PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

Příručka pro pacienty a jejich rodiny

2017

TIGIS spol. s r.o.
VYDAVATELSTVÍ
NAKLADATELSTVÍ

PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE

Příručka pro pacienty a jejich rodiny

2017

K 3. přepracovanému vydání 2017 připravily:
prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.
MUDr. Marta Sobotková
Ústav imunologie 2. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Revidoval: prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

ISBN: 978-80-87323-15-1

Vydavatel:
TIGIS
Pod Pramenem 1
140 00 Praha 4
info@tigis.cz

Tisk:
TIGIS PRINT

Vyšlo za finanční podpory
jmcn Jeffrey Modell Centers Network

Adaptováno z „Patient and Family Handbook of the Immune Deficiency Foundation"
(USA, The Immune Deficiency Foundation, 2013)

OBSAH

1. ÚVOD 7

2. NORMÁLNÍ IMUNITNÍ SYSTÉM 9
Funkce imunitního systému 9
Umístění imunitního systému v lidském těle 11
Součásti imunitního systému 11
B lymfocyty 11
T lymfocyty 13
NK buňky 14
Fagocyty 14
Dendritické buňky 15
Komplement 15
Cytokiny a další složky imunitního systému 15
Imunitní systém a jeho poruchy 15

3. DĚDIČNOST 17
Typy dědičnosti 17
Recesivní dědičnost vázaná na chromosom X 18
Autosomálně recesivní dědičnost 19
Autosomálně dominantní dědičnost 20
Rozhodování pro další těhotenství 20

4. IMUNODEFICIENCE POSTIHUJÍCÍ BUNĚČNOU I HUMORÁLNÍ SLOŽKU 22
4.1 Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID – severe combined immunodeficiency) 22
4.2 Hyper-IgM-syndromy 26

5. KOMBINOVANÉ IMUNODEFICIENCE SPOJENÉ S TYPICKÝMY PROJEVY NEBO SYNDROMY 29
5.1 Ataxia teleangiectasia 29
5.2 Wiskottův-Aldrichův syndrom 31
5.3 DiGeorgeův syndrom 35
5.4 Hyper-IgE-syndrom 38
5.5 Syndrom deficience NEMO 39
5.6 Další syndromy spojené s imunodeficity 40

6. PŘEVÁŽNĚ PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCE 41
6.1 Agamaglobulinemie vázaná na chromosom X (XLA, Brutonova agamaglobulinemie) 41
6.2 Běžná variabilní imunodeficience (CVID – common variable immunodeficiency) 43
6.3 Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství 47
6.4 Selektivní deficit IgA 48
6.5 APDS – syndrom aktivované PI3 kinázy 51
6.6 Další protilátkové imunodeficience 52

7. CHOROBY PODMÍNĚNÉ DYSREGULACÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU 53
7.1 Lymfoproliferativní syndrom vázaný na chromosom X 53
7.2 Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom 54
7.3 Další onemocnění spojená s imunitní dysregulací 55

8. VROZENÉ PORUCHY FAGOCYTÓZY 57
8.1 Chronická granulomatóza 57
8.2 LAD (leucocyte adhesion deficiency), deficit adhezivních molekul na leukocytech 60
8.3 Další poruchy fagocytózy 61

9. PORUCHY PŘIROZENÉ (NESPECIFICKÉ) IMUNITY 63
WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infection, Myelokathexis – bradavice, hypogamaglobulinemie, infekce, snížení počtu bílých krvinek) 63
Deficity TLR (Toll-like receptory) 63
Chronická mukokutánní kandidóza 63
Deficit molekuly CD16 (deficit natural killer cells) 64
Vrozená vnímavost k mykobakteriálním onemocněním 64

10. AUTOINFLAMATORNÍ SYNDROMY 65
Choroby spojené s opakovanými záněty (klasické periodické horečky) 65
Familiární středomořská horečka (FMF – familial mediterranean fever) 65
Hyper-IgD-syndrom (HIDS, deficit mevalonátkinázy) 65
TRAPS (TNF-receptor associated periodic fever) 66
Kryopyrinopatie 66
Syndromy spojené se sterilními záněty 66
Další autoinflamatorní syndromy 67
Syndrom Schnitzlerové 67
PFAPA (periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis). 67

11. PORUCHY V SYSTÉMU KOMPLEMENTU 68
11.1. Hereditární angioedém 68
11.2. Další deficity v systému komplementu 70

12. DIAGNOSTIKA PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ 72
Vyšetření u protilátkových imunodeficiencí 72
Vyšetření u buněčných imunodeficiencí 72
Vyšetření u poruch fagocytózy 73
Vyšetření u poruch komplementu 73
Genetické vyšetření u primárních imunodeficiencí 73
Další vyšetření u primárních imunodeficitencí 73
Screening u primárních imunodeficiencí 74
Deset varovných znaků primárních imunodeficiencí 74

13. PŘEHLED LÉČEBNÝCH POSTUPŮ U PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ 75
Substituční léčba 75
Kauzální léčba 76

Genová terapie 77
Imunosupresivní léčba 77
Další léčebné postupy 78
Antibiotická léčba 78
Strava, vitaminy, stopové prvky a jiné dietní doplňky 78
Fyzická aktivita 78
Očkování 78
Dispenzarizace 79

14. ZÁVĚR 80

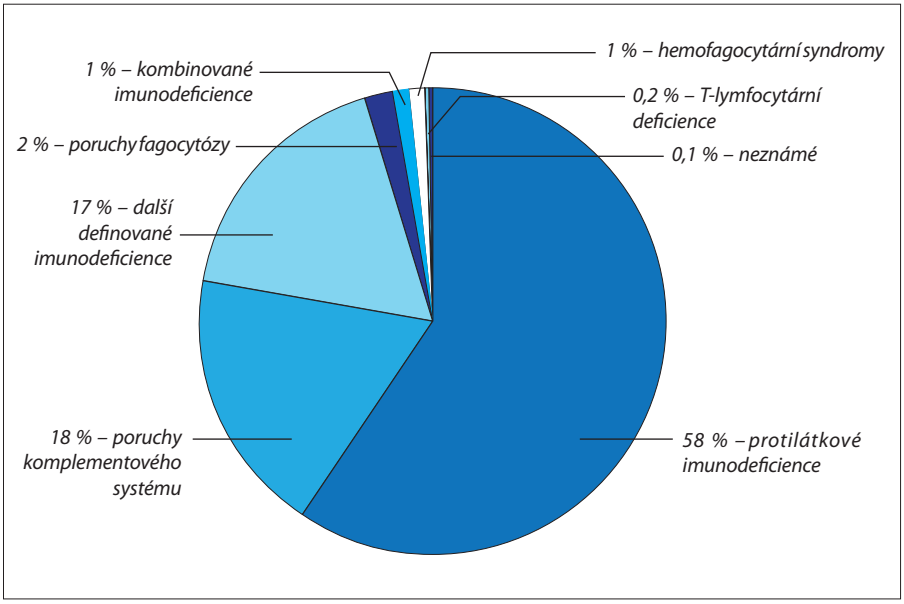
15. Seznam hlavních pracovišť v České republice, která se zabývají diagnostikou a léčbou primárních imunodeficiencí 82

1. ÚVOD

Primární imunodeficience jsou vrozené vady imunitního systému, znamenající pro postiženého jedince obvykle zvýšenou náchylnost k infekcím. Pojem imunodeficience nebyl až donedávna laické veřejnosti příliš znám. Do povědomí se dostal teprve v souvislosti se světovou epidemií AIDS – syndromem získané imunodeficience (z anglického acquired immune deficiency syndrome). Již z názvu je patrné, že jde o diametrálně odlišné choroby: zatímco primární imunodeficience jsou poruchy **vrozené**, geneticky podmíněné, AIDS je **získanou** poruchou, kterou v tomto případě způsobuje infekce virem HIV (human immunodeficiency virus, virus lidské imunodeficience).

Tato kniha je věnována problematice **primárních imunodeficiencí**. Jaká je vůbec historie těchto chorob? První případ imunodeficience – absence protilátek – popsal pediatr Bruton na začátku padesátých let 20. století. Diagnostika dalších druhů imunodeficiencí šla ruku v ruce s pokroky v základním výzkumu, který postupně odhaloval funkce jednotlivých složek imunitního systému. V současnosti je popsáno již přes 300 druhů primárních imunodeficiencí postihujících nejrůznější složky imunitního systému. Pokroky ve vědě dnes umožňují v mnoha případech diagnostikovat onemocnění na molekulární, případně genové úrovni. Díky těmto pokrokům zjišťujeme, že imunodeficience, které v minulosti tvořily jednu klinickou jednotku (například běžná variabilní imunodeficience), jsou ve skutečnosti skupinou onemocnění s různou příčinou. Dále se ukazuje, že v souvislosti s poruchou regulace imunitních reakcí může docházet nejen ke snížení obranyschopnosti (a zvýšenému sklonu k infekcím), ale také nadměrné aktivitě imunitního systému s autoimunitními projevy.

Jsou tato onemocnění častá, nebo naopak vzácná? Podle amerického lékaře, pediatra a nestora výzkumu a léčby primárních imunodeficiencí Roberta A. Gooda se vrozené imunodeficity vyskytují přibližně stejně často jako leukemie a lymfomy dohromady; u poloviny případů však nejsou správně diagnostikovány. Tento poznatek byl vysloven koncem osmdesátých let. V posledních letech se situace zlepšila ve světě i u nás. Zvýšila se informovanost lékařů poté, co se na začátku devadesátých let na lékařských fakultách zavedla výuka klinické imunologie. V druhé polovině osmdesátých let byla i do postgraduálního vzdělávání našich lékařů zavedena specializace v oboru klinické imunologie a alergologie. Specialistů v tomto oboru je dnes v České republice přes čtyři sta. Ti se starají o osvětu mezi lékaři ostatních specializací a také laické veřejnosti. Frekvenci výskytu jednotlivých druhů primárních imunodeficiencí v České republice zmapovali za spolupráce lékařů z celé České republiky pracovníci brněnského Ústavu klinické imunologie a alergologie Masarykovy univerzity. Zde je vedena národní databáze těchto chorob (obr. 1). V každém okresním městě je k dispozici základní imunologické



Obrázek 1: Zastoupení primárních imunodeficiencí v České republice v roce 2015

laboratorní vyšetření, specializované vyšetření je dostupné na úrovni krajských nebo fakultních nemocnic, kde vznikají v poslední době specializovaná centra zaměřená právě na diagnostiku a léčbu poruch imunity. Seznam základních pracovišť pro poruchy imunity je uveden na konci knihy.

Tato publikace je určena především pacientům a jejich příbuzným. Vznikla částečně na základě překladu obdobné knihy určené americkým pacientům, byla však přizpůsobena našim podmínkám. Nyní držíte v ruce již třetí vydání této publikace, která byla rozšířena a doplněna o nové poznatky. Kniha má posloužit jako základní informační materiál, který seznámí s podstatou onemocnění, možnostmi léčby i vyhlídkami pacientů. Nenahradí však v žádném případě rady, které pacient získává od svého ošetřujícího lékaře. Údaje uvedené v této knize, zejména o klinickém průběhu nemoci, jsou určitým zobecněním vycházejícím z rozboru celých souborů pacientů trpících primárními imunodeficiencemi. Individuální variabilita je však obrovská a záleží na druhu poruchy, na prostředí, ve kterém pacient žije, na období, v němž se onemocnění projevilo, na věku, kdy byla stanovena diagnóza a zahájena léčba, a na mnoha dalších faktorech. Navíc dochází v oblasti medicíny k rychlému rozvoji znalostí, takže zavedené léčebné a vyšetřovací postupy mohou doznat určité změny. Konkrétní vývoj onemocnění a příslušnou léčbu v jednotlivých případech může posoudit jen ošetřující lékař, který pacienta zná a který jedině může pacientům nebo jejich rodině zodpovědět dotazy týkající se právě jejich případu.

2. NORMÁLNÍ IMUNITNÍ SYSTÉM

Lidské tělo se skládá z různých orgánových systémů, které plní určitou specifickou funkci. Příkladem mohou být srdce a krevní cévy, jež tvoří tzv. kardiovaskulární systém rozvádějící krev do všech částí těla. Žaludek, játra, slinivka břišní a střeva tvoří zažívací systém, sloužící ke zpracování potravy a jejímu následnému vstřebání, aby mohla být zdrojem energie. Dalším příkladem je dutina nosní, průdušnice a plíce tvořící dýchací systém, který zajišťuje vstřebávání kyslíku do krve, a tím následně do celého těla. Stejně tak jako tyto orgánové systémy je i imunitní systém složen z orgánů a tkání, které plní imunitní funkci jako celek.

Funkce imunitního systému

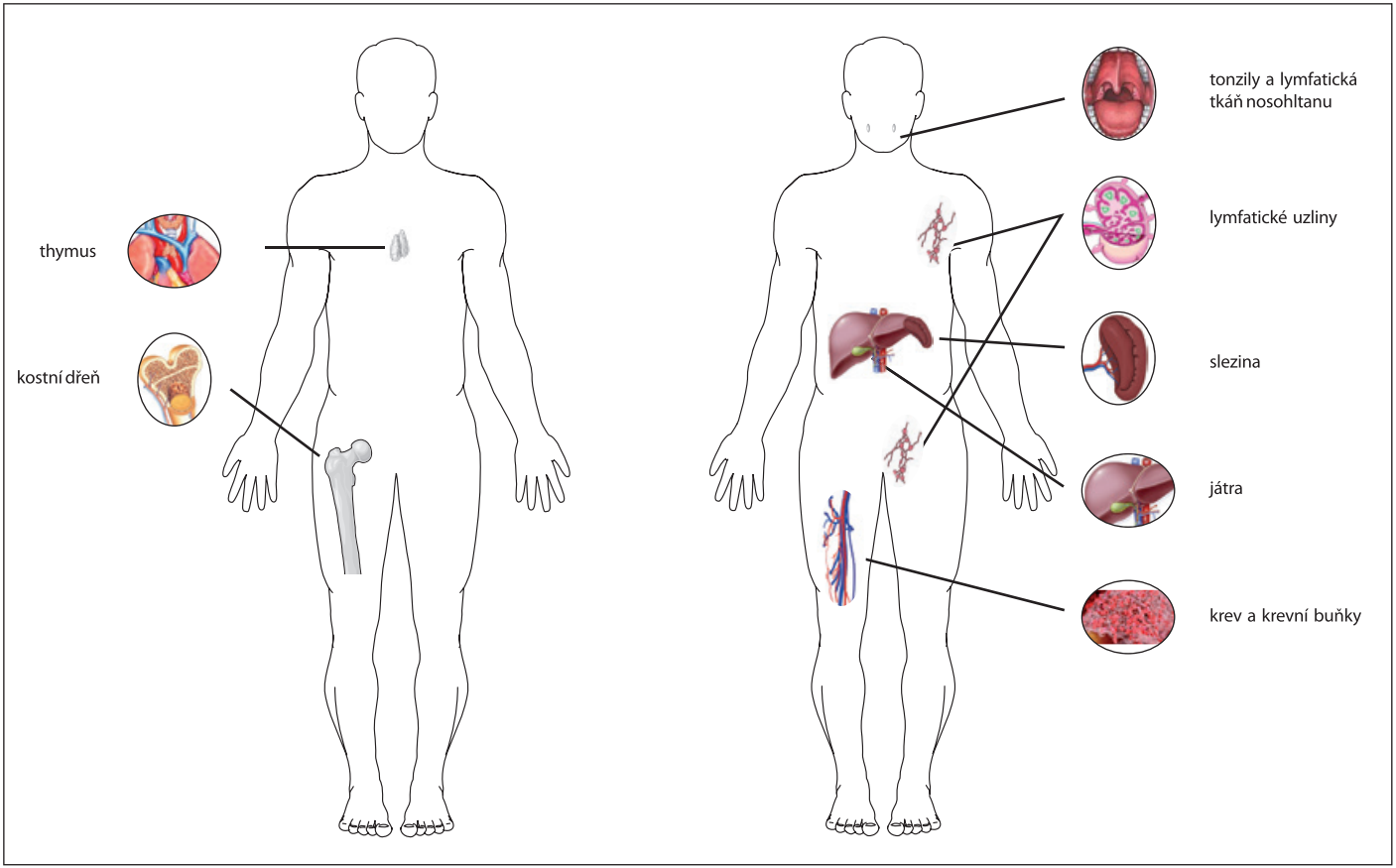
Hlavní funkcí imunitního systému je:

1. rozeznávat cizí částice (v tomto případě nazývané antigeny),
2. reagovat proti škodlivým antigenům ze zevního prostředí,
3. zničit nebezpečné antigeny vznikající v prostředí vnitřním.

Těmito cizími částicemi (či antigeny) mohou být mikroorganismy způsobující infekci, mohou jimi být tkáně či orgány transplantované od jiného člověka a mohou jimi být nádory, které jsou rozpoznány jako vlastnímu organismu cizí. Správná funkce imunitního systému pak zajistí obranu proti infekčním nemocem, je zodpovědná za odvržení transplantovaného orgánu a je schopná zastavit vznik a růst nádoru v těle.

Obrana proti infekčním nemocem je jednou z vůbec nejdůležitějších funkcí imunitního systému. Náš organismus je neustále vystavován obrovskému množství mikroorganismů, jako jsou bakterie, viry a plísně. Tyto mikroorganismy způsobují řadu nemocí – některé z nich jsou poměrně časté a nepříliš závažné, jiné naopak vzácnější, zato daleko nebezpečnější. Příkladem první skupiny mohou být různá virová onemocnění, jaká téměř každý z nás prodělá i několikrát do roka. Na druhé straně existují viry, které mohou způsobit daleko závažnější nemoci, jako je hepatitida (onemocnění jater) nebo encefalitida (infekční onemocnění mozku). Totéž platí pro bakterie. Celkem běžným onemocněním je streptokoková angína, některé kožní infekce (impetigo) a zánět středního ucha (otitida). Opět ale existují bakterie, které mohou vyvolat velmi závažná onemocnění, jako je například zánět mozkových blan (meningitida), zánět kostí (osteomyelitida) nebo kloubů (artritida).

Ať už je infekce způsobena virem, bakterií nebo plísní, ať je relativně neškodná, či naopak závažná, a ať už se nachází kdekoliv v těle, správně fungující imunitní systém musí být schopen zajistit ochranu před tímto mikroorganismem. Imunitní systém musí umět tento mikroorganismus rozpoznat, zničit a zastavit jeho šíření v těle. Účastní se i obnovy a regenerace postižené tkáně.



Obrázek 2: Normální imunitní systém. A – centrální imunitní orgány, B – periferní imunitní orgány

Je-li imunitní systém deficitní, není schopen tyto funkce plnit dokonale. Proto je zvýšená náchylnost k infekčním onemocněním vůbec nejčastějším problémem osob s poruchou imunitního systému. U některých lidí nejsou tato onemocnění příliš častá a mohou mít i poměrně mírný průběh. Někteří jedinci však trpí častými a závažnými infekčními onemocněními, která mohou být způsobena vzácnými či neobvyklými mikroby.

Umístění imunitního systému v lidském těle

Vzhledem k tomu, že cizím mikroorganismem může být napadena kterákoliv část těla, musí mít i imunitní systém zajištěn přístup ke všem orgánům a tkáním. Součástí imunitního systému jsou jednak imunitní orgány, jednak jednotlivé buňky, které se vyskytují buď volně, nebo seskupené do shluků.

Orgány imunitního systému dělíme na centrální (kostní dřeň, brzlík neboli thymus) a periferní (lymfatické uzliny a slezina) (obr. 2). V orgánech centrálních vznikají buňky imunitního systému, prodělávají prvotní vývoj a probíhá zde i jejich první „proškolení" v rozpoznávání antigenů. Periferní orgány imunitního systému pak představují zejména místo kontaktu s antigenem, a oblast, kde probíhají imunitní reakce. Buňky imunitního systému jsou prakticky ve všech tkáních (především v játrech, střevní stěně a plicích). Pokud je mikrobem napadena tkáň obsahující jen malé množství buněk imunitního systému (jako je například kůže), pak jsou těmito buňkami vyslány signály informující o vzniku infekce a přitahující obrovská množství imunitních buněk do postiženého místa.

Součásti imunitního systému

Imunitní systém se skládá z mnoha různých typů buněk a rozpustných složek. Každá z těchto buněk a složek imunitního systému plní určitou funkci s cílem rozpoznat jakoukoliv částici tělu cizí a reagovat na ni. Dokonalá funkce imunitního systému je zcela nezbytná k přežití. Z toho důvodu jsou jednotlivé imunitní reakce několikanásobně jištěny, aby celý systém pokryl případný výpadek jednotlivé funkce.

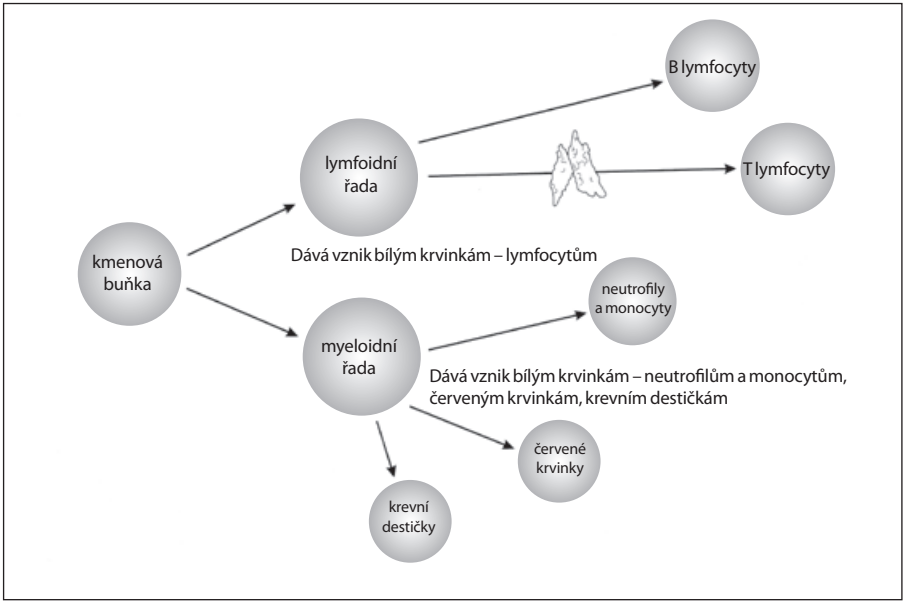
Hlavními součástmi imunitního systému jsou: B lymfocyty a protilátky, T lymfocyty, NK buňky, fagocyty a dendritické buňky a komplement (obr. 3).

B lymfocyty

Hlavní funkcí B lymfocytů je tvorba protilátek (také označovaných jako imunoglobuliny nebo gamaglobuliny). B lymfocyty vznikají z tzv. kmenových buněk v kostní dřeni, kde také dozrávají. Zralé B lymfocyty pak nacházíme jak v kostní dřeni, tak v lymfatických uzlinách, ve slezině, ve stěně střeva a v menší míře také v krvi.

Po rozpoznání antigenu (cizorodé částice) se B lymfocyty přeměňují v tzv. plazmatické buňky, které produkují velká množství protilátek. Ty se pak dostávají do krve a z ní do kostní dřeně dýchacích cest a střeva a u kojících žen přestupují protilátky i do mateřského mléka.

Protilátky jsou vysoce specializované bílkoviny séra schopné reagovat prakticky s jakýmkoliv antigenem, a tedy se součástmi jakéhokoliv mikroorganismu, který napadne naše tělo. Existují tak protilátky, které reagují (a doslova zapadnou jako klíč do zámku) na virus dětské obrny, jiné jsou namířeny proti viru spalniček a jiné např. proti bakteriím způsobujícím záškrt.



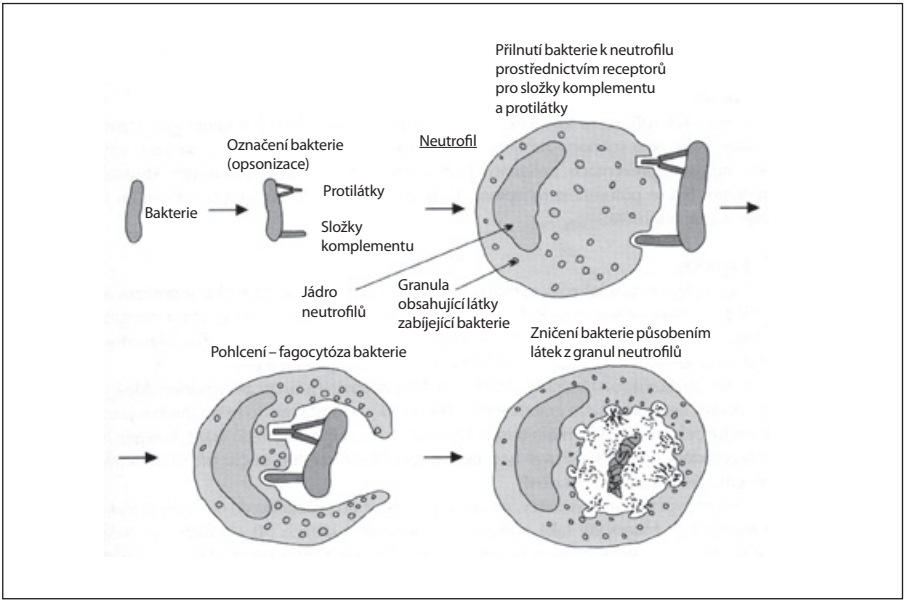
Obrázek 3: Buňky imunitního systému

Jakmile protilátka zareaguje na specifický antigen, spustí se řetěz reakcí, které vedou ke zničení daného viru či bakterie (a samozřejmě jakékoliv jiné cizí částice).

Jednotlivé protilátky se od sebe liší nejenom svojí schopností vázat se na různé typy antigenů, ale i rozdílnou chemickou strukturou. Podle chemické struktury se pak protilátky rozdělují do pěti základních tříd, které se od sebe odlišují svými schopnostmi a funkcemi.

Tyto třídy jsou: IgG, IgA, IgM, IgE a IgD. Protilátky třídy IgG jsou schopné pronikat do tkání a jako jediné během těhotenství prostupují placentou do těla plodu. Protilátky třídy IgA vznikají hlavně ve sliznicích (střeva a dýchacích cest) a zabraňují průniku mikroorganismů do těla. Protilátky třídy IgM se během infekce tvoří jako první. Zajišťují tak ochranu organismu během prvních dní, než se vytvoří ostatní typy protilátek. Protilátky třídy IgE se účastní hlavně při obraně proti cizorodým parazitům a účastní se alergických reakcí. Funkce protilátek třídy IgD je stále nejasná (obr. 5).

Existuje několik způsobů, jakými nás protilátky chrání před vznikem infekce. Některé mikroorganismy musí nejprve pevně přilnout na povrch lidské buňky, teprve potom mohou úspěšně proniknout do těla hostitele a způsobit infekci. Pokud se ale na ně navážou protilátky, nemohou do těla proniknout, a tedy ani způsobit infekci. Jakmile se protilátky navážou na povrch mikrobu, aktivuje se skupina bílkovin, které nazýváme komplement. Aktivovaný komplement je schopen daný mikrob účinně napadnout a zabít. Mikroby obalené protilátkami jsou navíc daleko snazším cílem pro tzv. fagocyty, které je pohltí a posléze zničí. Všechny tyto funkce protilátek zabraňují vstupu mikroorganismů do tkání a protilátky jsou tak jednou z velmi účinných zbraní v boji proti infekci.

