Deficitul imun la pacienții cu leucemie limfatică cronică B

Immune deficiency in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia

Bogdana Dorcioman[1*], Anca Bacârea[2], Galafteon Oltean[3]

1. Spitalul Clinic Județean de Urgență Tîrgu Mureş – Laborator Analize Medicale, Departament Hematologie
2. U.M.F. Tîrgu Mureş, Disciplina Laborator-Biochimie Clinică
3. Spitalul Clinic Județean de Urgență Tîrgu Mureş, Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, U.M.F. Tîrgu Mureş

Rezumat

Imunodeficiența pacienților cu leucemie limfatică cronică B reprezintă un aspect important datorită rolului pe care îl are în evoluția şi prognosticul bolii. Complicațiile infecțioase care apar în urma imunității compromise continuă să fie o cauză majoră de mobiditate şi mortalitate în această boală. Scopul acestei lucrări este de a prezenta factorii care contribuie la imunodeficiența dobândită a acestor pacienți. Sunt tratate următoarele aspecte: imunodeficiența umorală (hipogamaglobulinemia, defectele imunității mucoase), modificările complementului şi imunitatea celulară (anomaliile cantitative şi funcționale ale limfocitelorT).

Cuvinte cheie: *leucemie limfatică cronică, imunodeficiență, limfocite*

Abstract

Immunodefiency in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia is an important aspect because of its contribution in disease´ s course and prognostic. Infectious complications continue to be a major cause of morbidity and mortality in this disease. The aim of this article is to present the factors which contribute to the state of acquired immunodeficiency of these patients. The paper presents: humoral immunodeficiency (hypogammaglobulinemia, mucosal immune defects), changes of complement system and cell-mediated immunity abnormalities (quantitative and qualitative alterations of T-cells).

Key words: *chronic lymphocytic leukemia, immunodeficiency, lymphocytes*

[*]**Adresa pentru corespondență:** Bogdana Dorcioman, Tg. Mureş, Str. V. Babeş, Nr. 13, Ap. 2
Tel. 0722527024, e-mail: bogdanarodica@rdslink.ro
Adresa instituției: Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg.Mureş, str. Gheorghe Marinescu nr.50, Laborator Analize Medicale, Departamentul de Hematologie

Introducere

Leucemia limfatică cronică B (LLC-B) este o boală malignă caracterizată prin acumularea de limfocite aparent mature în sânge, măduvă osoasă şi ţesuturi limfoide[5].

Pacienţii cu leucemie limfatică cronică B au o imunodeficienţă dobândită. Afectarea sistemului imun include modificări cantitative şi calitative ale limfocitelor B, limfocitelor T, celulelor NK şi celulelor dendritice. Numeroşi factori incluzând: hipogamaglobulinemia, scăderea nivelului seric al complementului, defectele funcţionale ale limfocitelor T, precum şi alterarea expresiei antigenelor complexului major de histocompatibilitate clasa II de către celulele B leucemice, conduc la o susceptibilitate crescută la infecţii a acestor pacienţi[1].

Hipogamaglobulinemia

Hipogamaglobulinemia este o tulburare majoră a bolii. Frecvenţa hipogamaglobulinemiei la diagnostic variază între 10-60% în funcţie de definirea limitei normale inferioare a imunoglobulinelor (Ig) serice. Deficitul poate fi electiv, atingând una sau două Ig majore sau global şi este cu atât mai sever cu cât boala este mai avansată[1,9].

O serie de studii au evaluat frecvenţa hipogamaglobulinemiei, tipul de Ig deficitare precum şi impactul asupra supravieţuirii în LLC-B. Prezenţa hipogamaglobulinemiei la diagnostic şi în special scăderea nivelului de IgG sub 700 mg/dl reprezintă un factor de prognostic nefavorabil în evoluţia bolii. Scăderea nivelului de IgA constituie un factor de risc independent pentru infecţii, pacienţii cu nivel seric scăzut de IgA având o rată a infecţiilor semnificativ mai mare faţă de cei cu nivel normal. În majoritatea studiilor, nivelul scăzut de IgM nu a avut un impact asupra supravieţuirii şi nu a putut fi corelat cu rata infecţiilor la pacienţii cu LLC-B[1,8].

În cadrul clasei IgG sunt implicate în special subtipurile IgG3 şi IgG4. IgG3 joacă un rol important în apărarea împotriva infecţiilor cu herpesvirusuri. În consecinţă, deficitul de IgG3 poate predispune la astfel de infecţii, în special cu virusurile herpes simplex şi varicella zoster. Infecţiile sunt de cele mai multe ori localizate şi mai rar diseminate. La aceşti pacienţi s-a descris un sindrom de infecţie cronică orofacială indolentă cu virusul herpes simplex[8]. Deficitele de IgG4 şi IgA au fost asociate cu infecţii pulmonare recurente[6].

