

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH

Bs ĐỖ MINH QUANG  
BM MIỄN DỊCH SINH LÝ BỆNH  
ĐH Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

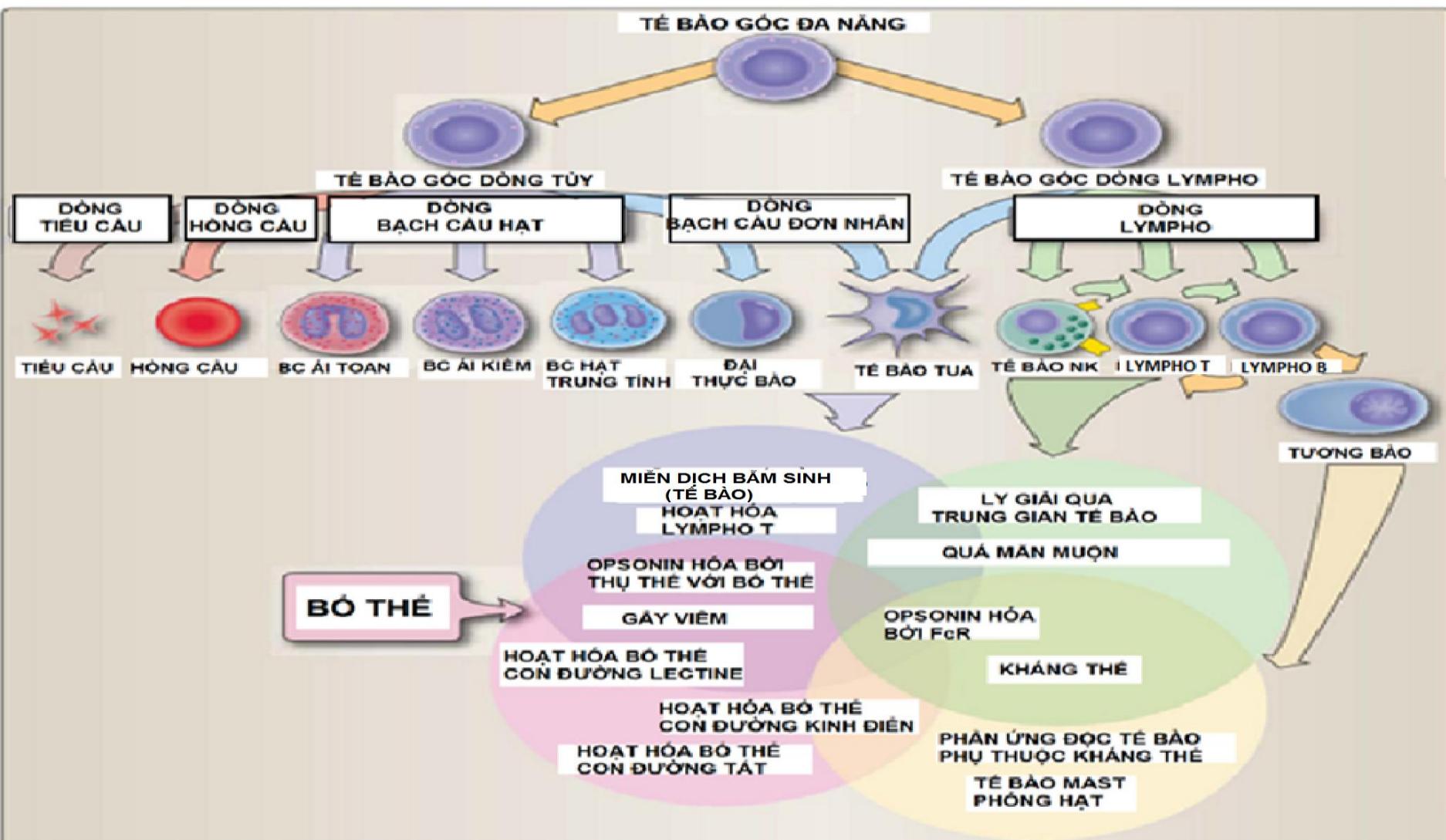
# MỤC TIÊU

- 1-Nhận biết các hậu quả của bệnh lý suy giảm miễn dịch.
- 2-Trình bày các loại suy giảm miễn dịch bẩm sinh (nguyên phát)
- 3-Trình bày các loại suy giảm miễn dịch mắc phải (thúy phát)
- 4-Trình bày các tiếp cận điều trị của suy giảm miễn dịch bẩm sinh (nguyên phát)
- 5-Giải thích cơ chế sinh bệnh của bệnh nhiễm HIV và hội chứng suy giảm dịch mắc phải

# NỘI DUNG

- 1- Hậu quả của bệnh lý suy giảm miễn dịch
- 2-Suy giảm miễn dịch bẩm sinh (nguyên phát)
- 3-Suy giảm miễn dịch mắc phải (thú phát)
- 4-Tiếp cận điều trị của suy giảm miễn dịch bẩm sinh (nguyên phát)
- 5-Cơ chế sinh bệnh của bệnh nhiễm HIV và hội chứng suy giảm dịch mắc phải

# ĐẠI CƯƠNG



## HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

# ĐẠI CƯƠNG

## Suy giảm miễn dịch

- là do tổn thương tiên phát hay thứ phát của một hay nhiều thành phần thuộc hệ thống miễn dịch
- dẫn đến những rối loạn và suy yếu chức năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể

## Suy giảm miễn dịch có 2 nhóm bệnh

- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh
- Suy giảm miễn dịch mắc phải

# ĐẠI CƯƠNG

- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh (SGMDBS) do các khiếm khuyết về gene ,đôi khi do những sai sót xảy ra ở trong các giai đoạn phát triển
- Đa số SGMDBS xuất hiện sớm vào 6 tháng tuổi khi đứa trẻ phải sử dụng hệ miễn dịch của chính mình

# ĐẠI CƯƠNG

- Suy giảm miễn dịch mắc phải (SGMDMP) là do các nguyên nhân môi trường gây ra như :nhiễm khuẩn,sau điều trị,ung thư,suy dinh dưỡng ...
- SGMDMP có thể xảy ra bất cứ thời gian nào của cuộc đời,phụ thuộc vào lúc tiếp xúc với tác nhân gây bệnh

# HẬU QUẢ CỦA BỆNH LÝ SUY GIẢM MIỄN DỊCH

Hậu quả chính của SGMD là bệnh nhân tăng mức độ nhạy cảm với nhiễm vi sinh vật

- Nhiễm khuẩn mạn tính và tái diễn nhiều lần
- Không thể điều trị khỏi tác nhân gây bệnh với phát đồ kháng sinh chuẩn
- Nhiễm các vi sinh vật bất thường (nhiễm khuẩn cơ hội)

Bệnh nhân SGMD cũng nhạy cảm với một số ung thư (nhất là các ung thư do virus sinh ung thư)

Bệnh nhân SGMD cũng liên quan đến tăng tỉ lệ bệnh tự miễn ở bệnh nhân

# ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH LÝ SUY GIẢM MIỄN DỊCH

## Loại suy giảm miễn dịch

### Suy giảm lympho B

## Giải phẫu bệnh Các bất thường về xét nghiệm

Không có hay giảm nang lympho và trung tâm mầm ở cơ quan lympho ngoại vi

### Suy giảm lympho T

- Vùng tế bào T ở cơ quan lympho giảm
- Giảm phản ứng quá mẫn muộn với các kháng nguyên thông thường
- Giảm đáp ứng tăng sinh tế bào T với chất gây phân bào

### Suy giảm miễn dịch bẩm sinh

Đa dạng, phụ thuộc vào thành phần nào của ĐUMDBS bị thiếu hụt

## Bệnh lý nhiễm khuẩn thường gặp

- Nhiễm vi khuẩn sinh mủ
- Nhiễm khuẩn đường ruột
- Nhiễm virus

- Nhiễm virus và vi khuẩn nội bào
- Các khối u ác liên quan đến virus

Nhiễm vi khuẩn và virus

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

SGMDBS bao gồm

- A- Suy giảm miễn dịch hỗn hợp cả 2 dòng lympho T và dòng lympho B
- B- Suy giảm dòng lympho T đơn thuần
- C-Suy giảm dòng lympho B đơn thuần
- D-Suy giảm tế bào thực bào
- E-Suy giảm hệ thống bỗ thể