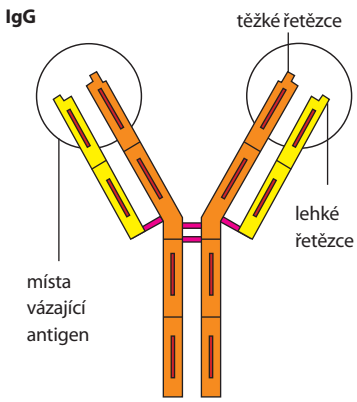


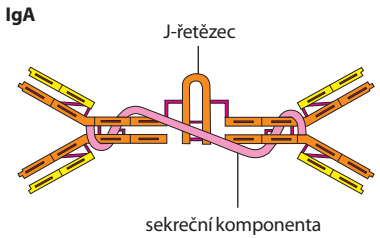
Obrázek 4: Proces fagocytózy

T lymfocyty

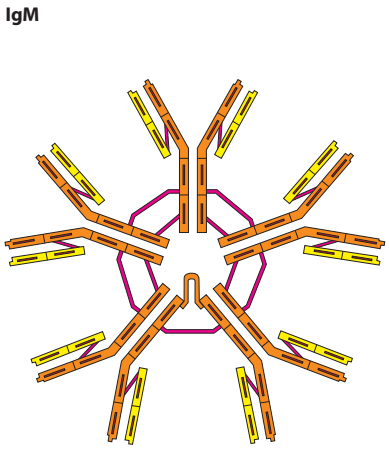
T lymfocyty nemají schopnost tvořit protilátky. Jejich funkce je jednak přímá (likvidují buňky napadené mikroorganismy), jednak nepřímá (regulují funkci ostatních imunitních buněk). Stejně jako B lymfocyty vznikají i T lymfocyty v kostní dřeni. Na rozdíl od nich však záhy putují do brzlíku, kde dozrávají ve zralé T lymfocyty (T odvozeno z latinského thymus = brzlík). Přítomnost brzlíku je naprosto nezbytná pro jejich úspěšné dozrávání, a pokud brzlík chybí, chybí i zralé T lymfocyty. Zralé T lymfocyty opouštějí brzlík a putují do lymfatických orgánů, hlavně sleziny, lymfatických uzlin, kostní dřeně a do krve. Stejně jako protilátky mají i T lymfocyty schopnost vázat se na neomezený počet antigenů (a tedy i mikroorganismů). Podle funkce rozlišujeme tři nejdůležitější skupiny T lymfocytů. Jedná se o cytotoxické (Tc) lymfocyty, pomocné (Th) lymfocyty a regulační (Treg) lymfocyty.

- Tc (z angl. T-cytotoxic) přímo zabíjejí buňky, které jsou napadené viry. Viry se množí uvnitř buněk lidského těla. Tyto buňky musejí být zlikvidovány, aby se infekce dále nešířila, a to právě zabezpečují Tc lymfocyty.
- Th (z angl. T-helper) jsou pomocné T lymfocyty, které ovlivňují funkci ostatních lymfocytů. Povzbuzují B lymfocyty k tvorbě protilátek a zvyšují funkci Tc lymfocytů, jež pak účinněji zabíjejí napadené buňky.
- Treg (z angl. T-regulatory) pomáhají regulovat imunitní reakce převážně tlumivým působením na jiné buňky imunitního systému, a tím zabraňují příliš intenzivní imunitní odpovědi, která by mohla organismus poškodit.





IgA se vyskytuje na sliznicích jako spojení 2 molekul protilátky. Spojeny jsou J-řetězcem, opatřeny jsou dále sekreční komponentou.



IgM se skládá z 5 molekul protilátek spojených dohromady. V průběhu infekce se tato protilátka tvoří jako první.

Obrázek 5: Protilátky

NK buňky

NK buňky (přirození zabíječi – z angl. natural killer) jsou lymfocytům podobné buňky, které jsou schopny zabíjet některé nádorové buňky a buňky infikované viry. Principem rozpoznávání cizorodých struktur NK buňkami je přítomnost receptorů, které rozpoznávají HLA antigeny I. třídy. Tyto receptory inhibují funkci NK buněk. Zdravé buňky mají na svém povrchu dostatek HLA antigenů I. třídy, a NK buňky je tedy ignorují. Buňky nemocné mohou mít množství HLA antigenů na svém povrchu snížené nebo jinak pozměněné. Funkce NK buňky, která se s takovou nemocnou buňkou setká, tedy nejsou dostatečně tlumené a NK buňka se po kontaktu s ní aktivuje a zahajuje proces vedoucí k likvidaci nemocné buňky.

Fagocyty

Fagocyty jsou specializované buňky imunitního systému, jejichž funkcí je pohlcovat a ničit mikroorganismy. Stejně tak jako ostatní buňky imunitního systému vznikají i fagocyty v kostní dřeni. Odtud pak putují prakticky do všech tkání těla, hlavně je však nacházíme v krvi, slezině, lymfatických uzlinách, játrech a plicích.

Existuje několik rozdílných typů fagocytů. Nejpočetnější jsou tzv. polymorfonukleární leukocyty (jinak také neutrofily). Tyto buňky se dostávají do místa infekce jako první již během několika málo minut. Pronikají z krevního oběhu do tkání, kde jejich nahromadění tvoří hnis. Právě tyto buňky způsobují vzestup počtu bílých krvinek během infekčního onemocnění.

Dalším typem buněk jsou tzv. monocyty, které se po průchodu do tkání přeměňují v makrofágy. Monocyty také nalézáme ve slezině a játrech při okrajích cév, kde vychytávají a posléze zabíjejí ty mikroorganismy, které jsou při infekci v krevním oběhu těchto orgánů.

Fagocyty mají schopnost pronikat do tkání a dostat se tak do místa infekce. Tam potom pohlcují cizí mikroby. Daleko snáze pohlcují mikroby obalené protilátkami nebo komplementem nebo nejlépe obojím. Poté co mikrob pohltí, spustí se uvnitř buňky řetězec chemických reakcí, který ve svém důsledku vede ke zničení daného mikrobu (obr. 4).

Dendritické buňky

Dendritické buňky jsou velmi důležitou součástí imunitního systému. Jejich jméno je odvozeno od jejich vzhledu, kdy tyto buňky vysílají výběžky (dendrity), jimiž kontrolují okolní prostředí. Dendritické buňky jsou taktéž nadány fagocytózou, ale místo přímého zničení pohlceného mikroorganismu tento zpracují a předají informace dalším buňkám, hlavně T lymfocytům, které posléze zahájí odpovídající imunitní reakci.

Komplement

Komplement je skupina bílkovin, jež dohromady tvoří jednu ze zbraní imunitního systému. Některé z těchto bílkovin vznikají v játrech, jiné jsou tvořeny makrofágy.

Aby mohl komplement plnit svoji funkci, musí být nejprve aktivován. V některých případech je k aktivaci nutná vazba mikroorganismu a protilátky, jindy postačí aktivace samotným mikrobem. Po aktivaci využívá systém komplementu několika mechanismů, jimiž přispívá k obraně proti infekci. Jak už bylo zmíněno dříve, fagocyty daleko lépe pohltí ten mikrob, který je obalen složkami komplementu. Jiné složky komplementu zase slouží jako signály, které přilákají do místa infekce další fagocyty. Konečné seskupení jednotlivých složek komplementu má schopnost perforovat povrch mikrobu a ten pak hyne.

Cytokiny a další složky imunitního systému

Cytokiny jsou působky vylučované jednotlivými buňkami imunitního systému i dalšími buňkami tkání a orgánů, které slouží k vzájemné komunikaci a řízení imunitní reakce. Patří sem takzvané interleukiny, interferony a další složky. Do celkového pojetí imunitního systému patří ještě řada dalších molekul zapojených do imunitní reakce, jako jsou například mediátory zánětu.

Dohromady potom buněčné složky a humorální (rozpustné) složky tvoří funkční celek, který je přítomen v každém místě organismu a který zabezpečuje jeho účinnou obranu.

Imunitní systém a jeho poruchy

Imunodeficience je nedostatek nebo porucha funkce některé ze složek imunitního systému. Tak jako je imunitní systém tvořen řadou nejrůznějších buněk a bílkovin, existuje i velký počet nemocí spojených s poruchami imunitního systému. Mnohé z nich jsou však velmi vzácné. Může při nich být postižena jedna jediná složka imunitního systému nebo jeden typ buněk, u mnoha z nich je ale postiženo několik složek imunitního systému najednou. Základním problémem pacientů s primárními imunodeficiencemi je zvýšená náchylnost k infekcím. Mohou se však u nich ve vyšší míře vyskytovat i alergická a autoimunitní onemocnění nebo některé typy nádorů.

Tyto poruchy jsou buď vrozené, nebo získané. Příkladem získané poruchy imunitního systému je AIDS jako následek infekce HIV virem. Získané imunodeficience mohou být dále způsobeny ozářením, chemoterapií, podvýživou, popáleninami, infekcemi a dalšími

příčinami. Poruchy imunitního systému se dále mohou projevit také jako alergie (přemrštěná reakce na látky zevního prostředí – například pyly, prach, zvířecí srst, složky potravy aj.). Někdy vede porucha imunitního systému také k projevům tzv. autoimunity. Autoimunitní nemoci vznikají jako důsledek imunitní reakce proti vlastním tkáním nebo orgánům, při níž dochází k jejich poškození. V poslední době jsou nově definovanou kapitolou autoinflamatorní nemoci, kdy dochází ke vzplanutí zánětu bez jasné příčiny, na podkladě poruchy složek imunity, které regulují zánět. Do této kategorie spadá celá skupina periodických horeček a dalších příbuzných stavů.

Tato publikace je zaměřena na vrozené poruchy imunitního systému. Vrozené imunodeficience jsou způsobeny chyběním nebo špatnou funkcí B lymfocytů, T lymfocytů, fagocytů nebo komplementu. Nověji se sem zařazují i další vzácnější onemocnění s poruchami cytokinů i dalších molekul účastnících se imunitní reakce.

V dalších kapitolách jsou podrobněji popsána základní onemocnění ze skupiny primárních imunodeficiencí. V naší publikaci jsme jednotlivé imunodeficience zařadili do kapitol podle nové klasifikace primárních imunodeficiencí navržené roku 2015 International Union of Immunological Societies (IUIS). Popisu jednotlivých chorob je předřazena kapitola o dědičnosti, kde jsou vysvětleny různé typy dědičnosti, a v příslušných kapitolách je pak již jen odkaz na toto vysvětlení.

3. DĚDIČNOST

Řada poruch imunitního systému je dědičná, to znamená, že se přenášejí v rodinách z generace na generaci. Dědičnost je základní vlastnost živých organismů zajišťující přenos genetické informace z rodičů na děti. Dědí se například barva očí, vlasů, krevní skupina a určitým způsobem všechny součásti organismu. Nositelé tisíců takových vlastností, díky kterým je každý jedinec jedinečný, se nazývají geny. Geny jsou seskupeny v dlouhé, šňůrám podobné struktury zvané chromosomy. Každá buňka obsahuje ve svém jádře úplnou sadu chromosomů, a tedy všechny geny daného jedince.

Každá buňka našeho těla obsahuje 23 párů chromosomů, a tedy 23 sad párových genů. V každém páru chromosomů je jeden chromosom od otce a jeden od matky. Jelikož jsou geny uloženy na chromosomech, znamená to, že máme každý gen pro určitou specifickou vlastnost (například barvu očí) zastoupen dvakrát – jednou od otce a jednou od matky.

Při tvorbě vajíček a spermií se počet chromosomů v buňce snižuje na polovinu. Z každého páru chromosomů putuje do tvořícího se vajíčka nebo spermie pouze jeden z nich. Při oplození pak každá buňka (vajíčko a spermie) přispěje svými 23 chromosomy, aby znovu vytvořily buňku s 23 páry chromosomů, tedy se 46 chromosomy. Z toho je vidět, že každý z rodičů přispěje polovinou své genetické výbavy na genetickou výbavu svého potomka.

Všechny chromosomy kromě pohlavních označujeme jako autosomy a číslujeme je od 1 do 22. Jeden pár chromosomů určuje pohlaví. Tyto chromosomy jsou dvojího typu – X a Y. Ženy mají dva chromosomy X a muži jeden X a jeden Y. Polovina spermií nese chromosom X a polovina chromosom Y. Zda se dítě narodí jako dívka, či chlapec, závisí na tom, s jakým typem spermie splyne vajíčko během oplození.

Typy dědičnosti

Mnoho poruch (či nemocí) může být výsledkem přenosu genu s nedokonalou funkcí. Mnoho nemocí je tedy dědičných a přenáší se v rodinách. K odhalení dědičné poruchy slouží jak laboratorní testy, tak rodinná historie. Jejich kombinace pomůže určit přesný typ dědičnosti, kterým se nemoc přenáší.

Většina poruch imunitního systému se dědí dvěma základními typy dědičnosti – autosomálně recesivně nebo ve vazbě na chromosom X. Jen výjimečně se jedná o třetí typ dědičnosti, a to autosomálně dominantní. Recesivní typ dědičnosti znamená, že pokud má jedinec jeden gen poškozený, zatímco druhý gen je v pořádku, postačí ke správné funkci genového produktu i tento jeden funkční gen. Z toho pro praxi vyplývá, že pokud je poškozen jen jeden gen, jedinec neonemocní. Nemocní pacienti musí mít poškozené oba geny. V případě dědičnosti dominantní stačí, aby byl poškozen jen jeden gen a choroba se projeví. Podrobnější rozbor nejčastějších typů dědičnosti u primárních imunodeficiencí najdete v dalším textu.

Typ dědičnost a druh poškození genu jsou u řady primárních imunodeficiencí již známy. U některých z nich ovšem na odhalení genetické podstaty nemoci zatím teprve če-

káme. Pokud je pro určitý imunodeficit typ dědičnosti známý, je vždy uveden v příslušné kapitole. Pro více informací doporučujeme rovněž konzultovat ošetřujícího lékaře.

Recesivní dědičnost vázaná na chromosom X

Při tomto typu dědičnosti se gen s poruchou funkce nachází na pohlavním chromosomu X. Jak bylo uvedeno, ženy mají takové chromosomy dva, a nemají proto obvykle žádné problémy, když je jeden z nich nefunkční. V tomto případě ale jsou přenašečkami takového genu. Muži mají pouze jeden chromosom X tvořící pár s mužským pohlavním chromosomem Y. Proto mají pouze gen s poruchou funkce a výsledkem je onemocnění, které označujeme jako vázané na chromosom X.

Příklady takových onemocnění jsou:

- agamaglobulinemie vázaná na chromosom X,
- těžká kombinovaná imunodeficience (jedna z forem),
- chronická granulomatóza (jedna z forem),
- Wiskottův-Aldrichův syndrom aj.

Při tomto typu dědičnosti můžeme v jedné rodině najít několik mužů postižených stejným onemocněním. Nemoc se přenáší z žen (matek) na muže (syny). Zatímco muži jsou nemocní, ženy jsou zdravé, přestože jsou nositelkami, přenašečkami stejného genu s poruchou funkce.

Na obrázku 6 je znázorněna rodina, kde je matka nositelkou genu agamaglobulinemie vázané na chromosom X. Z genetického hlediska se těmto rodičům mohou narodit děti se čtyřmi rozdílnými genotypy.

V matčině těle vznikají dva typy vajíček – jeden typ nese chromosom X s defektním genem, druhý typ vajíček nese zdravý chromosom X. Muži tvoří dva typy spermií – jeden se zdravým chromosomem X a druhý se zdravým chromosomem Y.

Pokud při oplození splyne vajíčko nesoucí gen pro agamaglobulinemii vázanou na chromosom X se spermií se zdravým chromosomem X, pak se narodí dcera přenašečka tohoto genu. Nemoc se u ní neprojeví, protože dominuje zdravý gen.

Pokud vajíčko nesoucí gen pro agamaglobulinemii vázanou na chromosom X splyne se spermií nesoucí chromosom Y, pak se narodí chlapec s touto nemocí. V jeho případě se nemůže uplatnit zdravý gen, protože v chromosomu Y není obsažen.

Pokud vajíčko X nesoucí zdravý gen splyne se spermií X nesoucí zdravý gen, narodí se pak zdravé děvče, které není přenašečkou nemocného genu.

A pokud splyne vajíčko X nesoucí zdravý gen se spermií Y nesoucí zdravý gen, pak se narodí zdravý chlapec.

Proces splynutí dvou různých typů vajíček s dvěma různými typy spermií je zcela náhodný a odpovídá zákonu o pravděpodobnosti. Matce přenašečce se podle zákona pravděpodobnosti mohou narodit děti v tomto poměru:

- zdravá dcera přenašečka – šance 1 ze 4, tedy 25 %,
- nemocný syn – šance 1 ze 4, tedy 25 %,
- zdravá dcera – šance 1 ze 4, tedy 25 %,
- zdravý syn – šance 1 ze 4, tedy 25 %.

Jednotlivá těhotenství se vzájemně neovlivňují. Lze to přirovnat k házení mincí. Padne-li v prvním hodu „panna", ještě neznamená, že v druhém hodu padne „orel". Totéž platí pro rodinu, kde se narodil chlapec s agamaglobulinemií vázanou na chromosom X. Neznamená to, že se další dítě automaticky narodí zdravé – pravděpodobnost narození dalšího chlapce s agamaglobulinemií vázanou na chromosom X zůstává stejná, tedy 25 %.

U některých imunitních nemocí můžeme najít ženu přenašečku pomocí laboratorních testů. Někdy o takové ženě víme jen proto, že má nemocného syna. Je-li třeba zjistit, zda v rodině nejsou další ženy přenašečky, je nutné požádat o radu buď ošetřujícího lékaře, nebo lékaře v oboru genetického poradenství.

Díky včasné diagnostice a léčebným pokrokům se dnes řada mužů s imunodeficiencí vázanou na chromosom X dožívá produktivního věku a má vlastní děti.

Autosomálně recesivní dědičnost

Projeví-li se nemoc pouze tehdy, když jsou oba geny téhož páru poškozené, pak se takový typ dědičnosti označuje jako autosomálně recesivní. Jedinec, který je nositelem jenom jednoho takového genu, zůstává zdravý. K těmto onemocněním patří například:

- těžká kombinovaná imunodeficience (některé z forem),
- chronická granulomatóza (některé z méně častých forem),
- LAD syndrom.

Při tomto typu dědičnosti mohou stejně onemocnět jak chlapci, tak dívky. V rodině se může vyskytovat několik bratrů a sester, kteří mají totéž onemocnění, přestože jejich rodiče jsou zdrávi.

Na obrázku 7 je uvedena rodina s výskytem těžké kombinované imunodeficience, která se dědí autosomálně recesivně. Oba rodiče jsou zdrávi, jsou však nositeli genu těžké kombinované imunodeficience. Z genetického hlediska se jim mohou narodit tři typy (genotypy) dětí.

V matčině těle vznikají vajíčka nesoucí zdravé chromosomy a vajíčka nesoucí gen těžké kombinované imunodeficience. Obdobně u otce vznikají dva typy spermií – se zdravými chromosomy a spermie s genem těžké kombinované imunodeficience.

Pokud při oplození splyne vajíčko nesoucí defektní gen se spermií, která rovněž nese gen s poruchou funkce, pak se narodí dítě s těžkou kombinovanou imunodeficiencí.

Pokud splyne vajíčko nesoucí defektní gen se spermií nesoucí normální gen, či naopak spermie s defektním genem a vajíčko s genem normálním, pak se narodí zdravé dítě, které je však přenašečem onemocnění. Děti jsou v obou případech zdravé, protože se uplatňuje dominantní funkce normálního genu.

A konečně, pokud splyne vajíčko s normálním genem se spermií s normálním genem, pak se narodí zdravé dítě, které navíc není přenašečem onemocnění.

Splynutí vajíčka se spermií je proces zcela náhodný a řídí se zákonem o pravděpodobnosti. Podle něho se rodičům narodí jedno z následujících dětí:

- nemocné dítě – šance 1 ze 4, tedy 25 %,
- zdravé dítě přenašeč – šance 2 ze 4, tedy 50 %,
- zdravé dítě – šance 1 ze 4, tedy 25 %.

Autosomálně dominantní dědičnost

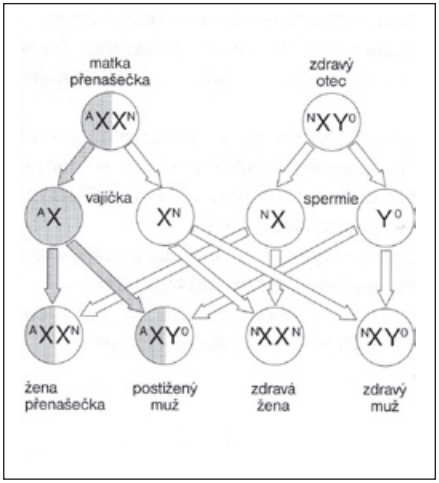
K tomu, aby choroba vznikla, v tomto případě postačuje jen jeden poškozený gen. I přesto, že druhý gen je normální, pacient onemocní. Příkladem takto dědičných onemocnění je:

- hereditární angioedém,
- hyper-IgE-syndrom (jedna z forem),
- DiGeorgův syndrom.

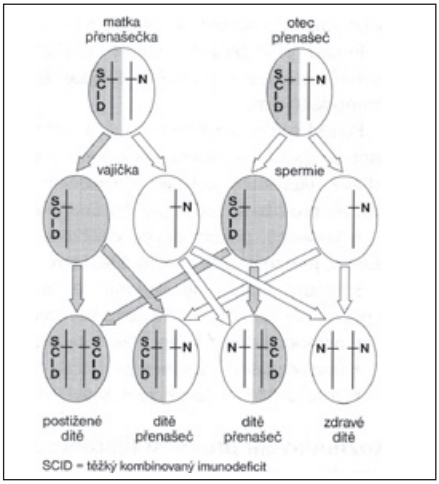
Jeden z rodičů má projevy daného onemocnění a má dva typy chromosomů, jeden normální a jeden s poškozeným genem. Druhý rodič je zdravý a také oba jeho chromosomy mají gen bez poškození. Dítě pak může být buď zdravé (zdědí od obou rodičů nepoškozené geny), nebo nemocné (od nemocného rodiče zdědí poškozený gen, od zdravého normální). Pravděpodobnost, že dítě bude mít dané onemocnění, je tedy 50 %, bez ohledu na jeho pohlaví. Jestliže je dítě zdravé, vadný gen nezdědilo, a nemůže tedy přenášet chorobu na své potomky. Taková varianta má pravděpodobnost také 50 %.

Rozhodování pro další těhotenství

Narodí-li se rodičům dítě se závažným onemocněním, je vždy nelehké rozhodování, zda mít další potomky. Zde je třeba vzít v úvahu dva hlavní faktory – pravděpodobnost, že se může narodit další stejně postižené dítě, a závažnost onemocnění. Pokud je například pravděpodobnost pro dalšího potomka velmi malá, pak se možná rodiče rozhodnou mít další dítě, i když je daný typ onemocnění velmi těžký. Podobně se mohou rodiče rozhodnout mít další dítě v případě, kdy je sice riziko onemocnění pro dalšího potomka vysoké, ale existuje účinná léčba. V některých případech může být velké jak riziko, tak závažnost onemocnění, a oba faktory tak hrají v neprospěch dítěte.



Obrázek 6: Dědičnost vázaná na chromosom X



Obrázek 7: Autosomálně recesivní dědičnost

Rodičům nemocného dítěte může být nápomocná rada pediatra, imunologa a lékaře v oboru genetického poradenství, ale konečné rozhodnutí je výhradně jen na rodičích. V některých případech lze u rizikových těhotenství provést prenatální diagnostiku. Pokud se diagnózu podaří stanovit během prvního nebo druhého trimestru těhotenství, mohou se rodiče rozhodnout pro eventuální přerušení těhotenství.

Někteří rodiče dají přednost umělému oplození spermií od dárce. Riziko pro jejich další dítě se tak podstatně sníží, protože je velmi nepravděpodobné, že by i dárce byl nositelem stejné nemoci. Některá centra asistované reprodukce dnes také nabízí možnost provedení *in vitro* fertilizace a výběr embrya, které gen pro podané onemocnění nezdědilo.

Někteří rodiče se raději rozhodnou pro adopci, protože již nechtějí podstoupit další riziko. Přestože celý proces adopce může být zdlouhavý a psychicky náročný, mnoha rodičům se nakonec podaří dítě najít a přijmout je za své.

Někteří rodiče se rozhodnou nemít již žádné další děti, protože by starost o ně již neunesli.

Ať se rodiče nemocného dítěte rozhodnou jakkoliv, je třeba všechny možnosti nejdříve velmi pečlivě zvážit. Jedná se ale vždy o rozhodnutí potenciálních rodičů. V rozhodování mohou také pomoci pravidelné návštěvy lékaře, který poskytne informace o případném pokroku v léčbě daného onemocnění, a tedy o vyhlídkách pro rodinu postiženého dítěte.

4. IMUNODEFICIENCE POSTIHUJÍCÍ BUNĚČNOU I HUMORÁLNÍ SLOŽKU

V této skupině primárních imunodeficitů jsou řazeny deficity postihující buněčné i humorální složky imunity a zpravidla se jedná o velmi závažná onemocnění s nepříznivou prognózou. Jejich představiteli jsou těžká kombinovaná imunodeficience a hyper-IgM-syndromy.

4.1 TĚŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCE *(SCID – severe combined immunodeficiency)*

Charakteristika

Těžká kombinovaná imunodeficience je nejzávažnější poruchou imunitního systému. Onemocnění se projeví záhy po narození život ohrožujícími infekcemi s velmi těžkým průběhem. Dnes známe řadu genů, jejichž mutace vedou k tomuto onemocnění. Vždy se jedná o těžkou poruchu jak v buněčné, tak v humorální složce imunity, se zcela charakteristickými klinickými projevy.

Podstata nemoci

Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID) je vůbec nejtěžší porucha imunitního systému, jakou známe (proto těžká). Je při ní výrazně omezena funkce jak T, tak B lymfocytů či NK buněk (proto kombinovaná). Onemocnění se projeví již v prvních měsících po narození a je provázeno velmi závažnými a život ohrožujícími infekcemi.

V současné době se SCID dělí podle přítomnosti T a B lymfocytů na T-B+ SCID a na T-B- SCID. Na molekulární úrovni se dále rozlišuje řada poruch, které mohou být příčinou tohoto deficitu, z nichž nejčastější jsou uvedeny v následujících odstavcích.

1. *Deficit společného gama řetězce*

Nejčastější forma onemocnění, postihující téměř 45 % všech dětí se SCID, je způsobena mutací genu kódujícího tvorbu receptoru pro růstové faktory T lymfocytů a NK buněk (tzv. γ řetězec – common γ chain), který je nutný pro normální vývoj a funkci T lymfocytů a NK buněk. Gen je umístěn na chromosomu X, onemocní tedy jen chlapci (viz kapitola Dědičnost). Mutace genu podmíní vznik velmi malého počtu T lymfocytů a NK buněk. Počet B lymfocytů je normální, jejich funkce je však velmi omezená.

2. *Deficit adenosindeaminázy*

Adenosindeamináza je enzym nezbytný k normálním metabolickým pochodům řady buněk, především pak T lymfocytů. Jeho absence vede k hromadění toxických

látek uvnitř buněk a k jejich zániku. Pacienti postižení touto formou těžké kombinované imunodeficience mají vůbec nejnižší počet všech typů lymfocytů, tedy T i B lymfocytů a NK buněk. Deficit adenosindeaminázy je příčinou asi 15 % všech SCID. Gen se nachází na 20. chromosomu a onemocnění se přenáší autosomálně recesivně (viz kapitola Dědičnost).

3. Deficit řetězce alfa receptoru pro IL-7

Příčinou této formy těžké kombinované imunodeficience je mutace v genu, který kóduje složku receptoru pro růstový faktor IL-7. Příslušný gen se nachází na 5. chromosomu. Jedincům s touto poruchou zcela chybějí T lymfocyty. B lymfocyty a NK buňky jsou zastoupeny normálně s funkčním omezením B lymfocytů. Deficit řetězce alfa receptoru pro IL-7 se dědí autosomálně recesivně a je třetí nejčastější příčinou SCID (11 %).

4. Deficit Janusovy kinázy 3

Těžká kombinovaná imunodeficience podmíněná mutací v genu pro enzym Jak 3 (Janusova kináza 3), který je nezbytný pro normální činnost řetězce γ_c. Onemocnění má stejné projevy jako deficit společného gama řetězce vázaný na chromosom X. Gen pro Janusovu kinázu 3 je však uložen na 19. chromosomu a dědí se autosomálně recesivně (viz kapitola Dědičnost). Postiženi mohou být chlapci i dívky v méně než 10 % případů těžké kombinované imunodeficience.

5. Deficit genů aktivujících rekombinázu

Příčinou této formy těžké kombinované imunodeficience je porucha enzymů, které tvoří receptory T a B lymfocytů rozpoznávající antigen. Příslušné rekombinázu aktivující geny leží na 11. chromosomu a označují se RAG1 a RAG2 (z anglického recombinase activating genes). Pacientům zcela chybí T a B lymfocyty, NK buňky jsou přítomné v normálním množství. Onemocnění se dědí autosomálně recesivně.

Byly popsány i jiné poruchy, které mohou vést k projevům těžké kombinované imunodeficience. Příkladem mohou být další autosomálně recesivně dědičné poruchy, jako je například deficit molekuly CD3, CD45, deficit proteinu Artemis nebo ligázy 4. V řadě případů zůstává příčina onemocnění nejasná. Důsledkem všech zmiňovaných poruch je těžká porucha jak v buněčné, tak i v humorální složce imunitního systému.

