

IMUNOPATOLOGICKÉ STAVY V KAZUISTIKÁCH

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



**MUDr. Zuzana Humlová, Ph.D.
a kolektiv**

IMUNOPATOLOGICKÉ STAVY V KAZUISTIKÁCH

2., přepracované a doplněné vydání

Zuzana Humlová a kol., IMUNOPATOLOGICKÉ STAVY V KAZUISTIKÁCH 2., přepracované a doplněné vydání

Nově podpořeno RVO-VFN64165 a PROGRES Q25/LF1.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorky i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

1. vydání, Praha 2016

Edice MEDICA

Šéfredaktorka: Mgr. Šárka Mašková

© Zuzana Humlová a kol., 2016, 2021

© Maxdorf, 2021

Illustrations © Maxdorf, 2021

Cover layout © Maxdorf, 2021

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti.

Odpovědný redaktor: Mgr. Zuzana Samohylová, Ing. Veronika Pátková

Ilustrace: Mgr. Veronika Mrázová

Sazba: Blanka Filouňková

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-705-1

HLAVNÍ AUTORKA A EDITORKA

- **MUDr. Zuzana Humlová, Ph.D.**, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN Praha

SPOLUAUTORKY

- **MUDr. Dana Čechová**, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN Praha
- **MUDr. Karin Černá**, Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty ISCARE a.s. a 1. LF UK, Praha
- **MUDr. Naděžda Machková**, Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty ISCARE a.s. a 1. LF UK, Praha
- **MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc.**, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN Praha
- **MUDr. Helena Posová, CSc.**, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN Praha
- **MUDr. Lucia Skáčíková**, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN Praha
- **MUDr. Michaela Šafářová**, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN Praha

RECENZENTKA

- **Prof. MUDr. Terezie Fučíková, DrSc.**, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN Praha

OBSAH

Úvod	9
1 Běžná variabilní imunodeficience v těhotenství	39
2 CVID maskovaný jako celoroční alergická rýma	43
3 Dávkování IVIG u pacienta s CVID	49
4 Proměny léčby Brutonovy agamaglobulinemie	56
5 Goodův syndrom	63
6 Sekundární protilátková deficience	66
7 Primární nebo sekundární protilátková deficience?	72
8 Deficit podtřídy IgG3 s herpetickými výsevy	79
9 HELLP syndrom nebo celiakie?	87
10 Systémová autoimunita nestačí	92
11 Infarkt myokardu, antifosfolipidový syndrom a celiakie	98
12 Antifosfolipidový syndrom a těhotenství	103
13 Rýma, která neskončila za sedm dní	110
14 Otrava vodou u Sjögrenova syndromu	115
15 Autoinflamatorní syndrom	121
16 Paraneoplastický pemfigus	129
17 Léky indukovaný lupus erythematosus po biologické léčbě Crohnovy nemoci	135
18 Byla to alergie na očkovací látku?	141
19 Parainfekční a tlaková urtika a systémový lupus	144
20 Vaskulitida velkých cév u sportovce	149
21 Hypokomplementemická urtikariální vaskulitida	156
22 Systémový lupus erythematosus začínající jako ITP	163
23 Vaskulitida, kryoglobulinemie a HBV infekce	168
24 Není CHOPN jako CHOPN	174
25 Ormondova nemoc	179
26 Nebezpečí v želatině	184

27	Rychle progredující sklerodermie u mladé ženy	188
28	Reakce po podání inzulinu	193
29	Primární biliární cirhóza	199
30	Histaminová intolerance	206
31	Jak dlouho lze čekat se substitucí imunoglobuliny u COVID?	213
32	Imunodeficiencie, Crohnova nemoc a biologická terapie monoklonálními protilátkami	220
33	Proč mě to svědí? Aneb pátrání po potravinové alergii odhalilo dlouholetého tichého vetřelce	226
34	Je to alergie, nebo to není alergie?	234
35	Dvakrát měř, jednou řež	241
	PŘÍLOHA – Přehled vybraných imunologických laboratorních vyšetření	249
	Seznam použitých zkratk	264
	Souhrn	268
	Summary	269
	Rejstřík	270