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

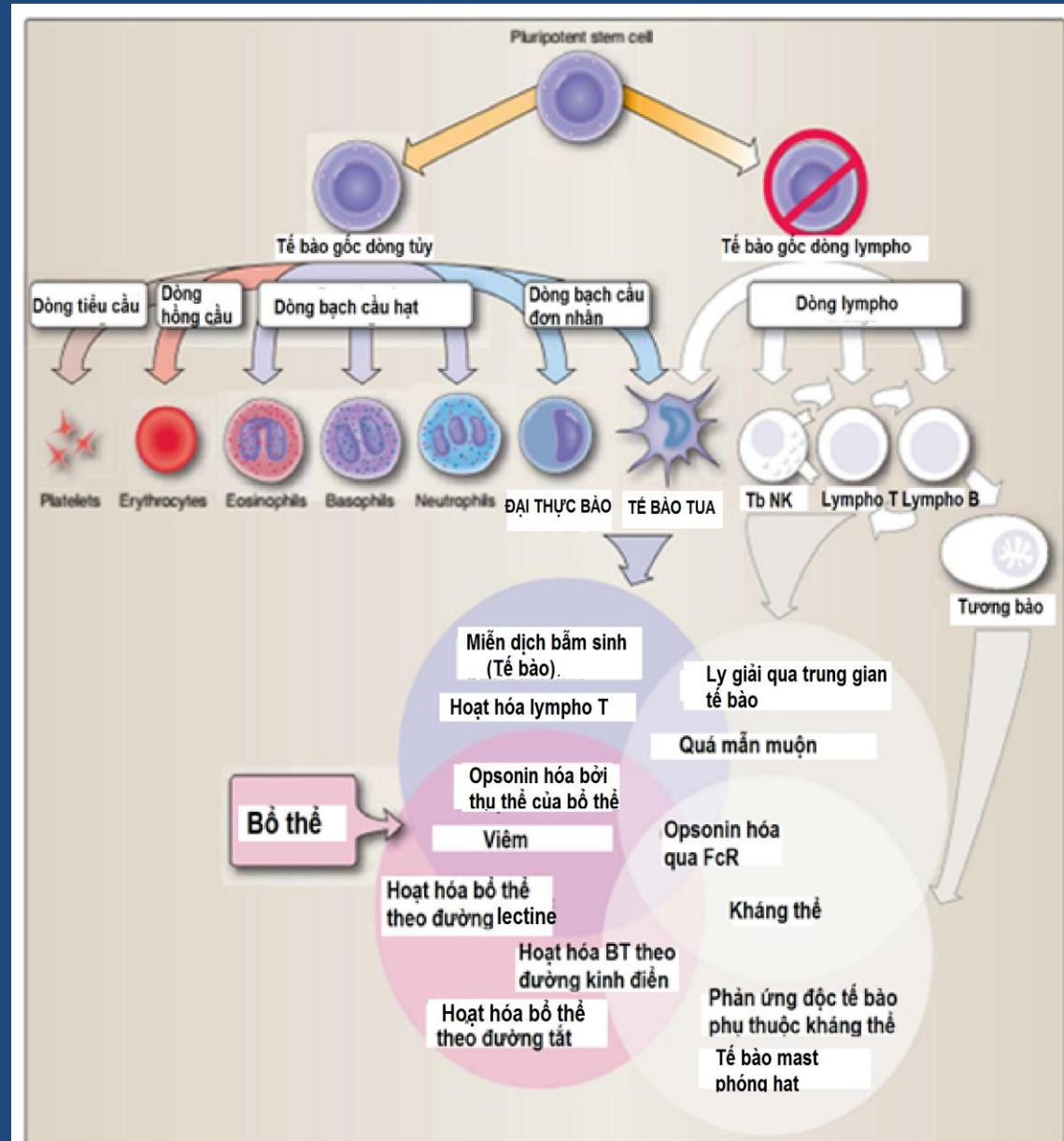
A-Suy giảm miễn dịch phổi hợp tb T và tb B

- ảnh hưởng lên sự phát triển của cả 2 dòng lympho T và lympho B

- gây ra:

\* SGMD nghiêm trọng ở cả 2 dòng tb T và tb B,

\* hay SGMD một phần và ảnh hưởng tb T nặng hơn tb B



# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

## A-Suy giảm miễn dịch phổi hợp tb T và tb B

JAK3 (tải nạp tín hiệu từ các cytokine receptors);

ADA, Adenosine deaminase

PNP, purine nucleoside phosphorylase;

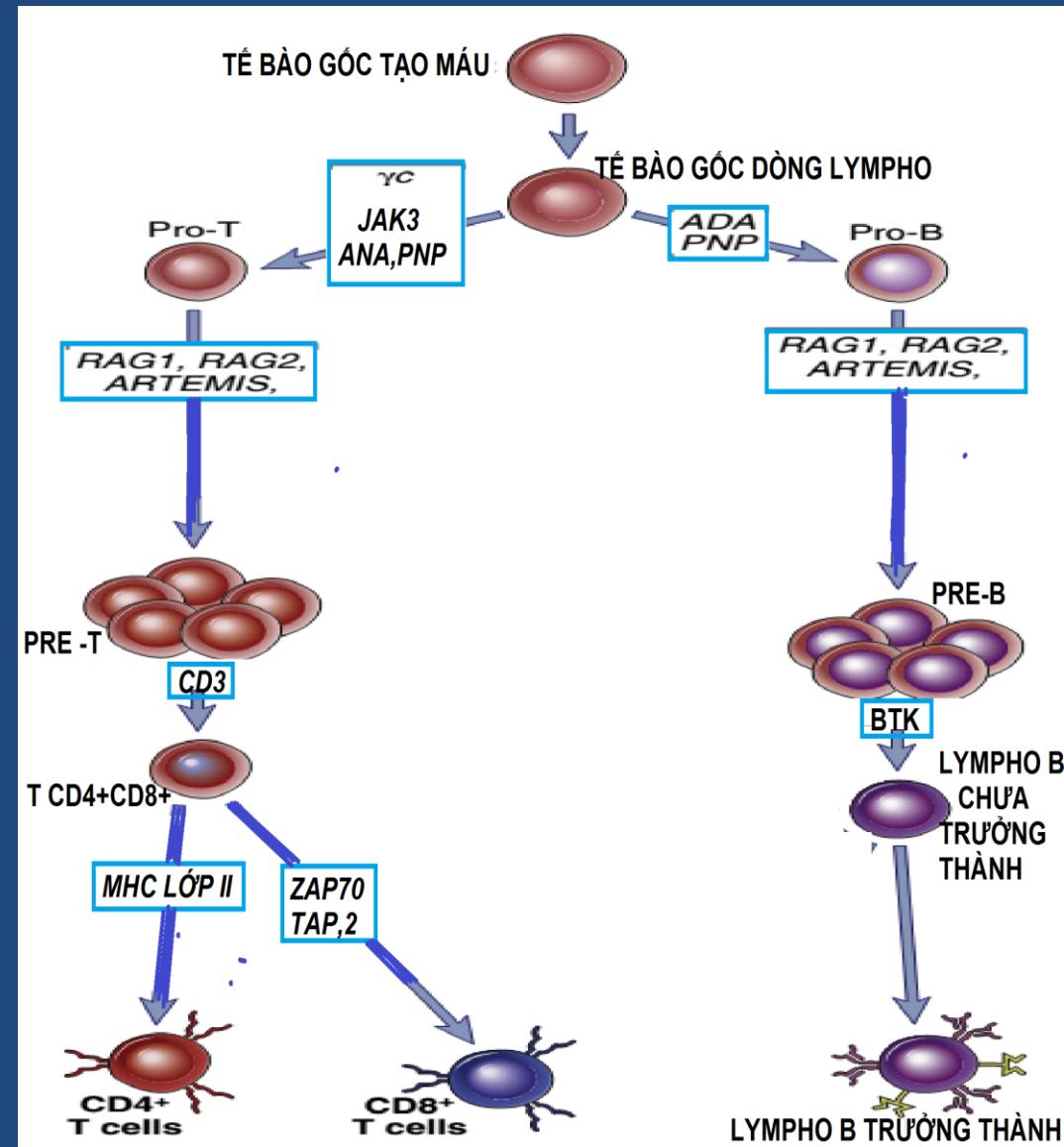
ARTEMIS (protein cần cho tái tổ hợp gene tạo thụ thể KN)

RAG (gen kích hoạt quá trình tái tổ hợp VDJ)

BTK (Bruton tyrosine kinase) tải nạp tín hiệu từ pre-B cell receptor (BCR) và BCR;

ZAP70 (tải nạp tín hiệu từ TCR);

TAP (peptides cần cho trình diện KN với MHC lớp I)



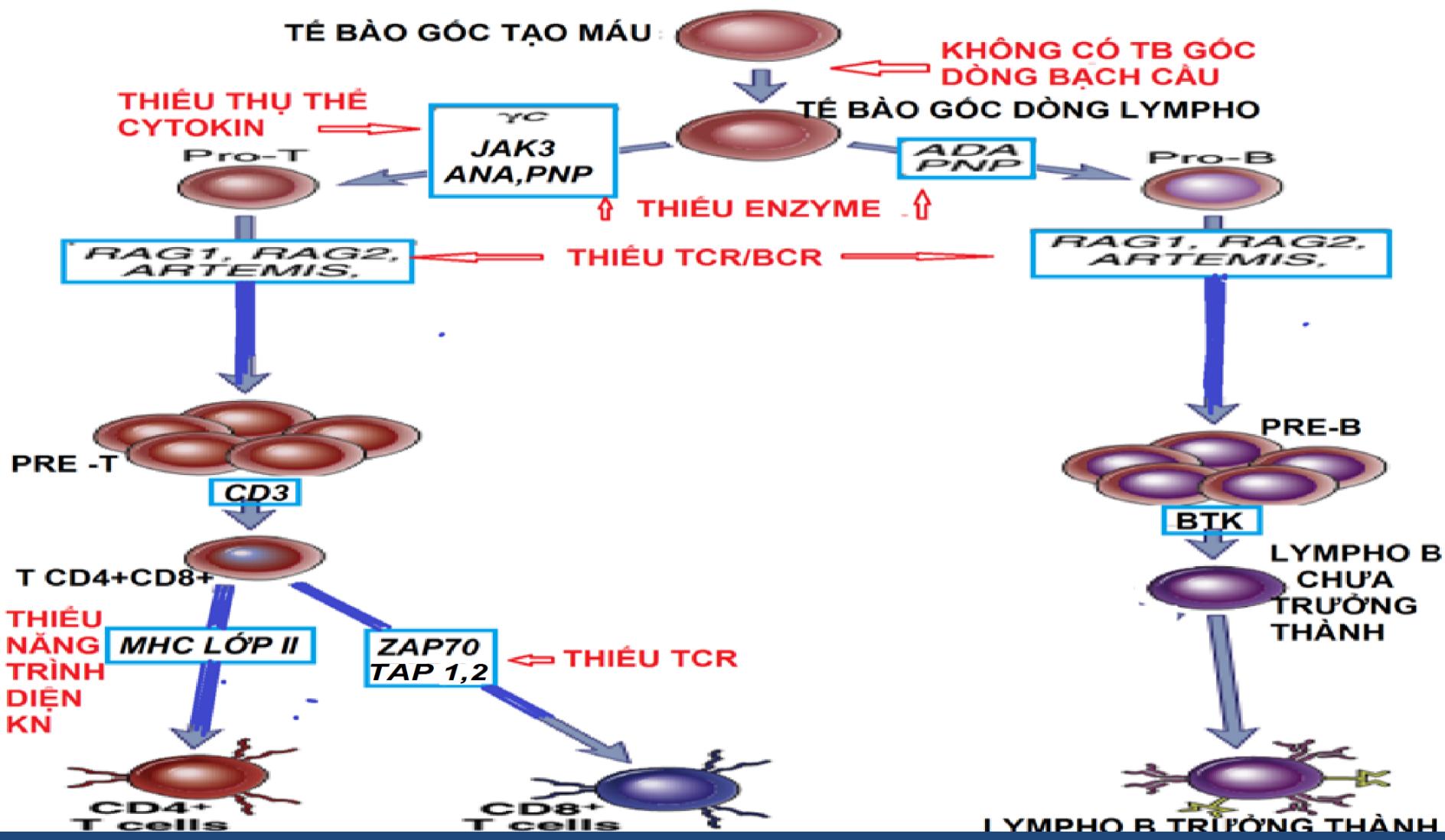
# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