Klinické projevy

Charakteristickým příznakem těžké kombinované imunodeficience jsou velmi závažné a často život ohrožující infekce jako pneumonie (zápal plic), meningitida (zánět mozkových plen) a sepse (infekce krevního oběhu, „otrava krve"). Tyto infekce mohou být způsobeny nejen mikroorganismy způsobujícími běžné infekce u dětí bez poruch imunitního systému, ale i mikroby, které by u zdravého dítěte onemocnění nevyvolaly. Obtíže se objevují brzy po narození, obvykle ve věku několika týdnů až měsíců.

Mezi vůbec nejnebezpečnější pro tyto děti patří virus planých neštovic. Zatímco u zdravého dítěte je onemocnění spíše jen nepříjemné a po několika dnech ustoupí, děti s těžkým kombinovaným deficitem na ně mohou i zemřít, protože infekce často následně postihne plíce nebo mozek. Dalším příkladem je cytomegalovirus (CMV). U naprosté většiny lidí přežívá v buňkách slinných žláz a nepůsobí žádné obtíže, u dítěte s těžkou

kombinovanou imunodeficiencí může však způsobit smrtelnou pneumonii. Obávaným onemocněním je také pneumonie způsobená houbovitým organismem *Pneumocystis jirovecii*. Jiné nebezpečné viry pro tyto děti jsou virus oparu (herpes simplex), rotaviry, adenoviry, viry parainfluenzy, EBV (virus Epsteina-Barrové) a virus spalniček.

Závažným stavem je pro dítě s těžkou kombinovanou imunodeficiencí infekce způsobená plísněmi. Mnoho plísňových onemocnění je u dětí (a zvláště u kojenců) zcela běžných a lze je snadno vyléčit. Příkladem je kojenecká kvasinková infekce na sliznici dutiny ústní. U dětí s těžkou kombinovanou imunodeficiencí tato infekce na léčbu nereaguje a může se dokonce šířit po celém těle.

Dalším problémem u postižených dětí jsou chronické průjmy. U takového dítěte dojde k zástavě růstu, úbytku na váze a celkovému neprospívání. Na rozdíl od zdravých dětí jsou tyto průjmy jen velmi těžko léčitelné. U některých dětí můžeme zachytit příznaky neprospívání dokonce dříve, než se u nich takové průjmy objeví.

Často bývá u dětí s těžkou kombinovanou imunodeficiencí infekcemi postižena kůže. Nejčastěji je to infekce způsobená plísní zvanou kandida. U některých dětí s těžkou kombinovanou imunodeficiencí se může na kůži objevit velmi těžký ekzém. Kůže nemocného dítěte může být napadena T lymfocyty matky, které do krevního oběhu dítěte vnikly před narozením přes placentu (tzv. maternofetální engraftment).

Velké riziko představuje pro postižené děti i očkování živými vakcínami, které u nich může vyvolat závažné celkové onemocnění. Dokud probíhalo plošné očkování proti TBC v prvních týdnech života novorozence, mohla být právě generalizovaná infekce kmenem BCG prvním příznakem SCID. V současnosti může podobný problém způsobit rotavirová vakcína, která se podává dětem již od 6. týdne věku. U dětí z rizikových rodin, kde se již dítě s těžkou kombinovanou imunodeficiencí vyskytlo, bychom měli přistupovat k očkování velmi obezřetně a nejprve u dítěte imunodeficit vyloučit. V některých zemích se proto k vyloučení SCID provádí novorozenecký screening. Toto vyšetření je dostupné i v ČR (viz kapitola Diagnostika primárních imunodeficiencí).

Diagnostika

K podezření na toto onemocnění nás většinou přivedou popsané klinické příznaky. V krevním obrazu je celkový počet bílých krvinek a zvláště pak lymfocytů velmi nízký. Nicméně u některých dětí s touto poruchou může být počet lymfocytů normální.

Je nutné stanovit počet jednotlivých typů lymfocytů, tedy lymfocytů T, B, a u T lymfocytů počet jejich subpopulací. Zásadně důležité pro stanovení diagnózy jsou testy na funkci lymfocytů. Provádějí se ve specializovaných imunologických laboratořích, kde se sleduje reakce T lymfocytů na určitý podnět. U dětí s těžkou kombinovanou imunodeficiencí většinou T lymfocyty nereagují vůbec. U těchto dětí bývá snížena i hladina protilátek, často ve všech třídách. V mnoha případech je možné provést vyšetření genů na molekulární úrovni.

Diagnózu dítěte lze někdy stanovit už během těhotenství molekulárně genetickým vyšetřením, pokud se v rodině již podobný případ vyskytl.

Časná diagnóza těžké kombinované imunodeficience je velmi důležitá, protože transplantace kostní dřeně provedená do 3 měsíců života má až 94% úspěšnost.

Dědičnost

Všechny typy SCID vznikají na genetickém podkladě. Někdy je porucha vázána na chromosom X, někdy je dědičnost autosomálně recesivní (viz kapitola Dědičnost). Rodiče postiženého dítěte by měli vyhledat odbornou radu lékaře se znalostí dědičnosti této choroby nebo specialisty v oboru genetického poradenství. Zde získají informace, jakému riziku je vystaveno další dítě a jaké riziko hrozí ostatním členům rodiny a jejich potomkům. Ovšem volba, zda mít, či nemít další dítě, je zcela na rozhodnutí rodičů podle jejich filozofického pohledu na svět, podle náboženského přesvědčení, rodinného zázemí a mnoha dalších faktorů.

Léčba

Těžká kombinovaná imunodeficience je velmi závažné onemocnění, které s sebou nese nesmírnou stresovou zátěž jak pro pacienta, tak pro celou jeho rodinu. Dítě s těžkou kombinovanou imunodeficiencí je velmi často hospitalizováno a musí podstoupit řadu zákroků. Musí být izolováno od ostatních dětí, a zvláště těch, které chodí do školy (nebo jiného dětského kolektivu). Také kojení se nedoporučuje, hlavně vzhledem k riziku přenosu infekce cytomegalovirem.

Dítě s těžkou kombinovanou imunodeficiencí nesmí být očkováno vakcínami, které obsahují živé viry. Jejich sourozenci by též měli být očkováni jen vakcínami s umrtvenými viry nebo bakteriemi.

Děti s těžkou kombinovanou imunodeficiencí by neměly přicházet do styku s osobami, u nichž probíhá nakažlivé infekční onemocnění, a měly by se vyhýbat větším kolektivům (nákupní střediska apod.). V domácím prostředí nemusejí rodiče nemocného dodržovat přísná protiinfekční opatření (nošení masek či plášťů), mytí rukou však musí být naprostou samozřejmostí.

Některé děti s těžkou kombinovanou imunodeficiencí nemohou přijímat potravu přirozenou cestou. V takových případech musejí být živeny sondou trvale zavedenou do žaludku, střeva nebo katétrempřímo do žíly.

Riziko nese podání transfuze nebo nálevu krevních destiček, krevní preparáty nesmí obsahovat T lymfocyty dárců ani virus CMV. Prevencí nežádoucích reakcí je podání ozářených krevních přípravků.

Infekce prvokem *Pneumocystis jirovecii* bývala obávanou, protože často vedla ke smrti postiženého dítěte. Dnes o této komplikaci víme a snažíme se jí předcházet podáváním antibiotika trimethoprim/sulfamethoxazol, které je u této infekce nejúčinnější. Každé dítě s těžkou kombinovanou imunodeficiencí by mělo dostávat tento lék do doby, než je porucha imunitního systému odstraněna.

Dále by se těmto dětem měly pravidelně podávat imunoglobuliny, které je částečně chrání před nákazami (působí však jen do jisté míry a nelze od nich očekávat zázračné uzdravení).

Pro pacienty s deficitem adenosindeaminázy (ADA) je k dispozici substituční léčba modifikovanou formou enzymu (PEG-ADA). Enzym je nutné podávat nitrosvalově 2× týdně po celý zbytek života. Substituce PEG-ADA se užívá pouze v případě, že není k dispozici vhodný dárce kostní dřeně nebo není možná genová terapie.

Nejúspěšnější léčbou těžké kombinované imunodeficience je transplantace kostní dřeně, která se provádí ve specializovaných lékařských centrech. Při transplantaci kostní

dřeně se chybějící (nebo špatně fungující) buňky imunitního systému nahradí buňkami od zdravého dárce, nejlépe od bratra nebo sestry nemocného, jejichž kostní dřeň se zcela shoduje s kostní dření nemocného. Do dnešní doby se provedly již stovky transplantací kostní dřeně u dětí s těžkou kombinovanou imunodeficiencí. Její úspěšnost je individuální, a záleží na řadě okolností týkajících se konkrétního pacienta. Úspěšnost závisí především na zdravotním stavu pacienta v době transplantace a na výběru vhodného dárce.

Dnes jsou vyvinuty takové metody, které dovolují provést transplantaci i od nejbližšího příbuzného, i když není zcela dokonalým dárcem. Po transplantaci kostní dřeně se uzdraví až 70 % pacientů s těžkou kombinovanou imunodeficiencí.

Další nadějí by mohla být tzv. genová terapie, která se však používá jen jako experimentální léčba u některých forem SCID, pokud není žádná jiná terapie možná. Byla poprvé použita u pacientů s poruchou enzymu ADA. Princip spočívá v zavedení chybějícího nebo porušeného genu do buněk nemocného. U pacientů s těžkou kombinovanou imunodeficiencí se nejprve z krve získají T lymfocyty, eventuálně z kostní dřeně kmenové buňky. Do nich se pak speciálními metodami vpraví daný gen a takto „vyléčené" buňky se vrátí do těla nemocného. Kromě deficitu ADA lze genovou terapii s úspěchem použít i při léčbě SCID vázaného na chromosom X a výzkum v této oblasti dále pokračuje. Riziko léčby představuje častější rozvoj zhoubného bujení.

Vyhlídky pro pacienty

Těžká kombinovaná imunodeficience je vůbec nejzávažnější poruchou imunitního systému. Bez transplantace kostní dřeně nebo případně genové terapie je pacient neustále ohrožen závažnými a často smrtelnými infekcemi. Úspěšná transplantace kostní dřeně dovolí plnou obnovu imunitního systému, který je pak schopen normální funkce. I přesto je nadále nutné celoživotní sledování pacienta a řádné léčení všech jeho onemocnění. První transplantace kostní dřeně u pacienta s těžkou kombinovanou imunodeficiencí byla provedena v roce 1968. Tento pacient stále žije a je zdráv.

4.2 HYPER-IgM-SYNDROMY

Charakteristika

Pacienti s hyper-IgM-syndromem se vyznačují normálními nebo vysokými hladinami IgM v krvi při současné absenci ostatních tříd imunoglobulinů. Jejich B lymfocyty nejsou schopné přepnout z produkce imunoglobulinů třídy IgM na ostatní typy. Je popsáno více genetických poruch, které mohou vyvolat hyper-IgM-syndrom (proto někdy hovoříme o hyper-IgM--syndromech), ale nejčastější forma se dědí recesivně ve vazbě na chromosom X a postihuje chlapce. Ostatní typy jsou velmi vzácné, bývají předávány autosomálně recesivně a postihují jak chlapce, tak děvčata.

Podstata nemoci

Pacienti s hyper-IgM-syndromem (HIM) nejsou schopni přejít z tvorby protilátek třídy IgM k produkci IgG, IgA a IgE. Důsledkem takové poruchy je snížení IgG a IgA v krvi postižených pacientů a normální nebo zvýšené hladiny IgM. IgM protilátky jsou prvním

typem protilátek tvořených po kontaktu s antigenem a B lymfocyty jsou schopné ho produkovat i bez pomoci T lymfocytů. Tvorba ostatních tříd imunoglobulinů se již bez jejich pomoci neobejde. Právě porucha spolupráce mezi T a B lymfocyty je podkladem hyper-IgM-syndromu, a bylo již popsáno několik konkrétních genových mutací, které k onemocnění vedou.

Nejčastější příčinou hyper-IgM-syndromu bývá porucha bílkoviny označované jako CD40L. Nachází se na povrchu aktivovaných T lymfocytů, a kontakt mezi CD40L a molekulou CD40 na povrchu B lymfocytu je nutný k přechodu od produkce IgM k IgG, IgA a IgE. CD40L je důležitý i pro další funkce T lymfocytů, a proto mají pacienti s HIM i jiné klinické projevy imunodeficience, než by odpovídalo prostému chybění protilátek. Molekulu CD40L kóduje gen lokalizovaný na chromosomu X a dědičnost jeho mutace je recesivní. Postižení proto bývají pouze chlapci.

Ostatní formy HIM jsou zpravidla dědičné autosomálně recesivně a postihují ve stejné míře děvčata i chlapce. Zatím ještě nebyla odhalena molekulární podstata všech forem HIM, ale předpokladem jeho vzniku je porucha buněčné signalizace prostřednictvím CD40. U některých pacientů byl popsán přímo defekt v molekule CD40, ale byly rovněž odhaleny další geny (AID a UNG), důležité pro přesmyk B lymfocytů k produkci protilátek třídy IgG, IgA a IgE. V neposlední řadě je popsána i mutace v dalším genu nacházejícím se na chromosomu X (NEMO), jehož porucha může vést ke klinickému obrazu HIM. Gen kóduje molekulu, která reguluje aktivitu NF-κB. Nosiči této mutace mají kromě imunodeficience také kožní příznaky označované jako ektodermální dysplazie. Postižení pacienti mají mimo jiné řídké vlasy a kuželovité zuby. Vzhledem k těmto charakteristickým nálezům se onemocnění dnes vyčleňuje jako samostatný syndrom – NEMO deficience (podrobněji viz příslušná kapitola).

Z předchozích odstavců je zřejmé, že podobný klinický a laboratorní obraz může vzniknout z více příčin, proto souhrnně hovoříme spíše o hyper-IgM-syndromech. Jednotlivé formy hyper-IgM-syndromů mají svá označení. Například nejčastější forma hyper-IgM-syndromu, vyvolaná poruchou bílkoviny CD40L, je označována jako X-vázaný hyper-IgM (XHIM)-syndrom nebo zkratkou HIM 1 (hyper-IgM-syndrom 1. typu).

Klinické projevy

Klinicky se onemocnění projevuje jako závažný protilátkový deficit opakovanými infekcemi, otitidami, sinusitidami a pneumoniemi. U postižených dětí se mohou objevovat během prvního nebo druhého roku života i infekce pneumocystové, což je u ostatních, čistě protilátkových deficitů výjimečné. Objevují se infekce plic virového (cytomegalovirus) a mykotického původu a průjmy s poruchou vstřebávání živin na podkladě infekce *Cryptosporidium parvum*. Kryptosporidiová infekce také může vyvolat závažné jaterní onemocnění – sklerozující cholangitidu. Asi u poloviny pacientů klesá dočasně nebo trvale počet bílých krvinek. V dutině ústní se pak mohou objevovat vředy a může docházet k zánětu konečníku. U části pacientů nacházíme zvětšené lymfatické uzliny, zejména krční, slezinu a játra. Mohou se rozvíjet autoimunitní choroby jako záněty kloubů, úbytek počtu krevních destiček, červených krvinek, onemocnění štítné žlázy a ledvin. Děti musí být pravidelně sledovány i z hlediska rizika vzniku nádorových onemocnění.

Diagnostika

Diagnóza nejčastější X-vázané recesivní formy onemocnění se stanovuje na základě klinických příznaků imunologickým laboratorním vyšetřením. Základním vyšetřením se potvrdí normální nebo vysoké hladiny IgM a nízké hodnoty ostatních protilátek. Vyšetřením lymfocytů se na specializovaných pracovištích zjistí absence molekuly CD40L na aktivovaných T lymfocytech. Vzhledem ke sníženému počtu CD40L je diagnóza stanovena molekulárně genetickým vyšetřením příslušného genu na specializovaném genetickém pracovišti. Genová analýza je možná i u ostatních forem HIM.

Dědičnost

XHIM a ektodermální dysplazie s imunodeficiencí (syndrom deficience NEMO) jsou onemocnění vázaná na chromosom X. Postiženi mohou být jedině chlapci (viz kapitola Dědičnost). V rodině nemocného mohou být stejně postiženi i další mužští příslušníci, bratři či strýcové z matčiny strany. Provedení prenatálního vyšetření v době těhotenství matky je u plodu mužského pohlaví možné a je možné i vyšetření přenašečství u ženy před plánovaným těhotenstvím. Autosomálně recesivní formy HIM vyžadují pro klinickou manifestaci syndromu postižení obou genů, a proto jsou méně časté než formy X-vázané.

Léčba

Onemocnění se léčí infuzemi imunoglobulinů, většinou s dobrou odpovědí a snížením hladiny extrémně vysokého IgM. Preventivně se podává trimethoprim/sulfamethoxazol vzhledem k možné infekci *Pneumocystis jirovecii*. Pokud klesne počet bílých krvinek, lze použít růstový faktor G-CSF. Neprovádí se očkování živými vakcínami. Postižení chlapci by se měli vyvarovat pití vody kontaminované *Cryptosporidium parvum*. Doporučuje se proto jen pití balené vody. Pokud se najde vhodný dárce, je indikována transplantace kostní dřeně či kmenových buněk. Úspěšně proběhly zejména transplantace u malých chlapců do věku osmi let.

Výhledy pro pacienty

Vyhlídky pro pacienty jsou různé podle jejich klinického stavu a odpovědi na léčbu. Při řádné a trvalé terapii se většinou daří omezit opakované infekce a zlepšit kvalitu života těchto pacientů. Prognóza je také ovlivněna přítomnými komplikacemi onemocnění a je závislá na pravidelném sledování a léčení těchto závažných stavů.

5. KOMBINOVANÉ IMUNODEFICIENCE SPOJENÉ S TYPICKÝMY PROJEVY NEBO SYNDROMY

Imunodeficience často provází dobře definované syndromy s typickými klinickými projevy. Závažnost poruchy imunitních funkcí je u těchto klinických jednotek velmi variabilní. Typickými představiteli onemocnění řazenými do této skupiny jsou ataxia teleangiectasia, DiGeorgův syndrom, hyper-IgE-syndrom a syndrom Wiskottův-Aldrichův.

5.1 ATAXIA TELEANGIECTASIA

Charakteristika

Ataxia teleangiectasia je vrozená porucha imunitního systému spojená s postižením i dalších orgánových systémů těla. Imunodeficience je jak ve složce humorální (B lymfocyty), tak ve složce buněčné (T lymfocyty). Onemocnění je provázeno nejistou chůzí (ataxia), výskytem rozšířených krevních cév (teleangiectasia) a zvýšeným rizikem výskytu nádorových onemocnění.

Podstata nemoci

Ataxia teleangiectasia patří mezi vrozené poruchy imunitního systému, součástí onemocnění je však postižení i jiných funkčních systémů těla. Pro toto onemocnění jsou charakteristické:

1. neurologická abnormalita, která má za následek nejistou chůzi (ataxie),
2. rozšíření krevních cév (teleangiektazie) oka a kůže,
3. variabilní imunodeficience jak v oblasti buněčné imunity (T lymfocyty), tak v oblasti humorální imunity (B lymfocyty)
4. dispozice ke vzniku nádorů.

Klinické projevy

Prvním příznakem nemoci bývá ataxie, tj. nejistá vrávoravá chůze, která poukazuje na poruchu té části mozku, odkud je kontrolována rovnováha těla. První známky se objeví, když dítě začne chodit (mezi 12. a 18. měsícem života). V této fázi se obvykle na onemocnění nemyslí a porucha se klasifikuje jako mozková obrna, eventuálně jako neznámé neurologické onemocnění. Posléze se u těchto dětí začnou objevovat kroutivé a vystřelující pohyby končetin (choreoatetóza) a samovolné pohyby očí včetně tzv. nystagmu (sled rychlých záškubů očí v horizontální rovině). Děti nemohou vůlí ovládat pohyb očí žádaným směrem (okulomotorická apraxie) a postupně u nich dochází ke slábnutí svalstva, včetně svalů umožňujících řeč (dysartrie) a polykání (dysfagie).

Rozšířené krevní cévy se většinou objeví až později (obvykle mezi 2. a 8. rokem), a to většinou na bělmech očí, později na kůži vystavené slunečnímu záření, zejména uších, krku a končetinách.

Posledním a někdy nejvýraznějším příznakem tohoto onemocnění jsou opakované infekce bakteriemi nebo viry, postihující většinou plíce a nosní dutiny. Jsou způsobeny, alespoň částečně, poruchou imunitního systému.

Porucha imunitního systému u pacientů s ataxia teleangiectasia se týká jak T, tak B lymfocytů. Počet T lymfocytů v krvi těchto pacientů může být snížen. Narušena bývá i funkce T lymfocytů. B lymfocyty sice neztrácejí schopnost tvořit protilátky proti cizím částicím (antigenům), ale jejich tvorba je omezena. Množství protilátek v krvi je sníženo, u 70 % nemocných zcela chybí protilátky třídy IgA, protilátky třídy IgE chybí až u 80 % pacientů. Může se vyskytovat i nedostatek některých podtříd protilátek IgG. Bývá porušena tvorba specifických protilátek proti některým infekcím a očkování. Zejména jde o problém s tvorbou protilátek proti velkým cukerným molekulám (polysacharidům) nacházejících se na povrchu bakterií, které jsou častým původcem zánětů dutin a průdušek a zápalu plic. Příčinou zápalu plic může být i vdechnutí tekutin nebo potravy při poruše polykání. Onemocnění provází větší pravděpodobnost vzniku některých maligních nádorů na podkladě zvýšené lomivosti chromosomů.

Diagnostika

Diagnózu ataxia teleangiectasia stanovíme na základě charakteristických projevů nemoci podložených laboratorními testy. Pokud jsou přítomny všechny základní skupiny příznaků (jak jsou uvedeny na začátku této kapitoly), pak je stanovení diagnózy jednoznačné. Těžké je však určit diagnózu dítěte, u kterého jsou přítomny pouze známky ataxie, a na toto onemocnění se hned nepomyslí. Ke stanovení správné diagnózy vedou opakované infekce a charakteristický imunologický nález. Účinnou pomoc poskytuje laboratorní test na stanovení alfa-fetoproteinu v krvi pacienta. Jedná se o bílkovinu produkovanou v průběhu fetálního vývoje, jejíž zvýšené hladiny můžeme po narození zjišťovat u některých patologických stavů. Naprostá většina pacientů s A-T má zvýšené hladiny alfa-fetoproteinu v krvi. Zvýšena bývá i hladina proteinu CA125.

Další charakteristickou známkou tohoto onemocnění jsou spontánní zlomy chromosomů a řada chromosomálních přestaveb, které najdeme v T lymfocytech krve. Je zajímavé, že některé změny chromosomů vznikají v místech, která jsou důležitá pro činnost T lymfocytů a tvorbu protilátek. Vlivem rtg záření dochází ve zvýšené míře ke zlomům chromosomů, což se využívá v laboratorní k diagnostice. Jistou diagnózu ataxia teleangiectasia potvrdí molekulární analýza genu zodpovědného za nejčastější formu onemocnění, případně průkaz proteinu (ATM) produkovaného mutovaným genem metodou Western blott.

Dědičnost

Ataxia teleangiectasia se dědí tzv. autosomálně recesivně (viz kapitola Dědičnost). Gen, který je odpovědný za nejčastější formu tohoto onemocnění, leží na dlouhém raménku chromosomu 11, na místě označeném jako 11q22-23. Tento gen je zodpovědný za tvorbu enzymu zapojeného do kontroly buněčného cyklu a oprav poškozené

DNA. Znalost genu zodpovědného za vznik ataxia teleangiectasia umožňuje prenatální diagnostiku.

Léčba

Obecně lze říci, že všechna léčebná opatření jsou podpůrná. Děti by měly pěstovat co nejvíce aktivit, mělo by jim být umožněno navštěvovat normální školy a vést život, který by se co nejvíce podobal životu jejich zdravých vrstevníků. Součástí léčby je rehabilitace směřující k zachování co nejlepších pohybových schopností a zabránění zatuhnutí svalů. Infekce se musí diagnostikovat včas, aby byla co nejrychleji nasazena léčba. Poruchy polykání mohou vyžadovat zavedení gastrostomie – vývodu vedoucího přes kůži přímo do žaludku, kterým je pak podávána potrava. Pacientům, kteří mají poruchu tvorby protilátek, je na místě podávat imunoglobuliny. Očkování živými vakcínami se u dětí s ataxia teleangiectasia nedoporučuje. Nedoporučuje se provádět rtg vyšetření, mohlo by vést ke zlomům chromosomů s následným rozvojem maligního onemocnění. Specifická léčba ataxia teleangiectasia není v současné době známa. Žádná z dostupných léčebných metod nepřinesla zatím úspěch. Některým pacientům byla provedena transplantace brzlíku, transplantace kostní dřeně a byly jim aplikovány thymocytární hormony, ale vše bez úspěchu.

Vyhlídky pro pacienty

Obecně jde o onemocnění, které má tendenci se v čase zhoršovat. Nicméně je známo, že průběh onemocnění se u jednotlivých pacientů liší, a je tedy velmi obtížné u konkrétního pacienta vývoj nemoci předvídat. To platí dokonce i pro pacienty ze stejné rodiny, kde by se dala předpokládat stejná genetická vada a stejně by měl vypadat i obraz onemocnění. Často tomu však tak není. U jednoho dítěte mohou převládat příznaky neurologické, jiné dítě může naopak trpět opakovanými infekcemi a někteří jedinci mohou mít až do poměrně vysokého věku příznaky jen velmi mírné. Nejčastější komplikací nemoci bývá zhoršující se neurologický stav pacienta, který je nakonec odkázán na pohyb v kolečkovém křesle (obvykle ještě před 20. rokem věku). Infekce nosních dutin a plic mohou i přes adekvátní léčbu vést k jejich trvalému poškození. Prognózu zhoršuje také možnost rozvoje zhoubného bujení, které nejvíce postihuje tkáně a buňky imunitního systému.

Přestože je výše popsaný průběh onemocnění typický, jeho intenzita se výrazně liší mezi jednotlivými pacienty. Někteří postižení se dožili až padesáti let a někteří z nich dokonce vystudovali vysoké školy a jsou plně soběstačtní.

5.2 WISKOTTŮV-ALDRICHŮV SYNDROM

Charakteristika

Wiskottův-Aldrichův syndrom je vrozená porucha imunitního systému, která se vyskytuje výhradně u chlapců. Funkce imunitního systému je narušena jak ve složce humorální (B lymfocyty), tak ve složce buněčné (T lymfocyty). Součástí onemocnění je nízký počet krevních destiček s projevy krvácení, kožní ekzém a zvýšená náchylnost k infekcím.

Podstata nemoci

Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS) je vrozená porucha imunitního systému, která se dědí ve vazbě na chromosom X, a postihuje tedy pouze chlapce. Pro onemocnění jsou charakteristické následující symptomy:

1. opakované infekce v důsledku poruchy jak humorální (B lymfocyty), tak buněčné (T lymfocyty) složky imunity,
2. krvácení jako následek sníženého počtu krevních destiček,
3. kožní ekzém.

Z dlouhodobého hlediska jsou pacienti s WAS ohroženi vznikem nádorů, zejména lymfomů a leukemií, a rozvojem autoimunitních chorob.

Dnes je již znám gen, jehož mutace způsobuje rozvoj syndromu. Je lokalizován na krátkém raménku chromosomu X, a bílkovina, jejíž produkci kóduje, je pojmenována Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). Většina zjištěných mutací je „unikátní". To znamená, že v různých rodinách se zjištěné mutace budou lišit, stejně jako se bude lišit schopnost genu produkovat WASP, a tedy i klinický obraz onemocnění.

Klinické projevy

Klinicky se WAS projevuje trojím způsobem: chlapci s WAS trpí náchylností k některým infekcím, zvýšeným krvácením a ekzémem. Tyto tři základní příznaky se objevují buď současně, nebo se zpočátku projeví jen jeden z nich. První příznaky se mohou objevit brzy po narození nebo se rozvinou v průběhu prvního roku života.

