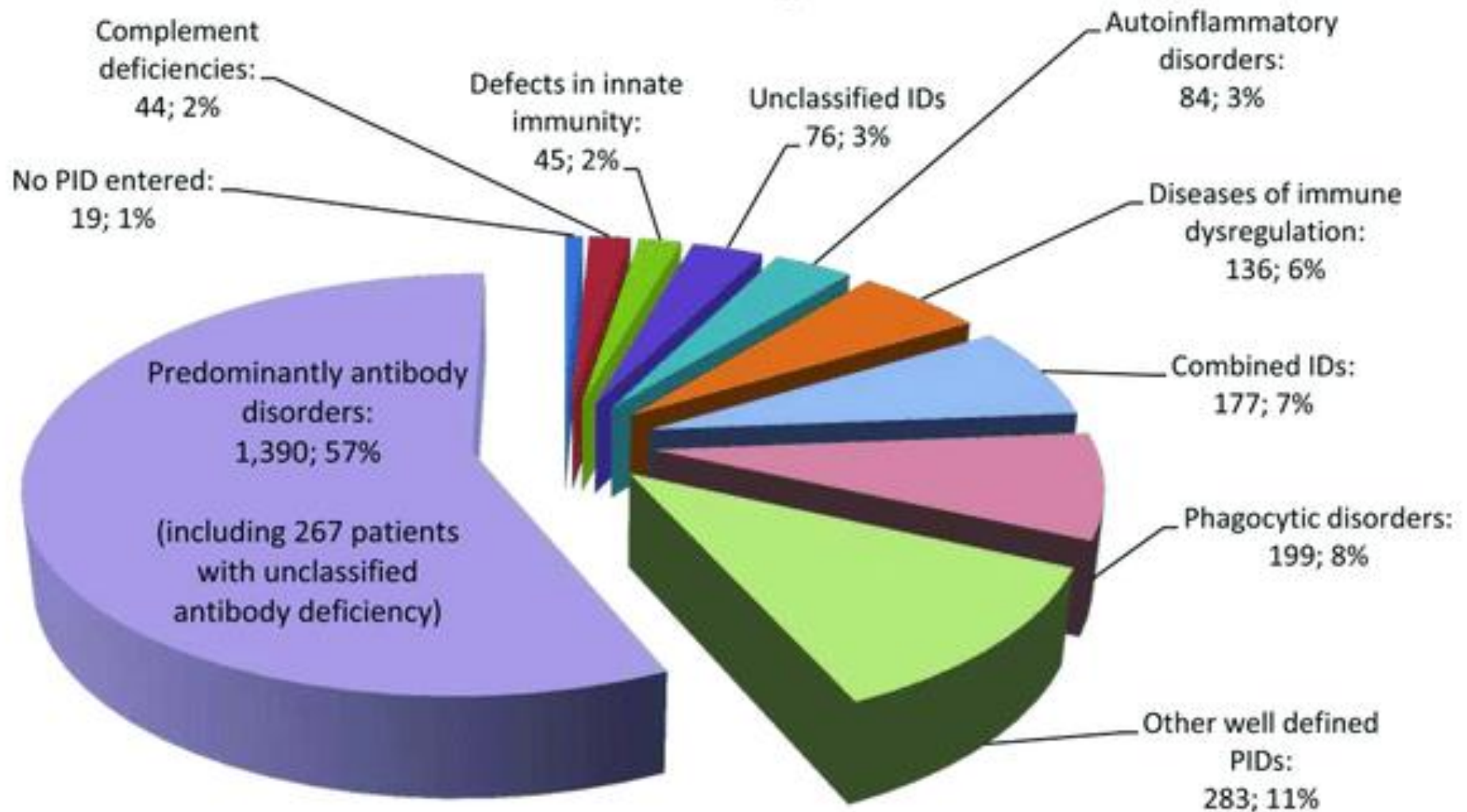
İmmun sistem komponentləri



İmmun sistem komponentləri



