Primární imunodeficity

Tato skupina poruch představuje onemocnění geneticky podmíněná, jedná se o poruchy genů, které kódují proteiny s imunologickou funkcí nebo se vztahem k imunitnímu systému. Může se jednat o poruchy dědičné (genetická odchylka je přítomna už u rodiče nebo obou rodičů a je tedy už v gametách) nebo vrozené (vznikly až v průběhu embryonálního vývoje jako nové mutace).
Proteiny, které jsou v důsledku genetické poruchy postiženy mohou hrát ve fungování IS různé role: mohou to být membránové receptory (např. pro cytokiny), signální proteiny, které se účastní kaskády přenosu signálu do buněk, resp. jádra, strukturní proteiny (komponenty membrán nebo cytoskeletu) secernované glykoproteiny, enzymy (potom může být jeho defektem ovlivněna celá signální nebo produkční dráha).
Primární imunodeficity se obvykle dělí podle postižené komponenty IS na 4 základní skupiny s uvedeným procentuálním podílem na celkovém počtu:
protilátkové (70 %), buněčné a kombinované (15-20 %), fagocytární (10 %), komplementové (1-2 %)

Humorální imunodeficity představují poruchy tvorby protilátek a diferenciace B lymfocytů. Konkrétně mohou B lymfocyty chybět nebo jejich počet může být snížený a deficit protilátek se může projevovat buď u všech izotypů nebo jen u některých a to tak, že mohou úplně chybět (agamaglobulonemie) nebo být sníženy (hypogamaglobulinemie). U malého počtu onemocnění může ale naopak docházet k nadprodukci protilátek. Spektrum charakteru poruch je tedy značně různorodé, obecně platí, že tato skupina imunodeficitů je léčitelná substituční imunoglobulinovou terapií a v případě včasné diagnostiky a dobré tolerance léčby má celkem dobrou prognózu. Hlavní potíže, se kterými se pacienti potýkají představují streptokokové (včetně *Str. pneumonie*) a stafylokokové infekce a infekce *Haemophilus influenzae*, který kromě otitid a pneumonií způsobuje i meningitidy. Infekce jsou opakované, chronické a důvodem je absence opsoninů, protože chybí protilátky, které tuto funkci plní. Virové nákazy většinou probíhají zcela normálně, výjimkou jsou enterovirové nákazy, které často probíhají bezpříznakově, virus se množí ve střevní sliznici, ale u pacientů s protilátkovým imunodeficitem mohou vyvolávat fatální enterovirové encefalitidy.

Brutonova agamaglobulinemie – popsána už v r. 1952! také se nazývá agamaglobulinemie vázána na X chromosom. Prevalence (výskyt na určitý počet obyvatel k určitému datu) je 1 : 50 000. *Pozn. v ČR se ročně narodí cca 100 000 dětí. V posledních letech je to o něco méně a prognóza na příštích cca 15 let je cca 80-85 000.* Jedná se zde o mutaci genu na X chromosomu, který kóduje Brutonovu proteinkinázu. Ta se účastní signalizace přes BCR receptor. Onemocnění se projeví přibližně v šesti měsících věku, kdy klesá titr mateřských imunoglobulinů a vlastní Ig dítě s imunodeficitem netvoří. V tomto období se i u zdravé populace ve větší míře objevují infekty, ale v případě humorálních deficitů se jedná o těžké bronchitidy, bronchopneumonie, sinusitidy (záněty vedlejších dutin nosních), otitidy (středního ucha), rinitidy (nosní dutiny). V důsledku opakovaných pneumonií může docházet k zmožení vaziva v plicní tkáni a plíce potom jsou tužší. Pravé srdce musí vynakládat větší námahu pro

vhánění krve do plic. Dochází k jeho zvětšování a vyvíjí se pravostranné srdeční selhání. Takto vlastně nepřímo díky deficitu protilátek vzniká kardiovaskulární postižení a to je pak i častou příčinou úmrtí. Laboratorní testy prokazují velmi nízký titr všech protilátek a méně než 2% B lymfocytů. Při substituční imunoglobulinové terapii se pacienti nejen dožívají dospělosti, ale jsou schopni se s určitými omezeními zapojit do normálního života.