Nejčastějším příznakem nemoci u chlapců s WAS je krvácení. Obvykle se objeví na kůži již záhy po narození, v tomto stadiu je však většinou přičítáno poranění v průběhu porodu. Krvácení do kůže může být velikosti špendlíkové hlavičky (tzv. petechie) nebo je větší a podobá se modřině (tzv. sufuze). Může dojít i ke krvácení dásní, krvácení z nosu a krev se může objevit i v moči. Nejzávažnější je krvácení do mozku, na které dříve umírala až jedna třetina postižených. Příčinou zvýšené krvácivosti je nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), které jsou navíc velmi malé. Právě malé rozměry destiček jsou velmi důležité pro diagnostiku syndromu a jsou typické právě pro WAS.

Zvýšená náchylnost k infekcím se u chlapců s onemocněním WAS projevuje velmi různě. Je podmíněna poruchou T i B lymfocytů, a manifestuje se sklonem k infekcím způsobeným některými typy mikroorganismů. Proti ostatním patogenům se postižení pacienti dokážou účinně bránit. Snížená je obranyschopnost zejména proti bakteriím, které jsou na svém povrchu opatřeny pouzdrem z komplexních cukrů (polysacharidová pouzdra), jako jsou například pneumokoky a *Haemophilus influenzae*. Dále jsou pacienti náchylnější k onemocněním způsobeným kvasinkami, *Pneumocystis jirovecii* a jedním typem herpetických virů. Zvýšená náchylnost k infekcím zmiňovanými patogeny může vést k opakovaným zánětům středního ucha (otitida), virovým či bakteriálním zápalům plic (pneumonie), infekci krve (sepse) nebo zápalu mozkových blan (meningitida). Častější je u pacientů s WAS také výskyt kožního virového onemocnění označovaného *molluscum contagiosum*.

Výrazným klinickým příznakem WAS bývá ekzém. U kojenců se může projevovat jako těžká forma opruzení. U starších chlapců se ekzém vyskytuje hlavně v oblasti lokte, zápěstí, krku a pod koleny. Kožní ekzém silně svědí a nezřídka si ho pacienti rozškrábají až do krve.

U starších chlapců a mužů s WAS se poměrně často setkáváme s klinickými projevy tzv. autoimunity. Autoimunita je stav, při kterém imunitní systém namíří své zbraně proti vlastním tkáním a orgánům a může je i vážně poškodit. U pacientů s WAS se můžeme například setkat s chudokrevností na podkladě tvorby protilátek proti vlastním červeným krvinkám nebo opakovanými vysokými teplotami bez průkazu infekce. Na kůži se kromě ekzému může objevit jiný typ vyrážky svědčící o autoimunitním postižení, bolestivé otoky kotníků, kolenou, kyčlí nebo záněty jiných kloubů. Někdy se u pacientů s WAS začnou tvořit protilátky proti vlastním krevním destičkám a to má za následek ještě další zhoršení krvácení. U některých pacientů dochází k rozvoji autoimunitní vaskulitidy (zánět cév), která může postihnout prakticky jakýkoliv orgán těla, a projevit se tedy velmi pestrými klinickými příznaky. Vaskulitida se může objevit v jakémkoliv věku, a to buď nárazově s trváním několika málo dní, nebo se vrací ve vlnách po dobu mnoha let. Pacienti s WAS trpí zvýšeným rizikem vzniku zhoubných nádorů, nejčastěji pocházejících z lymfocytů (lymfomy nebo leukemie).

Diagnostika

Diagnóza WAS bývá často opožděná, protože se myslí na jiná častější onemocnění spojená s poruchou krevních destiček. Pro stanovení správné diagnózy nám může pomoci rodinná historie. WAS se přenáší ve vazbě na chromosom X. Onemocnění se tak často vyskytuje u několika mužů v rodině. WAS může mít bratr nemocného, jeho strýc (bratr matky) a samozřejmě i vzdálenější mužští příbuzní. Asi 60 % WAS se vyskytuje jako rodinné onemocnění. Důležitou pomůckou pro stanovení správné diagnózy je určení rozměru krevních destiček (viz výše). Nejčastější nemocí krevních destiček u dětí je idiopatická trombocytopenická purpura (ITP), u které jsou však krevní destičky stejné, nebo dokonce větší než u zdravých jedinců. U WAS je naopak rozměr destiček až o polovinu menší. U kojenců může být toto vyšetření důležitým vodítkem ke stanovení správné diagnózy.

U dětí starších dvou let pomáhá při diagnostice přítomnost imunitní poruchy. Testy na funkci T lymfocytů bývají normální. Funkce B lymfocytů se zjišťuje nepřímo stanovením množství a typu protilátek v krvi nemocného. U pacientů s WAS charakteristicky chybějí protilátky proti pneumokokům a hemofilu, dále bývá snížena hladina přirozených protilátek proti krevním skupinám. Pro stanovení správné diagnózy je nutné molekulárně genetické vyšetření, kterým se určí mutace v oblasti genu WAS na chromosomu X nebo chybění proteinu WAS. Toto vyšetření provádí pouze několik specializovaných laboratoří.

Dědičnost

Wiskottův-Aldrichův syndrom se přenáší tzv. X recesivně a následkem toho mohou onemocnět jen chlapci (podrobněji viz kapitola Dědičnost). Nejčastější otázkou rodičů takto nemocného dítěte je, zda a s jakým rizikem se jim může narodit další obdobně postižené dítě. Vzhledem k typu dědičnosti, kterým se WAS přenáší, je u každého chlapce 50% riziko, že se narodí s tímto onemocněním. Pokud je již v rodině známa konkrétní mutace genu WAS, lze provést prenatální diagnostiku ze vzorku plodové vody nebo choriových klků. Rozhodnutí o dalším osudu těhotenství závisí na řadě faktorů, a je proto zcela v rukou rodičů.

Léčba

Jakmile je u chlapce diagnostikován WAS, je třeba zvolit jeden z několika léčebných postupů. Vždy je kontraindikováno podávání živých vakcín a většina je léčena intravenózními imunoglobuliny s cílem zamezit infekčním komplikacím. Pokud má chlapec zdravé sourozence, měla by se u nich provést tzv. HLA typizace a zjistit, zda mezi nimi není ideální dárce pro eventuální transplantaci kostní dřeně. Transplantace kostní dřeně od ideálních příbuzenských dárců má u WAS vůbec nejlepší výsledky ze všech nemocí, u kterých se transplantace kostní dřeně provádí. Celková úspěšnost je vyšší než 85 %. Pokud nemocný nemá takového sourozence, je možné pátrat po dárci nepříbuzném nebo použít kostní dřeň příbuzného, alespoň částečně identického dárce. Úspěšnost takové transplantace je však menší. Nadějí pro pacienty, kteří nenajdou vhodného dárce, by v budoucnu mohla být genová terapie. Ta již byla úspěšně u několika pacientů s WAS použita, ale u jednoho z nich se posléze rozvinula leukemie. Proto zatím tato léčba ještě není běžně k dispozici a jedná se o postup experimentální.

Krvácení u chlapců s WAS může být život ohrožující. Nejzávažnější je krvácení do mozku (intracerebrální krvácení). Dříve k němu docházelo až u poloviny všech pacientů s WAS. Vzhledem k tomu, že toto krvácení bývá smrtelné, je nedílnou součástí léčby snaha toto riziko odstranit. Pacientům, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci kostní dřeně, se chirurgicky odstraňuje slezina (lymfatický orgán v dutině břišní). Operace je poměrně jednoduchá a vede ve více než 90 % ke zlepšení trombocytopenie. Slezina funguje jako jakýsi filtr krve, který odstraňuje cizí a staré buňky z krevního oběhu. U pacientů s WAS slezina nadměrně odstraňuje krevní destičky, a je tedy příčinou zvýšeného krvácení. Po odstranění sleziny jsou pacienti náchylnější k onemocnění některými infekcemi, které mohou navíc mít velmi závažný průběh. Z tohoto důvodu je nutná po provedení splenektomie antibiotická profylaxe. Odstraněním sleziny (splenektomie) a následným podáváním antibiotik a imunoglobulinů se dosáhlo v léčbě WAS značného úspěchu. Chlapci mohou provozovat sporty, jezdit na kole a věnovat se řadě dalších aktivit, které jim byly předtím odepřeny pro zvýšené riziko krvácení.

Léčba kožního ekzému je velmi důležitá a měla by probíhat pod kontrolou pediatra nebo dermatologa.

Pokud se u chlapce s WAS objeví známky autoimunitního onemocnění, je třeba vzít na vědomí, že jde o velmi svízelnou a nesnadno léčitelnou komplikaci. Je sporné, zda v léčbě použít imunosupresiva (léky, které potlačují funkci imunitního systému), když je pacientův imunitní systém již tak oslaben vlastní nemocí. Někdy pomáhají tzv. nesteroidní antiflogistika, která částečně omezují autoimunitní projevy.

WAS je velmi závažné onemocnění a vyžaduje značné nasazení, odvahu a trpělivost ze strany rodičů pacientů i zdravotníků.

Vyhlídky pro pacienty

Wiskottův-Aldrichův syndrom byl donedávna jednou z vůbec nejzávažnějších poruch imunitního systému s úmrtností již v dětském věku. Přestože se stále setkáváme s velmi závažným průběhem nemoci vedoucím ke smrti dítěte, moderní léčebné postupy významně zlepšily prognózu i u této choroby. Někteří z těchto pacientů se již sami stali rodiči a i přes opakované zdravotní nesnáze dokázali plnit rodičovskou roli a žít plnohodnotným životem.

5.3 DiGEORGEŮV SYNDROM

Charakteristika

DiGeorgeův syndrom je vrozená imunodeficience vzniklá na základě chybného vývoje plodu. Výsledkem může být poškození skupiny orgánů a tkání, včetně brzlíku, který je nezbytný pro normální funkci T lymfocytů.

Podstata nemoci

DiGeorgeův syndrom (DGS) vzniká na základě chybného vývoje některých tkání a buněk plodu během těhotenství. Konkrétně se jedná o oblast třetí a čtvrté žaberní výchlipky, ze kterých během embryonálního vývoje vzniká řada orgánů. Patří mezi ně brzlík, příštítná tělíska, srdce, aorta a části obličeje i mozku. Pokud během vývoje plodu dojde k poruše putování buněk z těchto dvou žaberních výchlipek, dítě se rodí s anomáliemi, které souhrnně označujeme jako DiGeorgeův syndrom. Asi u 90 % pacientů s DiGeorgeovým syndromem nacházíme mutaci na 22. chromosomu v pozici 22q11.2, jež nese odpovědnost za popsané vývojové vady. Na základě znalosti nejčastější mutace bývá syndrom někdy také označován jako syndrom delece 22q11.2. Choroba je známá rovněž pod označením syndrom velokardiofaciální.

Klinické projevy

Výsledné onemocnění je u různých pacientů odlišné. Některé orgány se mohou vyvíjet zcela normálně a míra jejich poškození může být lehká, v některých případech je postižení komplexnější a těžší.

Děti s DiGeorgeovým syndromem mohou mít tedy jednu, více nebo všechny z následujících vad:

1. *Vzhled obličeje*

Pacienti mají krátkou bradu, směrem nahoru vyklenutý horní ret, zešikmené oči a nízko položené ušní boltce. Vzhled tváře se však mezi jednotlivými pacienty velmi liší a u mnohých jsou tyto znaky jen velmi nepatrně vyjádřené. Někteří mohou mít rozštěp patra, obtíže s polykáním, opožděně u nich nastupuje řeč. V popředí příznaků bývají poruchy učení a hyperaktivita, které se objeví postupně během vývoje dítěte.

2. *Příštítná tělíska*

Děti s DiGeorgeovým syndromem mohou mít nedostatečně vyvinutá příštítná tělíska. Příštítná tělíska jsou drobné žlázy na krku v blízkosti štítné žlázy (proto příštítná tělíska), které pomáhají udržovat stabilní množství vápníku v krvi. Pokud množství vápníku v krvi klesne, vznikají křeče. Ne všechny děti s DiGeorgeovým syndromem trpí křečemi a porucha příštítných tělísek u nich může být jen velmi mírná nebo se neprojevuje vůbec. Funkce příštítných tělísek se může s věkem zlepšit.

3. *Srdce*

Děti s DiGeorgeovým syndromem se mohou narodit s nejrůznějšími srdečními vadami. Nejčastěji je postižena aorta a část srdce, ze které aorta vychází. Rozsah srdeční vady

se u jednotlivců liší, stejně jako rozsah ostatních vad spojených s DiGeorgeovým syndromem. Někteří pacienti s DiGeorgeovým syndromem srdeční vadu nemají.

4. Brzlík

Součástí onemocnění může být i porucha brzlíku. Brzlík (thymus) se utváří během prvních tří měsíců embryonálního vývoje. Jeho základ vzniká vysoko v oblasti krku, kde postupně roste a sestupuje do hrudní dutiny. U zdravého novorozence se brzlík nachází mezi hrudní kostí a srdcem. Brzlík je nutný k normálnímu vývoji T lymfocytů, které se podílejí na obraně organismu proti některým virovým infekcím a infekcím způsobeným plísněmi. T lymfocyty rovněž pomáhají B lymfocytům v jejich přeměně v plazmatické buňky a v tvorbě protilátek.

Pacienti s DiGeorgeovým syndromem, u kterých je tkáň brzlíku nedostatečně vyvinuta, trpí zvýšenou náchylností k infekcím způsobeným viry, plísněmi a bakteriemi. I zde však platí, že míra imunitní poruchy se u jednotlivých pacientů velmi liší. Lehká porucha se může s věkem zcela upravit.

5. Autoimunitní onemocnění

U pacientů s DGS se častěji vyskytují autoimunitní choroby nežli v běžné populaci. Příčina není známá. Nejčastěji se setkáme s autoimunitní hemolytickou anemií, idiopatickou trombocytopenickou purpurou, artritidou a autoimunitními onemocněními štítné žlázy.

U pacientů se velmi často objevují další komplikace včetně poruchy učení nebo vysoké kazivosti zubů.

Diagnostika

Diagnózu DiGeorgeova syndromu lze stanovit podle charakteristických znaků a klinických příznaků této poruchy. Rutinní laboratorní testy mohou prokázat nízkou hladinu vápníku v krvi, která u dítěte způsobuje neklid nebo přímo křeče.

Známky srdeční vady se projevují poslechovým šelestem či srdečním selháváním při nízkém obsahu kyslíku v krvi a cyanotickým (modrým) zbarvením kůže a sliznic.

A konečně v některých případech zjistíme DiGeorgeův syndrom po vzniku infekce, při které odhalíme sníženou funkci a počet T lymfocytů.

U některých dětí můžeme známky onemocnění pozorovat již při narození nebo krátce po něm, u jiných se známky DiGeorgeova syndromu objeví až po několika týdnech, či dokonce měsících. Některé děti s DiGeorgeovým syndromem mají postižené všechny orgány, a mají tedy charakteristický obraz tváře, nízkou hladinu vápníku v souvislosti s poruchou příštítných tělísek, srdeční vadu a nízký počet a poruchu funkce T lymfocytů. Jiní pacienti nemusejí mít poškozeny všechny orgány a rovněž míra jejich poškození je velmi různá. Obraz DiGeorgeova syndromu je tedy velice rozmanitý.

Onemocnění lze vyšetřit na genetické úrovni, neboť u více než 90 % pacientů prokážeme deleci (zkrácení) části 22. chromosomu v místě označovaném 22q11.2. Nejčastěji se používá metoda značení chromosomů FISH (z anglického fluorescent *in situ* hybridizace). Jestliže onemocnění vzniklo na jiném podkladě, musíme při diagnostice vystačit s kombinací charakteristických rysů syndromu.

Léčba

Léčba DiGeorgeova syndromu spočívá v co nejlepší úpravě funkce poškozených orgánů. Vzhledem k tomu, že míra onemocnění je u jednotlivců různá, liší se i jejich léčba.

Nízká hladina vápníku si vyžaduje jeho substituci, zpravidla v kombinaci s vitaminem D.

Srdeční vadu někdy postačí léčit vhodnou medikací, většinou je však vzhledem k rozsahu a tíži vady zapotřebí provést chirurgický zákrok. Rozsah chirurgického výkonu závisí na typu a závažnosti srdeční vady. Lze ho provést ještě předtím, než se upraví eventuální imunodeficience. Jestliže má pacient T buněčný deficit, je toto třeba vzít v potaz a přemýšlet například o použití ozářených krevních derivátů bez příměsi leukocytů a potenciálně nebezpečných virů (viz kapitola SCID).

Jak již bylo řečeno, porucha imunitního systému je u jednotlivých pacientů různá. Některé děti s DiGeorgeovým syndromem mají zcela normální počet a funkci T lymfocytů, a není tedy třeba je v tomto smyslu léčit. Některé děti mají funkci T lymfocytů sníženou jen lehce a jejich stav se časem spontánně upraví. To je přičítáno postupnému růstu brzlíku, který je po narození dítěte jen velmi malý, ale časem doroste do takové velikosti, že je schopen plnit svou funkci. Za normálních okolností se tkáň brzlíku zakládá vysoko v krku embrya a během vývoje plodu pak brzlík sestupuje na cílové místo, tedy do hrudní dutiny za hrudní kost. U většiny dětí s DiGeorgeovým syndromem zůstává brzlík v oblasti krku, ale po narození doroste tak, že v něm mohou dozrávat T lymfocyty.

Ostatní děti s DiGeorgeovým syndromem (asi 25 %) brzlík buď nemají vůbec, nebo je tak malý, že nestačí plnit svoji funkci. Závažnost imunitní poruchy prakticky záleží na velikosti brzlíku. Postižena je pak funkce T lymfocytů a v závislosti na nich i B lymfocytů.

Jak je vidět, ne všechny děti s DiGeorgeovým syndromem vyžadují léčbu imunodeficience. Jen asi 1–2 % pacientů s DGS úplně chybí T lymfocyty. Tento stav je závažný, potenciálně smrtelný a označujeme ho jako „kompletní" DiGeorgeův syndrom. U takových pacientů je třeba se pokusit o obnovu tvorby T lymfocytů. Toho lze dosáhnout jen transplantací thymu (pouze na výzkumné úrovni) nebo transplantací kostní dřeně od vhodného dárce. Naštěstí taková řešení nejsou ve většině případů nutná. Praktická terapie tedy spočívá kromě korekce srdeční vady a léčby případné nízké hladiny vápníku v důsledné prevenci a léčbě infekcí. U pacientů, kteří mají v důsledku poruchy funkce T lymfocytů také porušenou produkci protilátek, jejichž tvorba však může být jen opožděná. Jako prevence infekčních komplikací je u takových pacientů vhodné preventivní podávání antibiotik a někdy také substituční léčba imunoglobuliny.

Vyhlídky pro pacienty

Vyhlídky pro pacienty s DiGeorgeovým syndromem závisejí na míře poškození jejich orgánů. Nejdůležitějším faktorem pro dlouhodobé vyhlídky bývá přítomnost srdeční vady. Moderní kardiochirurgické postupy snížily úmrtnost pacientů s tímto syndromem na 4 %. Imunodeficience se u většiny pacientů (75 %) nevyskytuje nebo je jen velmi mírná a s věkem se může upravit. Pokud je imunodeficience těžká, je nezbytné ji sledovat a adekvátně léčit.

5.4 HYPER-IgE-SYNDROM

Charakteristika

Hyper-IgE- syndrom je komplexní imunodeficience, charakterizovaná spektrem klinických nálezů, zahrnujících projevy imunodeficience i alergie, abnormality zubů, skeletu a pojivových tkání. Nemoc byla dříve nazývaná Jobův syndrom pro podobnost kožních klinických příznaků ve formě abscesů s postižením Joba v biblickém příběhu.

Podstata nemoci

Hyper-IgE-syndrom (HIES) byl poprvé popsán v roce 1966 Davisem a kolektivem. Podle charakteristických kožních projevů pojmenovali autoři onemocnění Jobův syndrom. Od té doby byly definovány základní příznaky – hrubý vzhled obličeje (lví obličej), hnisavé abscesy na kůži a extrémně vysoké IgE. Vzhledem k těmto nápadně vysokým hladinám IgE dnes mluvíme o hyper-IgE-syndromu.

V roce 2007 byla poznána příčina hyper-IgE-syndromu, tkvící v mutacích genu pro signální molekulu STAT3 a následném deficitu Th17 lymfocytů. Tato forma onemocnění se dědí autosomálně dominantně. V roce 2009 byla popsána další mutace vedoucí ke vzniku HIES postihující gen DOCK8. Ta je považována za nejčastější příčinu HIES dědičného autosomálně recesivně.

Klinické projevy

Projevy onemocnění, jak již bylo uvedeno, zahrnují většinou závažnou atopickou dermatitidu spolu s abscesy (hlízami) na kůži. Obdobné hnisavé projevy mohou být i ve vnitřních orgánech, hlavně v plicích. Plíce jsou vůbec kritickým orgánem pro tyto pacienty, většina trpí recidivujícími pneumoniemi, často s komplikacemi. Poruchy pojivových tkání se projeví hrubými rysy obličeje, poruchami kostí ve formě deformit (skolióza, deformity kolen) a dále poruchami vývoje zubů. Z hlavních infekčních komplikací se nejvíce objevují infekce způsobené stafylokoky a kandidami. Další komplikace představují možná asociovaná onemocnění, jako jsou nádory či autoimunitní choroby. Tento klinický obraz je typický pro autosomálně dominantně dědičný HIES podmíněný mutací STAT-3. Pacienti s autosomálně recesivními formami zpravidla nemají deformity skeletu, ale trpí na těžké a opakované virové infekce vyvolané některými viry (*herpes simplex, herpes zoster, molluscum contagiosum*). Častější jsou u nich také alergie a autoimunitní onemocnění.

Diagnostika

Diagnóza hyper-IgE-syndromu se stanoví na základě klinických nálezů, dále podle velmi vysokého (obvykle desítky tisíc U/ml) IgE a vysokého počtu eozinofilních granulocytů v krvi. Genetické vyšetření potvrzuje mutace v genu pro STAT-3 nebo DOCK-8.

Léčba

Hyper-IgE-syndrom se léčí preventivními opatřeními, důležitá je včasná diagnóza. Užívají se antibiotika a antimykotika v prevenci stafylokokových a plísňových infekcí. Stejně tak je důležité zachycení infekčních komplikací, hlavně pneumonií, a jejich řádná a razantní léčba. Sledování na dermatologii je nutností, s kontinuální péčí o kůži. Transplan-

taci kostní dřeně je doporučováno provést u autosomálně recesivní formy HIES vzhledem k závažnějšímu průběhu onemocnění.

Vyhlídky pro pacienty

Výhled pro pacienty s hyper-IgE-syndromem velmi záleží na kvalitě lékařské péče a na preventivních opatřeních. Rizika provázejících infekcí jsou však značná a nesmí se podceňovat.

5.5 SYNDROM DEFICIENCE NEMO

Charakteristika

Syndrom deficience NEMO je geneticky podmíněné onemocnění, způsobené mutací v genu NEMO (známém také jako IKK gamma nebo IKKG) lokalizovaném na chromosomu X Projevy jsou pestré a mohou se u jednotlivých pacientů lišit. Nejčastěji je spojen s kožním postižením a sklonem k některým bakteriálním onemocněním.

Podstata nemoci

Onemocnění spočívá v mutaci genu NEMO, což je zkratka pro NF-kappa B essential modulator, známý také jako inhibitor kappa B kinázy gamma (IKK gamma). Produkt tohoto genu ovlivňuje přepis dalších genů důležitých pro vývoj řady orgánových systémů. Postižení imunitního systému vede k nedostatečné obranyschopnosti vůči některým bakteriálním a plísňovým chorobám. Vzhledem k lokalizaci příslušného genu na chromosom X bývají postiženi jen chlapci. Podobně jako syndrom NEMO se může projevovat i jiný velmi vzácný genetický defekt, u kterého jsou postižení chlapci i děvčata.

Klinické projevy

Projevy onemocnění jsou pestré, ale obvykle jsou popisovány tři hlavní projevy. Prvním je sklon k hnisavým infekcím. Častým původcem je *Staphylococcus aureus*. Také je zvýšený sklon k infekcím pneumokokovým, které vznikají navzdory očkování. Druhým typickým projevem je ektodermální dysplazie: pacienti mají ztluštělou kůži bez potních žláz, slabé, řídké vlasy a kuželovité zuby. Třetím projevem je zvýšený sklon k mykobakteriálním infekcím.

Diagnostika

V krvi pacientů zjišťujeme zvýšené IgM nebo IgA a nízké IgG a IgE. Hladiny imunoglobulinů v časném dětství však bývají normální. Nápadná je nízká odpověď na očkování proti pneumokoku. Diagnózu definitivně potvrdí genetické vyšetření.

Léčba

Základem terapie je substituční imunoglobulinová léčba a léčba antibiotická. Antibiotika jsou podávána nejen při již vzniklých infekcích, ale také preventivně. U několika pacientů byla zkoušena transplantace kostní dřeně, ale výsledky jsou sporné.

Vyhlídky pro pacienty

Vzhledem k tomu, že syndrom byl popsán teprve nedávno a je velmi vzácný, je obtížné předvídat další průběh onemocnění. Nepochybně v něm hraje roli i závažnost postižení, která se u jednotlivých pacientů liší. Jedinci s lehčími formami onemocnění mohou vést zcela normální život.

5.6 DALŠÍ SYNDROMY SPOJENÉ S IMUNODEFICITY

Nijmegen breakage syndrome

Jedná se o vzácné autosomálně recesivně dědičné onemocnění s chromosomální nestabilitou. Charakteristickým projevem je především malý rozměr hlavy (mikrocefalie), malý vzrůst, snížená inteligence, opakované infekce dýchacích cest a zvýšené riziko vzniku nádorů. Mikrocefalie bývá přítomná již při narození a hlava roste pomaleji než zbytek těla. Také celková rychlost růstu v dětství je zpomalená. Pacienti mívají některé typické obličejové rysy, jako jsou velké uši, šikmé čelo a malá čelist. Imunodeficience se projevuje opakovanými infekty dýchacích cest a je podmíněna hypogamaglobulinemií IgG a IgA a často také nižším počtem T lymfocytů. U pacientů je rovněž zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění, zejména lymfomů. Příčinou je mutace v genu NBS1, který kóduje bílkovinu podílející se na opravách poškozené DNA a regulaci buněčného dělení. U postižených jedinců není DNA účinně opravována, je náchylnější k poškození radiací a dalšími vlivy a je tak zvýšeno riziko vzniku nádorů.

Bloomův syndrom

Také se jedná o vzácné onemocnění spojené se zvýšenou lomivostí chromosomů, imunodeficitem a zvýšeným rizikem vzniku nádorových onemocnění, ale postižení jedinci mají také abnormálně malý vzrůst (proporcionální nanismus) a charakteristické kožní projevy (vyrážka po oslunění zejména na tvářích a nose, teleangiektazie a poruchy kožní pigmentace). Syndrom je rovněž dědičný autosomálně recesivně a mutovaný gen BLM kóduje bílkovinu, která se účastní na replikaci a opravách DNA.

6. PŘEVÁŽNĚ PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCE

Protilátkové imunodeficience představují jedny z nejčastějších primárních poruch imunity. Zpravidla se projevují opakovanými, protrahovanými a rekurentními infekcemi opouzdřenými mikroorganismy. Je sem řazeno široké spektrum onemocnění včetně Brutonovy agamaglobulinemie, CVID, IgA deficience a řada dalších.

6.1 AGAMAGLOBULINEMIE VÁZANÁ NA CHROMOSOM X *(XLA, Brutonova agamaglobulinemie)*

Charakteristika

Agamaglobulinemie vázaná na chromosom X je onemocnění, které je způsobeno poruchou vyzrávání B lymfocytů. Jedincům takto postiženým zcela chybí buňky tvořící protilátky, proto je základní problematika onemocnění dána závažným nedostatkem protilátek. Za tento nedostatek je zodpovědný gen uložený na chromosomu X.

Podstata nemoci

Agamaglobulinemie vázaná na chromosom X byla poprvé popsána v roce 1952 dr O. Brutonem. Byla to vůbec první objevená porucha imunitního systému, dnes také známá pod jménem svého objevitele jako Brutonova agamaglobulinemie. Jde o vrozenou poruchu, při které pacienti nejsou schopni produkovat protilátky. Protilátky jsou nedílnou součástí imunitního systému a hrají důležitou roli v obraně proti některým mikroorganismům.