## A-Suy giảm miễn dịch phối hợp tb T và tb B

PHÂN LOẠI	VÍ DỤ	ĐỘT BIẾN	THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH
SGMD PHỐI HỢP NĂNG KHÔNG CÓ TÉ BÀO GỐC DÒNG BẠCH CẦU	<u>Loạn Phát Hê Lưới</u>	<u>Không biết</u>	-SGMD hoàn toàn -không có bạch cầu trong máu
SGMD PHỐI HỢP NĂNG THIẾU ENZYME	<u>Thiếu Adenosine Deaminase</u>  <u>Thiếu Purine Nucleoside Phosphorylase</u>	ADA  PNP	-SGMD hoàn toàn -có ít hay không có tb T,tb B và tb NK  -SGMD một phần, -có ít tb T hay tb NK
SGMD PHỐI HỢP NĂNG THIẾU THỦ THẺ CYTOKIN	<u>SGMD PHNII liên kết giới tính</u>  <u>Thiếu IL-7 receptor</u>  <u>Thiếu JAK3</u>	L-2RY  IL-7Ra  JAK3	-SGMD một phần, -không trưởng thành tb Th,tb NK
SGMD PHỐI HỢP NĂNG THIẾU TCR/BCR	<u>Thiếu RAG-1 hoặc RAG-2</u>	RAG-1/RAG-2	-SGMD hoàn toàn. -ít hay không trưởng thành tb T hay tb B -Tb NK bình thường
SGMD PHỐI HỢP NĂNG THIẾU TCR	<u>Thiếu CD45</u> <u>Thiếu CD3</u>  <u>Thiếu ZAP-70</u>	CD45 CD3 γ-, δ-, or ε-chains ZAP-70	-SGMD một phần -Lympho T trưởng thành không hoàn toàn -Lympho B và tb NK bình thường
SGMD PHỐI HỢP NĂNG THIẾU NĂNG TRÌNH DIỆN KHÁNG NGUYÊN	<u>Thiếu MHC lớp I</u>  <u>Thiếu MHC lớp II</u>	TAP1 or TAP2  Đa dạng	-Hoạt động Tc bất thường -Hoạt động Th bất thường

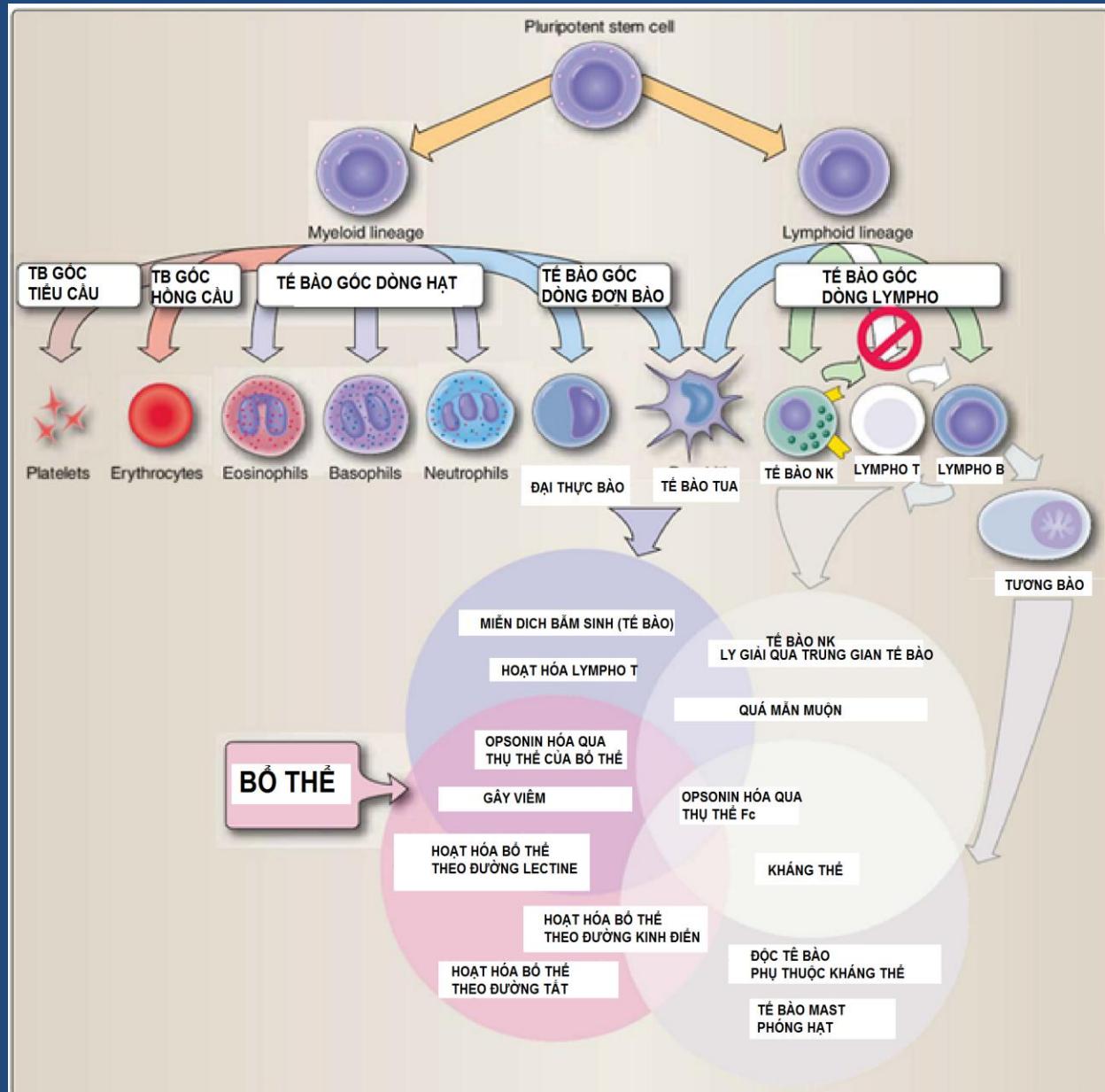
# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẨM SINH

## A-Suy giảm miễn dịch phổi hợp tb T và tb B



# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẮM SINH

B-Suy giảm  
lympho T đơn thuần  
Gây ra:  
- Các bất thường về  
số lượng và chất  
lượng lympho T  
- Các bất thường  
về số lượng lympho  
B và sự sản xuất  
kháng thể



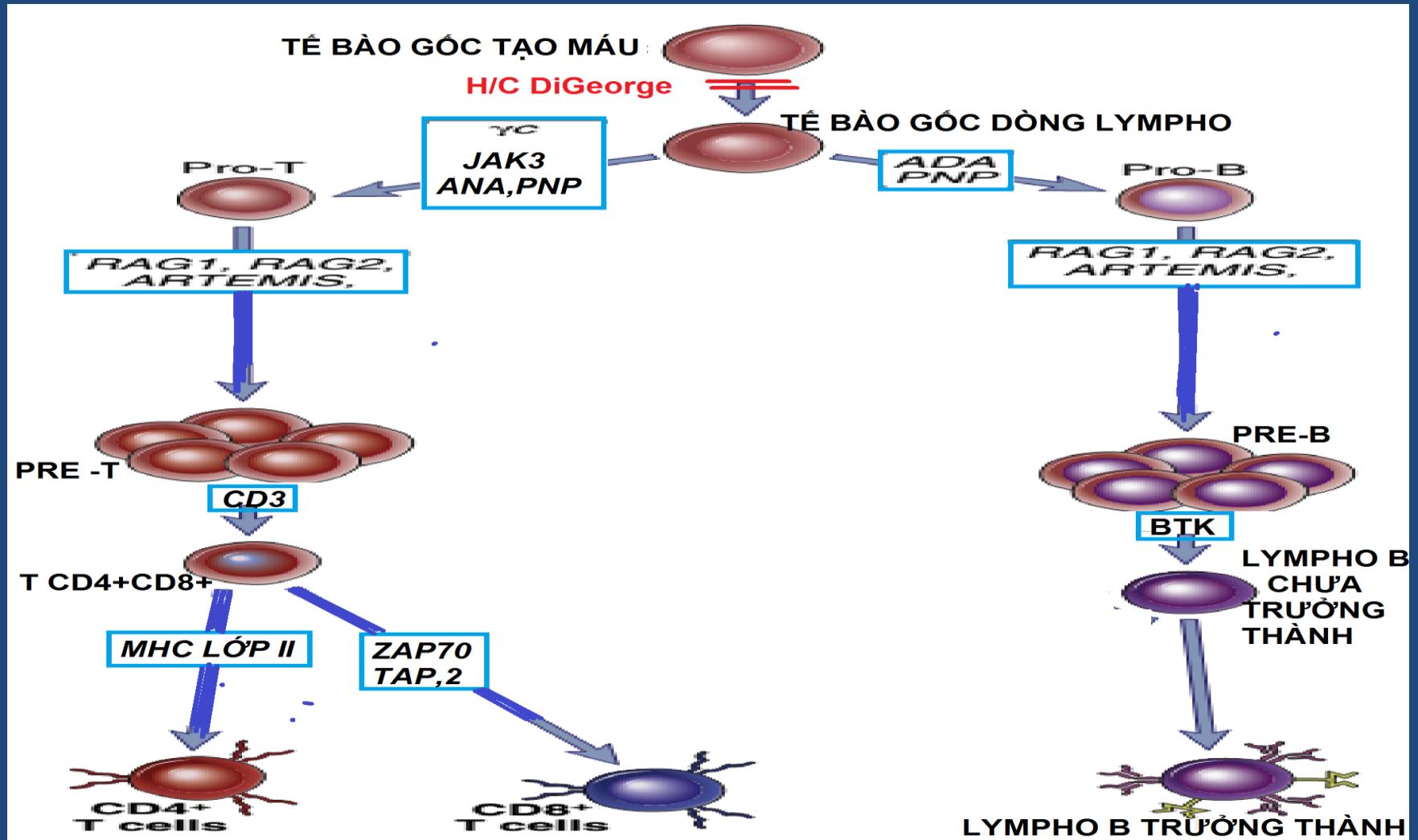
# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