Selektivní deficit IgA: v séru je méně než 0,05 g/l IgA a chybí sekreční IgA. V Evropě se tato porucha vyskytuje 1 : 500 osob, tedy docela často, např. v Asii je ale výskyt méně častý (1 : 18 000). Molekulární podstata onemocnění není jasná, předpokládá se defekt v oblasti tzv. MHC III na krátkém raménku 6. chromosomu už na úrovni kmenových buněk, protože byl popsán přenos při transplantací kmenových buněk krvetvorby. Problémem u tohoto deficitu je ochrana sliznic, která sice může být aspoň částečně kompenzována IgM a v dolních cestách dýchacích i IgG, ale pokud není kompenzace účinná, dochází k opakovaným infekcím horních cest dýchacích. Infekty jsou časté v dětství (častější než u normální populace), potom postupně potíží ubývá. Kvůli špatné ochraně sliznic a tudíž snazšímu průniku alergenů do organismu, mají pacienti vyšší výskyt alergií. Problém s léčbou spočívá v tom, že nelze aplikovat substituční Ig terapii, protože pokud by se podalo IgA, pacient by si začal vytvářet anti IgA protilátky ve třídě IgG (on má defekt v tvorbě IgA, tvorba IgG je normální). Při transfúzi u takového pacienta by hrozil anafylaktický šok z reakce anti IgA a IgA v podané plasmě nebo krvi. Navíc slizniční IgA jako preparát pro substituční terapii neexistuje. Lze tedy léčit pouze infekční nebo alergické komplikace. Deficit, přestože je celkem častý, tak díky kompenzačním mechanismům často nemá závažný průběh, případně i uniká diagnóze.

Deficity podtříd IgG: důležitá je zejména podtřída IgG2, která je zodpovědná za obranu před polysacharidovými antigeny (opouzdřené bakterie). Tuto skupinu deficitů lze léčit substituční Ig terapií podle tíže stavu. Někdy se deficity podtříd vyskytují i spolu s deficitem IgA.

Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství: stav je způsobený jakoby opožděným nástupem tvorby protilátek, často se v rodinách pacientů vyskytují různé typy poruch imunity. V těžkých případech lze použít substituční Ig terapii, která pomůže „překrýt“ kritické období a přitom nebrzdí tvorbu vlastních Ig.

CVID – běžný variabilní imunodeficit: nejdůležitější ze skupiny protilátkových deficitů. Obvykle začíná mezi 1-5 rokem nebo mezi 16-20 rokem. Vyskytuje se u obou pohlaví, genetická porucha se předpokládá v oblasti HLA III. Dochází ke snížení tvorby IgG a IgA (mohou zcela chybět), počty B lymfocytů jsou normální nebo snížené, je méně Th lymfocytů a tudíž CD4/CD8 je méně než 1(normálně je to naopak). Protilátky u tohoto onemocnění jakoby se v určitém období přestaly tvořit. Zřejmě se jedná i o vliv vnějších činitelů, kterými by mohly být infekce (zarděnky, vrozená infekce toxoplasmou aj), léčiva (penicilin, glukokortikoidy, antimalarika). Pacienti mohou mít obraz podobný Brutonově agamaglobulinemii a navíc je i porucha T lymfocytů, což má za následek např. vyšší výskyt TBC. Dále se mohou tvořit granulomy na různých místech těla, nodulární lymfoidní hyperplazie ve střevech a nespecifické střevní záněty, častější je výskyt autoimunit a riziko lymfoproliferativních onemocnění. Také hrozí už zmiňované fibrotické postižení plic v důsledku opakovaných zánětů. Léčba se provádí

substituční Ig terapii, pokud se tvoří granulomy nebo se vyskytují autoimunity, je někdy třeba paradoxně tlumit IS, např. kortikoidy.