Naše tělo přichází neustále do styku s řadou mikroorganismů, které se vyskytují všude kolem nás. Jsou obsaženy v jídle, které jíme, i ve vzduchu, který dýcháme. Jakmile se mikrob dostane do styku s povrchem sliznice (střeva, dýchacích cest), je záhy obalen protilátkami přítomnými na sliznicích, což má svůj význam v obraně proti němu. Tím, že protilátky obklopí mikrob, znemožní mu přilnutí na povrch sliznice a následný průnik do tkání. Po průniku do organismu spustí vazba protilátek na mikroba také řetězovou reakci komplementu, který nakonec daný mikrob zničí. Mikroby s navázanými protilátkami jsou daleko snadněji pohlceny fagocyty, které je pak i účinněji zabíjejí. Všechny tyto kroky zabraňují průniku mikrobů do organismu, a brání tedy vzniku infekčního onemocnění.

Protilátky jsou také schopny zajistit dlouhodobou ochranu proti infekcím, které jsme již jednou prodělali.

Protilátky jsou v těle tvořeny speciálními buňkami imunitního systému, jež označujeme jako buňky plazmatické (viz kapitola Normální imunitní systém). Tyto buňky vznikají z B lymfocytů, setkají-li se s cizí částicí (antigenem), a po přeměně v plazmatické buňky produkují protilátky proti tomuto antigenu. B lymfocyty vznikají z tzv. kmenových buněk

v kostní dřeni, ty posléze dozrávají v tzv. pre-B lymfocyty a nakonec ve zralé B lymfocyty. U většiny pacientů s agamaglobulinemií vázanou na chromosom X se tvoří pre-B lymfocyty, z nich však jen nepatrná část dozrává do B lymfocytů. Pacienti s XLA mají poruchu genu nezbytného k dozrávání B lymfocytů. Tento gen byl objeven v roce 1993 a byl pojmenován BTK (Brutonova tyrosinkináza) na počest objevitele této choroby. Jak sám název onemocnění napovídá, gen BTK leží na chromosomu X.

Klinické projevy

Pacienti s agamaglobulinemií vázanou na chromosom X netvoří protilátky. Jsou tedy vysoce náchylní k infekčním onemocněním, nejčastěji k infekcím dýchacích cest, které jsou vstupní branou celého spektra mikroorganismů. Častým onemocněním těchto pacientů je pak sinusitida (zánět dutin), otitida (zánět středního ucha), rinitida (rýma), konjunktivitida (zánět spojivek), bronchitida (zánět průdušek) a pneumonie (zánět plic). Postižení mohou též trpět opakovanými záněty zažívacího ústrojí projevujícími se průjmy. Při chybění protilátek se mohou tyto infekce daleko snáze šířit a mohou napadat i další tělesné orgány.

V obraně proti určitému mikroorganismu se vždy uplatňují všechny složky imunitního systému. Jsou však některé mikroby (zvláště bakterie), proti kterým jsou nejúčinnější zbraní protilátky. A právě tyto mikroby vůbec nejčastěji způsobují onemocnění u pacientů s agamaglobulinemií vázanou na chromosom X. Jsou to především streptokoky, stafylokoky, pneumokoky a *Haemophilus influenzae*. Průjmy způsobuje u pacientů s XLA i prvok nazývaný *Giardia intestinalis*. Příčinou onemocnění mohou být také viry, hlavně zcela běžné viry způsobující průjmy, a viry, které vyvolávají onemocnění dýchacích cest.

Diagnostika

Pokud máme podezření na agamaglobulinemii vázanou na chromosom X, musíme provést několik testů:

1. Zjistit množství protilátek v krvi. U pacientů s agamaglobulinemií vázanou na chromosom X je množství protilátek (a to zpravidla ve všech pěti třídách) mizivé nebo protilátky úplně chybí.
2. Nepřímým testem funkce B lymfocytů je stanovení protilátek proti očkovacím látkám. I tyto protilátky chybí.
3. Stanovení počtu B lymfocytů. Ty jsou u agamaglobulinemie vázané na chromosom X extrémně nízké nebo zcela chybí.
4. Genetické vyšetření. Tím prokazujeme mutaci v genu pro BTK. Případně můžeme prokázat chybění proteinu BTK v krevních destičkách a monocytech.

Dědičnost

Agamaglobulinemie vázaná na chromosom X je genetická porucha, která se v rodinách dědí. Je přenášena tzv. X-recesivně, což s sebou nese charakteristické zákonitosti. Rozebírat typy dědičností je nad rámec této kapitoly, a proto odkazujeme na kapitolu Dědičnost.

Je důležité, aby příbuzní nemocného porozuměli způsobu, jakým se toto dědičné onemocnění přenáší. Rodičům to pomůže pochopit, proč právě jejich dítě takto onemoc-

nělo, lze určit riziko, s jakým se může narodit další stejně postižené dítě, a u matky během těhotenství zjistit, zda se očekávané dítě narodí se stejnou nemocí. V rodině lze také vypátrat přenašečky daného onemocnění. U této choroby je možné rovněž provést prenatální diagnostiku.

Léčba

V současné době je Brutonova agamaglobulinemie nevyléčitelné onemocnění. Zatím nedokážeme opravit poškozený gen, zajistit optimální tvorbu BTK proteinu a obnovit vyzrávání B lymfocytů. Léčba pacientů spočívá v celoživotním podávání protilátek získaných od zdravých dárců. Vysoce čištěné protilátky se aplikují v pravidelných intervalech (obvykle měsíčních) nitrožilně nebo podkožně (blíže viz kapitola Přehled léčebných postupů u primárních imunodeficiencí).

Podávání těchto protilátek je účinné především proti průniku mikroorganismů hluboko do tkání a proti jejich šíření do vzdálených orgánů těla. Přesto u některých pacientů vznikají opakované bakteriální i virové infekce, které mohou přejít v infekce chronické. V některých případech přistupujeme k pravidelnému preventivnímu podávání antibiotik a tím se snažíme snížit výskyt infektů. Pokud tento postup nestačí, musíme cíleným bakteriologickým vyšetřením přesně zjistit, jaký mikroorganismus infekci způsobil, a léčit antibiotiky, ke kterým je daný mikrob citlivý. Pacienti s agamaglobulinemií vázanou na chromosom X nesmějí být očkováni živými virovými vakcínami. Ostatní očkování u nich ztrácejí význam pro neschopnost tvorby protilátek.

Vyhlídky pro pacienty

Při dnešní pravidelné léčbě imunoglobuliny je kvalita života těchto pacientů velmi zlepšena. Většina pacientů vede plnohodnotný život. Možnost infekcí však vyžaduje pečlivé sledování a pravidelnou léčbu. Děti s agamaglobulinemií vázanou na chromosom X mohou chodit do normálních škol a zařadit se do všech školních i mimoškolních aktivit svých vrstevníků. Je třeba u nich podporovat normální přístup k životu. Je však nezbytné sledování na specializovaném pracovišti, které zajistí diagnostiku, pravidelnou aplikaci protilátek a léčbu případných infekcí.

6.2 BĚŽNÁ VARIABILNÍ IMUNODEFICIENCE *(CVID – common variable immunodeficiency)*

Charakteristika

Běžná variabilní imunodeficience je onemocnění s velmi rozmanitou povahou, jehož genetický podklad je v řadě případů stále nejasný. Vyznačuje se opakovaným výskytem neobvyklých infekcí a malým množstvím protilátek v krvi pacientů. Označení „běžná" odkazuje na její relativně častý výskyt a název „variabilní" pak poukazuje na její pestrý klinický obraz a rozdílný pokles imunoglobulinů nacházený u jednotlivých pacientů. Jedná se o komplexní vadu postihující regulační funkce imunitního systému. Ačkoli se předpokládá, že se jedná o chorobu vrozenou, ve většině případů konkrétní genový defekt není znám.

Podstata nemoci

Běžná variabilní imunodeficience se vyznačuje nízkou hladinou sérových protilátek a výskytem neobvyklých infekcí. Je to v oblasti imunodeficiencí poměrně častá porucha imunitního systému – proto název běžná; stupeň poklesu hladiny protilátek je u jednotlivých pacientů různý – proto variabilní.

Podle současných kritérií mají pacienti s CVID sníženou hladinu IgG a IgA nebo IgM. Klinické projevy této poruchy se liší u jednotlivých pacientů. Opakující se a neobvyklé infekce se mohou poprvé objevit již v kojeneckém věku a v dětství, diagnóza by však měla být definitivně stanovena až po 4. roce věku. Někdy se příznaky objevují v období puberty, ve třetím nebo čtvrtém decenniu nebo i později. Jelikož je onemocnění často zjištěno až u dospělých pacientů, bývá také označováno jako „získaná" agamaglobulinemie nebo také „v dospělosti vzniklá" či „později vzniklá" hypogamaglobulinemie. Termín „získaná imunodeficience" je používán hlavně v souvislosti s AIDS, a neměl by tedy být používán pro onemocnění pacientů s běžnou variabilní imunodeficiencí.

Kromě snížené celkové hladiny imunoglobulinů je u těchto pacientů typicky porušená i tvorba tzv. specifických protilátek. V průběhu života se setkáváme s řadou antigenů (například různými mikroorganismy), proti kterým si tvoříme protilátky určené k obraně právě proti této konkrétní škodlivině. Pro pacienty s CVID je charakteristická neschopnost reagovat na takovéto běžné podněty. Laboratorně lze tuto skutečnost snadno ověřit vyšetřením protilátek proti mikroorganismům, se kterými se setkáváme při očkování (nejčastěji protilátky proti tetanu a pneumokoku).

Příčina vzniku této poruchy imunitního systému je v zásadě dosud nejasná a nebude shodná u všech pacientů. Studie posledních desetiletí ukazují, že se zřejmě jedná o složitější vadu, která postihuje jak funkci B, tak i T lymfocytů. Většina pacientů má normální počty B lymfocytů, které však nedokážou podstoupit normální přeměnu v plazmatické buňky produkující protilátky. U jiných pacientů byla odhalena porucha pomocných T lymfocytů, které nedokážou účinně podporovat B lymfocyty při tvorbě protilátek. Část pacientů má v krvi vysoké počty cytotoxických T lymfocytů. Úloha tohoto typu buněk v rozvoji CVID nám zatím zůstává utajena. Celkově se jedná o zásadnější poruchu imunity, která nespočívá pouze ve snížení protilátek, ale je způsobena hlubší regulační poruchou imunitního systému.

Klinické projevy

Běžnou variabilní imunodeficiencí mohou onemocnět jak ženy, tak muži. U některých pacientů se známky nemoci objeví již v dětství, u mnoha osob však až ve druhém nebo třetím decenniu, někdy i později. Vzhledem k vyzrávání imunitního systému má být diagnóza stanovena až po 4. roce věku.

Prvním příznakem u většiny nemocných s běžnou variabilní imunodeficiencí jsou opakující se bakteriální infekce. Nejčastějšími projevy jsou infekce ucha, dutin, průdušek a plic. Pokud jsou tyto infekce těžké a často se opakují, může postupně dojít k poškození sluchu a dýchacích cest. Při chronickém poškození dýchacích cest dochází k jejich trvalému rozšíření a poškození přetrvávajícím zánětem. Takové změny průdušek se nazývají bronchiektazie. Nejčastějšími bakteriemi, které způsobují tato onemocnění, jsou zcela běžně se vyskytující pneumokoky, stafylokoky a *Haemophilus infuenzae*. Příznakem one-

mocnění, které přešlo do chronického stavu (a při kterém hrozí vznik bronchiektazií), je ranní kašel s vykašláváním žlutého nebo žlutozeleného hlenu.

U některých pacientů se mohou zvětšit krční mandle nebo uzliny na krku, v dutině hrudní nebo břišní. Příčina zatím není uspokojivě objasněná, ale na těchto nálezech se může podílet probíhající infekce, porucha regulace imunitního systému či obojí. Také zvětšení sleziny a zbytnění lymfatické tkáně ve střevech (Peyerské plaky) je u pacientů s CVID poměrně časté.

Zánětlivé buňky se někdy mohou shlukovat do útvarů, které označujeme jako granulomy. Ty můžeme najít například v plicích, játrech, kůži nebo jiných orgánech. Někdy vznikají jako reakce na přítomnost infekce, jindy nelze příčinu jejich vzniku objasnit.

Někdy se u nemocných s běžnou variabilní imunodeficiencí začnou tvořit autoprotilátky (protilátky namířené proti tkáním vlastního organismu). Ty se pak mohou vázat na buňky krve (červené a bílé krvinky a krevní destičky), které jsou posléze zničeny vlastním imunitním systémem. Napadeny a poškozeny mohou být i jiné tkáně či orgány těla. Často bývají postiženy například orgány endokrinní, jako je štítná žláze nebo klouby. V řadě případů je autoimunitní choroba první významnou manifestací onemocnění.

U pacientů, kteří nedostávají potřebné množství imunoglobulinů, se mohou objevit bolestivá zanícení jednoho i více kloubů, což označujeme jako polyartritida. Polyartritida bývá většinou projevem autoimunity a vyžaduje zvláštní péči a léčbu podle rozsahu postižení. Na vzniku artritidy se může podílet též infekce. V každém případě je nutné podávat dostatečné množství imunoglobulinů, což přispívá k léčbě těchto komplikací.

Někteří pacienti s běžnou variabilní imunodeficiencí mají obtíže zažívacího ústrojí. Ty se mohou projevovat různě: bolestí až křečemi břicha, nadmutím, nechutenstvím, zvracením, průjmy nebo váhovým úbytkem. Pečlivé vyšetření zažívacího ústrojí může odhalit poruchu vstřebávání. Biopsie (odběr vzorku tkáně) střevní sliznice často ukáže charakteristické změny způsobené patologickým chronickým zánětem s nakupením lymfocytů ve střevní sliznici. U některých pacientů můžeme v takovém vzorku tkáně najít parazita zvaného *Giardia intestinalis*, který může být přítomen i ve stolici. Pokud se po nálezu tohoto parazita zavede správná léčba, mohou zažívací obtíže zcela pominout.

V neposlední řadě mají pacienti s běžnou variabilní imunodeficiencí vyšší riziko nádorového onemocnění. Nejčastěji se jedná o nádory vycházející z lymfatického systému či trávicího traktu.

Komplikace u pacientů s běžnou variabilní imunodeficiencí se někdy projevují i fyzikálním nálezem na tkáních a orgánech imunitního systému. U takových pacientů bývají zvětšené lymfatické uzliny nebo krční mandle. Naopak někteří pacienti mají lymfatické uzliny zmenšené, často sotva hmatatelné.

Chronické onemocnění plic může mít za následek omezení fyzické výkonnosti a snížení tzv. vitální kapacity plic (maximální objem vzduchu, který pacient vdechne do plic). Postižení zažívacího traktu může u dětí vést ke zpomalení nebo až k zástavě růstu, u dospělých pak k úbytku tělesné váhy.

Diagnostika

K podezření na běžnou variabilní imunodeficienci nás nejspíše přivedou opakované infekce ucha, dutin, průdušek a plic. Diagnózu potvrdíme stanovením hladiny protilátek v krvi

nemocného. Množství protilátek je sníženo ve třídě IgG a IgA; IgM může být v normě. Protilátky, které se normálně tvoří jako reakce na očkování, bývají velmi nízké, někdy úplně chybí. K ověření poruchy tvorby specifických protilátek musíme provést přeočkování s následnou kontrolou tvorby hladiny protilátek. U pacientů s CVID nedojde k jejich zvýšení, tak jako je to běžné u normální populace. Počet B lymfocytů u pacientů s běžnou variabilní imunodeficiencí může být normální nebo snížený. Na specializovaném pracovišti je možné testovat schopnost B lymfocytů tvořit protilátky a schopnost T lymfocytů v této funkci napomáhat.

Dědičnost

Běžná variabilní imunodeficience je onemocnění s velmi rozmanitou povahou a jeho příčina je ve většině případů stále nejasná. Klinický obraz charakteristický pro CVID může být podmíněn mutacemi různých genů a ve většině případů zatím přesná příčina není známa. Obvykle se jedná o sporadické onemocnění (tj. u příbuzných nenajdeme obdobně postiženého jedince). Méně často lze prokázat autosomálně dominantní nebo autosomálně recesivní dědičnost.

V posledních letech bylo odhaleno několik genů, jejichž mutace mohou vést ke klinickému obrazu CVID. V několika rodinách byla popsána autosomálně recesivní porucha v genu pro molekulu ICOS (inducible costimulator), která se nachází na aktivovaných T lymfocytech. V současnosti se však porucha v molekule ICOS vyčleňuje do samostatné klinické jednotky, tzv. ICOS deficience. Pacienti sice mají podobné obtíže jako pacienti s CVID, ale vzhledem k porušené funkci T lymfocytů může být jejich onemocnění závažnější. Dále byly prokázány mutace genů různých bílkovin na B lymfocytech, např. molekuly CD19, CD20 a dalších. Asi u 8–10 % pacientů s CVID nacházíme poruchu buněčného receptoru TACI, který je nutný pro normální růst a regulaci B lymfocytů. Význam mutací TACI však není zcela jasný, protože některé z nich najdeme i u jedinců s normálními hladinami imunoglobulinů. Vzhledem k tomu, že ve většině případů genovou mutaci neznáme, není při stanovení diagnózy CVID genetické vyšetření indikované.

Léčba

Stejně jako u agamaglobulinemie vázané na chromosom X jsou i u běžné variabilní imunodeficience základním lékem imunoglobuliny. Pokud pacient nemá závažnou poruchu funkce T lymfocytů, přináší léčba imunoglobuliny téměř vždy výrazné klinické zlepšení.

Pacienti, kteří trpí chronickými infekcemi, musí být léčeni širokospektrými antibiotiky, která by měla být optimálně volena podle druhu a citlivosti vyvolávajícího mikroorganismu. Někdy mohou pacienti také profitovat z pravidelného preventivního podávání antibiotik.

Pokud dojde k rozvoji bronchiektazií, jsou nutnou součástí léčby i dechová cvičení, jež pomáhají vykašlat hnisavý hlen z postižených průdušek.

Pacienti, kteří mají zažívací obtíže, by měli být vyšetřeni kvůli prokázání *Giardia intestinalis*, rotavirů a dalších infekčních mikroorganismů.

Autoimunitní a nádorová onemocnění se léčí obvykle stejně, jako je tomu u osob bez poruchy imunity.

Vyhlídky pro pacienty

Vyhlídky pro pacienty s běžnou variabilní imunodeficiencí se v poslední době výrazně zlepšily. Je to díky intenzivní léčbě imunoglobuliny a antibiotiky. Cílem léčby je předchá-

zet vzniku infekcí a jejich následků, protože právě ty ovlivňují kvalitu jejich života. Celoživotní sledování je nutné hlavně s ohledem na možný rozvoj závažných komplikací, jako jsou autoimunitně podmíněné poruchy krevních buněk nebo nádorová onemocnění.

6.3 PŘECHODNÁ HYPOGAMAGLOBULINEMIE V DĚTSTVÍ

Charakteristika

Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství (transient hypogammaglobulinemia of infancy – THI) označuje stav dočasného snížení protilátkové imunity, který se spontánně upraví zpravidla mezi třetím a pátým rokem věku.

Podstata nemoci

Onemocnění je způsobeno přechodným snížením protilátek u dítěte. Pravá příčina tohoto onemocnění není známa. Mezi diskutované příčiny patří přenesené IgG protilátky od matky, které tlumí produkci vlastních protilátek plodu, genové mutace vyskytující se v některých rodinách s dispozicemi k imunodeficiencím, porucha funkce T lymfocytů, které nedokážou dostatečně stimulovat B lymfocyty k tvorbě protilátek, a poruchy B lymfocytů, jež se příliš neliší od těch, které nacházíme u pacientů s CVID.

Klinické projevy

Klinické příznaky u těchto dětí bývají různé, většinou velmi mírné, projevují se opakovanými infekcemi dýchacích cest lehčího charakteru. Řada dětí s nálezem i výrazného snížení protilátek není nemocná téměř vůbec.

Diagnostika

Diagnóza onemocnění je možná vlastně až zpětně, kdy se po přechodném období snížených hladin protilátek postupně objeví jejich normální tvorba. K tomu většinou dochází okolo druhého roku života.

Léčba

Terapie nebývá žádná či je pouze symptomatická podle klinických příznaků. Nahrazování chybějících protilátek preparáty imunoglobulinů není většinou vůbec nutné. Nicméně i při dobrém klinickém průběhu je třeba věnovat náležitou pozornost očkování, které bývá pro laboratorní nález a nejasnou diagnózu v raných věkových obdobích odsouváno. Při příznivém klinickém stavu se dítě může očkovat ve specializovaných centrech, kde budou sledovány imunologické nálezy v odpovědi na očkovací látku. Očkování živými vakcínami je nutno pečlivě zvážit a případně odložit až do doby, kdy bude protilátková odpověď normální.

Vyhlídky pro pacienty

Průběh tohoto onemocnění je v naprosté většině případů velmi příznivý a po překonání přechodného období snížení protilátkové odpovědi jsou děti zcela mimo nebezpečí.

6.4 SELEKTIVNÍ DEFICIT IgA

Charakteristika

Selektivní deficit IgA představuje vůbec nejčastější primární imunodeficienci. Jeho podstatou je absence nebo výrazné snížení IgA protilátek. Ostatní třídy imunoglobulinů jsou obvykle normálně zastoupeny. Absence IgA nemusí u řady pacientů vést ke zvýšené nemocnosti ani žádné další symptomatologii. U jiných se choroba manifestuje různými klinickými projevy.

Podstata nemoci

Při selektivním deficitu protilátky IgA zcela chybějí nebo se tvoří jen v nepatrném množství. Klinické projevy deficitu IgA jsou odvozeny od základní funkce této protilátky.

Krev obsahuje celkem pět typů (označujeme je jako třídy) protilátek: IgG, IgM, IgA, IgE a IgD. Největší zastoupení v krvi mají protilátky třídy IgG, dále IgM a IgA. Protilátky třídy IgE a IgD jsou zastoupeny jen v nepatrném množství. IgG a IgM se uplatňují hlavně v ochraně krevního oběhu, vnitřních tkání a orgánů. Funkcí imunitního systému je navíc i zajištění ochrany sliznic, které jsou v neustálém kontaktu s okolním prostředím. Patří sem sliznice nosu, úst a oka, průdušnice a plic, sliznice zažívacího traktu a sliznice cest pohlavních. Právě v těchto místech se v obraně proti cizím mikroorganismům uplatňují převážně protilátky třídy IgA. Na sliznicích nacházíme i ostatní typy protilátek (IgG, IgM a IgE), ale v daleko menším množství. Protilátky třídy IgA na sliznicích jsou proto označovány jako protilátky sekreční.

Sekreční IgA mají charakteristické chemické vlastnosti. Jsou to vlastně dvě molekuly IgA spojené tzv. *J* řetězcem (z angl. joining chain = spojovací řetězec). Vazba mezi nimi je ještě upevněna tzv. sekrečním řetězcem (viz obrázek v kapitole Normální imunitní systém).

Lidé s primární poruchou imunity, o níž pojednává tato kapitola, netvoří (respektive tvoří jen malé množství) protilátky třídy IgA, zatímco ostatní typy protilátek se tvoří zcela normálně a právě tak funkce všech ostatních součástí imunitního systému (jako jsou T lymfocyty, fagocyty a komplement) jsou zcela normální. Proto tuto poruchu označujeme jako *selektivní* deficit IgA.

Klinické projevy

Selektivní deficit IgA je vůbec nejčastějším deficitem imunitního systému. Studie ukazují, že touto poruchou trpí až jeden z pěti set lidí. Mnozí však mají tak mizivé klinické příznaky, že nemají potřebu vyhledat lékaře, a tato porucha u nich zůstane neodhalena. Existuje tedy velká skupina lidí se selektivním deficitem IgA, kteří nemají téměř žádné zdravotní problémy. Na druhé straně však existují lidé se selektivním deficitem IgA, kteří jsou velmi vážně nemocní. Dodnes není známa příčina této ohromné variability v klinických projevech onemocnění. Vysvětlením by mohla být skutečnost, že nedostatek IgA protilátek se u některých pacientů sdružuje s nedostatkem jedné z podtříd imunoglobulinů IgG (nejčastěji IgG2 a/nebo IgG4). Při takové kombinaci se potom projevuje daleko větší náchylnost k infekčním onemocněním.

Selektivní deficit IgA se projevuje hlavně opakovanými infekcemi sliznic. To odpovídá funkci IgA protilátek, které mají ochraňovat povrch sliznic před napadením mikroorganismy. Nejčastějšími onemocněními jsou pak otitidy, sinusitidy, bronchitidy a pneumonie.

Tyto infekce se často stávají chronickými a musejí se léčit antibiotiky déle než u pacientů s normálně fungujícím imunitním systémem.

Dalším ze závažných problémů u pacientů se selektivním deficitem IgA je častější vznik tzv. autoimunitních onemocnění. Při těchto chorobách imunitní systém reaguje proti vlastním tkáním a orgánům, což může vést k jejich poškození. Autoimunitní onemocnění se vyskytují u 25–33 % pacientů s IgA deficitem, kteří vyhledali lékařskou pomoc. Mezi nejčastější patří celiakie, autoimunitní záněty štítné žlázy, revmatoidní artritida, ITP (idiopatická trombocytopenická purpura) a systémový lupus erythematodes.

Pacienti se selektivním deficitem IgA také daleko častěji trpí alergickými chorobami nežli běžná populace. Nejčastější z nich je astma, které bývá závažnější a hůře se léčí než u ostatních astmatiků. Další z alergií, které můžou vzniknout u osob se selektivním deficitem IgA, je alergie potravinová. Pacienti mohou být přecitlivělí na nejrůznější složky potravy, což se projevuje průjmy nebo křečemi v břiše. Není jasné, zda se u těchto pacientů vyskytují ve větší míře i jiné typy alergií, jako například alergická rinitida (senná rýma) nebo ekzém.

Velmi závažná alergická reakce se může rozvinout u pacientů s úplným deficitem IgA, kteří se v průběhu života setkají s touto protilátkou ve formě aplikovaných krevních derivátů. Pokud se do jejich krve dostanou IgA protilátky (krevním převodem, transfuzí), tělo je identifikuje jako látky tělu cizí a začne proti nim tvořit protilátky (tak jak to normálně probíhá při rozpoznání cizí částice imunitním systémem). U takového jedince se po transfuzi krve může rozvinout velmi závažná nežádoucí reakce způsobená vzájemnou reakcí nově vytvořených protilátek proti IgA a IgA obsaženého v krevním derivátu. Je proto nezbytné, aby všichni pacienti se selektivním deficitem IgA, stejně tak jako jejich ošetřující lékaři, byli s tímto rizikem obeznámeni. Aplikaci krevních derivátů obsahujících IgA je lépe se u těchto pacientů vyhnout. Pokud je však životně důležitá, je nutno přijmout vhodná preventivní opatření.

Diagnostika

K podezření na selektivní deficit IgA nás nejspíše povedou opakované a chronické infekce, alergie, autoimunitní onemocnění a chronický průjem. Často jsou ale nemocní zachyceni náhodně při vyšetření hladin imunoglobulinů z jiného důvodu.

Diagnózu můžeme většinou stanovit ze vzorku krve nemocného. IgA protilátky v séru buď zcela chybí, nebo jsou přítomny jen v nepatrném množství, přitom množství protilátek ostatních tříd je normální. Někteří pacienti mohou mít též selektivní deficit podtřídy IgG 2 a/nebo IgG4 (viz kapitola Selektivní deficit podtříd IgG). Počet B lymfocytů a počet a základní funkce T lymfocytů jsou normální.

Někdy je třeba provést i další testy, například vyšetření plicních funkcí. U pacientů s alergickými nebo autoimunitními komplikacemi se provádějí specifické testy zaměřené na tyto klinické projevy: vyšetření funkcí štítné žlázy, ledvin, gastrointestinálního traktu a průkaz přítomnosti tzv. autoprotilátek (protilátek namířených proti vlastním tkáním a orgánům).

Dědičnost

Asi u 20 % pacientů se selektivním IgA deficitem pozorujeme rodinný výskyt. V těchto rodinách se kromě selektivního IgA deficitu vyskytují i rodinní příslušníci s CVID ne-

bo tranzientní hypogamaglobulinemií. Přesnou genovou mutaci zpravidla neznáme, u některých pacientů však byla popsána například mutace genu kódujícího receptor označovaný jako TACI. Ten je důležitý pro regulaci tvorby protilátek v B lymfocytu a pacientům, u kterých je taková mutace prokázána, hrozí možnost přechodu selektivního IgA deficitu do poruchy tvorby více tříd imunoglobulinů a rozvoje CVID (viz příslušná kapitola).

Léčba

Jak již bylo uvedeno, většina pacientů se selektivním deficitem IgA nemá výraznější obtíže, proto není potřeba zavádět žádné zvláštní terapeutické postupy nebo režimy.

