

## Poruchy imunity – základní charakteristika

Poruchy imunity – imunopatologické stavy jsou způsobeny v zásadě dvěma situacemi: buď imunitní systém funguje nadměrně nebo naopak nedostatečně. Do první skupiny patří hypersenzitivní reakce (zjednodušeně můžeme chápat jako alergie) a autoimunitní onemocnění, do druhé skupiny potom široká skupina imunodeficitů, dělených obvykle na primární (vrozené) a sekundární (získané v důsledku vnějších vlivů, např. virových onemocnění – HIV, podvýživy, léčby primárních, často onkologických onemocnění aj.). V současnosti poruchy imunity představují vážný problém jak v oblasti medicínské, tak ekonomické a společenské. Zasahují výrazným způsobem do života pacientů, komplikují jejich rodinné, společenské a pracovní uplatnění, mnohdy vedou k invaliditě pacienta, což kromě léčby samotné představuje další sociální náklady s tím spojené.

Z medicínského hlediska bývá mnohdy problémem už samotné stanovení diagnózy. U vrozených imunodeficitů bývá prvním lékařem, který se s pacientem setká obvykle dětský lékař – pediatr, u dospělých pacientů potom praktický lékař. Po pečlivém zhodnocení anamnézy, kdy některé ukazatele naznačují poruchu imunity, by měl být u pacienta proveden panel imunologických vyšetření případně i specializovaných vyšetření při orgánových poškozeních a podle jejich výsledků pacient odeslán na specializované pracoviště odbornosti klinické imunologie alergologie a zde dále léčen.

### Imunodeficity:

Primární imunodeficity jsou vrozené poruchy imunity způsobené poruchou genů, které kódují proteiny s imunologickou funkcí. Jejich příčinou jsou mutace vzniklé buď nově v průběhu nitroděložního vývoje (vrozené) nebo existující už v gametách a přenesené na potomstvo (vrozené – dědičné). Tyto poruchy jsou málo časté, některé mají frekvenci výskytu až např. 1 na 50 000 lidí. Patří do kategorie vzácných onemocnění tzn. onemocnění postihující méně než jednoho člověka na 2 000 obyvatel.

Mutace zpravidla rozlišujeme podle míry změny v DNA na genové, chromozomové a genomové. Genové mutace představují drobné, často jen jednobodové změny v DNA, které se někdy ani nemusí projevit na pořadí AK v proteinu, označuje se to jako „tiché mutace“ a důvodem je, že některé AK jsou kódovány několika triplety. Někdy ale mohou mít tyto drobné mutace velmi závažné důsledky, např. když dojde ke změně aminokyseliny ve vazebném místě a to je pak nefunkční. Chromozomové mutace jsou většího charakteru, patří sem např. delece, inserce, translokace. Třetí kategorie genomové mutace zahrnuje hrubé odchylky ve smyslu změn počtu chromozomů (trisomie, monosomie, nuliosomie – souhrně aneuploidie) nebo násobky celé chromosomové sady – polyploidie.

Sekundární imunodeficity jsou naopak velmi častou záležitostí. Jedná se o poruchy imunitního systému v důsledku nějakého jiného onemocnění, léčby tohoto onemocnění, úrazů, operací, infekčních činitelů aj. V celosvětovém měřítku jsou nejčastější příčinou: podvýživa, onemocnění HIV a parazitózy.

Primární imunodeficity podle typu imunologických mechanismů zapojených v patogenezi rozdělujeme na tyto podskupiny:

protilátkové (70 %)

buněčné a kombinované (15-20 %)

fagocytární (10 %)

komplementové (1-2 %)

Mimo toto základní dělení se ještě někdy vyčleňují zvlášť některé skupiny onemocnění, např. poruchy prezentace antigenů (deficity molekul HLA) nebo poruchy apoptózy, resp. její regulace.

Z hlediska genetických aspektů primárních imunodeficitů je zajímavý fakt, že na chromozomu X je u člověka umístěno nezvykle mnoho genů s imunologickou funkcí. Z toho vyplývá, že u chlapců jsou tato postižení výrazně častější (2x častější výskyt) než u dívek, které mohou deficit na jednom chromozomu X kompenzovat funkčním genem na druhém X chromozomu. O chlapcích a dívkách hovoříme proto, že tato onemocnění bývají nejčastěji diagnostikována v dětském věku. Ale řada primárních imunodeficitů je kódována i na autozomech. V naprosté většině je zde dědičnost recesivní, pouze u několika málo onemocnění je doložena dominantní dědičnost, např. hereditární angioedém (porucha regulace komplementu)

### **Problematika diagnostiky primárních imunodeficitů:**

Jelikož se jedná se o genetické choroby, v rodinné anamnéze pacientů se mohou objevovat různá předčasná úmrtí z nejasných příčin, příbuzenské sňatky nebo podezření na ně (původ z izolovaných populací, starých vesnických rodů apod.) U genů ležících na X chromozomu se objevují postižení u mužů z matčiny stany, přičemž matka pacienta funguje jako přenašečka vadné alely a sama je přitom bez příznaků postižení. U dědičných poruch obecně a zejména u dominantně dědičných bývá obvykle postiženo více lidí v rodině, ale u nově vzniklých mutací údaje o rodinné anamnéze ke stanovení diagnózy příliš nepomohou.