Defekty z nadprodukce Ig: tady je problém s léčbou, protože zvýšené množství protilátek není jak z těla odstranit. **Hyper IgM:** jedná se o defektní expresi molekuly CD40L na (CD154) na aktivovaných lymfocytech, hlavně na Th. Tato molekula interaguje s CD40 na APC buňkách včetně B lymfocytů a je důležitá také pro izotypový přesmyk. V případě defektu přesmyk z IgM na další třídy neprobíhá, IgM je moc a ostatní třídy chybí. V klinickém obrazu jsou virové, bakteriální infekty, náchylnost k průjmům způsobeným *Cryptosporidium parvum*. Počty T i B lymfocytů mohou být v normě, chybí ale to CD40L. Deficit může být indikací k transplantaci KD, protože substituční terapie Ig bývá málo úspěšná (problém není v B lymfocytech). **Hyper IgE:** defekt není na úrovni kmenových buněk, nelze proto léčit transplantací, projevuje se zejména ekzémy, kožními záněty, eozinofilií a poruchou chemotaxe neutrofilů, časté jsou infekce plic, které jsou rozhodující pro přežití pacientů. **Hyper IgD:** označovaný někdy jako „periodická horečka dánského typu." Příčinou je defekt enzymu mevalonát kinázy, která se účastní syntézy cholesterolu a nemá přímý vliv na imunitní systém. Jde zřejmě o širší metabolický defekt a zvýšení IgD je pouze jeho součástí. Dochází k periodickým horečkám 3-6 dní trvajících, doprovázených bolestmi břicha, kloubů, zvětšením uzlin a zvýšením zánětlivých parametrů v krvi, ale vše je neinfekčního původu. Léčba antibiotiky může mít pozitivní efekt i přesto, že není infekční původ potíží. Další možností léčby jsou kortikoidy.

Buněčné a kombinované imunodeficity: představují nejtěžší skupinu primárních imunodeficitů, bez léčby hrozí záhy po narození fatální komplikace a úmrtí do 1 roku života. V této skupině deficitů jsou často jedinou možností léčby transplantace kmenových buněk krvetvorby. Výskyt těchto těžkých forem je 1 na 50 až 100 tisíc porodů. Největším nebezpečím pro pacienty jsou viry a intracelulární bakterie, očkování živými vakcínami představuje život ohrožující riziko, ale také první upozornění na to, že imunita není v pořádku – to platilo při očkování proti TBC živou vakcínou v prvních dnech po narození, ještě v porodnici. V ČR bylo toto očkování již zrušeno. Molekulární podstata buněčných deficitů je heterogenní, užitečné je dělení na tzv. SCID (severe combined imunodeficiency) kdy lymfocyty úplně chybí a to buď všechny, nebo jen některé podtypy a CID (combined imunodeficiency) kdy lymfocyty jsou, ale mají poruchy funkce.

1. SCID (severe combined imunodeficiency)

Defekt adenosindeaminázy, tzv. SCID T-B-. Adenosindeamináza je enzym zahrnutý v metabolismu purinů a tudíž má úzký vztah s syntéze DNA. Lymfocyty během proliferace syntetizují DNA ve velké míře, proto jsou tímto defektem hodně zasaženy. Dochází k hromadění toxických produktů metabolismu purinů v lymfoidních buňkách , což vede k jejich zániku a následné lymfopenii, která se týká T i B lymfocytů i NK buněk a doprovází ji kostní abnormality. Onemocnění je autosomálně recesívně dědičné a existuje u něho léčba pomocí genové terapie, kdy se pomocí retrovirového vektoru provádí genový transfer do periferních lymfocytů nebo do kmenových buněk krvetvorby. Tyto postupy ale mají řadu úskalí, např. nalezení vhodného vektoru, zajištění stabilní exprese vneseného genu i v nedělících se buňkách,

aby byl dostatek transdukovaných buněk v organismu, protože i defektní IS je může ničit a další.