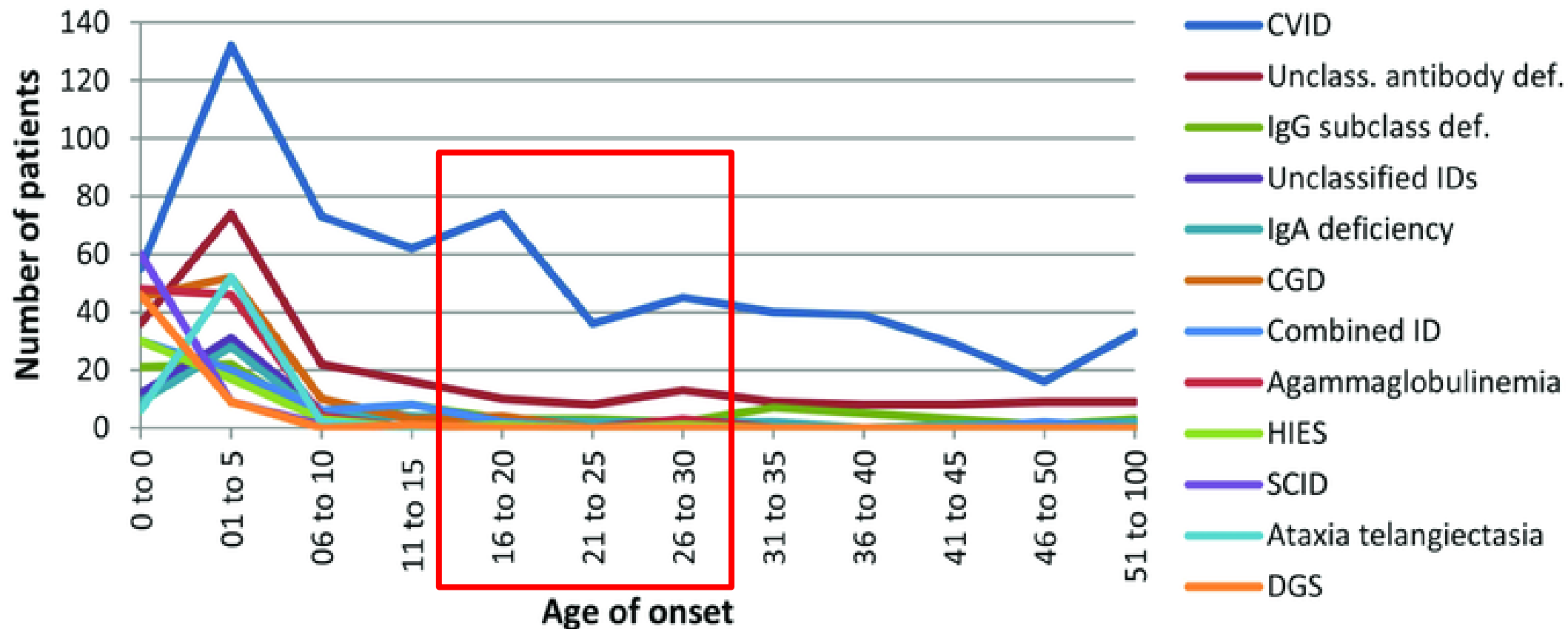
2,453 pasiyentin tədqiqinə əsaslanan əsas fenotipik kateqoriyaların paylaşması