În cadrul infecţiilor bacteriene recurente la pacienţii cu hipogamaglobulinemie, cei mai frecvenţi agenţi patogeni implicaţi sunt: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* precum şi enterobacterii gram-negative: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa,* sugerând rolul important al imunoglobulinelor în controlul acestor infecţii[1,8].

Integritatea imunităţii mucoaselor la pacienţii cu LLC-B a fost mai puţin studiată. Nivelul scăzut al IgM serice se asociază cu nivele profund alterate ale IgM salivare, sugerând alterarea funcţiilor imune ale celulelor B din mucoase. În schimb, nu s-a dovedit o corelaţie între nivelele serice şi salivare ale IgA şi IgG. Păstrarea nivelelor salivare ale IgA şi IgG sugerează reglarea diferenţiată a imunităţii sistemice şi a mucoaselor. Examinarea genelor responsabile de sinteza regiunii variabile a lanţurilor grele de Ig ar putea furniza mai multe informaţii referitoare la statusul imunităţii mucoaselor în cadrul LLC-B, dacă aceasta este reglată independent de componenta sistemică şi dacă celulele B din mucoase fac parte din clona malignă[1].

Una din explicaţiile hipogamaglobulinemiei la pacienţii cu LLC-B este efectul imunomodulator al celulelor natural killer (NK) CD16+ CD3- asupra sintezei/secreţiei de Ig de către celulele B. Celulele NK sanguine ale pacienţilor cu LLC-B şi hipogamaglobulinemie diminuează in vitro, secreţia de Ig indusă de PMW (pokeweed mitogen)[2].

Unele studii sugerează că celulele LLC-

B au un rol direct în determinarea imunodeficienței umorale prin inhibarea secreției de Ig de către plasmocitele medulare. Co-cultivarea plasmocitelor medulare ale pacienților, cu celule LLC-B autologe purificate determină inhibarea secreției de Ig şi creşterea apoptozei celulelor secretoare. Procesul inhibitor este mediat prin interacțiunea moleculelor de CD95L exprimate de celulele LLC-B, cu receptorul CD95 (Fas/Apo-1) prezent pe plasmocitele secretoare de Ig. Fenomenul s-ar putea exercita şi in vivo, existând o corelație strânsă între intensitatea efectului inhibitor in vitro şi nivelul seric de IgG al pacienților[11,12].

Complementul seric

Scăderea nivelului de complement seric apare la 100% din pacienții aflați în stadii avansate de boală şi la 40% din pacienții în stadii incipiente. S-au evidențiat defecte ale activării complementului şi legării opsoninei (C3b) de bacterii. Complementul are un rol important în controlul infecțiilor cauzate de microorganismele încapsulate. Deficitele de C1, C2 şi C4 au fost asociate cu infecții pneumococice, iar cele de C3, C5, C6, C7 sau C8 pot predispune la infecții cu neisserii[1].

Imunitatea celulară

În LLC-B sunt prezente o serie de anomalii cantitative şi funcționale ale limfocitelor T, deşi acestea nu aparțin clonei leucemice. Creşterea procentului de limfocite T supresoare (CD4-CD8+) şi scăderea numărului de limfocite T helper cu scăderea sau inversarea raportului CD4/CD8 este o modificare prezentă mai ales în stadii avansate de boală, corelându-se cu progresia bolii[5,8,13].

Diminuarea răspunsului la mitogeni (fitohemaglutinină, pokeweed-mitogen), defecte ale citotoxicității spontane şi dependentă de anticorpi, precum şi diminuarea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată la testele cutanate cu diverse antigene (PPD, streptokinază), au fost descrise la pacienții cu LLC-B[1,9].

Celulele B leucemice elaborează citokine supresoare, ca TGF-ß (transforming growth factor ß) şi eliberează molecule de CD27s, ducând astfel la diminuarea expresiei ligantului CD40 (CD154) de către celulele T CD4+ din sânge şi splină. CD154 reprezintă o glicoproteină de suprafață cu rol important în dezvoltarea răspunsului imun. Celulele T normale expuse la nivele crescute de celule LLC-B îşi pierd expresia CD154. Acest fenomen este responsabil în parte, de deficitul imun din cadrul LLC-B. Imunodeficiența dobândită a pacienților cu LLC-B are trăsături comune cu cea a persoanelor cu defecte funcționale înnăscute ale genelor ce codifică CD154[4, 5, 10].