## B-Suy giảm dòng lympho T đơn thuần

PHÂN LOẠI	VÍ DỤ	ĐỘT BIẾN	SUY GIẢM MIỄN DỊCH
SUY GIẢM NGUYÊN PHÁT Ở CƠ QUAN PHÁT TRIỂN LYMPHO T	Hội chứng Di-George	- mất vùng NST 22q11 → dị tật bẩm sinh ở t. ức, t. phó giáp và các cấu trúc khác từ túi hầu 3 và 4	Không có hay có rất ít lympho T
ĐÁP ỨNG CHUYÊN BIỆT KHÁNG NGUYÊN	Nhiễm <i>Candida</i> ở da niêm mạc tính	Không biết	Không hay ít đáp ứng với <i>Candida</i>

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

## B-Suy giảm dòng lymphoT đơn thuần



# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BÂM SINH

B-Suy giảm dòng lymphoT đơn thuần

H/C Di George:

- giảm sản tuyến ức
- suy giảm tuyến phó giáp (tetany)
- dị dạng tim mạch (cung ĐMC bất thường,tú chứng Fallot)
- dị dạng ở mặt(hai mắt xa nhau,hàm nhỏ,tai ở vị trí thấp

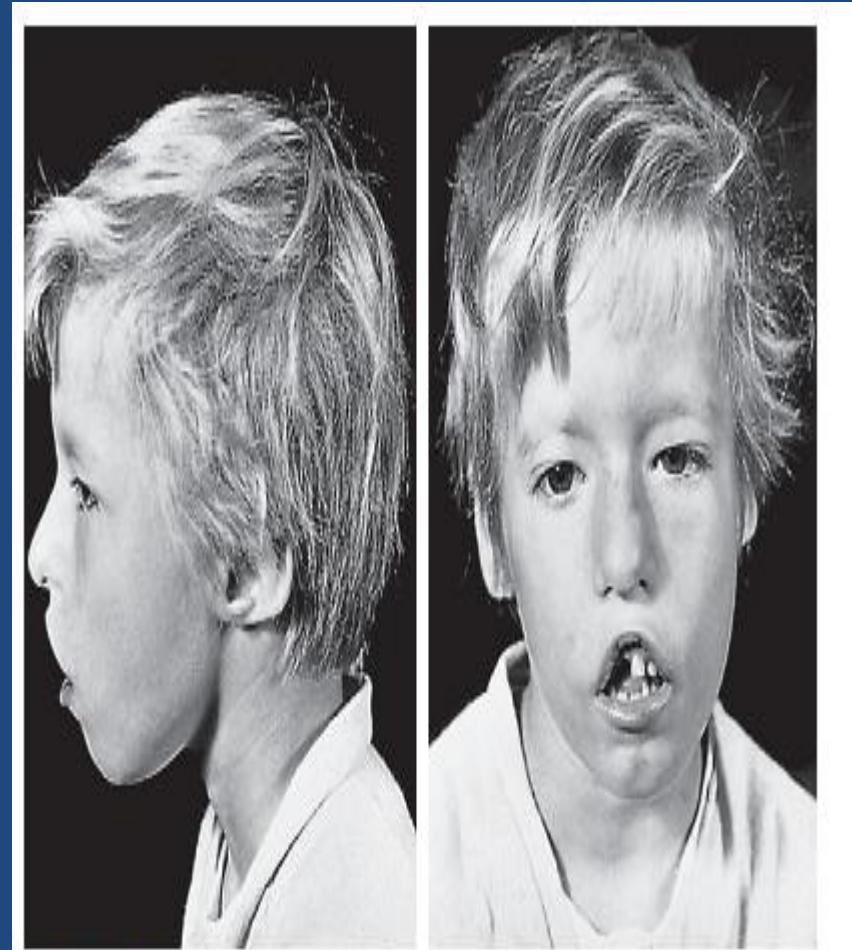
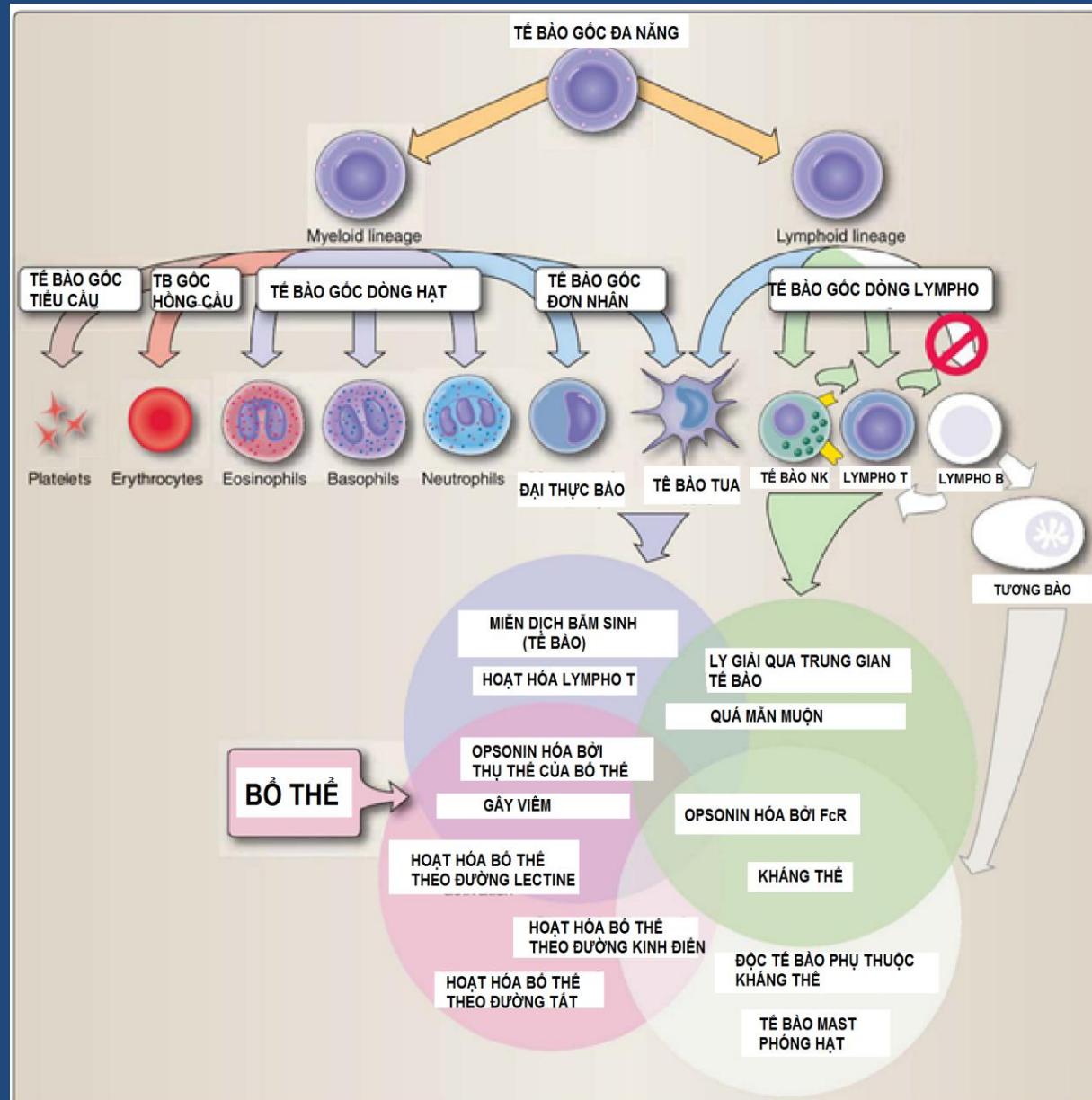


FIGURE 9-12 Facial Anomalies Associated with DiGeorge Syndrome.

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BÂM SINH

C-Suy giảm dòng lympho B đơn thuần  
Gây ra thay đổi ở  
- Số lượng và/hay  
chất lượng lympho B  
- Sự sản xuất  
immunoglobulin  
Chức năng lympho T  
thường không bị ảnh  
hưởng.