V osobní anamnéze pacientů se nejčastěji objevuje zvýšená náchylnost k infekcím, výskyt alergií a autoimunit, případně výskyt lymfoproliferativních onemocnění. Všechny tyto zdánlivě různorodé projevy vyplývají ze základních funkcí imunitního systému: obrany proti patogenům, rozpoznávání vlastních složek a kontroly onkogeneze. Pokud je u pacienta porucha některé z funkcí imunitního systému, lze očekávat tyto uvedené projevy.

Věk, kdy se primární imunodeficity projeví a jsou nejčastěji diagnostikovány, závisí na typu deficitu. Nejdříve po narození (dny, týdny) se projeví kombinované a buněčné imunodeficity, kdy u pacienta chybí nebo jsou defektní lymfocyty. Dokud bylo povinné očkování proti TBC, jehož první dávka se aplikovala ještě v porodnici, byl toto okamžik, kdy se poprvé projevil a tudíž šlo diagnostikovat těžký buněčný imunodeficit. Tyto poruchy našťastí nejsou časté, ale v okamžiku aplikace živé vakcíny byl takový pacient v bezprostředním ohrožení života. V současné době je již vakcinace proti TBC v ČR zrušena (r. 2010) a možnost odhalit takto jako vedlejší efekt vakcinace těžký imunodeficit už neexistuje. U skupiny humorálních (protilátkových) imunodeficitů je diagnóza stanovována obvykle okolo 6 měsíce věku dítěte, protože v tomto období klesá titr mateřských protilátek v séru dítěte a pokud tvorba jeho vlastních protilátek vážne v důsledku deficitu, projeví se to obvykle častými infekty

s atypickým průběhem. V tomto období se mohou projevit i některé fagocytární deficity. Deficity komplementu jsou obvykle diagnostikovány později v dětství a často diagnostice i unikají, protože u této skupiny je častá kompenzace jinými imunitními mechanismy. Dalšími znaky, pomocí kterých může pediatr zaměřit diagnostiku na imunodeficity jsou: celkové neprospívání dítěte, zpomalený růst a nízké váhové přírůstky, časté opakované infekce špatně nebo vůbec nereagující na léčbu, infekce oportunními patogeny (pro zdravou populaci obvykle neškodné patogeny, tzv. čekající na příležitost...) atypická reakce na očkování zejména živými vakcínami, zvláštní typ kožní vyrážky u novorozenců, způsobený reakcí mateřských lymfocytů (které normálně v malém množství pronikají do krevního oběhu novorozence) proti tkáním novorozence, přičemž u zdravého dítěte žádná taková reakce nenastává.

### **Laboratorní diagnostika - příklady stanovení, nálezů a jejich interpretace:**

Lymfopenie – buněčný kombinovaný imunodeficit, neutropenie – porucha myeloidní řady, anemie – u poruch kostní dřeně, přičemž mohou být postiženy i další vývojové řady, ale anemie je zachycena jako první a nejmarkantnější projev.

Elektroforéza sérových bílkovin – u humorálních deficitů lze pozorovat snížení gamaglobulinové frakce, která má obsahovat imunoglobuliny. Dalším zajímavým nálezem může být tzv. paraproteinový pík typický pro monoklonální gamapatie – patologické zmnožení určitého klonu B lymfocytů a s tím související patologickou nadprodukcí příslušných protilátek.

Imunoelektroforézou nebo turbidimetrií/nefelometrií lze stanovit množství jednotlivých tříd, resp. podtříd protilátek, což může pomoci při určení konkrétního typu humorálního deficitu.

Stanovení titru přirozených protilátek krevního systému ABO (anti A, anti B) - u pacientů s humorálním protilátkovým deficitem může být snížen. Stejně tak titr očkovacích protilátek – po vakcinaci se nevytvoří dostatečné množství protilátek.

Proliferační schopnost lymfocytů – měřena po aktivaci mitogeny (concanavalin A, phytohemagglitinin), což jsou nespecifické aktivátory lymfocytů, navozují proliferaci všech klonů lymfocytů bez ohledu na specifitu receptoru pro antigen.