Celulele B leucemice sunt ineficiente ca celule prezentatoare de antigene. Defectul se datorează nivelului scăzut al imunoglobulinelor de suprafață, precum şi expresiei suboptimale a unor molecule accesorii (CD80 şi CD86) necesare interacțiunii celuleB↔celuleT. La rândul lor, celulele T prezintă şi ele o serie de anomalii ale expresiei mai multor antigene şi liganzi necesari acestei interacțiuni. Acestea prezintă expresii necorespunzătoare ale moleculelor de adeziune nespecifică LFA-1 şi ICAM-1, expresii aberante ale repertoriului TCR (sugerând stimulări antigenice repetate, posibil prin antigene LLC), precum şi expresii diminuate ale antigenelor CD28 şi CD152. Receptorul pentru IL-2 (CD25) este de asemenea slab exprimat. CD25 are un rol esențial în feed-back-ul pozitiv necesar menținerii şi intensificării răspunsului celular T la antigenele prezentate[13].

În LLC-B, celulele T au un profil citokinic de tip Th-2, cu creşterea sintezei spontane şi a secreției de IL-4. Întrucât IL-4 este o citokină antiapoptotică, aceasta crează un micromediu favorabil pentru celulele leucemice[3].

Toate aceste modificări ale funcțiilor imune ale celulelor T conduc la incapacitatea acestora de a inița şi menține un răspuns imun adecvat la celulele B maligne, putând favoriza

astfel progresia bolii.

Activitatea celulelor NK, capacitatea de legare şi liză a ţintelor corespunzătoare sunt diminuate. Deficitul funcţional al celulelor NK şi cel al celulelor dendritice pare a avea un rol important în progresia bolii, deoarece celulele NK reprezintă prima linie de apărare în bolile maligne, iar celulele dendritice sunt de importanţă crucială în inducerea citotoxicităţii celulelor T ca răspuns la celulele tumorale[7, 14].

Afectarea sistemului imun în LLC-B este influenţată atât de stadiul bolii cât şi de terapia administrată. Deşi hipogamaglobulinemia este defectul major, toate componentele sistemului imun sunt afectate, contribuind atât la creşterea riscului infecţios cât şi la progresia bolii.

Bibliografie

1. Cheson B.D. – Chronic Lymphoid Leukemias, Sec. Edition, National Cancer Institute, 2001, 240-253.
2. Kay N.E. and Perri R.T. – Evidence that large granular lymphocytes from B-CLL patients with hypogammaglobulinemia down-regulate B-cell immunoglobulin synthesis, Am. Soc. of Hematology, 1989, 73, 4, 1016-1019.
3. Kay N.E., Han L., Bone N. et al – Interleukin 4 content in chronic lymphocytic leukemia B cells and blood CD8+ cell from B-cell patients: impact on clonal B-cell apoptosis, Br. J. Of Haematol., 2002, 112, 760-767.
4. Kay N.E., Hamblin J.T., Jelinek F.D. et al – Chronic Lymphocytic Leukemia, Am. Soc. of Hematol, 2002, 193, 12-17.
5. Marshall A.L., Beutler E., Coller S. et al - Williams Hematology, Sixth Edition, Mc. Graw-Hill, Medical Publishing Division, 2001, 1165-1170.
6. Morrison V.A., Hibbs J.R., Janoff E.N. – Systemic and mucosal immunoglobulin levels and risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma, Blood, 1996, 88 (suppl 1): 240a.
7. O´Brien S.N., Blijlevens N.M.A., Tahsire N. et al – Infections in patients with hematological cancer. Recent developments, The Am. Soc. of Hematology, 2003, 20-45.
8. Orsini C.E., Mauro Romana, A. Guarini – Defective dendritic cell compartment in B-CLL, Blood, 2002, 99, 287-289.
9. Păun R. – Tratat de medicină internă, Hematologie, partea II, Ed. Medicală Bucureşti, 1999, pg.330-335.
10. Rossi J.-F., Commes T. – Production of B-cell growth factor interleukin 2 and gamma interferon by peripheral blood lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia of B-cell type, Am. Journal of Hematology, 2006, 29,4, 183-188.
11. Sampalo A., Navas G., Medina F. et al – Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells: role of CD95-CD95L interaction, Blood, 2000, 96, 3168-3174.
12. Sampalo A., Brieva J.A. – Humoral immunodeficiency in CLL: role of CD95/CD95L in tumoral damage and escape, Leuk. Lymphoma, 2002, 43(4), 881-884.
13. Scrivener S., Goddard R.V., Kaminski E.R. et al – Abnormal T-cell function in B-cell chronic lymphocytic leukaemia, Leuk. Lymphoma, 2003, 44(3), 383-389.
14. Stadelmeyer E., Grube R., Chraust S. et al – Alteration of dendritic cell function in B-CLL, Blood, 2001, 98, 787b.