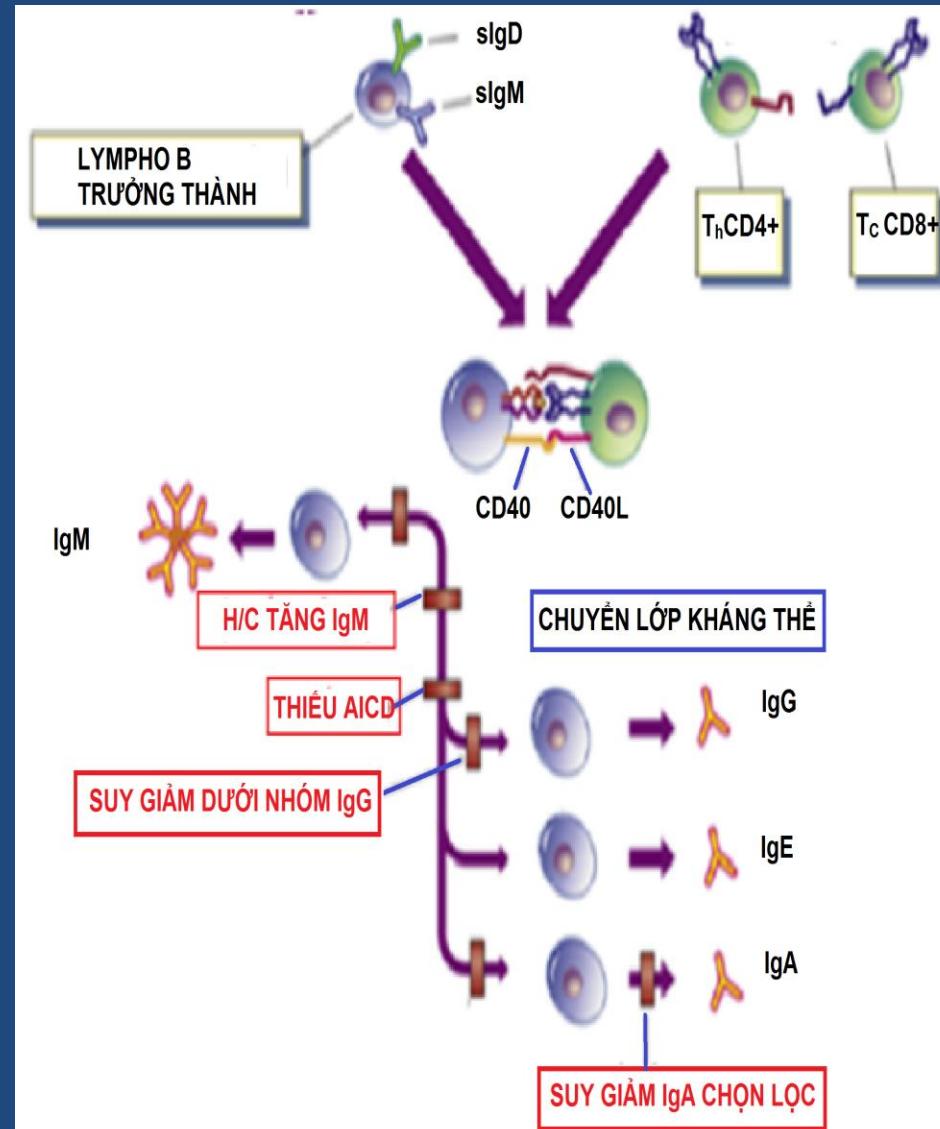
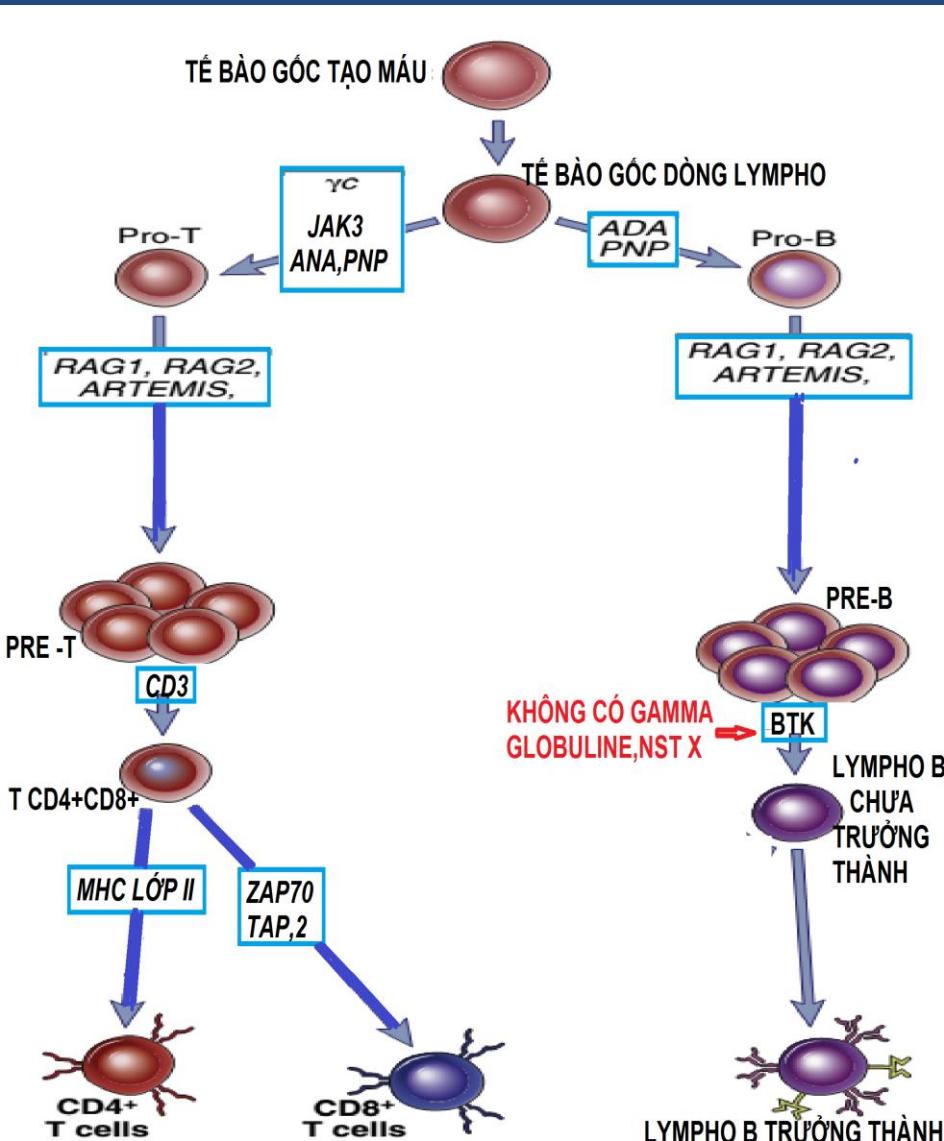
# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẨM SINH

## C-Suy giảm dòng lympho B đơn thuần

PHÂN LOẠI	VÍ DỤ	ĐỘT BIẾN	SUY GIẢM MIỄN DỊCH
<b>TRUYỀN TÍN HIỆU TỪ THỤ THỂ LYMPHO B (BCR)</b>	Bệnh Bruton(Không có gammaglobulin gắn với giới tính )	Bruton's Tyrosine kinase (Btk)	-Lympho B kém hay không trưởng thành -Không có hay có ít kháng thể
<b>CHUYỂN LỚP KHÁNG THỂ: TĂNG IgM</b>	-Hội chứng tăng IgM gắn với nst X -Hội chứng tăng IgM nst thường -Thiếu Activation-induced cytidine deaminase(AICD)	Phối tử CD40 CD40 AICD	-Không chuyển lớp kháng thể sang IgG hay IgA -Tăng sản xuất quá mức IgM
<b>CHUYỂN LỚP KHÁNG THỂ : CHỌN LỌC</b>	Suy giảm dưới nhóm IgG Suy giảm IgA chọn lọc Suy giảm miễn dịch thường chung hay thay đổi	Không biết Không biết Đa dạng	Suy giảm chuyển dưới lớp IgG Suy giảm chuyển lớp IgA Suy giảm chuyển ≥ 1 lớp kháng thể