Preparáty imunoglobulinů, které v současné době podáváme pacientům s deficitem protilátek, neobsahují (či obsahují jen v minimálním množství) protilátky třídy IgA. Nicméně i preparáty obsahující IgA jsou z léčebného hlediska neúčinné. Dosud totiž neexistuje žádná metoda, která by umožňovala dopravit protilátky IgA do místa jejich působení, tedy na sliznice. Proto se imunoglobuliny podávají pouze osobám, které kromě deficitu IgA mají i přidružený deficit podtříd IgG. U nich má podávání imunoglobulinů smysl pro snížení počtu infekcí.

U pacientů se selektivním deficitem IgA a projevy imunodeficitu se z toho důvodu zaměřujeme především na léčbu infekcí. Pokud pacient trpí opakovanými nebo chronickými infekcemi, je na místě podávání antibiotik. Snažíme se vždy podávat antibiotika, která cíleně účinkují proti původci dané infekce. Ne vždy se však podaří původce odhalit. V takovém případě musíme použít antibiotika širokospektrá. Je třeba, aby byl pacient pod neustálou kontrolou svého lékaře, protože léčba těchto infekcí bývá dlouhodobá.

K léčbě autoimunitních onemocnění používáme řadu léků, které se liší podle stavu a typu onemocnění. Při postižení kloubů se obvykle podávají protizánětlivé léky, při závažnějším autoimunitním postižení bývá nutné přejít k imunosupresivní terapii v kombinaci s opatřeními protiinfekčními. Při postižení endokrinního systému je třeba v některých případech (po konzultaci s endokrinology) k základní léčbě přidat i léčbu hormonální.

Léčba alergií u pacientů se selektivním deficitem IgA se neliší od léčby alergií u ostatních pacientů. Někdy je třeba být v léčbě razantnější, protože alergická onemocnění pacientů se selektivním deficitem IgA bývají úpornější.

Pacientům, kteří z nějakého důvodu potřebují krevní transfuzi, je namístě provést test na průkaz protilátek proti IgA, aby se předešlo závažným alergickým reakcím.

Důležité je ale dlouhodobé imunologické sledování pacienta, jak už bylo uvedeno, u některých nemocných se vyvine závažná porucha tvorby protilátek – běžná variabilní imunodeficience. Důležité je i sledování výskytu autoprotilátek jako prvního laboratorního příznaku případné autoimunitní choroby.

Vyhlídky pro pacienty

Přestože selektivní deficit IgA patří k mírnějším poruchám imunitního systému, může se u některých osob s touto poruchou rozvinout závažné onemocnění. Zjednodušeně řečeno, prognóza pacienta závisí zejména na komplikacích, které se u něj vyskytnou. Je proto velmi obtížné vývoj onemocnění u jednotlivých pacientů předvídat. Zdravotní stav pacienta postiženého selektivním deficitem IgA může být komplikován rozvojem těžšího imunodeficitu, alergie či autoimunitní choroby. Nejdůležitější jsou tedy opakova-

né kontroly u ošetřujícího lékaře, který průběžně sleduje, zda se neobjevují známky komplikujícího, hlavně autoimunitního onemocnění nebo imunodeficience. Klíčem k dobré prognóze je včasná léčba všech komplikací vzniklých v souvislosti s tímto deficitem.

6.5 APDS – SYNDROM AKTIVOVANÉ PI3 KINÁZY

Charakteristika

Jedná se o nově popsané, autosomálně dominantně dědičné onemocnění, podmíněné mutací v genu pro fosfatidylinositol-3-kinázu, která vede k její zvýšené funkci. Pacienti jsou kromě sklonu k respiračním a herpetickým infekcím také ohrožení vznikem lymfomu a autoimunitních onemocnění.

Podstata nemoci

Toto onemocnění, pojmenované APDS (activated PI3 kinase delta syndrome), bylo poprvé popsáno teprve v roce 2013. Jeho příčinou je mutace genu pro PI3 kinázu, která vede ke zvýšené aktivitě tohoto enzymu a tím paradoxně k projevům imunodeficience. PI3 kináza je důležitý enzym podílející se na funkci buněk imunitního systému a na správném vývoji T i B lymfocytů. Zvýšená funkce PI3 kinázy vede k urychlení stárnutí a k vyčerpání T lymfocytů, což způsobuje ztrátu jejich funkce v obraně před virovými infekcemi. B lymfocyty, které zprostředkovávají tvorbu protilátek a paměť po očkování, jsou naopak neschopny správného dozrání, a proto pacient potřebuje substituční léčbu imunoglobuliny.

Klinické projevy

Hlavními projevy jsou opakované infekce dýchacích cest a zápaly plic (pneumonie) s následným rozvojem bronchiektazií. Často u pacientů nacházíme zvětšení lymfatických uzlin (lymfadenopatii) a sleziny (splenomegalii), může se vyvinout až zhoubný nádor lymfatické tkáně – lymfom. Typické jsou také sklony k infekcím herpetickým, jako jsou opary či infekční mononukleóza.

Diagnostika

Již v základním imunologickém laboratorním vyšetření můžeme zachytit snížení počtu lymfocytů v krvi (lymfopenii) a snížení IgG protilátek. Často bývá také zvýšené IgM. Laboratorně je možné funkčními testy prokázat zvýšenou aktivitu enzymu PI3K. Definitivní potvrzení diagnózy poskytne genetické vyšetření.

Dědičnost

Dědičnost onemocnění je autosomálně dominantní, proto může v jedné rodině být postiženo více generací (rodič i děti).

Léčba

V terapii tohoto syndromu se zkouší různé léčebné postupy. V praxi je používána substituční imunoglobulinová terapie a profylaktické podávání antibiotik, v případě opakovaných virových infekcí i antivirotik.

Při závažném průběhu onemocnění lze podávat preparáty tlumící funkci mutované kinázy – v praxi je používán například rapamycin. V porovnání s antibiotiky a imunoglobuliny je však tato léčba pro tělo náročnější, a proto jsou při ní nutné častější kontroly.

Ve fázi klinických studií je specifický inhibitor enzymu PI3K, avšak tato léčba zatím není běžně dostupná.

Úspěchu bylo dosaženo i transplantací hematopoetických kmenových buněk. Tento postup je však určen jen pro nejzávažnější formy choroby.

Vyhlídky pro pacienty

Neléčená choroba vede k postižení plicního parenchymu a vzniku bronchiektazií, které se závažností vyrovnají postižení pacientů s cystickou fibrózou. Při zanedbání sledování se může nepozorovaně rozvinout až nádorové bujení bílých krvinek – lymfom. Při dodržení léčby antibiotiky, antivirotiky (pokud jsou nutná) a substitucí imunoglobulinů lze předcházet infekcím a výrazně zlepšit kvalitu života jak v krátkodobém, tak dlouhodobém horizontu.

6.6 DALŠÍ PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCE

Autosomálně recesivní agamaglobulinemie

Tito pacienti mají výrazný deficit protilátek, ale při vyšetření jejich genové podstaty je gen pro BTK v pořádku. Byly nicméně popsány mutace v dalších genech, které jsou důležité pro funkci B lymfocytů, jež se mohou dědit autosomálně recesivně (viz Dědičnost). Těmito formami tedy mohou onemocnět i dívky. Klinika i léčba je prakticky shodná s Brutonovou agamaglobulinemií a spočívá hlavně v substituční terapii imunoglobuliny.

Selektivní deficit podtříd IgG

Selektivní deficit podtříd IgG je porucha imunitního systému, při které je pacient zvýšeně nemocný a netvoří se jedna nebo více podtříd IgG. Také protilátková odpověď na očkování bývá snížená. Množství všech ostatních typů protilátek je přitom normální. Snížení podtříd IgG jako příčina opakovaných infekcí je však někdy zpochybňováno.

Selektivní deficit IgM

Tito pacienti mají nízké hodnoty IgM a různou, často sníženou odpověď na očkování. Někteří z nich mají mírnější projevy, další se podobají obrazu běžné variabilní imunodeficience a stejně tak jsou léčeni.

Imunodeficience s thymomem (Goodův syndrom)

Jedná se o primární imunodeficienci spojenou s benigním thymomem, většinou u dospělých pacientů. Terapií je odstranění thymomu a substituční léčba imunodeficience.

7. CHOROBY PODMÍNĚNÉ DYSREGULACÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Imunitní systém má primárně za úkol rozpoznávat struktury, které jsou pro náš organismus nebezpečné, a eliminovat je. Tato reakce musí probíhat s přiměřenou intenzitou a musí být správně regulována, aby nedocházelo k poškození vlastních tkání. Na této regulaci se podílí řada buněk a molekul. Při jejich poruše pak může docházet i projevům autoimunitním. V této kapitole zmíníme X-vázaný lymfoproliferativní syndrom, autoimunitní lymfoproliferativní syndrom a některá další vzácnější onemocnění.

7.1 LYMFOPROLIFERATIVNÍ SYNDROM VÁZANÝ NA CHROMOSOM X

Charakteristika

Lymfoproliferativní syndrom vázaný na X chromosom (XLP) je těžké až smrtelné onemocnění, vznikající u chlapců s genetickou predispozicí po prodělané infekci EB virem (EBV). U chlapců se po infekci EBV rozvíjí těžká až smrtelná infekční mononukleóza, aplastická anemie, histiocytoza. U těch, kteří toto závažné onemocnění přežijí, se rozvine agamaglobulinemie nebo lymfom z B řady v atypické lokalizaci.

Podstata nemoci

Lymfoproliferativní syndrom vázaný na X chromosom je způsoben mutací v genu kódujícím molekulu SAP (SLAM-associated protein). Tento protein působí jako regulační molekula při aktivaci T lymfocytů zprostředkované membránovou molekulou SLAM (molekula ovlivňuje spolupráci T a B lymfocytů). SAP protein funguje jako inhibitor aktivace lymfocytů. Gen kódující SAP je lokalizován na chromosomu X. Závažné klinické projevy onemocnění se omezují výhradně na chlapce. U těchto dosud zcela zdravých chlapců vyvolá infekce virem Epsteina-Barrové (EBV) těžké projevy onemocnění, které spočívají ve výrazném zmnožení lymfocytů (lymfoproliferaci) nebo aplastické anemii s aktivací imunitního systému, v postižení jater a někdy až v těžkém postižení kostní dřeně. Onemocnění může být pro postižené děti smrtelné. Pokud přežijí první nápor onemocnění, vyvine se u nich závažná porucha tvorby protilátek nebo nádorové onemocnění lymfatické tkáně. Až do onemocnění EBV nemají tito chlapci žádné projevy imunitní poruchy, pouze u některých mohou být velmi mírné nespecifické odchylky v humorální imunitě. XLP podmíněný mutací genu pro bílkovinu SAP označujeme jako typ 1. Kromě toho byl popsán i typ 2, který je způsobený mutací genu pro bílkovinu XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein), jenž se podílí na regulaci buněčné smrti.

Diagnostika

Onemocnění se diagnostikuje na podkladě klinických příznaků v souvislosti s infekcí EBV. V rodině z matčiny strany může být více chlapců s podobným závažným projevem onemocnění po infekci EBV. Provádí se genová analýza genu pro SAP, vyšetření mutací je dostupné i v České republice. Na specializovaném pracovišti je možné vyšetření přítomnosti produktu genu SAP proteinu. Pro diagnostiku typu 2 je důležité vyšetření přítomnosti proteinu XIAP nebo genetické vyšetření.

Dědičnost

Onemocnění se přenáší ve vazbě na chromosom X. V případě XLP1 gen odpovědný za toto onemocnění kóduje tvorbu proteinu SAP. Leží na dlouhém raménku chromosomu X. SAP protein působí jako inhibitor aktivace lymfocytů tím, že blokuje vazbu signálních molekul. Absence inhibitoru SAP u pacientů vede k nekontrolovanému množení B lymfocytů navozenému infekcí EBV. Na chromosomu X se také nachází gen pro bílkovinu XIAP.

Léčba

Kauzální terapie není známa. První nápor onemocnění vyžaduje komplexní agresivní chemoterapii. Následné komplikace a projevy onemocnění se léčí symptomaticky. Pokud se vyvine agamaglobulinemie (snížené množství protilátek), aplikují se imunoglobuliny. Podle individuálních projevů a možností připadá v úvahu i transplantace kostní dřeně.

Vyhlídky pro pacienty

Prognóza tohoto onemocnění je v první fázi nesmírně závažná. U pacientů, kteří toto onemocnění přežijí, se následná léčba řídí podle vzniklých komplikací. Trvalé sledování a léčení všech komplikujících stavů velmi zlepšuje vyhlídky pacientů.

7.2 AUTOIMUNITNÍ LYMFOPROLIFERATIVNÍ SYNDROM

Charakteristika

Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS) je onemocnění, při němž dochází k neregulovanému zmnožení bílých krvinek (lymfoproliferace). Jejich nahromadění způsobuje zvětšení lymfatických uzlin (lymfadenopatii), sleziny (splenomegalii) a jater (hepatomegalii). Současně mají pacienti vyšší riziko vzniku nádorových onemocnění, především lymfomů a autoimunitních chorob (poškození tkání vlastním imunitním systémem).

Podstata nemoci

Při ALPS je porušena regulace plánované buněčné smrti (apoptózy), což vede k nekontrolovanému množení buněk. Bylo popsáno více genových mutací, které vedou ke vzniku ALPS. Nejčastěji je za něj zodpovědný defekt v genu pro receptor Fas, jehož stimulace vede k buněčné smrti apoptózou ALPS-FAS. Mnohem vzácnější jsou případy, kdy je ALPS způsoben deficitem ligandu FasL (ALPS-FASLG) nebo mutací v genu pro kaspázu 10 (CASP10, ALPS-CASP10), další molekulu ve složité cestě apoptózy. U některých pacientů s podobným

klinickým obrazem neprokážeme žádnou z výše uvedených mutací (ALPS-U). Kromě toho existují i jiné geneticky podmíněné deficity molekul zasahující do mechanismů apoptózy, které mají podobné projevy jako ALPS.

Klinické projevy nemoci

Klinická manifestace syndromu je velmi různorodá a závisí na typu genetické anomálie postihující molekuly zúčastněné v procesu apoptózy, stejně jako na modifikujícím genovém pozadí. Všichni pacienti mají zvětšenou slezinu, zvětšené lymfatické uzliny a většina projevy hematologických autoimunitních chorob (autoimunitní chudokrevnost, nedostatek krevních destiček a další). Projevy imunodeficience jsou naopak velmi vzácné,

Diagnostika

V krevním obrazu bývá patrné zmnožení lymfocytů (lymfocytóza). Typizace lymfocytárních subpopulací prokazuje větší či menší zastoupení dvojitě negativních CD4-CD8 T lymfocytů. B lymfocyty jsou zmnožené, NK buňky normální. Celková koncentrace imunoglobulinů je zvýšená. Přítomné jsou autoprotilátky jak proti krevním elementům, tak proti různým, orgánově nespecifickým strukturám. Laboratorní diagnóza spočívá ve funkčních testech apoptózy, indukované přes Fas receptor, popřípadě v molekulárně genetické analýze.

Dědičnost

Onemocnění se dědí autosomálně recesivně nebo autosomálně dominantně podle konkrétního genového defektu.

Léčba

Léčba spočívá v symptomatické terapii přidružených autoimunitních projevů. Transplantace kostní dřeně byla provedena zatím pouze výjimečně, přes zlepšení zůstávaly v krvi dlouho po transplantaci dvojitě negativní lymfocyty. Odstranění sleziny (splenektomie) může zmírnit projevy hematologických autoimunit, ale s jejím vynětím vzrůstá náchylnost k některým mikrobům a zvyšuje se riziko infekce krve.

Vyhlídky pro pacienty

Prognóza pacientů s ALPS je různá. Zkušenosti s tímto syndromem ukazují, že jej lze identifikovat i u dospělých osob. Projevy autoimunity a lymfoproliferace mají tendenci se s věkem zmírňovat. Neodhadnutelné zůstává riziko vzniku nádorů.

7.3 DALŠÍ ONEMOCNĚNÍ SPOJENÁ S IMUNITNÍ DYSREGULACÍ

Chediakův-Higashiho syndrom

Jedná se o vzácné autosomálně recesivně dědičné onemocnění, při kterém je porušena funkce lyzosomů a tím i fagocytóza. Pacienti mají rovněž velmi světlou kůži a vlasy (parciální albinismus) a často i neurologické poruchy. Imunodeficit se projevuje častými bakteriálními infekcemi (hlavně *Staphylococcus aureus*). Většina dětí dospěje do závažné

akcelerované fáze onemocnění (např. po infekci EBV), při které dochází k nekontrolovanému množení lymfocytů s horečkami, krvácením, těžkými infekcemi a orgánovým selháním. Léčba je symptomatická, infekční komplikace jsou léčeny antibiotiky. U několika pacientů byla úspěšně provedena transplantace kostní dřeně.

Syndrom IPEX, dysregulace imunity spojená s endokrinopatií

(X-linked immune dysregulation with polyendocrinopathy [IPEX] syndrome)

IPEX je charakterizován mnohočetným postižením endokrinních žláz (hlavně diabetem a postižením štítné žlázy), ve spojení s chronickými průjmy a ekzémem. IPEX je vázán na chromosom X a je spojen s mutacemi v genu FOXP3, faktoru důležitém pro T regulační lymfocyty. Onemocnění je závažné, léčí se imunosupresí, následovanou transplantací kmenových buněk kostní dřeně.

8. VROZENÉ PORUCHY FAGOCYTÓZY

Hlavní buňkou zodpovědnou za fagocytózu je neutrofilní granulocyt. K účinné obraně mechanismy fagocytózy se musí neutrofilní granulocyt dostat do místa infekce, pohltit, zabít a zpracovat pohlcený mikroorganismus. Poruchy v tomto systému mohou nastat na všech klíčových místech. Logicky je fagocytóza porušena při nedostatku buněk, které jsou za ni zodpovědné – neutropenii.

Příkladem poruch mechanismů zabíjení je chronická granulomatóza, porucha migrace s deficitem adhezivních molekul, ale existují i další vzácnější choroby řazené do této kategorie.

8.1 CHRONICKÁ GRANULOMATÓZA

Charakteristika

Chronická granulomatóza je dědičné onemocnění, při kterém fagocyty nejsou schopné zabíjet některé mikroorganismy. Příčinou je porucha metabolického děje, kterým uvnitř fagocytů vznikají z kyslíku tzv. kyslíkaté radikály – velmi účinná zbraň proti některým mikrobům. Výsledkem jsou pak opakované infekce těmito mikroorganismy.

Podstata nemoci

Chronická granulomatóza je vrozená porucha imunitního systému, při které fagocytární buňky nejsou schopné zabíjet některé mikroorganismy. Výsledkem je pak zvýšená náchylnost k infekcím způsobeným určitými bakteriemi a plísněmi.

Název fagocytární buňka je označení pro ty bílé krvinky, které jsou schopné tzv. fagocytózy (z řeckého slova phagein, jíst), tedy pohlcení mikroorganismu. V zásadě rozeznáváme dva hlavní druhy fagocytárních buněk: 1. granulocyty (jejichž nejtypičtějšími zástupci jsou neutrofily, polymorfonukleáry) a 2. mononukleáry (v krvi označované jako monocyty a v tkáních jako makrofágy).

Správná funkce fagocytů závisí na sledu velmi složitých dějů. Fagocyt musí být především schopen doputovat na místo průniku cizích mikroorganismů, například pod kůži, pod povrch sliznice nebo některého z vnitřních orgánů, jako jsou plíce nebo játra. Dále pak musí daný mikrob pohltit a dopravit do nitra buňky. Řetězec velmi složitých metabolických pochodů uvnitř fagocytu, který se spustí po pohlcení mikrobu, nakonec vede ke smrti dané bakterie či plísně.

Fagocytární buňky pacientů s chronickou granulomatózou doputují sice do místa infekce, tam pohltí cizí mikroorganismy, ale v důsledku porušených metabolických dějů uvnitř buňky pak nejsou schopny některé z těchto mikroorganismů zabít.

Správně fungující fagocyty používají kyslík k tvorbě tzv. kyslíkatých radikálů (např. peroxid vodíku). Tyto kyslíkaté radikály jsou nutné ke zničení některých bakterií a plísní

poté, co byly pohlceny fagocytárními buňkami. Fagocyty pacientů s chronickou granulomatózou nejsou schopny využít kyslík k tvorbě kyslíkatých radikálů a ztrácejí tak účinnou zbraň proti některým mikroorganismům. V důsledku toho pak postižený trpí opakovanými infekcemi způsobenými především stafylokoky a serratiemi, které v poškozených fagocytech přežívají.

Některé bakterie, jako například pneumokoky a streptokoky, tvoří své vlastní kyslíkaté radikály a ty pak fagocytární buňky úspěšně využívají k zabití těchto mikroorganismů. Pacienti s chronickou granulomatózou proto netrpí zvýšenou náchylností k pneumokokovým a streptokokovým infekcím. Naproti tomu trpí opakovanými infekcemi způsobenými bakteriemi, které netvoří vlastní kyslíkaté radikály, jako jsou například již výše zmíněné stafylokoky.

Pacienti s chronickou granulomatózou mají normální počet a funkci T lymfocytů, normální množství protilátek a normální systém komplementu. Funkce všech složek imunitního systému s výjimkou fagocytárních funkcí je u nich neporušena.

Klinické projevy

Děti s chronickou granulomatózou se rodí zcela zdravé, ale první příznaky nemoci se u nich mohou projevit již v časném dětském věku. U méně než 30 % z nich se první příznaky objeví během prvních tří měsíců po narození. U 80 % dojde do dvou let k infekcím, které jsou neobvyklé opakovaným a často velmi těžkým průběhem. Příčinou mohou být stafylokoky nebo některé neobvyklé typy bakterií.

Většina těchto infekcí se projevuje tvorbou tzv. granulomů, což jsou ohraničená místa specificky uskupených bílých krvinek kulovitého tvaru. Granulomy většinou vyžadují dlouhodobou léčbu antibiotiky podávanými nitrožilně, podle lokalizace a rozsahu je někdy nutná i chirurgická léčba. Často ovšem vznikají z ne zcela objasněných příčin i bez přítomnosti mikrobů.

Tyto infekce mohou postihnout kteroukoliv tkáň nebo tělesný orgán. Nejčastěji to bývá kůže, plíce, lymfatické uzliny, játra a kosti. Drenáž granulomů je většinou dlouhodobá, rány se hojí pomaleji a mohou po sobě zanechat jizvy.

Značným problémem jsou opakované pneumonie, protože bývají chronické a v některých případech jsou provázeny tvorbou abscesů.

Prvním příznakem nemoci může být zvětšení lymfatických uzlin, zvláště na krku, v podpaždí a tříslech. Většina pacientů s chronickou granulomatózou má zvětšená játra, u některých se mohou vytvořit v játrech abscesy.

Drobné klouby na rukou a nohou často postihuje osteomyelitida (infekce kostí), která však nezanechává trvalé následky, přestože její léčba bývá svízelná.

Až u 50 % pacientů dochází ke vzniku neinfekčního zánětu v trávicím traktu připomínajícího Crohnovu chorobu. Přesná příčina není známa. Podobné postižení někdy vzniká také v močových cestách.

Diagnostika

K podezření na chronickou granulomatózu nás nejspíše přivedou závažné infekce u velmi malého dítěte. Vyznačují se tím, že je způsobují buď neobvyklé mikroorganismy, nebo jsou postižena neobvyklá místa na těle. Příkladem takových neobvyklých mikro-

organismů jsou serratie, burkholderie, nokardie nebo aspergily, příkladem neobvyklé lokalizace infekce pak zánět drobných kostí na rukou a nohou, zasažení jater a ostatních tkání a orgánů dutiny břišní.

Diagnóza se stanoví na základě odborného vyšetření, které se provádí ve specializovaných imunologických laboratořích. Z pacientovy krve se řadou testů zjišťuje, zda fagocyty tvoří kyslíkaté radikály a zda jsou schopny zabíjet bakterie a plísně. I při jasném klinickém a laboratorním nálezu je vhodné doplnit vyšetření genetické, protože u některých forem CGD se předpokládá závažnější průběh a tomu by měla být přizpůsobena i léčba.

Dědičnost

Chronická granulomatóza je dědičné onemocnění, a může se tedy přenášet v jednotlivých rodinách z generace na generaci. Celkem je známo pět genových mutací, které vedou ke vzniku této choroby. Asi 75 % případů chronické granulomatózy je podmíněno genovou mutací na chromosomu X a postiženi bývají zejména chlapci. Ostatní formy nemoci se dědí autosomálně recesivně. Rodiče postiženého dítěte by měli vědět, jak se tato nemoc přenáší a zda existuje nějaké riziko i pro jejich další dítě či děti rodinných příslušníků. Pomůže jim to také pochopit, proč jejich dítě touto nemocí onemocnělo.

Léčba

Při léčbě pacientů s chronickou granulomatózou záleží na co nejrychlejší diagnóze infekčního onemocnění a poté na razantním potlačení infekce antibiotiky. Antibiotika musí specificky účinkovat proti mikrobu, který infekci způsobil. Do doby, než se určí typ tohoto mikroorganismu a stanoví se jeho citlivost na antibiotika, zahájí se léčba pomocí antibiotik širokospektrých, která pokryjí celou škálu bakterií a plísní. V případě závažnějších infekcí je nutné podávat antibiotika nitrožilně. V minulosti se u závažných, život ohrožujících stavů osvědčily i transfuze granulocytů.

Infekce se u pacientů s chronickou granulomatózou stále opakují, a to hlavně v dětském věku. Proto se dnes antibiotika těmto pacientům podávají preventivně. Doporučeným antibiotikem je trimethoprim/sulfamethoxazol. Pacienti, kteří jsou alergičtí na sulfamethoxazol, mohou dostávat pouze trimethoprim. Jako prevence plísňových onemocnění je doporučováno preventivní podávání antimykotika itrakonazol. V případě těžkých komplikací, nedostatečně ovlivnitelných výše uvedenou léčbou, lze na základě některých studií příznivě ovlivnit průběh onemocnění podáváním interferonu gama. K tomuto postupu však neexistuje celosvětově jednotný konsenzus.

Chronickou granulomatózní chorobu lze vyléčit transplantací kostní dřeně, ale rizika tohoto léčebného postupu nejsou malá. Transplantace je proto vyhrazena zejména pro ty pacienty s CGD, kteří mají závažnou formu nemoci s častými, život ohrožujícími infekčními komplikacemi a kteří mají vhodného dárce. Léčbou budoucnosti by mohla být genová terapie, na níž některá pracoviště intenzivně pracují.

Řada lékařů se shoduje na tom, že pacienti s chronickou granulomatózou by se měli koupat pouze v chlorovaných bazénech. Koupání v přírodních, obzvláště stojatých vodách se nedoporučuje, protože obsahují mikroby, které by u postižených (na rozdíl od zdravých jedinců) mohly způsobit infekci. Plíseň *Aspergillus* se nachází ve většině vzor-

ků marihuany, a tak je třeba pacientům s chronickou granulomatózou důrazně rozmluvit kouření „trávy". Riziko aspergilové pneumonie (zápalu plic) představuje i expozice prašnému prostředí, a zvláště zapařené nebo plesnivé trávě či senu a kompostu.

Protože základem léčby je včasná diagnóza infekčního onemocnění, musí být pacient s chronickou granulomatózou v neustálém kontaktu se svým lékařem a musí ho informovat o počátku i sebemenší infekce.

Vyhlídky pro pacienty

Kvalita života pacientů s chronickou granulomatózou se výrazně zlepšila poté, co byla odhalena podstata nemoci a prvořadá nezbytnost rychlé diagnózy a antibiotické léčby infekcí. Pacienti s chronickou granulomatózou jsou často hospitalizováni, protože se jim antibiotika většinou musejí podávat žilou a bývá obtížné lokalizovat infekci a určit mikrob, který ji způsobil.

Klidové období bez infekcí se daří prodlužovat preventivním podáváním antibiotik. Těžké infekce ustupují s věkem, protože pacient postupně získává imunitu vůči většině obvyklých infekcí. Za preventivních opatření se mohou infekce projevovat mírněji po pubertě. Děti s chronickou granulomatózou mají za současných léčebných možností dobré vyhlídky dožít se dospělosti a dospělí pacienti mohou vést relativně normální život a mít děti.