SCID T- B+: nejčastější, 60% všech SCID, ale není to jen jeden typ, protože 30% představuje varianta vázáná na autosomy a 70% varianta vázáná na X chromosom. V tomto X vázáném případě jde o poruchu receptoru pro IL-2, ale tento receptor má společný řetězec i pro další cytokiny, takže výsledkem je porucha funkce mnoha cytokinů a navíc chybí i NK buňky a všechny lymfocyty jsou typu B. U varianty kódované na autosomu jde o poruchu JAK kinázy, která zprostředkovává signalizaci do jádra.

Omennův syndrom: patří do SCID**,** autosomálně recesivně se dědí, jde o poruchu enzymů, které se účastní rekombinace genů při tvorbě TCR a BCR receptorů. Výsledkem jsou oligoklonální receptory s nevyhraněnou specifitou pro Ag. Dochází k infiltraci kůže a sliznic střeva těmi oligoklonálními Th2 lymfocyty, jejichž cytokiny IL-4, IL-5 působí na eozinofily a tím dochází k eozinofilii v tkáních, zejména ve sliznicích a v kůží. Výsledkem jsou erytrodermie a alopecie, průjmy a špatné prospívání prameníci z postižení sliznice GIT. V lymfatických orgánech je málo lymfocytů kvůli jejich přesunu do kůže a sliznic.

2. CID (combined imunodeficiency):

Opět heterogenní skupina onemocnění, která se manifestuje později než SCID. Jsou zde normální nebo snížené počty lymfocytů, ale s poruchami funkce. Tyto poruchy se mohou týkat antigenní prezentace, aktivace, nebo regulačních mechanismů. Často se u této skupiny deficitů vyskytují autoimunity, patologická reaktivita proti krevním buňkám (trombocytopenie, neutropenie), vaskulitidy, autoimunitní hepatitidy, projevy podobné střevním zánětům, alergie a lymfoproliferativní onemocnění. V závažných případech je nutná transplantace KD.

Poruchy v Ag prezentaci: někdy je tato skupina vyčleňována jako samostatný podtyp primárních imunodeficitů. Je zde defekt exprese HLA I a II a sekundárně poruchy exprese CD4 a CD8 (označuje se jako „syndrom holých lymfocytů). V případě CD4 lymfocytů a HLA II je následně narušena tvorba protilátek, tato varianta je častější a má lepší prognózu, protože lze léčit substituční Ig terapií i transplantací KD.

Hemofagocytující syndromy: opět heterogenní skupina onemocnění, společným znakem je porucha aktivace lymfocytů a zvýšení jejich počtu, zatímco ostatních krevních buněk je málo. Díky zvýšené aktivaci lymfocytů je produkováno více INFγ, který aktivuje Mf a ty produkují vysoké hladiny TNF a IL-1.V důsledku vyšší aktivace makrofágů dochází k tomu, že fagocytují vlastní erytrocyty (odtud název) v KD játrech a slezině. Tato abnormální fagocytóza je pozorovatelná v mikroskopu. V uvedených orgánech dochází k patologickým změnám (zvětšování sleziny, jater) a navíc je snížena hladina fibrinogenu, čímž hrozí poruchy srážení krve, horečky až multiorgánové selhání. Léčba se provádí silnou imunosupresí a u některých forem transplantací KD.