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

## C-Suy giảm dòng lympho B đơn thuần

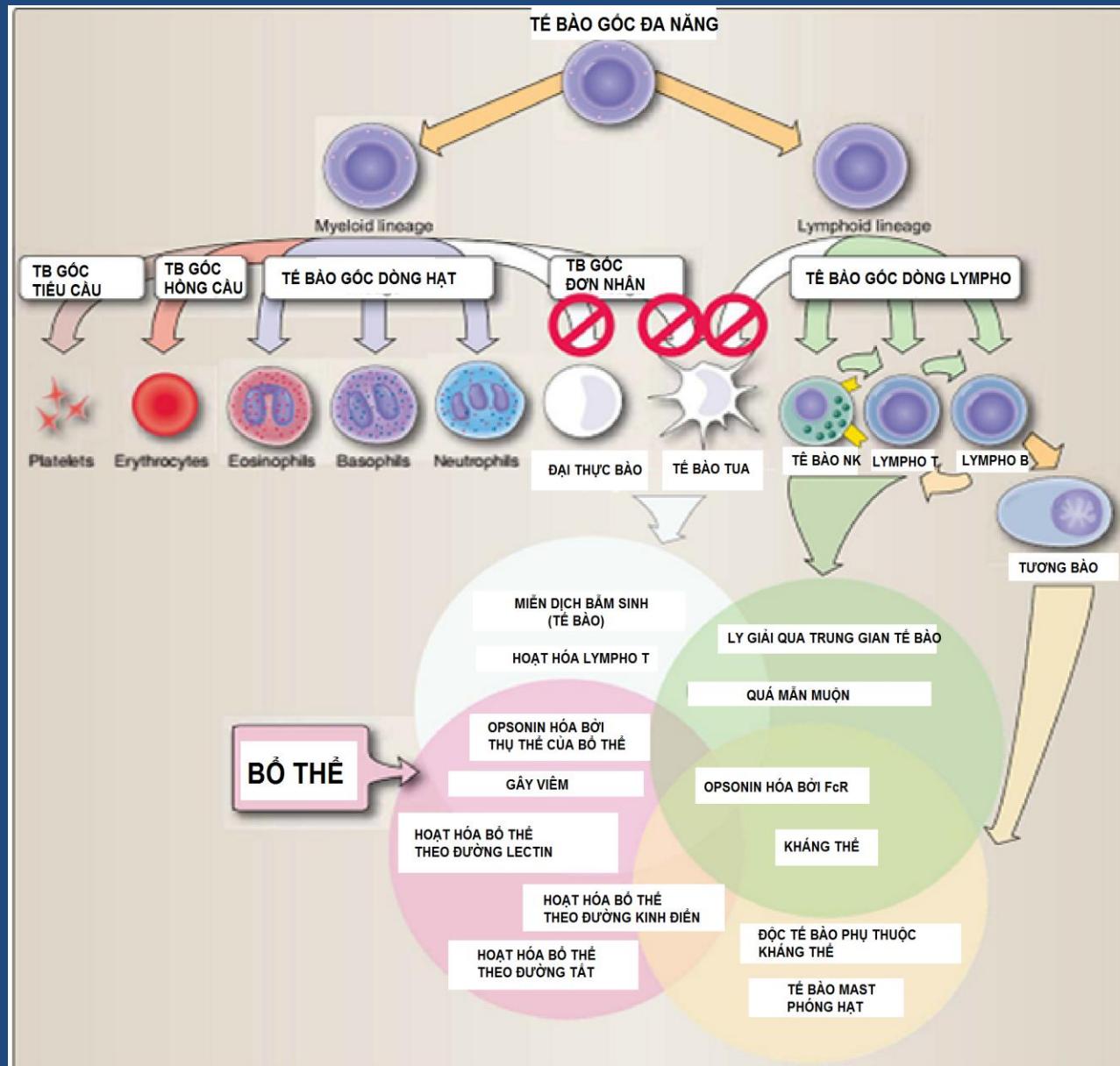


# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

D-Suy giảm tế bào thực bào

Suy giảm các tế bào không thuộc dòng lympho:

- Tb thực bào
- BC hạt trung tính

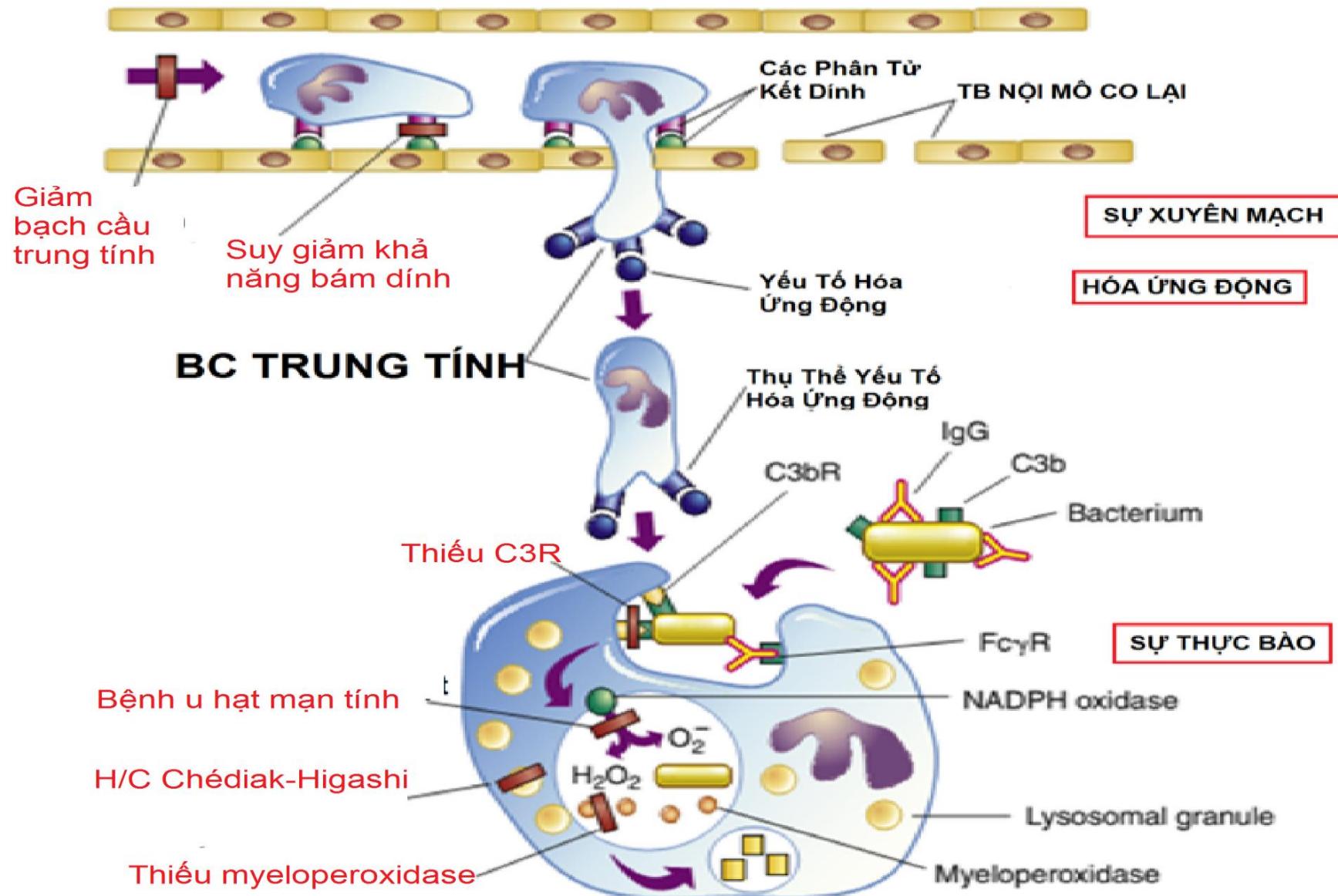


# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

## D-Suy giảm tế bào thực bào

PHÂN LOẠI	VÍ DỤ	ĐỘT BIẾN	THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH
<b>GIẢM SỐ LƯỢNG</b>	-Giảm BC trung tính năng bấm sinh -Thiếu BC trung tính theo chu kỳ	- <i>neutrophil elastase gene (ELA2)</i> - <i>WAS gene</i> - <i>neutrophil elastase gene (ELA2)</i>	Số lượng BC trung tính không đủ
<b>GIẢM KHẢ NĂNG BÁM DÍNH</b>	-Thiếu năng bám dính bạch cầu-1 -Thiếu năng bám dính bạch cầu-2	<i>chuỗi β của β2 integrins</i> <i>GDP-fucose transporter-1</i>	Giảm khả năng bám dính tb thực bào vào tb nội mô
<b>GIẢM KHẢ NĂNG THỰC BÀO</b>	-Thiếu thu thể C3	C3R	Thiếu năng opsonin hóa
<b>GIẢM KHẢ NĂNG DIỆT KHUẨN</b>	-H/c Chédiak-Higashi  -Thiếu năng Myeloperoxidase -Bệnh u hạt man tinh	<i>Lysosomal trafficking protein MPO</i>  NADPH oxidase	-Thiếu năng các hạt lysosome -Thiếu Myeloperoxidase  -Giảm sản xuất H2O2

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH



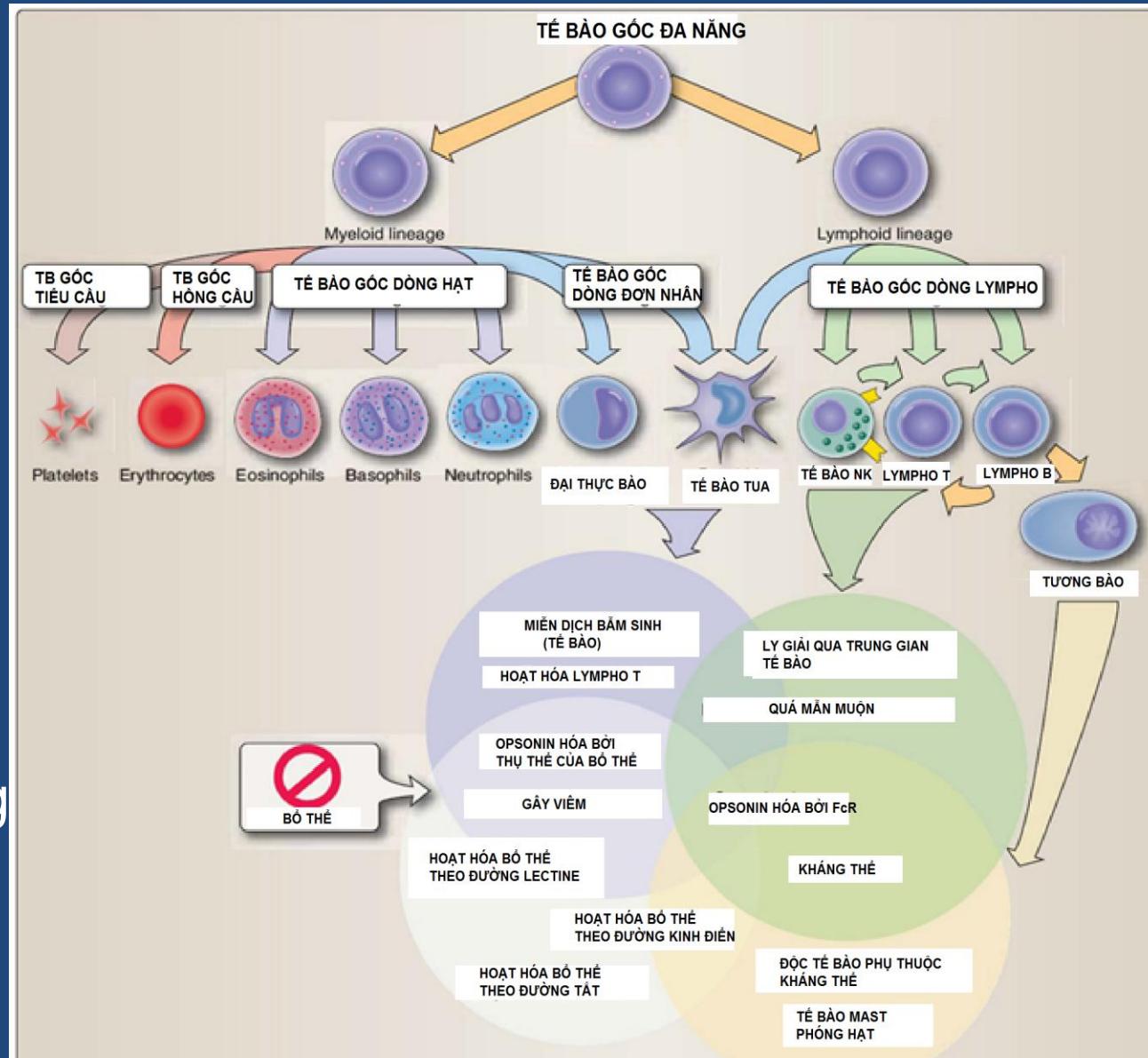
# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