Anadangəlmə immunitet qüsurları haqqında *miflər*

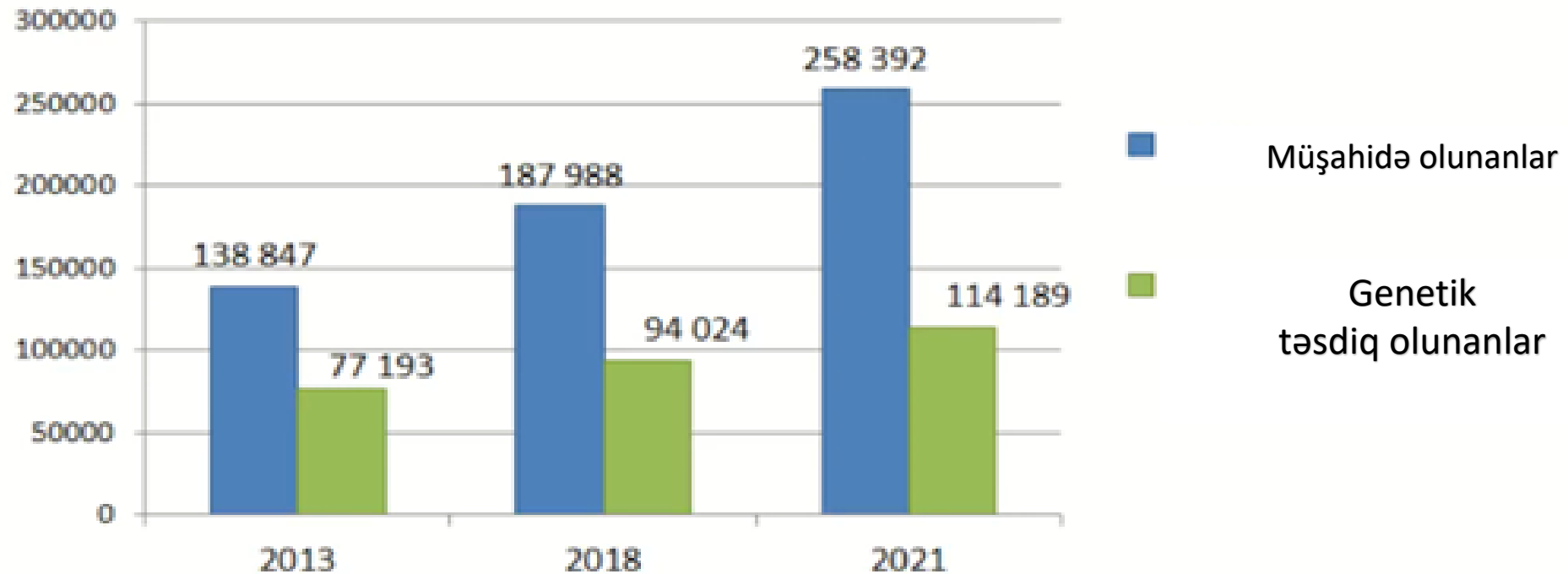
- Xəstəliyin debütü yalnız kiçik yaşlı uşaqlarda baş verir
- Çox nadir hallarda rast gəlinir
- Tək əlamət infeksiyon xəstəliklərə yüksək meyillilikdir
- Rutin laborator analiz nəticələri əsasında şübhələnmək mümkün deyil
- Proqnoz hər zaman pessimistikdir
- Sağlam övlad dünyaya gətirəmələri mümkünsüzdür

Simptomların ilk rast gəlmə vaxtı



Populyasiyada rastgəlmə tezliyi 1% təşkil edir

İl ərzində qeyd olunan halların sayı



Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022 Mar 4;18(1):19. doi: 10.1186/s13223-022-00662-6. PMID: 35246253; PMCID: PMC8896271.

480 monogen immun patologiyaların rast gəlinən maskaları

- infeksiyon xəstəliklər (bakterial, viral, funqal)
- immun disrequlyasiyalar – allergiyanın ağır növləri, autoimmun və ya autoiltihabi xəstəliklər
- müxtəlif orqan və sistemlərə təsir edən mürəkkəb sindromlar (məs. Di-Jorci, Viskott-Oldriç, Lui-Barr, Niymegen və s.)
- fiziki və əqli inkişafdan geri qalma, skelet anormallıqları
- onkoloji və onkohematoloji xəstəliklər
- pnevmopatiyalar
- gastroenteropatiyalar
- endokrinopatiyalar
- dermatozlar
- nevropatiyalar