8.2 LAD *(leucocyte adhesion deficiency),* DEFICIT ADHEZIVNÍCH MOLEKUL NA LEUKOCYTECH

Charakteristika onemocnění

LAD, zkratka z anglického leucocyte adhesion deficiency, je vrozené onemocnění imunity, při kterém na povrchu bílých krvinek chybějí molekuly zajišťující přilnavost krvinek k cévní stěně. V odborné literatuře se tyto molekuly nazývají adhezivní. Rozlišujeme 3 typy LAD, z nichž je nejčastější typ LAD I.

Podstata nemoci

Povrch normálních bílých krvinek je uzpůsoben tak, aby se v případě potřeby krvinky přilepily na cévní stěnu a protáhly se drobnými mezírkami do tkání, kde zajišťují obranu proti infekci. Při syndromu LAD je podstatně narušena schopnost krvinek přilepit se a pohybovat, což jsou základní úkony, které buňka musí ovládat, aby mohla chránit před infekcí v tkáních. V důsledku této poruchy se mohou mikroorganismy na sliznicích nebo kůži nekontrolovaně šířit, aniž by jim v tom krvinky byly schopny zabránit – jsou nečinně uvězněny v krevním řečišti. Podstata LAD I spočívá v mutaci genu pro molekulu CD18, která je součástí adhezivní molekuly – integrinu CD11/CD18. Existují i další dva typy tohoto syndromu s podobnými projevy, ale jedná se o onemocnění velmi vzácná.

Klinické projevy

LAD I se projevuje opakovanými těžkými infekcemi kůže a měkkých tkání, zánětem dásní a sliznic dutiny ústní, záněty průdušek a plic. Obvykle již po porodu se u dítěte objevuje zánět pupečníku. Velmi špatně se hojí jakákoliv drobná poranění nebo chi-

rurgické rány. Opakované nehojící se záněty jsou provázeny celkovým neprospíváním dítěte, chátráním, nechutenstvím, slabostí. Kožní a slizniční infekce obvykle nehnisají, jsou neostře ohraničené a mají tendenci se spíš šířit než hojit. Závažnost imunodeficience se může u jednotlivých pacientů lišit, částečné deficity se mohou diagnostikovat až v dospělosti.

Diagnostika

Diagnózu stanoví laboratorní rozbor krve. Podezření na toto vzácné onemocnění může vzejít už z krevního obrazu, ve kterém bývá výrazně zvýšen počet bílých krvinek. Specializovaná imunologická laboratoř potom může chorobu diagnostikovat přesněji vyšetřením povrchových molekul na bílých krvinkách označením a měřením na speciálním přístroji (tzv. průtokový cytometr). Pokud se jedná o typ 1, nejsou na povrchu bílých krvinek právě ty „lepivé" adhezivní molekuly označované číslem CD11/CD18. Na specializovaných pracovištích lze k potvrzení diagnózy všech typů LAD provést genetické vyšetření.

Dědičnost

Onemocnění je autosomálně recesivně dědičné (viz kapitola Dědičnost). Gen, který vytváří molekulu CD18, se nachází na 21. chromosomu ve známé lokalizaci. Onemocnění je velmi vzácné (asi 1 případ na 1–10 milionů obyvatel). Stejně jako jiné autosomálně recesivně dědičné choroby se může vyskytnout častěji, jsou-li rodiče příbuzní. U typu II se vadný gen nachází na 11. chromosomu a u typu III na chromosomu 1.

Léčba

Zásadní léčba tohoto onemocnění spočívá v transplantaci krevních kmenových buněk (viz kapitola Léčba). Nejvhodnějším dárcem je sourozenec postiženého dítěte. Pokud tato možnost není, může být dárcem otec nebo matka. Než je transplantace provedena nebo pokud ji nelze z nějakých důvodů uskutečnit, je nutná prakticky trvalá léčba antibiotiky a protiplísňovými léky. U LAD II může pomoci podávání vysokých dávek fruktózy. Ve stadiu výzkumu je genová terapie.

Vyhlídky pro pacienty

Prognóza pacientů s tímto onemocněním, které je velmi závažné, záleží na individuálních výsledcích transplantace kmenových buněk. Pokud je transplantace úspěšná, jde prakticky o trvalé vyléčení a pacienti se zařadí do normálního života.

8.3 DALŠÍ PORUCHY FAGOCYTÓZY

Neutropenie

Neutropenie jsou stavy spojené s nízkým počtem neutrofilů. Neutropenie mohou vést k závažným infekcím, většinou hnisavým afekcím na kůži a sliznicích, postižením kostí, jater, sleziny či dokonce sepsím (infekcím krve). Mohou být vrozené či získané. Mezi primární imunodeficience patří vrozené poruchy, jako je těžká kongenitální neutropenie

(Kostmannův syndrom). Příčinou této autosomálně recesivně dědičné choroby je defekt v genu HAX1. Další autosomálně dominantní formy neutropenií mají deficit v genu pro elastázu, ELA-2.

Všechny formy odpovídají na léčbu GM-CSF, faktoru stimulujícího tvorbu neutrofilů.

Kromě těchto závažných forem jsou i další formy neutropenií, které jsou daleko mírnější, někdy přechodné, někdy cyklické. Léčba se potom řídí klinickým obrazem, prevencí a léčbou infekcí a dalšími opatřeními podle závažnosti stavu.

Deficit specifických granul

Tento deficit je spojen s funkční nedostatečností fagocytárního zabíjení a se snížením některých složek granul v neutrofilech.

Glykogenóza 1b

Glykogenóza 1b je porucha metabolismu sacharidů, při tomto typu spojená s neutropenií a hepatopatií. Jedná se o poruchu enzymu glukózo-6-fosfatázy.

9. PORUCHY PŘIROZENÉ (NESPECIFICKÉ) IMUNITY

Složky tzv. nespecifické imunity zahrnují neutrofily, monocyty, NK buňky, eozinofily, bazofily a komplement, jehož poruchy však tvoří samostatnou kategorii imunodeficitů. Reakce jimi zprostředkované jsou velmi rychlé, ale patogeny rozpoznávají pomocí charakteristických struktur, které jsou přítomny na více různých mikroorganismech (proto nespecifické). Vrozená imunita stojí na rozhraní organismu a atakující infekce. Deficity odrážejí tuto základní funkci.

WHIM

(Warts, Hypogammaglobulinemia, Infection, Myelokathexis – bradavice, hypogamaglobulinemie, infekce, snížení počtu bílých krvinek)

Jedná se o autosomálně recesivně dědičné onemocnění se závažným výskytem bradavic, opakovanými bakteriálními i virovými infekcemi, snížením protilátek a poruchami bílé krevní řady. Defektní gen CXCR4 ovlivňuje protein, který řídí právě vyplavování bílých krvinek. Léčí se substitucí protilátek a stimulací granulocytů.

Deficity TLR (Toll-like receptory)

Toll-like receptory jsou proteiny přítomné na membránách mnoha leukocytů, které rozpoznávají mikroorganismy a zahajují tak imunitní reakci. Po navázání mikroorganismu dochází k aktivaci buněk, produkci cytokinů odpovídající charakteru vyvolávajícího mikroorganismu, aktivaci dalších buněk imunity a posléze likvidaci infekce. Deficity v této oblasti se teprve začínají objevovat. V současnosti je popsán deficit signální molekuly v drahách TLR, nazývané IRAK-4. Mutace této složky se projevují opakovanými pneumokokovými infekcemi.

Chronická mukokutánní kandidóza

Chronická mukokutánní kandidóza (CMC) je onemocnění projevující se opakovanými infekcemi kůže, nehtů a sliznic kvasinkami rodu *Candida*. Je způsobeno různorodými poruchami vrozené i získané imunity.

První projevy se mohou vyskytnout již u kojenců, například jako tzv. moučnivka v ústech dítěte nereagující na běžnou terapii nebo obtížně léčitelné plísňové infekce kůže především v oblasti plenek a kožních záhybů. Může být postižen jeden či více členů rodiny.

Nemoc se vyskytuje ve dvou formách – jednak jako prosté infekce kůže, úst, jícnu, střev, očí nebo pohlavních orgánů a jednak jako složité syndromy, při nichž pacienti trpí kromě kandidových nákaz řadou dalších komplikací. Mezi ně patří například hyper-IgE-syndrom se zvýšenou náchylností k hnisavým stafylokokovým infekcím, postižením kostí, zubů a vnitřních orgánů a APECED syndrom s přidruženými hormonálními po-

ruchami, jako je nedostatečná funkce příštítných tělísek, nadledvin, štítné žlázy, pohlavních žláz či diabetes mellitus (cukrovka). Pacienti s CMC mají oproti zdravým lidem zvýšené riziko vzniku nádorů a poškození orgánů vlastním imunitním systémem (tzv. autoimunitní nemoci).

Léčba je u všech forem CMC dlouhodobá, spočívá v pravidelném užívání protikvasinkových léků, a to i v době, kdy nemocný nemá známky probíhající infekce. Při zhoršení stavu pacienta je nutná razantní, často nitrožilní aplikace těchto léků. U některých pacientů se uplatňuje preventivní podávání antibiotik či léčba imunoglobuliny. Prognóza CMC je při dodržování léčebného režimu relativně příznivá, nicméně je zásadně ovlivněná přidruženými komplikacemi a omezená postupným snižováním citlivosti kvasinek k podávaným léčivům a nežádoucími účinky dlouhodobé léčby.

Deficit molekuly CD16 (deficit natural killer cells)

Toto vzácné onemocnění je způsobeno deficitem „přirozených zabíječů", NK buněk, které jsou důležitou a rychlou obranou proti virům a hrají úlohu také v obraně proti nádorům. Tito pacienti mají opakované virové infekce, herpetické infekce, infekce EBV a další virová onemocnění. V léčbě se postupuje podle klinického obrazu potlačením virových infekcí.

Vrozená vnímavost k mykobakteriálním onemocněním

Jedná se o skupinu vzácných poruch obranyschopnosti vůči úzkému spektru mikrobů – mykobakteriím způsobujícím tuberkulózu a jí podobné nemoci a salmonelám. Ostatní protiinfekční imunita je zachovaná. Onemocnění je způsobeno poruchou spolupráce fagocytů a T lymfocytů (na úrovni signalizační kaskády IL12/IFNγ), která je nezbytná k usmrcení těchto patogenů. Závažnost onemocnění se pohybuje od drobných hnisavých komplikací v místě očkování proti tuberkulóze (BCG vakcína) až po smrtelná multiorgánová postižení. Léčebnou strategií jsou dlouhodobé kombinace léků proti tuberkulóze (antituberkulotik), v některých případech interferon gama, kauzální léčbou je transplantace kostní dřeně. Vzhledem k ukončení očkování proti tuberkulóze v ČR v roce 2010 lze předpokládat posun prvních projevů tohoto imunodeficitu do pozdějšího dětského věku a současně s tím i jeho pozdnější diagnostiku.

10. AUTOINFLAMATORNÍ SYNDROMY

Jako autoinflamatorní syndromy označujeme stále se rozšiřující skupinu onemocnění, u nichž je porušena regulace a aktivace zánětu. Patří mezi ně i tzv. periodické horečky, které se projevují opakovanými horečkami bez infekční příčiny, doprovázené dalšími příznaky typickými pro konkrétní chorobu, které jsou odděleny bezpříznakovým obdobím. Při jejich vzniku hraje často významnou roli porušená funkce tzv. inflamasomu, který je důležitý v aktivaci prozánětlivých procesů.

Klasifikace autoinflamatorních syndromů není zcela jednotná. V naší publikaci je budeme dělit na skupinu „klasických" periodických horeček, syndromy doprovázené kopřivkou (kryopyrinopatie), syndromy spojené se sterilními záněty a ostatní, jinam nezařazené. Zde zmíníme jen ty nejčastější klinické jednotky.

CHOROBY SPOJENÉ S OPAKOVANÝMI ZÁNĚTY *(klasické periodické horečky)*

Familiární středomořská horečka (FMF – familial mediterranean fever)

Toto onemocnění bylo popsáno již v roce 1958 a je nejčastější chorobou řazenou mezi autoinflamatorní syndromy, u které známe genetickou podstatu. Projevuje se opakovanými horečkami trvajícími několik hodin až dní, bolestmi břicha a kloubů, které někdy doprovází i kožní vyrážky. Příčinou je mutace v genu MEFV kódujícím bílkovinu pyrin. Jeho funkce není plně objasněna, ale podílí se na kontrole zánětlivé reakce. Choroba je častá hlavně ve východním Středomoří (Turecko, Arménie, Izrael a arabské země). Závažnou komplikací je vznik tzv. amyloidózy – ukládání bílkoviny, amyloidu, do různých orgánů, což vede k poruše jejich funkce. Nejčastěji bývají postiženy ledviny. Základem léčby je podávání kolchicinu, což v řadě případů vede k úplnému vymizení příznaků choroby. Pokud nelze kolchicin z nějakého důvodu použít, jsou doporučována léčiva blokující prozánětlivé cytokiny, zejména interleukin-1.

Hyper-IgD-syndrom (HIDS, deficit mevalonátkinázy)

Jedná se o autosomálně recesivně dědičné onemocnění, způsobené mutací v genu pro mevalonátkinázu (MVK). Mutace může být různě závažná. Choroba se projevuje opakovanými vysokými horečkami a zimnicemi. Pacienti současně mívají zvětšené a citlivé lymfatické uzliny, častá je bolest břicha s průjmy a zvracením. Dále můžeme pozorovat zvětšení jater a sleziny, bolesti hlavy a kloubů a různé vyrážky. Typické je zvýšení imunoglobulinu D a A, které můžeme nalézt i mimo ataku. V akutní fázi onemocnění je typicky zvýšené vylučování kyseliny mevalonové močí. Definitivní stanovení diagnózy však spočívá v průkazu mutace genu pro MVK. Léčebné možnosti nejsou uspokojivé, s úspěchem

byla v některých případech použita léčiva blokující prozánětlivé cytokiny (IL-1, TNF), zkoušeny jsou statiny, kortikosteroidy, thalidomid a kolchicin. V dospělosti jsou epizody horeček zpravidla méně časté než v dětství.

TRAPS (TNF-receptor associated periodic fever)

TRAPS je druhým nejčastějším autoinflamatorním onemocněním. Dědí se autosomálně dominantně a jeho původní název byl familiar hybernian fever nebo familiar periodic fever. Onemocnění se může manifestovat v kterémkoli věku, ale většina pacientů má potíže od dětství. Ataky bývají delší (několik dní), ale delší bývá také bezpříznakové období. Při atace mají pacienti vysokou horečku s výraznými kožními projevy, otoky a bolestmi svalů a kloubů. Časté jsou také oční příznaky a zánět pohrudnice nebo perikardu. Komplikací může být vznik amyloidózy (viz FMF). Pro diagnózu je důležitý průkaz mutace v genu pro TNFR1 receptor. V léčbě kromě podávání kortikosteroidů a protizánětlivých léků jsou účinná také léčiva blokující cytokin TNF, případně interleukin-1.

KRYOPYRINOPATIE

Kryopyrinopatie představují skupinu autosomálně dominantně dědičných onemocnění podmíněných mutací v genu kódujícím bílkovinu kryopyrin. Ten je důležitou součástí inflamasomu. Patří sem familiární chladová kopřivka (FCAS), Muckle-Wellsův syndrom (MSW) a tzv. NOMID/CINCA (neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome). U všech těchto chorob je hlavním příznakem opakovaná horečka doprovázená migrující kopřivkou, zánětem spojivek a kloubním postižením. V případě FACS bývají ataky vyvolány chladem, její příznaky bývají z vyjmenovaných onemocnění nejmírnější a amyloidóza ji doprovází jen vzácně. Pro MSW je typická porucha sluchu, sekundární amyloidóza je častější než u FCAS. NOMID/CINCA je nejzávažnější kryopyrinopatií. Začíná krátce po narození. Na kůži se objevuje kopřivka, pacienti mají neurologické problémy v důsledku neinfekčního zánětu mozkových blan a neléčená vede ke ztrátě sluchu, trvalým změnám mozku a slepotě. Časté je také kloubní postižení, které může vést k těžkým kloubním deformacím. Genetické vyšetření nemusí být v některých případech průkazné a není pro stanovení diagnózy nutné. V léčbě se uplatňuje blokáda interleukinu-1. Pacienti s FCAS se musí vyvarovat chladu.

SYNDROMY SPOJENÉ SE STERILNÍMI ZÁNĚTY

Do této skupiny můžeme zařadit choroby, při kterých se tvoří ložiska zánětu v kůži, kloubech a kostech bez jasné příčiny. Patří sem autosomálně dominantně dědičný Blauův syndrom, podmíněný mutací v genu NOD2/CARD 15, který se typicky manifestuje chronickými záněty oka, kloubů a kožními projevy. Autosomálně dominantně dědičný je také syndrom PAPA (pyogenic sterile artritis, pyoderma gangrenosum and acne), podmíněný mutací v genu PSTPIP1 a CAMPS – psoriáza podmíněná mutací v genu CARD 14. Recesivně dědičné jsou například DIRA (deficiency of IL-1 receptor antagonist), proje-

vující se kloubními záněty, pyoderma gangrenosum a záněty svalů, a DITRA (deficiency of interleukin 36 antagonist), pro kterou jsou typické těžké hnisavé kožní projevy doprovázené horečkou. U některých onemocnění této skupiny ještě nebyla genová podstata odhalena. Příkladem je CRMO (chronická rekurentní osteomyelitida) a SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteomyelitis). Řadíme sem však i další, velmi vzácná onemocnění. Léčba se u jednotlivých onemocnění liší a v mnoha případech ještě nebyla optimální terapie stanovena.

DALŠÍ AUTOINFLAMATORNÍ SYNDROMY

Některá autoinflamatorní onemocnění nelze zařadit do žádné z předchozích skupin. Podrobněji zde zmíníme syndrom Schnitzlerové a tzv. PFAPA.

Syndrom Schnitzlerové

Choroba byla popsána v roce 1972 profesorkou Schnitzlerovou. Projevuje se opakovanými horečkami spojenými s nesvědivou kopřivkou, bolestmi kloubů a svalů. Typická je tzv. monoklonální gamapatie (imunoglobulin produkovaný jedním klonem lymfocytů) ve třídě IgM. Příčina vzniku onemocnění není známá. Asi v 15 % případů může dojít ke vzniku hematologické malignity. V léčbě se osvědčila blokáda interleukinu-1.

PFAPA (periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis)

Onemocnění je nejčastější formou periodických horečnatých onemocnění a je známé také jako Marshallův syndrom. Projevuje se opakovanými horečkami, zduřením krčních uzlin, zánětem mandlí a hltanu a tvorbou aft. Začíná obvykle před pátým rokem věku, v dospělosti jsou pak ataky méně časté. Přesná příčina zatím není známá, ale při horečnatých epizodách zjišťujeme zvýšení prozánětlivých cytokinů. V léčbě se uplatňuje hlavně podávání kortikosteroidů, napomoci může i odstranění krčních mandlí. Prognóza je velmi dobrá, komplikace jsou vzácné.

11. PORUCHY V SYSTÉMU KOMPLEMENTU

Pod pojmem komplement rozumíme asi 30 bílkovin, které se vyskytují v krvi i tkáních. Jeho základní funkcí je ochrana před některými mikroby, destrukce poškozených buněk a regulace imunitních reakcí. Nejčastější poruchou řazenou do této kategorie je hereditární angioedém.

11.1 HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM

Charakteristika

Hereditární angioedém je způsoben chyběním nebo špatnou funkcí C1 inhibitoru, jedné z regulačních složek komplementové kaskády. Projevuje se opakovanými otoky, vyvolanými aktivovanou, nekontrolovaně probíhající kaskádou komplementu a dalších systémů, což vede k nadměrné tvorbě bradykininu. Jde o dědičné onemocnění, které se táhne celými rody. Znalost onemocnění je důležitá pro preventivní opatření a adekvátní terapii.

Podstata nemoci

Hereditární angioedém vzniká v důsledku poruchy bílkoviny podílející se na tlumení aktivity komplementu označované jako C1 inhibitor. Za normálních okolností tato regulační molekula brzdí komplementovou kaskádu hned na jejím počátku. Kromě regulace komplementového systému ovlivňuje C1 inhibitor i řadu molekul účastnících se dalších reakcí v organismu. Mimo jiné tlumí reakce probíhající při srážení krve, fibrinolýze (rozpouštění krevních sraženin), a především aktivitu enzymu kalikrein, který je nutný pro tvorbu bradykininu. Právě bradykinin je hlavní substancí, jež je zodpovědná za vznik otoků u pacientů s hereditárním angioedémem.

U pacientů s hereditárním angioedémem prokážeme buď sníženou hladinu C1 inhibitoru (typ I, 85 % pacientů), nebo je hladina normální nebo zvýšená, ale je porušena jeho funkce (typ II, 25 % pacientů).

Klinické projevy

Onemocnění se projevuje otoky různého rozsahu a v různých oblastech, které někdy postihují i velkou část těla, například celou končetinu. Otoky vznikají po předchozím poranění či zhmoždění, infekci nebo velké psychické zátěži, ale někdy i bez vystopovatelného podnětu. Postihují většinou končetiny, obličej nebo pohlavní orgány. Nejnebezpečnější je otok v oblasti hrtanu nebo jiných částí dýchacích cest, neboť může dojít až ke smrti zadušením. Velmi nepříjemné jsou také otoky v oblasti břicha (střev), které mohou vypadat jako zánět slepého střeva (nebo jiná náhlá příhoda břišní) a vést k urgentnímu operačnímu zákroku, který by však bylo možné odvrátit správnou léčbou základního onemocnění.

Diagnostika

Vyšetření se provádí z odebraného vzorku krve stanovením hladiny C1 inhibitoru a jeho funkce. U pacientů navíc zpravidla zachytíme i nápadně sníženou koncentraci C4 složky komplementu a jeho sníženou aktivitu (vyšetřením CH50 nebo CH100). K potvrzení diagnózy se provádí genetické vyšetření, které odhalí mutaci v genu pro C1 inhibitor (na 11. chromosomu). Nověji byly popsány i další dědičně formy angioedému, které však nejsou podmíněné nedostatečnou koncentrací nebo funkcí C1 inhibitoru a jejich diagnostika je v současnosti poměrně obtížná.

Dědičnost

Hereditární angioedém je ve své typické podobě autosomálně dominantně dědičné onemocnění, kterým většinou trpí celé rody.

Léčba

Léčba hereditárního angioedému spočívá v řešení tří základních situací – dlouhodobá preventivní léčba, která má snížit četnost otoků, krátkodobá preventivní léčba, kterou volíme tehdy, jestliže pacient bude vystaven situaci rizikové z hlediska vzniku otoku (např. operace, stomatologický zákrok, endoskopické vyšetření), a třetím případem je vlastní léčba již vzniklého otoku.

V posledních letech se možnosti léčby vlastního otoku velmi rozšířily. Jestliže se rozvine závažný otok, zejména v oblasti hlavy a krku nebo ataka abdominální, lze podat buď přímo C1 inhibitor (humánního původu či rekombinantní), který doplní chybějící nebo dysfunkční protein, nebo icatibant acetát, jenž blokuje receptory pro bradykinin (hlavní látka podílející se na vzniku otoku, viz výše). Všechny tyto preparáty jsou aktuálně v ČR dostupné v rámci specializovaných center. Kromě toho existuje ještě ecallantid, inhibitor enzymu kalikreinu, který se přímo podílí na tvorbě bradykininu, ale ten není v ČR aktuálně registrován. Jako alternativu všech výše zmiňovaných preparátů lze ve stavu nouze použít i čerstvou mraženou plazmu, která C1 inhibitor přirozeně obsahuje.

V případě, že pacient plánuje například vytržení zubu, operační zákrok nebo endoskopické vyšetření (žaludku, střev nebo průdušek), měl by tuto situaci vždy probrat se svým dispenzarizujícím imunologem. V řadě případů je před takovým zákrokem vhodné podat preventivně koncentrát C1 inhibitoru (alternativou v nouzových situacích je podání krevní plazmy). Někdy postačí užívat danazol nebo tranexamovou kyselinu ve vysokých dávkách krátce před zákrokem a krátce po zákroku.

Dlouhodobá preventivní léčba je určena pro pacienty, kteří trpí častými nebo závažnými otoky. Na základě empirických zkušeností se obvykle podává preparát z rodu mužských pohlavních hormonů danazol, jenž má sice poněkud potlačené, ale stále přítomné vedlejší účinky. Jeho působení se vysvětluje podporou tvorby C1 inhibitoru v játrech. Podávání v dětském věku je velmi problematické, přichází v úvahu u chlapců po pečlivém zvážení rizik pohlavního dospívání. K jeho podávání se většinou přistupuje až po ukončeném pubertálním zrání. Dále lze k preventivní léčbě použít kyselinu epsilon-aminokapronovou (v ČR není dostupná) nebo kyselinu tranexamovou, které zasahují do systému krevního srážení, ale obecně jsou považovány za málo účinné. Všichni pacienti užívající danazol nebo kyselinu tranexamovou by měli pravidelně, nejlépe v půlročních inter-

valech, absolvovat vyšetření krve a v případě danazolu alespoň 1× ročně ultrazvukové vyšetření břicha (jater). Jestliže výrazné obtíže trvají i přes léčbu těmito preparáty, lze podávat preventivně koncentrát C1 inhibitoru. V současnosti v ČR však není registrovaný žádný preparát, který by byl k této léčbě určený. Ve stadiu výzkumu jsou specifičtější preventivní léky, ale na jejich zavedení do praxe zatím ještě čekáme.

Součástí preventivních léčebných opatření jsou i opatření režimová (pokud možno se vyvarovat situací, které jsou spouštěči otoku), péče o chrup a pravidelná stomatologická vyšetření (aby se předešlo nutnosti větších stomatologických zákroků) a také je zakázáno užívání některých léků. Významné jsou hlavně léky blokující aktivitu enzymu odbourávajícího bradykinin (tzv. inhibitory ACE), které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku, a preparáty s obsahem estrogenů (zejména běžně užívaná kombinovaná hormonální antikoncepce).

Vyhlídky pro pacienty

Dlouhodobá prognóza hereditárního angioedému je většinou dobrá. Vyhlídky pro nemocné záleží na frekvenci a závažnosti otoků. Onemocnění je zrádné, neboť léčebně neodpovídá na klasickou terapii otoků, na kortikosteroidy ani na antihistaminika. K řádné léčbě akutních projevů je nutná základní znalost diagnózy. Icatibant nebo koncentrát C1 inhibitoru by měl být k dispozici členům postižených rodin pro případ akutních, život ohrožujících komplikací.

11.2 DALŠÍ DEFICIENCE V SYSTÉMU KOMPLEMENTU

Charakteristika

Deficience dalších složek komplementu se vyskytují méně často nežli deficit C1 inhibitoru. Podle toho, která konkrétní složka je postižena, trpí pacient určitými charakteristickými příznaky – zvýšenou náchylností k infekcím některými mikroorganismy nebo autoimunitními projevy.

Podstata nemoci

V rámci systému komplementu jsou nejdůležitějšími složkami bílkoviny označené C1-C9. Jejich postupná (kaskádovitá) aktivace končí vytvořením otvoru v buněčné membráně bakterie (tzv. MAC – membránu atakujícího komplexu), což napomáhá k obraně před některými patogeny. Současně vznikají další vedlejší produkty, které přispívají k regulaci imunitních reakcí nebo zasahují do reakcí jiných systémů, například systému koagulačního. Současně je potřeba, aby byla aktivace komplementu účinně regulována. K tomu slouží nejen výše zmiňovaný C1 inhibitor, ale i řada dalších bílkovin. K aktivaci komplementu může dojít na komplexu antigenu s protilátkou (klasická cesta aktivace, účastní se složky C1, C2 a C4), přímo na buněčném povrchu (alternativní cesta aktivace, účastní se faktor B, D a properdin) nebo prostřednictvím tzv. manan vážícího lektinu (MBL), fikolinů a kolektinů, které se váží na určité cukerné antigeny (lektinová cesta, zahrnuje MBL, fikoliny, kolektiny C2 a C4). Aktivace všech tří cest končí stejně – vytvořením otvoru v atakované buňce a její lýze. Jako terminální složky označujeme bílkoviny C5-C9. C3 složka komplementu je důležitá ve všech třech cestách.

Klinické projevy

Poruchy složek komplementu se zpravidla projevují sklonem k infekcím některými bakteriemi (meningokoky, pneumokoky, hemofily) nebo autoimunitními projevy.