E-Suy giảm hệ thống bỗn thể

- Ảnh hưởng đáp ứng MDBS và MDTN

- Ảnh hưởng khả năng gây viêm

- Suy giảm điều hòa hệ thống bỗn thể có thể dẫn đến các đợt viêm không kiểm soát



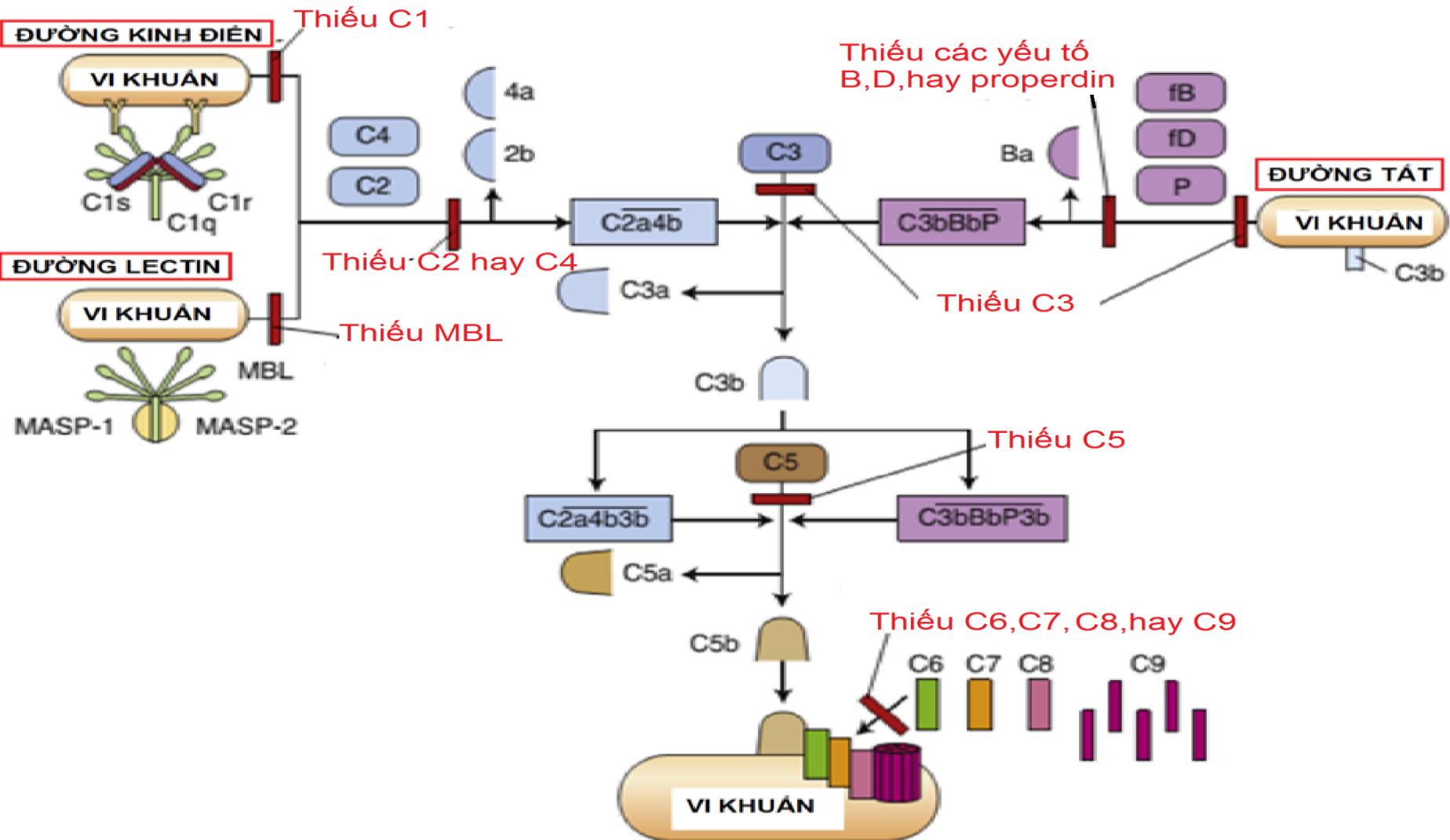
# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

## E-Suy giảm hệ thống bổ thể

PHÂN LOẠI	VÍ DỤ	ĐỘT BIẾN	SUY GIẢM MIỄN DỊCH
<b>ĐƯỜNG KINH ĐIỀN</b>	Thiếu C1q,r,s, C4, C2	C1q,r, hay s, C4, hay C2	Suy giảm con đường kinh điển -Con đường tắt không ảnh hưởng
<b>ĐƯỜNG LECTINE</b>	Thiếu Mannose-Binding Lectin (MBL)	MBL	Suy giảm con đường lectine
<b>ĐƯỜNG TẮT</b>	-Thiếu Properdin, Yếu tố D hay B -Thiếu Yếu tố H, Yếu tố I	Properdin, Yếu tố D hay Yếu tố B Yếu tố H, Yếu tố I	Suy giảm con đường tắt -thiếu C3 thứ phát
<b>C3</b>	Thiếu C3	C3	Chuỗi hoạt hóa bổ thể bị ngăn chặn hoàn toàn
<b>CON ĐƯỜNG CHUNG CUỐI CÙNG</b>		C5, C6, C7, C8, hay C91	-Phức hợp tấn công màng bị ngăn chặn -Quá trình opsonin hóa và hóa ứng đồng bình thường

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẤM SINH

## E-Suy giảm hệ thống bổ thể



# CHẨN ĐOÁN SUY GIẢM MDBS

## SGMD lymphoT nguyên phát

- Giảm số lượng lympho T ngoại biên ( flow cytometry với CD3, CD4, and CD8 monoclonal antibodies. )
- Giảm đáp ứng tăng sinh lymphoT với các tác nhân hoạt hóa lympho T đa clone
  - (vd phytohemagglutinin,concanavaline...),
  - Không có /kém phản ứng quá mẫn muộn ở da với kháng nguyên vi sinh (vd tuberculin ,*Candida antigens* ).

# CHẨN ĐOÁN SUY GIẢM MDBS

SGMD lympho B nguyên phát

- Giảm lympho B ngoại biên ( immunofluorescence với các dấu ấn CD19, CD20,CD22 )
- Giảm lượng immunoglobulin máu (gợi ý nếu  $<200$  mg/dL )
- Giảm đáp ứng tạo kháng thể với vaccin (tetanus toxoid, diphtheria toxoid, *Haemophilus influenzae type B*, hay vaccines vi sinh chết)

# CHẨN ĐOÁN SUY GIẢM MDBS

Test In vitro tests đánh giá chức năng bạch cầu trung tính và bỗ thê

- Ủ bạch cầu với dihydrorhodamine 123 (DHR) và catalase sau khi hoạt hóa với phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA) để đánh giá chức năng bùng nổ gốc oxi của bạch cầu
- Khả năng bạch cầu hạt oxi hóa DHR thành rhodamine được phát hiện bởi flow cytometry.
- Test phát hiện đột biến gen tương thích

# ĐIỀU TRỊ SUY GIẢM MỄN DỊCH BẨM SINH

## A. Bổ sung thụ động

- Bổ sung thụ động các thành phần thiếu hụt mang lại lợi ích mặc dù có hiệu quả nhất thời
- Cytokines hay enzymes cũng có thể cho thụ động
- Tuy nhiên , điều trị thụ động phải được nhắc lại theo định kỳ vì các tế bào hay phân tử tiêm vào có thời gian bán hủy giới hạn

# ĐIỀU TRỊ SUY GIẢM MIỄN DỊCH BẮM SINH

## B. Ghép tủy xương

- Các tế bào gốc dòng lymphocytes, phagocytes, neutrophils, eosinophils, mast cells, và basophils đều có trong tủy xương được ghép
- Sự thay thế tủy xương người SGMDBS bởi tủy xương người cho bình thường cung cấp các thành phần miễn dịch kéo dài
- Các lympho T trưởng thành trong tủy xương được ghép có thể tấn công các tế bào ký chủ trừ phi chúng được lấy đi cẩn thận trước khi ghép