Pulmonar təzahürlər

- Təkrarlanan tənəffüs yolları infeksiyaları çox vaxt bəzi immun çatışmazlıqların ilk əlaməti ola bilər
- Pnevmoniya – ilkin immun çatışmazlığın ən çox rast gəlinən təzahürüdür
- Pasiyentlərin ən azı 2/3 immun çatışmazlığı diaqnozu qoyulmamışdan əvvəl bir və ya bir neçə dəfə pnevmoniya diaqnozu təsdiqlənmiş olur
- Humoral immun defisiti olan xəstələrin təqribən 50%-i yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyasından, COVID xəstələrinin 40% isə təkrarlanan pnevmoniyadan əziyyət çəkirlər
- Humoral defisitli xəstələrdə daha çox müşahidə olunan patogenlər:
S.pnevmoniya, H influenzae tip b, Haemophilus parainfluenzae, Mycoplasma spp, Pseudomonas növləri və *Staphylococcus aureus*
- Hüceyrə defisiti olan xəstələrdə (məs. CD40 ligand (CD40L)) müşahidə olunur: Pnevmosist, mikobakterial və digər funqal və ya limfotrop virus infeksiyaları
- Pulmonar ağırlaşmalar ölümün daha çox rast gəlinən səbəbidir

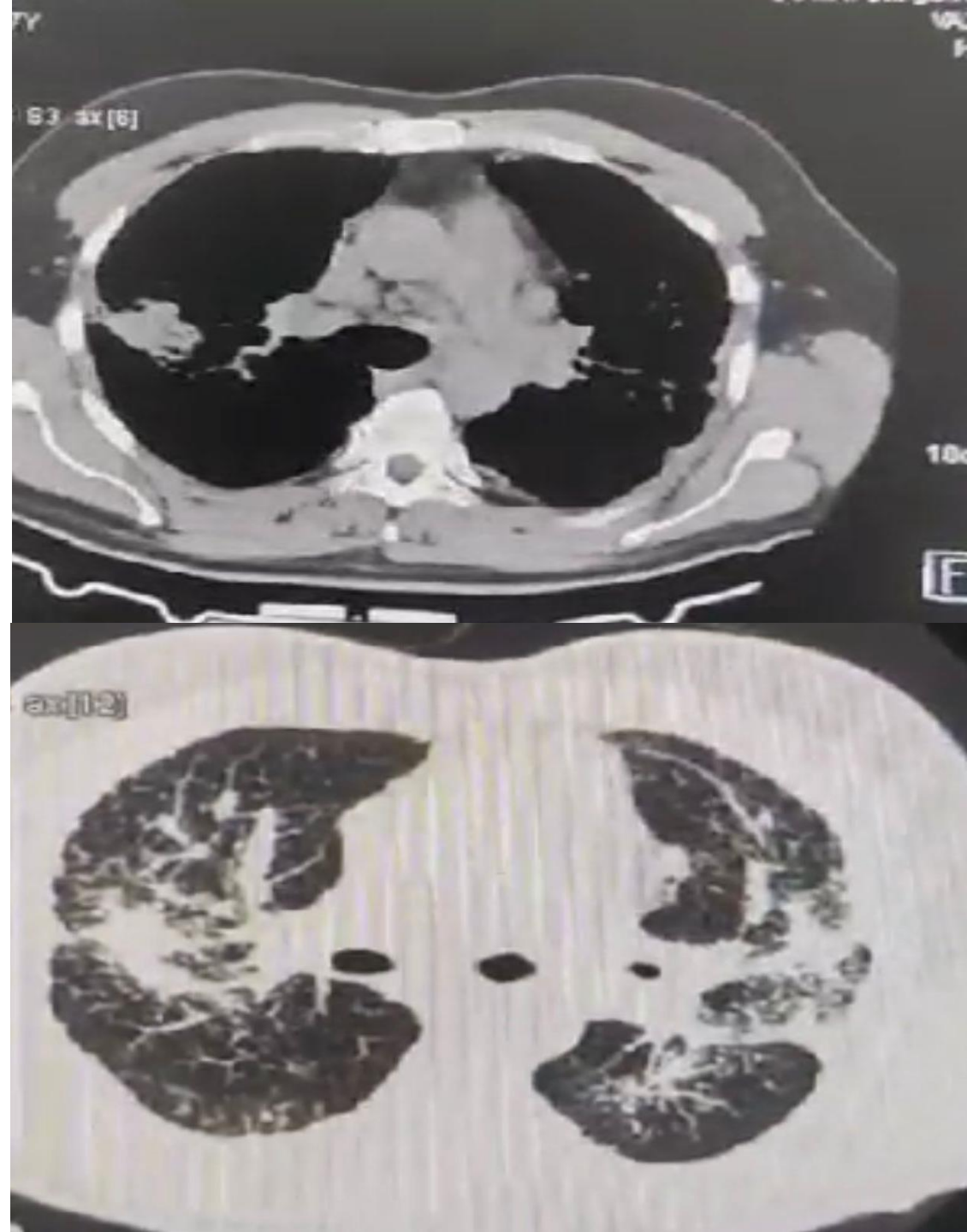
Ağciyərlərin interstisial limfositar xəstəliyi – immun ağırlaşma kimi