U komplementu lze stanovovat koncentraci jednotlivých složek C1 – C9, ale v praxi jsou dostupné pouze kity pro C3 a C4 složku. Dále lze stanovovat celkovou membranolytickou aktivitu nebo aktivitu alternativní cesty (hladiny properdinu, faktoru H a faktoru I) nebo hladinu C1 inhibitoru u hereditárního angioedému. Lze také stanovovat množství MBP (manozu vázající protein), důležitého pro lektinovou cestu aktivace.

U buněčných a kombinovaných deficitů se diagnostika zaměřuje na stanovení počtu lymfocytů a CD molekul na jejich povrchu. Např. CD3 (na všech T lymfocytech), CD4 (na Th), CD8 (na Tc) a vzájemný poměr CD4/CD8 (normálně je nad 1, čili více je Th), CD16 a CD56 (u NK buněk). CD znaky se vyšetřují nejčastěji pomocí flow cytometrie. Další hodnocenou veličinou je schopnost aktivace lymfocytů, ta se zjišťuje např. testem blastické transformace, kdy se měří schopnost lymfocytů aktivovat se a následně proliferovat po aktivaci mitogeny. Diagnostickým vodítkem může být i vyšší výskyt některé populace lymfocytů, např. tzv. dvojitě negativní T

lymfocyty (CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>) se ve větší míře vyskytují u poruch apoptózy. Normálně by měly apoptózou zanikat.

U fagocytárních imunodeficitů je přínosné vyšetření fagocytární a cidní schopnosti profesionálních fagocytů pomocí NBT testu (nitroblue tetrazolium), nebo chemiluminiscenčně nebo pomocí baktericidního testu. Dále stanovení aktivity myeloperoxidázy, nebo přítomnost adhezivních molekul CD11/CD18.

K určení diagnózy může také přispět genetické vyšetření zejména u těch imunodeficitů, kde genová podstata je známa, dále přesné mikrobiologické určení původce opakujících se infekcí, protože u některých deficitů se typicky vyskytují konkrétní původci nebo vyšetření hladiny autoprotilátek, která bývá zvýšena u kombinovaných imunodeficitů.

V odůvodněných případech (výskyt imunitního onemocnění v rodině, u sourozence apod.) lze provádět i imunologické vyšetření v rámci prenatální diagnostiky v 18-20. týdnu gravidity. Z pupečnickové krve lze stanovit celkem dost imunologických parametrů, např. subpopulace lymfocytů, oxidativní vzplanutí nebo různé povrchové molekuly na buňkách IS.

### **Terapie primárních imunodeficitů:**

Léčba vždy závisí na tíži defektu. V závažných případech (kombinovaných a buněčných imunodeficitů a některých fagocytárních) se přistupuje ke kauzálnímu typu léčby (obecně odstraní přímo příčinu nemoci), konkrétně transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Výjimečně a spíše v rámci experimentální léčby lze aplikovat genovou terapii a to vnesením fungujícího genu do buněk pacienta, který nahradí pacientův defektní gen (např. u defektu adenosindeaminázy).

Transplantací kmenových buněk krvetvorby (nebo také transplantace kostní dřeně – TKD) jsou v ČR z diagnózy primárních imunodeficitů prováděny jednotky ročně a první byla provedena v roce 1994. Pozor neplést s léčbou leukemií, tam jsou počty transplantací řádově výrazně vyšší. Kmenové buňky krvetvorby lze získat z kostní dřeně, z pupečnickové krve nebo periferní krve po stimulaci. Při výběru dárců se preferuje HLA identický sourozenec nebo rodič stejného pohlaví kvůli tzv. HLA minor antigenům, které jsou pohlavně specifické. Díky existenci velkého počtu alel systému HLA existuje obrovské množství možných kombinací (až  $2 \cdot 10^{10}$ ) proto je nalezení vhodného dárce mezi nepříbuznými jedinci velice komplikované. U pacientů s primárním imunodeficitem je stejně jako u leukemií nutné před transplantací potlačit imunitní systém příjemce, aby se snížilo riziko rejekce (rejekci způsobují příjemcovy lymfocyty, reakce GvH – štěpu proti hostiteli-graft versus host-způsobují dárcovy lymfocyty). V případech, kdy u pacienta nejsou lymfocyty, se tato imunosuprese provádět nemusí, ale u případů fagocytárních imunodeficitů, kdy jsou lymfocyty v pořádku, tak je naopak nutné ji provést velmi razantně. Stejně tak v případech, kdy pacient má defekt lymfocytů, ale má funkční NK buňky, které také mohou iniciovat rejekci. Rejekci rozlišujeme stejně jako u jiných transplantací tzv. akutní (imunologická reakce proti tkáním dárce) a chronickou (dlouhodobé změny zejména cévního řečiště, které vedou k zhoršení kvality života). Kromě rejekce a GvH reakce je pacient ohrožen i infekcemi (např. cytomegaloviry, adenoviry) zejména v období útlumu IS (tzv. myeloablativní

období) před transplantací a pak do té doby, než se štěp „přihojí“ a dojde k obnově krvevotvorby, což trvá řádově měsíce a závisí také na míře shody v HLA.