Deficit C1 a C4 složky komplementu má úzký vztah ke vzniku autoimunitních projevů, jako je systémový lupus erythematodes (SLE) nebo revmatoidní artritida. Tyto projevy vznikají pravděpodobně v důsledku porušené funkce komplementu při odstraňování imunitních komplexů a poškozených buněk. **C2 deficience** je považována za nejčastější deficit složek komplementu v evropské populaci. U malých dětí může způsobovat častou nemocnost a je častěji prokazována u pacientů se SLE. **Deficit MBL** postihuje asi 5–30 % populace, ale stran jeho skutečného klinického významu panují jisté pochybnosti. U velmi malých dětí, které ještě nemají plně vyvinuty ostatní imunitní mechanismy, však pravděpodobně způsobuje zvýšenou náklonnost k infekcím některými mikroorganismy. **Deficit faktoru D** je extrémně vzácný a projevuje se závažnými infekcemi. Těžký průběh a zvýšenou náchylnost zejména k meningokokovým infekcím způsobuje také **deficit properdinu**. Zvýšené riziko závažných především meningokokových infekcí je popisováno také u deficitu terminálních složek komplementové kaskády **C5-C9**. Deficit **složky C3**, která se podílí na aktivaci všech tří cest aktivace komplementu, se v dětství projevuje zvýšeným sklonem k meningokokovým, pneumokokovým a hemofilovým infekcím. Jeho porucha je také dávána do souvislosti s rozvojem makulární degenerace (oční onemocnění) a chorobami ledvin.

Diagnostika

Vyšetření složek komplementu se provádí z krve. V rámci rutinního vyšetření se zpravidla stanovuje jen C3 a C4 složka komplementu, stanovení ostatních složek je komplikovanější a je zpravidla nutno se při jejich vyšetření obrátit na specializovanou laboratoř (často i zahraniční). Do určité míry nám může pomoci funkční vyšetření cest aktivace komplementu, jež dokáže naznačit, která cesta aktivace je porušená a u kterých složek, jež jsou v této cestě zapojeny, můžeme předpokládat poruchu funkce. Další vyšetření pak zaměříme cíleně na tyto složky. Definitivně nám ve stanovení diagnózy pomůže genetické vyšetření.

Dědičnost

Dědičnost poruch v systému komplementu je zpravidla autosomálně recesivní, jen u deficitu properdinu je dědičnost X-vázaná.

Léčba

Specifická terapie není k dispozici. Péče o pacienty spočívá v antibiotické léčbě infektů, eventuálně v preventivním podávání antibiotik a léčbě případných autoimunitních komplikací. Dále je doporučeno pacienty očkovat proti rizikovým patogenům (zejména meningokokům).

Vyhlídky pro pacienty

Deficit složek komplementu má zpravidla větší význam v dětství, kdy ještě nejsou plně vyvinuté specifické imunitní mechanismy, a komplement tak má z hlediska obrany proti infekcím významnější postavení. S vyzráváním imunitního systému se nemocnost zpravidla snižuje. V případě rozvoje autoimunitních projevů pak prognóza závisí na závažnosti tohoto onemocnění.

12. DIAGNOSTIKA PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ

Stejně jako u jiných onemocnění stojí na začátku diagnostiky anamnéza a klinické vyšetření. Anamnesticky pacienti s primárními imunodeficiencemi zpravidla udávají výskyt závažných, opakovaných nebo protrahovaných infekcí. Jejich původci mohou být i mikroorganismy, které zdravým jedincům obvykle potíže nezpůsobují – tzv. oportunní patogeny (například některé plísně nebo paraziti). Pro určité typy imunodeficiencí jsou charakteristické infekce určitými patogeny. Například u deficiencí protilátkových často prokážeme jako původce opouzdřené bakterie, jako jsou *Haemophilus infuenzae*, streptokoky nebo pneumokoky. U některých primárních imunodeficiencí však nemusí porucha obranyschopnosti stát v popředí klinické symptomatologie a dominovat mohou projevy autoimunitní, případně alergické. V rámci klinického vyšetření pak zjišťujeme různé kožní změny, anomálie chrupu či kostry, zvětšení lymfatických uzlin (nebo jejich absenci), splenomegalii (zvětšení sleziny) a další příznaky charakteristické pro příslušnou klinickou jednotku.

Základním vyšetřením je v diagnostice primárních imunodeficiencí jednoznačně vyšetření laboratorní. Jako u ostatních onemocnění by měl pacient mít nejprve vyšetřen krevní obraz a základní vyšetření biochemická, ale nejpřínosnější bývá laboratorní imunologické vyšetření. Volba vhodných metod by měla být přizpůsobena typu imunodeficience, na kterou máme podezření. Laboratorní testy lze doplnit o různá vyšetření zobrazovací (rtg, CT, magnetická rezonance), mikrobiologická, případně biopsii (vyšetření odebrané tkáně).

Vyšetření u protilátkových imunodeficiencí

Základním vyšetřením je stanovení hladin jednotlivých tříd imunoglobulinů a očkovacích protilátek. Toto vyšetření lze rozšířit o vyšetření počtu B lymfocytů, podtříd IgG, případně provést kontrolu tvorby protilátek po vakcinaci. V takovém případě je pacient zpravidla očkován běžnými očkovacími látkami, které obsahují buď proteinové antigeny (např. očkování proti tetanu), nebo polysacharidové antigeny (např. nekonjugovaná polysacharidová vakcína proti pneumokoku) a asi za 4 týdny je provedena kontrola nově vytvořených protilátek. Na výzkumné úrovni lze dále provést fenotypizaci B lymfocytů, biopsii uzlin či jiných tkání a *in vitro* lze také sledovat aktivaci buněk a sekreci protilátek.

Vyšetření u buněčných imunodeficiencí

Podezření na deficit v počtu T lymfocytů může vzniknout už při běžném vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem (podtypů bílých krvinek). U malých dětí nám může pomoci i běžný rtg hrudníku, na kterém může chybět stín thymu (brzlíku), orgánu důležitého pro vývoj T lymfocytů. Více informací nám pak poskytne průtoková

cytometrie stanovující jednotlivé typy T lymfocytů. Vyšetření počtu T lymfocytů můžeme doplnit o vyšetření jejich funkce stanovením proliferace po různých antigenních stimulech. Na výzkumné úrovni můžeme provést jejich fenotypizaci, stanovení cytokinů a cytokinových receptorů, cytotoxické testy a testy apoptózy, bioptické vyšetření uzlin a dalších tkání a enzymové testy (např. vyšetření adenosindeaminázy).

Vyšetření u poruch fagocytózy

U poruch fagocytózy nám v první fázi vyšetření opět může pomoci běžný krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, kde prokážeme snížení počtu neutrofilů (neutropenii). Neutropenie však být nemusí nutně přítomna v případě, že se jedná jen o poruchu funkce fagocytů. Zde nám mohou pomoci speciální funkční testy, jako je například NBT test. Ten je založen na tvorbě modrého barviva v přítomnosti volných kyslíkových radikálů, které má správně fungující fagocyt produkovat. Obdobně lze funkci enzymů fagocytů vyšetřit také cytometricky pomocí tzv. burst testu. Specializovanějšími vyšetřeními jsou například baktericidní testy nebo vyšetření chemotaxe. Na výzkumné úrovni lze vyšetřit také adhezivní molekuly nebo přímo stanovit enzymy (myeloperoxidáza, NADPH-oxidáza, glukózo-6-fosfát dehydrogenáza).

Vyšetření u poruch komplementu

Základními vyšetřeními u poruch komplementu je stanovení C3 a C4 složky a celkové hemolytické aktivity komplementu – CH50 nebo CH100. Vyšetření CH50 a CH100 je v posledních letech nahrazováno stanovením aktivace komplementu v jednotlivých cestách, jejichž porucha nám může ukázat na deficit konkrétní složky. Vyšetření těchto složek však v řadě případů nabízí jen specializované laboratoře. U hereditárního angioedému je pro stanovení správné diagnózy nutné vyšetřit hladinu a funkci C1 inhibitoru.

Genetické vyšetření u primárních imunodeficiencí

V mnoha případech nám diagnózu primární imunodeficience definitivně potvrdí teprve genetické vyšetření. Pokud je znám gen, jehož mutace onemocnění způsobuje, lze ji ve specializovaných laboratořích vyšetřit. Je třeba říci, že u vzácných onemocnění jsou taková vyšetření prováděna pouze ve vysoce specializovaných centrech v zahraničí. Možnosti genetických vyšetření u primárních imunodeficiencí se stále rozšiřují. Novinkou je sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS), které v případě diagnostických pochyb umožní vyšetřit („přečíst“) celý genom pacienta, nalézt poškozený gen a pomoci určit diagnózu. Interpretace velkého množství takto získaných dat je ale stále velmi obtížná a u konkrétního pacienta může selhat.

Další vyšetření u primárních imunodeficiencí

Klinické, laboratorní a genetické vyšetření může jednoznačně zjistit přesnou diagnózu primární imunodeficience, nicméně tato ideální situace nemusí nastat u všech pacientů. V takovém případě je potom nutné ve spolupráci lékařů se specializovaným centrem zaměřeným na primární imunodeficience vypracovat další plány vyšetření, které zahrnují hlavně vysoce specifické funkční testování imunitních funkcí.

Screening u primárních imunodeficiencí

Novorozenecký screening pro detekci závažných poruch imunity, jako je těžká kombinovaná imunodeficience, může pomoci včas odhalit postižené jedince a zahájit adekvátní terapii. K odhalení těchto poruch byly vyvinuty testy označované jako TREC (T-Cell Receptor Excision Circles) a KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle). Z krevní kapky jimi lze detekovat přítomnost T a B lymfocytů. Odběr je možné provést u novorozenců a malých kojenců v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost. Vlastní vyšetření následně proběhne na specializovaných pracovištích v Praze nebo Brně a výsledky jsou k dispozici zpravidla do několika dnů. V případě patologických hodnot by mělo co nejdříve proběhnout vyšetření na specializovaném imunologickém pracovišti, které upřesní diagnózu a případně doporučí další vhodný léčebný postup. Pozitivní výsledek nutně ještě nemusí znamenat primární imunodeficienci a ani negativní výsledek nevyloučí všechny formy závažných imunodeficitů. Přesto se jedná o rychlé a jednoduché vyšetření, které může pomoci včas odhalit závažné poruchy imunity.

Deset varovných znaků primárních imunodeficiencí

Jelikož jsou primární imunodeficience onemocnění poměrně vzácná a ne vždy se na ně dostatečně myslí, vypracovala Jeffrey Modell Foundation (JMF) tabulku deseti varovných příznaků. Při splnění alespoň dvou níže uvedených kritérií je vhodné na možnost primární imunodeficience myslet a pacienta dále vyšetřit.

10 VAROVNÝCH ZNAKŮ PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ

1. 4 a více nových infekcí středouší v průběhu 1 roku
2. 2 a více závažných sinusitid v průběhu 1 roku
3. 2měsíční a delší léčba antibiotiky s nedostatečným efektem
4. 2 a více pneumonií v průběhu 1 roku
5. Neprospívání novorozence/kojence (nedostatečný váhový přírůstek a pomalý růst)
6. Opakované hluboké kožní nebo orgánové abscesy
7. Perzistující kandidóza sliznic nebo kožní mykotické infekce
8. Potřeba intravenózní antibiotické léčby pro zvládnutí infekce
9. 2 a více hlubokých infekcí nebo septikemie
10. Pozitivní rodinná anamnéza (potvrzená primární imunodeficience v rodině)

*Převzato z anglického originálu „10 Warning Signs JMF“

13. PŘEHLED LÉČEBNÝCH POSTUPŮ U PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ

Terapie imunodeficiencí je komplexní a spočívá v několika různých přístupech. Je individuální podle závažnosti a druhu imunodeficience, je podrobněji zmíněna v rámci jednotlivých kapitol. Zde uvádíme shrnutí různých druhů léčebných postupů.

Substituční léčba

Substituční léčba znamená aplikaci určité látky, která v organismu pacienta z nějakého důvodu chybí. Příkladem substituční léčby z jiné oblasti medicíny je podávání inzulinu pacientům trpícím cukrovkou, u nichž je vlastní produkce inzulinu buňkami slinivky břišní nedostatečná. V oblasti chorob postihujících imunitní systém je možné léčit substitucí protilátkové imunodeficience, tedy stavy, u nichž pacient není z nějakého důvodu schopen tvořit příslušné množství protilátek. Protilátky jsou bílkoviny, které se dají získat z krve zdravých dárců. Na výrobu protilátek se používá směs krve získaná nejméně od 1000 dárců. Jednotlivé vzorky krve procházejí testováním na přítomnost závažných infekčních chorob (například viru lidské imunodeficience – AIDS, virů žloutenek apod.). Krev je dále zpracována náročným technologickým postupem, na jehož konci jsou bezpečné preparáty, které lze podat pacientům do žíly nebo nověji i podkožně, výjimečně se protilátky aplikují dříve často používanou nitrosvalovou injekcí. Náročná technologie, zajišťovaná různými farmaceutickými firmami, se odráží v ceně těchto preparátů, která je velmi vysoká. Pravidelná substituční léčba dospělého člověka se pohybuje v desítkách tisíc korun měsíčně. Jde obvykle o léčbu celoživotní.

U těžkých protilátkových imunodeficiencí se podávají protilátky buď podkožně, nebo nitrožilně. Při intravenózní aplikaci podáváme imunoglobuliny infuzí do žíly v intervalech přibližně 1× za měsíc. Infuze trvá asi 2–4 hodiny. Je lepší ji podávat ve zdravotnickém zařízení – k tomuto účelu existují na imunologických odděleních ambulantní stacionáře. V individuálních případech, pokud to lokální podmínky umožňují, lze léčbu provádět i doma. V současně době se stále více upřednostňuje podávání podkožní. V takovém případě bývá obvykle aplikace méně riziková a probíhá doma, zpravidla 1× za 1–2 týdny. Nově jsou k dispozici i podkožní preparáty podávané jen 1× měsíčně. V obou případech je třeba zdůraznit nutnost pravidelného podávání imunoglobulinů, protože jen tak lze zajistit stabilní hladiny protilátek a dostatečnou ochranu před hrozícími infekcemi.

Na trhu existuje řada preparátů vyrobených různými firmami, které se liší v některých detailech výrobního postupu nebo v konečném složení. Výběr jednotlivých preparátů je na pacientovi a jeho ošetřujícím lékaři. Pacienti léčbu snášejí obvykle velmi dobře. Vzácně se mohou vyskytnout nežádoucí reakce, jako je třesavka nebo teplota během infuze. Ve většině případů stačí zpomalit rychlost infuze; pokud se reakce opakují, je třeba vyzkoušet jiné preparáty. Při aplikaci podkožní je výskyt nežádoucích účinků minimální a zpravidla se jedná jen o zarudnutí a zduření v místě aplikace, které rychle odeznívá.

Protilátkové preparáty vyrobené z krve dárců obsahují převážně imunoglobuliny třídy IgG (viz kapitola Normální imunitní systém). Neposkytují náhradu ostatních tříd imunoglobulinů, tedy IgA a IgM. Vzhledem k roli IgA jako ochránce sliznic mohou i při pravidelné substituční léčbě pacienti onemocnět některými infekčními onemocněními, zejména sliznic horních cest dýchacích. Před závažnějšími infekcemi, jako je například zápal plic, obvykle tato léčba uchrání.

Dalším příkladem substituční léčby imunodeficiencí je aplikace koncentrovaného C1 inhibitoru. Tato složka tlumí aktivaci komplementu a dalších systémů a chybí nebo je nefunkční u pacientů s hereditárním angioedémem. K dispozici máme nejenom koncentrát C1 inhibitoru získaný z plazmy dárců, ale také tzv. rekombinantní, produkovaný geneticky upravenými králíky. Je ještě dražší než protilátky, a proto je jeho aplikace vyhrazena pro pacienty s potvrzeným defektem C1 inhibitoru, a to jen v případě otoků, které by pacienta svojí lokalizací mohly ohrozit na životě (otok hrtanu, dýchacích cest apod.). Vzhledem k tomu, že obvykle nelze předvídat, kdy se takový záchvat otoku vyskytne, mohou mít pacienti ampulku tohoto preparátu u sebe, včetně zprávy od ošetřujícího lékaře, z jakého důvodu a jak se má aplikovat. V případě potřeby ji pak může kdekoliv aplikovat jakýkoliv zdravotník.

U těžké vrozené imunodeficience, kde chybí enzym adenosindeamináza (ADA-SCID, viz kapitola Těžká kombinovaná imunodeficience), se tento enzym nahrazuje syntetickým, navázaným na příslušný nosič (PEG-ADA). Jde o extrémně drahý preparát a je vyhrazen pouze těm pacientům, u nichž nelze provést transplantaci krevních buněk.

Kauzální léčba

Pod pojmem kauzální léčba se rozumí odstranění příčiny onemocnění, to by mělo vést k definitivnímu uzdravení nemocného. V oblasti imunodeficiencí je v současnosti jedinou běžně dostupnou kauzální léčbou transplantace krvetvorných buněk. Je to vlastně náhrada „nemocných" krevních buněk pacienta zdravými buňkami dárce. Kmenová buňka se pak v těle pacienta množí a diferencuje do všech rozličných podtypů (bílé i červené krvinky a destičky). Vzhledem k tomu, že jde o zákrok relativně komplikovaný, který sám o sobě není bez rizika, je tato léčba vyhrazena pouze pro nejzávažnější formy primárních imunodeficiencí.

Léčba se provádí transplantací kmenových krvetvorných buněk od zdravého dárce. Krvetvorné kmenové buňky pro transplantaci lze získat od zdravých dárců třemi způsoby:

- odběrem z lopaty kosti kyčelní,
- z pupečníkové krve (odběrem z placenty po porodu a po odstřižení pupečníku),
- z periferní krve po předchozím uvolnění kmenových buněk z kostní dřeně působením injekce růstových faktorů.

Transplantace kmenových buněk znamená přenos buněk mezi různými jedinci, kteří se od sebe imunologicky liší. Nejúspěšnější transplantace je mezi jednovaječnými dvojčaty, která jsou z imunologického hlediska shodná. V případě přenosu buněk mezi jinými jedinci než jednovaječnými dvojčaty je potřeba provést podrobné vyšetření tkáňových znaků (tzv. typizace HLA molekul). Je snaha vybrat takového dárce, jenž se s příjemcem shoduje v co nejvyšším počtu těchto znaků. Směs buněk od dárce se označuje jako štěp (transplantát).

Transplantace kmenových buněk může být provázena dvěma základními problémy. První z nich je, že imunitní systém příjemce je i přes svoji vrozenou vadu ještě do určité míry schopen reagovat, rozpozná přenesené buňky dárce jako cizí a zničí je (tento problém se označuje jako **rejekce,** odvržení štěpu). V těchto případech se zbytková reaktivita imunitního systému příjemce potlačuje ozářením nebo léky. Druhý problém nastává, když naopak buňky dárce poznávají tkáně příjemce jako cizí a začnou proti nim vyvíjet reakci, která vede k poškození jater, kůže, zažívacího traktu a dalších orgánů. Tato reakce se označuje jako **reakce štěpu proti hostiteli.** Může být akutní, pokud se objeví do několika týdnů po transplantaci, nebo chronická, která probíhá měsíce až léta po transplantaci a může komplikovat jinak úspěšný léčebný zákrok.

Další komplikace transplantace mohou nastat v období krátce po ní. Než se obnoví krvetvorba z dárcových kmenových buněk, je po určitou dobu pacient téměř bez možnosti obrany a je ohrožen nejrůznějšími infekcemi. Z tohoto důvodu se transplantace musí provádět ve specializovaných pracovištích, která jsou příslušně vybavena sterilními boxy.

Několik výše uvedených příkladů komplikací transplantace kostní dřeně dokumentuje, že jde o zákrok vyhrazený pouze pro těžké vrozené poruchy imunity. Z primárních imunodeficiencí je nejčastější indikací k jejímu provedení těžká kombinovaná imunodeficience, Wiskottův-Aldrichův syndrom, syndrom IPEX a lymfoproliferativní syndrom vázaný na chromosom X. Provádí se také u chronické granulomatózní choroby a dalších těžkých primárních imunodeficiencí. Indikaci k transplantaci nezvažuje jen sám ošetřující lékař, ale celý tým transplantačních odborníků. Úspěšnost transplantace závisí na včasné diagnóze, výběru vhodného dárce, na typu onemocnění a na výskytu komplikací. Pokud se transplantace povede a zvládnou se všechny komplikace, pak je možné pacienta považovat prakticky za vyléčeného.

Genová terapie

Kauzální léčbou, která možná v budoucnu nejspíše nahradí u některých vrozených poruch imunity transplantaci kmenových buněk, je genová terapie. Tuto léčbu lze hypoteticky použít pouze tam, kde je identifikována porucha právě až na genové úrovni. Funkční gen, který má nahradit nefunkční gen pacienta, se vnáší do buněk (opět nejlépe kmenových krvetvorných) pomocí určitého nosiče. Genová terapie je život zachraňující léčebná metoda určená pro pacienty s primárními imunodeficity, kteří nenajdou vhodného dárce krvetvorných kmenových buněk. Byla zatím klinicky použita pouze u několika málo případů deficience adenosindeaminázy (ADA-SCID, viz příslušná kapitola), u těžké kombinované imunodeficience, kde chybí řetězec gama receptoru pro interleukin-2 (viz kapitola Těžká kombinovaná imunodeficience), u některých případů chronické granulomatózy a Wiskottova-Aldrichova syndromu. Výsledky jsou jen zčásti úspěšné. Tato metoda je totiž spojena s mnoha principiálními, technickými, ale i finančními problémy a je prováděna jen ve velmi specializovaných světových centrech.

Imunosupresivní léčba

Imunodeficience jsou velmi často v důsledku porušené regulace imunitních reakcí spojeny se vznikem chorob autoimunitních, při nichž imunitní systém napadá tělu vlastní tkáně. V takovém případě je potřeba použít léky, které činnost imunitního systému tlu-

mí – imunosupresiva. Volba konkrétního léčiva se řídí příslušnou diagnózou i závažností onemocnění. Poměrně novou skutečností je také zjištění, že podstatou některých imunodeficiencí jsou mutace, které paradoxně zvyšují činnost příslušné molekuly, tzv. „gain of function" mutace. V takovém případě může být imunosupresivní léčba také vhodnou léčebnou alternativou.

DALŠÍ LÉČEBNÉ POSTUPY

Antibiotická léčba

Léčba protimikrobními léky, antibiotiky (léky proti bakteriím), antimykotiky (léky proti plísním) a antivirotiky (léky proti virům) patří do základních léčebných metod primárních imunodeficiencí. Podávání antibiotik je obvykle dlouhodobé, někdy se užívají i preventivně. Výběr léku, způsob jeho podání a délka léčby jsou velmi individuální.

Strava, vitaminy, stopové prvky a jiné dietní doplňky

Pacienti s primárními imunodeficiencemi nemusí dodržovat žádný speciální dietní režim kromě výjimečných situací (například po transplantaci). Za normálních okolností je důležité, aby strava byla pestrá, obsahovala vyvážené množství základních živin, jako jsou bílkoviny, cukry a tuky. Při chronických infekcích, kterými pacienti mohou trpět, je zvýšená potřeba vitaminů, zejména C, a proto jsou vhodné různé polyvitaminové doplňky, i když základ přísunu vitaminů by měl být také z přirozené stravy (ovoce, zelenina apod.). Určitá dietní omezení se mohou týkat pacientů léčených trvale určitými antibiotiky nebo jinými léky, u nichž je třeba respektovat možné interakce léku se stravou. Na tyto případy musí upozornit ošetřující lékař a doporučit příslušná opatření. Pacienti s hyper-IgM-syndromem musí upravit stravu tak, aby minimalizovali možnost infekce kryptosporidii (upravená voda). Ošetřující lékař může také přistoupit k podávání minerálů a stopových prvků, např. železa nebo zinku.

Fyzická aktivita

Fyzická aktivita je velmi závislá na aktuálním stavu pacienta. Je samozřejmé, že v období akutních infekcí je potřeba dodržovat klidový režim na lůžku, tak jako u každého pacienta. Rekonvalescence u imunodeficitních pacientů bývá delší a fyzickou zátěž je nutné zvyšovat postupně. Na druhou stranu přiměřená fyzická aktivita a otužování posilují nespecifické složky imunity, které mohou do určité míry kompenzovat jiné porušené složky imunity. U lehčích imunodeficiencí (například selektivní deficit IgA) mnohdy stačí režimová opatření tohoto druhu bez další léčby k tomu, aby pacient neměl žádné klinické potíže. V žádném případě není vhodné kouřit. Cigaretový kouř poškozuje sliznice a může přispívat k vyšší náchylnosti k infekcím.

Očkování

Očkování imunodeficitních pacientů je třeba vždy konzultovat s odborníkem. V zásadě lze zobecnit, že očkování je u většiny pacientů nevhodné, někdy i zakázané. V některých případech jsou však některá očkování doporučována (například proti chřip-

ce u pacientů s hypogamaglobuliemií nebo očkování proti meningokoku, hemofilu a pneumokoku po odstranění sleziny nebo u některých poruch komplementu). Očkování u konkrétní diagnózy a konkrétního pacienta však vždy musí posoudit ošetřující lékař.

Dispenzarizace

V neposlední řadě je potřeba zmínit i pravidelné sledování pacientů nejen z hlediska jejich imunodeficitu, ale i z hlediska možného rozvoje komplikací. Péče o pacienta s imunodeficitem by měla být mezioborová a měla by zahrnovat nejen laboratorní a klinické kontroly, ale často je třeba doplnit i další specializovaná vyšetření (rtg, CT, UZ, spirometrie…).

14. ZÁVĚR

Primární imunodeficience jsou vzácná, geneticky podmíněná onemocnění. V tomto přehledu podáváme základní informace o jednotlivých onemocněních, jejich příčinách, diagnostice a léčbě tak, jak jsou známy v současné době. Již i toto vydání zahrnuje některé nové možnosti v oblastech hlavně diagnostiky a moderních léčebných přístupů. Rozvoj oboru je velmi rychlý, v budoucnu očekáváme další poznání, které jistě povede k mnohým zlepšením péče o pacienty s primárními imunodeficiencemi. Případné podrobnější informace je možné hledat na www.imunodeficience.cz nebo na přiložených kontaktech.

15. SEZNAM HLAVNÍCH PRACOVIŠŤ V ČESKÉ REPUBLICE, KTERÁ SE ZABÝVAJÍ DIAGNOSTIKOU A LÉČBOU PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ

Ústav klinické imunologie a mikrobiologie UK, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice Karlovo náměstí 32, 120 00 Praha 2 Přednosta: prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc. Tel.: 224 961 111	**Ústav imunologie UK 2. LF a Fakultní nemocnice Motol** V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 Přednostka: prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., MBA Tel.: 224 435 961
Oddělení klinické biochemie a imunologie Nemocnice Na Bulovce Budínova 2, 180 81 Praha 8 Primář: MUDr. Daniel Břešťan Tel.: 266 081 111	**Oddělení alergologie a klinické imunologie UK 3. LF a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady** Šrobárova 50, 100 34 Praha 10 Přednosta: doc. MUDr. Petr Kučera, Ph.D. Tel.: 267 161 111
Oddělení alergologie a klinické imunologie Nemocnice Na Homolce Roentgenova 2, 151 19 Praha 5 Vedoucí: doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D. Tel.: 257 271 111	**Dětská klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové** Přednostka: doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D. Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové Tel.: 495 831 111
Ústav klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Hradec Králové Přednosta: prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. 500 05 Hradec Králové Tel.: 495 831 111	**Ústav klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně** Pekařská 53, 656 91 Brno Přednosta: prof. MUDr. Jiří Litzman , CSc. Tel.: 543 181 111
Ústav imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Plzeň Alej Svobody 80, 323 18 Plzeň Přednosta: prof. MUDr. Petr Panzner, CSc. Tel.: 377 104 348	**Oddělení imunologie a mikrobiologie Zdravotní ústav Ústí nad Labem** Moskevská 15, 400 78 Ústí nad Labem Vedoucí: MUDr. Dalibor Jílek, CSc. Tel.: 477 751 801
Pediatrická klinika Fakultní nemocnice Brno – Dětská nemocnice Černopolní 9, 625 00 Brno 25 Přednosta: prof. MUDr. Zdeněk Doležel Tel.: 532 234 469	

Kromě výše uvedených pracovišť může základní informace podat okresní specialista v oboru klinické imunologie a alergologie, popřípadě praktický pediatr nebo praktický lékař pro dospělé.