Limfoid infiltratlar, qranulomatoz ağciyər xəstəliyi və ya hər ikisi, geniş yayılmış ümumi variabel immun defisitindən (*Common variable immune deficiency-CVID*) əziyyət çəkən xəstələrin, 28,5%-dən 58%-ə rast gəlinən ağırlaşmadır

Yüksək kontrastlı tomoqrafiyada (CT):

- bronxektazlar,
- bronxial divar qalınlaşması,
- hava tələləri,
- parenximal konsolidasiya,
- emfizema,
- apıqlaşma/fibroz, və/və ya nodulyar dəyişikliklər

Maglione PJ et al. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;

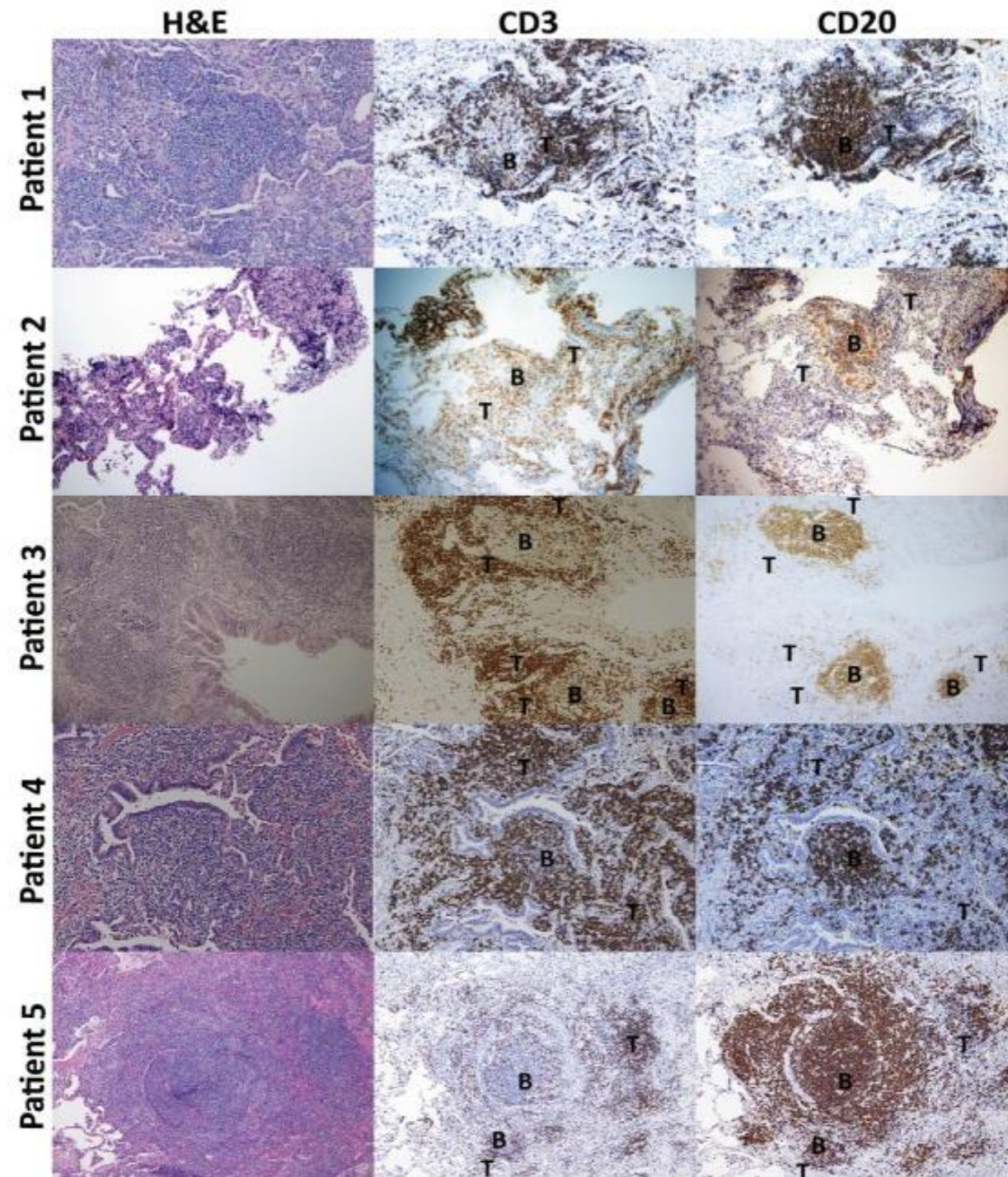


Ümumi variabel immun çatışmazlığın (CVID) ağırlaşması

CVID-assosiativ ağciyər limfostar infiltrasiyasının patomorfoloji formaları B və T-hüceyrə zonalarına görə təsnif edilir:

- follikulyar bronxiolit
- interstisial pnevmoniya
- nodulyar hiperplaziya

Maglione PJ et al. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;