Substituční terapie je důležitým typem léčby protilátkových imunodeficitů a spočívá v intravenózní nebo intramuskulární aplikaci imunoglobulinů v intervalech většinou 3-4 týdnů podle typu léčebného protokolu. Imunoglobulinové preparáty se získávají frakcionací plasmy od dárců a jedná se o velice drahý způsob léčby. Pokud je pacient vhodným adeptem na tuto léčbu a léčba je zahájena brzy, umožní to vcelku normální život bez výrazných omezení. Existují i tzv. hyperimunní imunoglobuliny, což je imunoglobulinový preparát obohacený o IgG specifické proti určitému patogenu. Podávají se v případě kontaktu pacienta s danou infekcí. Substituční terapie může pomoci i u komplementových imunodeficitů, kdy obvykle stačí podávat plasmu, obsahující chybějící složky komplementové kaskády. Toto se používá jako terapie akutních stavů, protože poločas rozpadu těchto složek je krátký. Lze shrnout, že substituční imunoglobulinová terapie je velmi důležitý a široce praktikovaný způsob léčby protilátkových imunodeficitů.

### **Další aspekty péče o primárně imunodeficitní pacienty:**

#### **Očkování**

zde je několik problémů, které vyplývají z podstaty onemocnění:

1/ imunodeficitní pacient nedokáže vytvořit dostatečný titr postvakcinačních protilátek a očkování tedy není účinné. Zejména to platí u protilátkových deficitů, kdy u pacienta vážne tvorba protilátek obecně. Problém lze vyřešit pasívní imunizací, tedy podáním hotových protilátek v rámci substituční terapie.

2/ aplikace živých vakcín může pacienta bezprostředně ohrozit na životě, protože jeho IS si nedokáže poradit s vakcinačním patogenem, byť oslabeným (atenuovaným). Toto platí zejména u kombinovaných imunodeficitů a v minulosti se tyto případy vyskytovaly při aplikaci vakcíny proti TBC v prvních dnech života novorozence. Jednalo se naštěstí jen o jednotky případů ročně.

3/ u některých typů imunodeficitů je naopak prospěšné očkovat všemi dostupnými vakcínami i nad rámec očkovacího kalendáře. Toto platí pro defekty fagocytózy a komplementové, protože zde je buněčná i protilátková imunita v pořádku.

#### **Výživa, psychologické a sociální aspekty.**

Pacienti s primárním imunodeficitem nemusejí dodržovat žádné speciální diety, pouze v případech, kdy opakovaně, případně trvale užívají antibiotika, je třeba dbát na ochranu střevní mikroflóry a hlídat možné interakce atb s některými potravinami. Také se doporučuje kvůli snížení patogenního tlaku převařovat vodu a omezit tepelně neupravené potraviny.

Co se týká pracovního uplatnění a obecně sociálních kontaktů, měli by tito lidé pracovat na pozicích, kde nepřicházejí do kontaktu s velkým počtem lidí a není tam jiné riziko infekce. Je to však velmi individuální otázka, uvedené poruchy totiž vedou často k invalidizaci pacienta a ten se místo problémů s hledáním práce spíše potýká s problémy spojenými se stanovením diagnózy a přiznáním invalidního důchodu.

Stanování diagnózy u primárních imunodeficitů mnohdy není jednoduchá záležitost. Panel expertů pracujících pod Evropskou společností pro imunodeficienci a Panamerickou společností pro imunodeficienci stanovil tzv. kritéria diagnózy:

Tzv. definitivní diagnóza je stanovena v případě, že je více než 98% pravděpodobnost, že pacient bude mít během následujících 20 let stejnou diagnózu. Je nutné, aby byla prokázána konkrétní mutace, nebo absence specifické RNA nebo proteinu. Plus k tomu charakteristické spektrum obtíží a výsledky laboratorních testů.

O tzv. pravděpodobné diagnóze se hovoří v případech, kdy jsou u pacienta přítomny klinické a laboratorní abnormality typické pro určitou nemoc, ale není možný molekulárně genetický průkaz poruchy (třeba proto, že není známý) a je 85% pravděpodobnost, že se diagnóza během 20 let nezmění.

Poslední kategorie je tzv. možná diagnóza, kdy jsou u pacienta jen některé charakteristiky daného onemocnění, nikoli všechny.