# ĐIỀU TRỊ SUY GIẢM MỄN DỊCH BÂM SINH

## C. Công nghệ di truyền

- Các tế bào suy giảm được thay thế bằng các tế bào được sửa chữa
- Các tế bào suy giảm được lấy đi ,thay thế các gene khiếm khuyết bằng các gene chức năng,sau đó đưa trở lại người bệnh

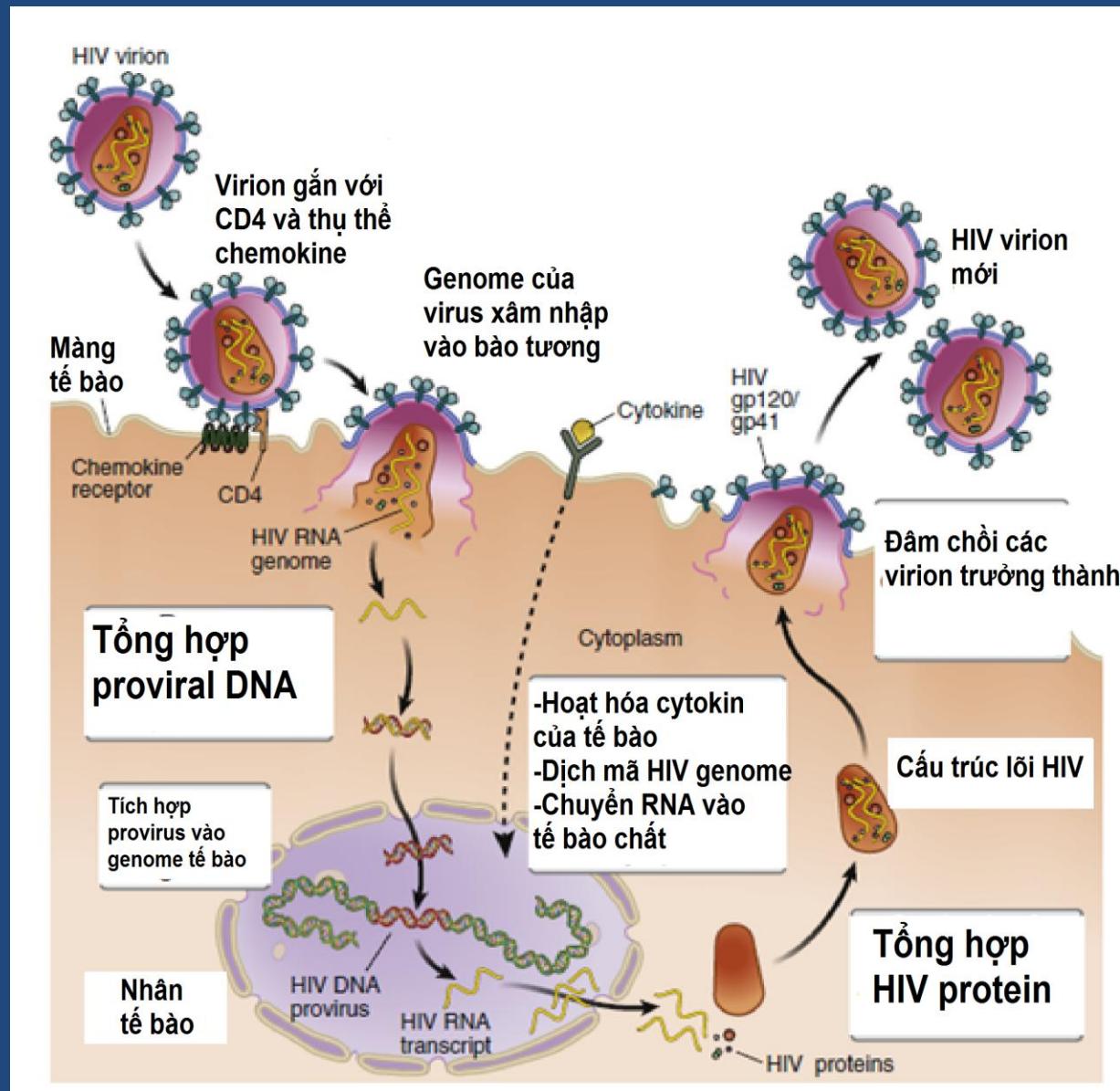
# SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI

NGUYÊN NHÂN	CƠ CHẾ SINH BỆNH
Nhiễm HIV	Giảm số lượng CD4+ T <sub>h</sub>
XÁ TRỊ HAY HÓA TRỊ BỆNH UNG THƯ	Giảm các tế bào tiền thân các dòng bạch cầu ở tủy xương
THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH TRONG BỆNH LÝ THẢI GHÉP VÀ VIÊM	Suy giảm số lượng và chức năng lymphocyte
TỔN THƯƠNG XƯƠNG DO UNG THƯ (DI CĂN XƯƠNG HAY BỆNH BẠCH CẦU)	Giảm nơi sinh bạch cầu
SUY DINH DƯỠNG THIẾU PROTEIN	Rối loạn chuyển hóa ức chế sự trưởng thành và chức năng lymphocyte
CẤT LÁCH	Giảm thực bào vi khuẩn

# SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI

## H/C SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI

- virus HIV gây nhiễm các tế bào hệ miễn dịch, chủ yếu T CD4+
- Phá hủy dần các tế bào này



# SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI

## H/C SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI

Sự sản xuất virus  
gia tăng dẫn đến :  
-chết các tế bào  
lympho bị nhiễm và  
không bị nhiễm  
virus

## -HỘI CHỨNG SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI (AIDS )

Nhiễm nguyên phát  
các tế bào máu  
và niêm mạc

Tình trạng nhiễm virus  
xác lập ở các mô lympho  
(vd hạch lympho)

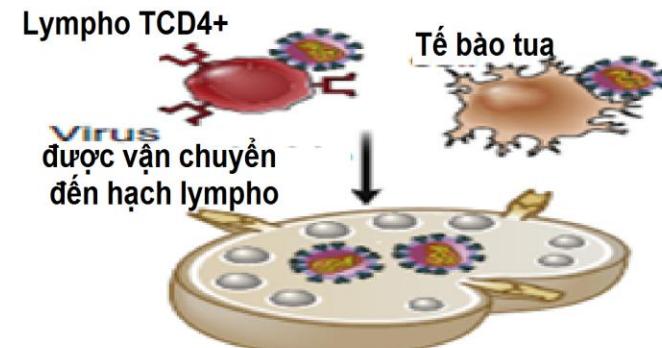
Lan truyền tình trạng  
nhiễm virus khắp cơ thể

Đáp ứng miễn dịch

Giai đoạn tiềm ẩn lâm sàng

Các nhiễm khuẩn  
khác, Cytokines

**HỘI CHỨNG SUY GIẢM  
MIỄN DỊCH MẮC PHẢI**



Kháng thể kháng HIV Lympho T chuyên biệt HIV  
Kiểm soát một phần  
sự nhân lên của virus

-Virus bị nhốt trong mô lympho bởi  
các tb tua ở nang  
-Sản xuất virus ở mức độ thấp

Gia tăng sự nhân  
lên của virus

**Phá hủy mô lympho:  
suy giảm lympho TCD4**

# **SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI H/C SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI**

## **Cơ chế thoát khỏi DUMD của HIV**

1- ĐƯMDTN ban đầu chống HIV là sự nhận lên CD8+T chuyên biệt với HIV peptides

Đáp ứng của các lympho Tc kiểm soát tình trạng nhiễm HIV ở giai đoạn đầu nhưng về sau không hiệu quả vì

- Virus ức chế biểu lộ MHC lớp I ở các tế bào nhiễm virus
- xuất hiện virus đột biến

# **SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI**

## **H/C SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI**

### **Cơ chế thoát khỏi DUMD của HIV**

2-Đáp ứng tạo kháng thể với HIV xảy ra 6 đến 9 tuần sau nhiễm virus(anti-gp120 and anti-gp41)

-Các kháng thể này thường không hiệu quả vì virus nhanh chóng tạo đột biến ở vùng gp120

## **H/C SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI**

### **Cơ chế thoát khỏi DUMD của HIV**

3-DUMD chống virus HIV thúc đẩy sự lan truyền tình trạng nhiễm

- -các phân tử virus bao bởi KT có thể gắn vào thụ thể Fc trên ĐTB và tế bào tua ở nang làm tăng sự thâm nhập virus vào các tế bào này
- -LymphoTc giết tế bào nhiễm virus ,các tế bào chết này sẽ bị thực bào bởi ĐTB và ĐTB sẽ mang virus tới các mô khác làm lan truyền tình trạng nhiễm

# TÓM LƯỢC

- SGMDBS do các khiếm khuyết về gene , ảnh hưởng đến các tế bào / phân tử khác nhau của hệ miễn dịch
- SGMDMP là do các nguyên nhân môi trường gây ra có thể xảy ra bất cứ thời gian nào của cuộc đời, phụ thuộc vào lúc tiếp xúc với tác nhân gây bệnh
- SGMDPHN là do các khiếm khuyết các dòng lympho kết hợp gây rối loạn chức năng lympho T và B
- HIV phá hủy lympho T CD4+ dẫn đến AIDS .
- Thay thế tủy xương bệnh nhân bị SGMDBS bằng tủy xương bình thường của người cho sẽ tạo sự phục hồi chức năng miễn dịch kéo dài

# Tài Liệu Tham Khảo

- Miễn Dịch Học,ĐHY Hà Nội 3<sup>rd</sup> ed,2014
- Basic Immunology 5<sup>th</sup> ed ,2016