Ağciyərlərin interstisial limfositar xəstəliyinin patomorfoloji xüsusiyyətləri

B-hüceyrəli

follikulyar hiperplaziya

B-limfositlərin CD20+ qarşı
monoklonal anticisimlər

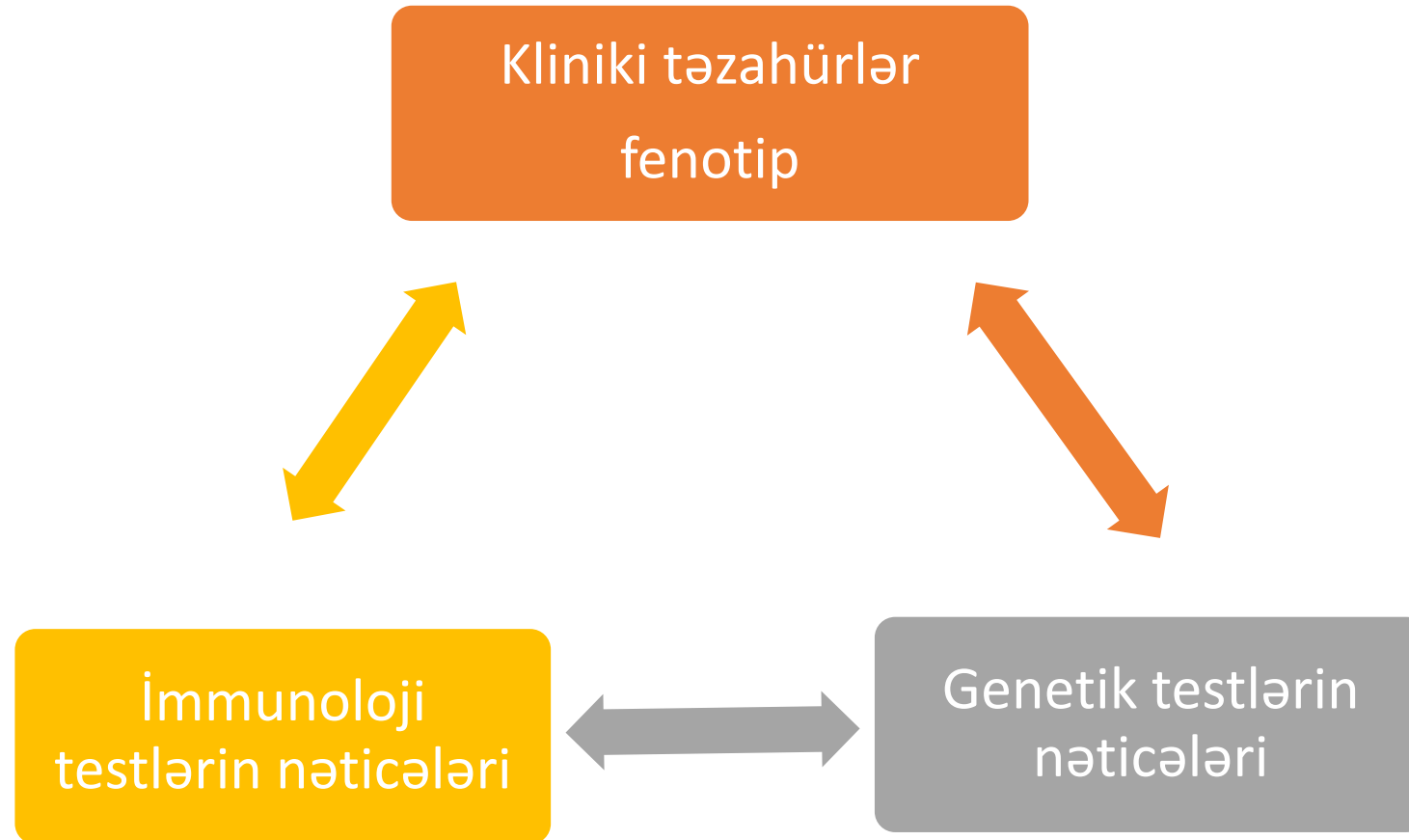
T-hüceyrəli

İnterstisial infiltrasiya

T-limfositlərin ko-stimulyasion
molekuluna qarşı inhibitor

Target immunsupressiv terapiya

Diagnostik yanaşma prinsipi



Şübhə doğuran kliniki meyarlar

Uşaqlar üçün

1. İrinli otitlər – il ərzində 3-4 dəfədən çox
2. Ağır sinusitlər - il ərzində 2 dəfədən çox
3. Pnevmoniya – il ərzində 2 dəfədən çox

Böyüklər üçün

1. İrinli otitlər – il ərzində 2 və daha çox
2. Ağır sinusitlər - il ərzində 2 və daha çox
3. Ağciyər-bronx patologiyalarının ağır gedişatı

**2 və daha çox əlamət varsa –
anadangəlmə immunitet qüsuru istisna olunmalıdır (!)**

8. Fiziki inkişafdan geri qalma
9. **Funqal infeksiyası** – ağız boşluğu və dəri səthi
10. **Ailə anamnezində** ilkin immunçatışmazlıqların, erkən ölüm hallarının və ya yuxarıda sadalanan hər hansı bir simptomlardan birinin olması

8. il ərzində 2 və daha çox hallarda infeksiyon xəstəliklərin ağırlaşmaları (**meningit, osteomyelit, sepsis**)
9. **M.tuberculosis** ailəsindən olan infeksiyalar
10. **Ailə anamnezində** ilkin immunçatışmazlıqların, erkən ölüm hallarının və ya yuxarıda sadalanan hər hansı bir simptomlardan birinin olması

Pulmonoloqlar üçün anadangəlmə immunitet qüsurlarının əsas xəbərdarlıq əlamətləri