Di Georgeův syndrom: díky deleci na 22. chromosomu dochází k vývojovému defektu 3. a 4. žaberního oblouku. Může však být delece i na 10. chromosomu u jiné varianty tohoto

syndromu. V důsledku vývojového defektu nastává redukce tkáně thymu, chybí příštítná tělíska, dále se vyskytují srdeční vady, typická dysmorfie obličeje a mentální retardace. Právě absence příštítných tělísek, která může způsobit hypokalcemie (parathormon reguluje hladinu vápníku) je někdy důležitým vodítkem při diagnóze. U pacientů se totiž objevují náhlé křeče v důsledku hypokalcemie. Výskyt tohoto syndromu je 1 : 4 000 a imunologické obtíže mohou mít různou intenzitu od rizika úmrtí při úplné absenci T lymfocytů až po mírné formy s tendencí k normalizaci počtu lymfocytů. V těchto mírnějších případech se buď lymfocyty vyvíjejí mimo thymus nebo jsou u pacienta přítomny zbytky thymické tkáně. V pozdějším věku se častěji objevují autoimunity. Léčba je většinou symptomatická, postupy s transplantací fetálního thymu nebyly moc úspěšné, lepší výsledky mají transplantace kultivované thymické tkáně.

Fagocytární imunodeficity představují poruchy v počtu a funkci neutrofilů a monocytů/makrofágů. Závažné jsou v této skupině zejména poruchy adhezívních molekul a agranulocytóza. Mezi patogeny při poruchách fagocytózy dominují stafylokoky, enterobakterie, plísně a mykobakterie. Charakter obtíží se může lišit podle toho, jestli jsou postiženy mikrobicidní mechanismy – dochází k ohraničeným zánětům včetně zánětů vnitřních orgánů, pokud je snížený počet a adheze neutrofilů – dochází spíše k difúzním zánětům sliznic a kůže a pokud se porucha týká buněk monocyto-makrofágové řady tak se vyskytují mykobakteriální infekce.

Kostmannův syndrom: tzv. vrozená agranulocytóza (variantou je cyklická neutropenie). Jedná se o těžkou poruchu imunity, kdy je vrozená neutropenie až úplná agranulocytóza. Příčinou je efekt v enzymu neutrofilní elastáze, který je nutný pro zrání neutrofilů. Ty zastavují svůj vývoj u promyelocytu, tedy v začátku vývojové řady (pozn.: myeloblast-promyelocyt-myelocyt-metamyelocyt-tyčka-segment). V periferní krvi jsou počty neutrofilů nižší než 200/μl. Defekt enzymu může být mimo jeho vazebné místo nebo ve vazebném aktivním místě, v tomto druhém případě nastává cyklická varianta poruchy, kdy má na dynamiku tvorby neutrofilů vliv nerovnováha mezi aktivitou elastázy a jejím inhibitorem. Hlavními příznaky jsou nekrotizující záněty kůže a sliznic, ke kterým dochází brzy po narození. V léčbě se používá rekombinantní GM-CSF, což je velmi nákladné a navíc neutrofily, které pod jeho vlivem dozrají u pacientů nejsou co do funkce úplně plnohodnotné. Přesto má léčba pozitivní vliv. Zajímavé je, že pacienti mají vlastní GM-CSF v pořádku, ale jeho vyšší dodání do organismu stav zlepšuje. Hrozí ovšem i nežádoucí vedlejší účinky jako je splenomegalie, osteoporóza a riziko myeloidní leukemie. V případech špatné odpovídavosti na léčbu GM-CFS se provádí transplantace kmenových buněk krvetvorby, což dokládá, že se jedná o velmi závažné onemocnění. U cyklické varianty se objevují epizody horeček přibližně co tři týdny, které odpovídají obdobím neutropenie. V těchto obdobích lze léčit také GM-CFS, jinak se podávají antibiotika podle potřeby. Onemocnění jako jedno z mála výjimek mezi primárními imunodeficity má autosomálně dominantní dědičnost.