Clinical events	PID	Laboratory tests
Pneumonia due to extracellular bacteria + otitis and sinusitis	Antibody deficiencies Complement deficiencies	Screening for antibody-mediated immunity (AMI) C, ANA
Pulmonary abscess Pneumatocele	Chronic granulomatous disease (CGD) Hyper IgE syndrome (HIES) Characteristics: <i>S. aureus</i> pneumonia, eczema, fungal infection, joint hypermobility, rough facial features	Serum IgE, eosinophilia Specific score
Pneumonia due to <i>Staphylococcus</i> or fungi	Chronic granulomatous disease (CGD): susceptibility to infections by catalase positive microorganisms. Other infections: adenitis, liver abscess, osteomyelitis	P
Empty Cell	Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency Myeloperoxidase deficiency (common in diabetes)	G6PD activity Peroxidase level
Empty Cell	HIES	Serum IgE, eosinophilia Specific score
Pneumonia caused by <i>P. jirovecii</i>	T-cell deficiencies/CD4 lymphopenia	Screening for cell-mediated immunity (CMI), AMI Lymphoproliferation test
Empty Cell	CD40 ligand (L) deficiency	CMI, AMI
Empty Cell	Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), eczema + thrombocytopenia	CBC including number and size of platelets, CMI, AMI
Pneumonia caused by <i>Mycobacterium tuberculosis</i> or atypical mycobacteria	T-cell deficiencies/CD40L deficiency Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases	CMI, AMI II

Qeyri-immunoloq mütəxəssislər üçün mümkün immun qüsurları olan xəstələri aşkar etmək üçün əsas laborator diaqnostik testlər

Possible PID	Screening tests
Antibody-mediated immunity (AMI)	<ul style="list-style-type: none">• Complete blood count• Serum IgG, IgA, IgM• Antibody titers for protein and polysaccharide vaccines
Cell-mediated immunity (CMI)	<ul style="list-style-type: none">• Complete blood count• Lymphocytes: CD3, CD4, and CD8; CD19; CD16/56• Chest X-ray
Complement (C)	<ul style="list-style-type: none">• C4 (if there is angioedema without urticaria)• CH50
Phagocytosis (P)	<ul style="list-style-type: none">• Neutrophile count
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none">• DHR/oxidative burst
Neutrophil function	<ul style="list-style-type: none">• ANA, CRP
Autoimmunity	<ul style="list-style-type: none">• Specialized tests (see an immunologist)
Inborn immunity (II)	

Laborator diagnostika mərhlələri

STAGE 1

- History and physical exam, including height and weight
- Complete blood count and differential
- Quantitative immunoglobulin levels IgG, IgM, IgA, related to age

STAGE 2

- Specific antibody responses (tetanus, diphtheria)
- Response to pneumococcal vaccine (before and after) for children aged 3 y and older
- IgG subclass analysis

STAGE 3

- Candida and tetanus skin tests
- Lymphocyte surface markers CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56
- Mononuclear lymphocyte proliferation studies, using mitogen and antigen stimulation

STAGE 4

- Complement screening CH50, C3, C4
- Enzyme measurements (adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase)
- Phagocyte studies (surface glycoproteins, mobility, phagocytosis)
- Natural killer cytotoxicity studies
- Further complement studies AH50
- Neoantigen to test antibody production
- Other surface/cytoplasmic production
- Cytokine receptor studies
- Family/genetic studies^a

Jeffrey Modell
Foundation

www.info4pi.org

Laborator olaraq şübhə doğuran əlamətlər

Əgər kliniki simptomlardan ikisi müəyyən edilirsə və yanaşı:

- sitopeniya (RBC, WBC, PLT), neytropeniya, limfopeniya
- total zülal və qamma fraksiyada ↓
- total İgG (<5 q/l), İgA (<0,8 q/l) və İgM (<0,4 q/l)
- İmmunfenotipləşdirmədə («dubl neqativ» CD4+CD8+TCRab)



İmmun disrequlyasiya düşünülməli (!)

Anadangəlmə immunitet qüsurlarının zamanında aşkar edilməsinin faydaları

- İlk kliniki təzahürlə düzgün diaqnozun təsdiqi arasındakı müddətin qısalması
- Nəticədə terapevtik tədbirlərin vaxtında və adekvat aparılması
- İnfeksiya ağırlaşmalarının vaxtında qarşısının alınması
- Antibakterial terapiyanın müddətinin düzgün seçilməsi
- Target terapiyanın seçim imkanı
- Müalicənin daha uğurla nəticələnməsi imkanı
- Müalicəyə sərf olunan səhiyyə xərclərinin azalması
- Ailəyə düzgün məsləhətlərin verilməsi və mümkün ola biləcək yeni xəstələrin vaxtında aşkarlanması
- Vaxtında qoyulmuş diaqnoz əsasında aparılan adekvat müalicə nəticəsində bu xəstələrin yaşam müddətini və həyat keyfiyyətini ümumi populyasiya göstəricilərinə qədər qaldırmaq mümkündür



Təşəkkürlər...