Chronická granulomatózní nemoc: může být buď vázána na X chromosom nebo autosomálně dědičná a jedná se o defekt NADPH oxidázy nebo cytosolických faktorů nutných pro její aktivaci. Tímto je znemožněna tvorba superoxidového aniontu, tedy počáteční stupeň tvorby reaktivních kyslíkových metabolitů a tyto se pak netvoří. Počty neutrofilů mohou být normální,

ale chybí jejich hlavní funkce – cidní schopnost, konkrétně oxidační vzplanutí. Dále je abnormální pH ve fagosomu (nejdříve má být akalické, pak kyselé a právě ta alkalická fáze zde chybí), což má vliv na enzymy ve fagosomu. Ve výsledku není fagocytovaný materiál efektivně rozkládán a hromadí se ve fagosomu, což je základem pro tvorbu granulomů – útvarů složených z defektních neutrofilů, nerozloženého materiálu a obalených vazivem. Granulomy nejsou jedinou potíží, pacienti také trpí na opakované infekty, záněty kůže a sliznic (často v oblasti konečníku). V léčbě se uplatňují antibiotika, kortikoidy i chirurgické odstraňování granulomů, pokud utlačují okolní tkáně. V závažných případech je indikována transplantace kmenových buněk krvetvorby.

Defekty adhezívních molekul: hlavně se jedná o CD11/CD18, většinou i C3b receptor, porucha je v genech pro β_2 podjednotku integrinů. Klinický obraz jako u deficitu, ale leukocytů je nadbytek (až desítky tisíc na mikrolitr) – nemohou vycestovat z krevního řečiště, protože nefunguje adheze na endotel. V případě poruchy C3 receptoru fagocyty nereagují správně na opsonizované částice. Infekce pupečníku, sliznic, kůže ale doprovázené abnormálně nízkou tvorbou hnisu. Léčba antibiotiky, neutrofilovými náplavy při silných infekcích a i transplantace je někdy nutná.

Poruchy komplementu a manózu vázajícího proteinu (MBP): defekt může nastat prakticky u každé ze složek i u regulačních faktorů v klasické i alternativní cestě. Některé znaky jsou společné pro několik složek: defekty C1-C4 mají projevy podobné imunokomplexovým chorobám. Defekty C6-C9 probíhají často asymptomaticky. Nejčastější (1: 10 000) je defekt složky C2, což je serinová proteáza. Projevuje se obecně zvýšenou náchylností k opakovaným infekcím a postupně se může vyvinout systémový lupus, což je vlastně imunokomplexové onemocnění. V japonské populaci je častý deficit C9 složky, který podobně jako C6-C8 probíhá většinou asymptomaticky nebo může být asociován s meningokokovou infekcí.

Hereditární angioedém: je autosomálně dominantní deficit inhibitoru C1 složky. Projevuje se epizodami nekontrolované aktivace komplementové kaskády v reakci na jinak banální podněty (např. stomatologické výkony, začátky běžných infekcí, drobná poranění apod.). Důležitý při této aktivaci je vznik C3a a C5a složky, což jsou tzv. anafylatoxiny, které zvyšují permeabilitu cév a působí chemotakticky na neutrofily a další buňky. Výsledkem jsou mimo jiné otoky sliznic, dechové potíže, bolesti břicha, zvracení, průjmy. V léčbě se používá inhibitor C1 složky nebo plasma, ve které je přirozeně obsažený.

Defekt MBP: jeho normální funkce spočívá ve vazbě na sacharidové komponenty membrán patogenů a tím je vlastně opsonizuje a zároveň aktivuje lektinovou cestou komplement. Při defektu jeho tvorby (obzvlášť pokud je pacient homozygot v postižených genech) se objevují opakované infekce hlavně respirační. Onemocnění často není ani diagnostikováno, protože MBP mohou částečně nahradit i jiné složky plasmy. U tohoto deficitu a obecně u komplementových deficitů se doporučuje očkování i nad rámec běžného očkovacího kalendáře, zejména proti opouzdřeným mikrobům i přeočkování vícekrát, protože vázne tvorba protilátek včetně těch postvakcinačních.