ÚVOD

Zuzana Humlová

Imunitní systém dnes chápeme jako soustavu, která komunikuje s ostatními regulačními systémy, jako jsou nervový či endokrinní, a jejichž hlavním cílem je udržení homeostázy organismu. K základním vlastnostem imunitního systému patří schopnost rozeznávat cizí a vlastní struktury, reagovat na ně imunitní reakcí nebo vést k navození imunologické tolerance. Alergie, autoimunita a imunodeficience patří mezi onemocnění označovaná dnes souhrnně jako imunopatologické stavy. V jejich patogenezi hrají důležitou úlohu jak genetické faktory, tak poruchy neuroendokrinních regulací, v kombinaci s působením zevních faktorů, zejména infekce, léků, potravin a fyzikálních faktorů vedoucích k epigenetickým změnám. Klinické projevy těchto imunopatologických stavů se navzájem prolínají, což může vést ke ztížení včasné diagnózy.

I. ETIOLOGIE A PATOGENEZE VROZENÝCH PORUCH IMUNITY

Integrita imunitního systému je nezbytná pro obranu organismu proti infekcím a toxickým produktům. Poruchy jednotlivých složek přirozené nebo adaptivní imunity mohou způsobit závažné až smrtelné zdravotní komplikace. V současné době se již **opouští termín primární imunodeficience** a je nahrazen **novým termínem – vrozené poruchy imunity**. Na základě pokroku genetického vyšetření je možné tyto poruchy v současné době klasifikovat do deseti skupin:

1. buněčné a kombinované imunodeficience
2. imunodeficience asociované se syndromy
3. převážně protilátkové deficience
4. imunitní dysregulace (hemofagocytózující syndromy)
5. fagocytární imunodeficience
6. poruchy přirozené imunity (chronická mukokutánní kandidóza)
7. autoinflamatorní syndromy
8. deficience komplementu
9. selhání kostní dřeně
10. fenokopie imunodeficiencí

Celkem tak můžeme klasifikovat 406 různých onemocnění se 430 různými genetickými defekty. Diagnostiku závažných imunodeficiencí nám umožňuje v současné době vyšetření TREC a KREC u novorozenců. Tato metoda vychází z fyziologie přestavěb receptorů pro antigeny při vývoji lymfocytů, kdy vyštěpené zbytky DNA zůstávají v buňce ve formě cirkulárních produktů. V T lymfocytech jde o tzv. T-cell receptor excision circles (TREC), v B lymfocytech o tzv. kappa-deleting element excision circles (KREC). Jejich počet koreluje s počtem vytvořených lymfocytů. Výhodou TREC

a KREC je jejich velká stabilita a možnost detekce i v suchých kapkách krve pomocí kvantitativní PCR. U těžké kombinované imunodeficiency (SCID) je po narození hladina TREC u naprosté většiny pacientů nulová nebo velmi nízká. Vyšetřování TREC bylo proto zařazeno v řadě zemí do novorozeneckého screeningu (např. ve většině států USA), protože včasná diagnóza SCID je klíčová pro klinické zvládnutí tohoto onemocnění v podobě včasné transplantace kmenových krvetvorných buněk. Hladina KREC může být u SCID nízká nebo normální, vyšetřování KREC ale může včas odhalit stavy s chyběním novotvorby B lymfocytů, např. Brutonovu agamaglobulinemii. Velký rozvoj diagnostiky vrozených poruch imunity umožnila i metoda sekvenování nové generace (NGS). Umožňuje sekvenovat úseky nukleových kyselin až celých genomů podstatně rychleji a cenově výhodněji než ostatní sekvenační metody. Podstatou je zpracovávání tisíců až milionů sekvencí současně v jednom běhu.

V rámci přehledu nového členění imunodeficiencí nebudou zmiňovány všechny genetické defekty, ale pouze vybraná onemocnění. Za nejčastější je možné považovat selektivní deficienci IgA, která se vyskytuje v poměru 1 : 500 až 1 : 800 v závislosti na etniku. Většina primárních imunodeficiencí je mnohem vzácnější a frekvence výskytu je 1 : 50 000 až 1 : 1 000 000. Z mezinárodních registrů vyplývá, že zhruba 70 % tvoří protilátkové imunodeficiency, 20 % imunodeficiency postihující B a T lymfocytární systém, 10 % poruchy fagocytózy a 2 % jsou poruchy v komplementovém systému. Z klinického pohledu jsou důležité tzv. **varovné signály imunodeficiencí**. Patří mezi ně:

- neprospívání kojence
- více než čtyři mezotitidy v roce
- opakované hluboké kožní nebo orgánové abscesy
- více než dvě závažné sinusitidy v roce
- trvající mykotická infekce kůže nebo sliznic
- více než dva měsíce na léčbě antibiotiky
- potřeba intravenózní aplikace antibiotik
- více než dvě bronchopneumonie v roce
- pozitivní rodinná anamnéza
- více než dvě závažné hluboké tkáňové infekce

I.1 Buněčné a kombinované imunodeficiency

A) TĚŽKÉ KOMBINOVANÉ IMUNODEFICIENCE SPOJENÉ S CD3+ LYMFOPENÍÍ

Normální počet CD 19+: těžká kombinovaná imunodeficiency T-B+

■ X-vázaná těžká kombinovaná imunodeficiency

Představuje asi 50 % všech těžkých kombinovaných imunodeficiencí a je způsoben mutací genu pro společný gama řetězec interleukinů (IL) IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 a IL-21 receptoru (IL2gR). Tato mutace je recesivní, takže heterozygotní ženy jsou zdravé přenašečky. Onemocnění je charakterizované poruchou maturace T lymfocytů a NK buněk a snížením jejich počtu v periférii. Počet B lymfocytů je zpravidla

normální nebo zvýšený. Imunodeficiencie je způsobena poruchou pomocné funkce T lymfocytů při antigen specifické diferenciaci B lymfocytů (IL-7) na plasmatické buňky produkující protilátky. Na defektu proliferace NK buněk se podílí porucha IL-15 receptoru. Klinicky podobné onemocnění, které se ovšem přenáší jako autozomálně recesivní, je způsobeno mutací IL-7a receptoru nebo JAK3 kinázy.

Snížené CD 19+: těžká kombinovaná imunodeficiencie T-B-

■ Těžká kombinovaná imunodeficiencie T-B-NK-

Deficiencie adenosin deaminázy (ADA) je druhou nejčastější příčinou těžké kombinované deficiencie. Deficiencie ADA způsobuje poruchu degradace purinu a akumulaci produktů katabolismu purinu, deoxyadenosinu a jeho prekurzorů – S-adenosylhomocysteinu a deoxyadenosin trifosfátu – dATP. Maturující lymfocyty jsou senzitivnější na ADA deficienci než ostatní buňky a nedostatečně degradují dATP na 2-deoxyadenosin. Počet T a B lymfocytů při narození je většinou normální, ale zpravidla se progresivně snižuje v průběhu prvního roku života. Ani při téměř normálním počtu T lymfocytů u některých pacientů nedochází k jejich proliferaci po antigenní stimulaci. Podobný fenotyp je i u pacientů s mutací genu pro enzym purine nucleoside fosforylázu – PNP.

Klinické projevy zahrnují chondrosternální dysplazii, může být přítomna alveolární proteinóza a kognitivní deficit.

U **syndromu retikulární dysgeneze** je charakteristickým nálezem vrozená agranulocytóza a lymfopenie spojená s hypoplazií thymu a lymfatických uzlin. Granulocyty a lymfocyty chybí v periferní krvi i kostní dřeni, postižení diferenciaci je již na úrovni kmenových buněk (a postihuje myeloidní i lymfoidní řadu). Choroba se dědí autozomálně recesivně, příčinou je mutace genu AK2 (adenylate kinase 2) na chromozomu 1 (1p34).

Rac2 deficit souvisí s opakovanými bakteriálními a virovými infekcemi, lymfoproliferací a neutropenií.

■ Těžká kombinovaná imunodeficiencie T-B-NK+

S mikrocefalií

U těchto pacientů bývá zvýšená radiosenzitivita, často se sdružuje i s deformitami obličeje.

Patří sem **deficiencie DNA ligázy IV**, což je dědičné onemocnění spojené s poruchou opravy zlomů dvouvláknové DNA. Je charakterizované již zmiňovanou mikrocefalií, deformitami obličeje, opožděným vývojem, poruchou růstu, kožními abnormalitami a pancytopenií.

Cernunnos/XLF deficiencie se projevuje mikrocefalií, retardací růstu a typickou ptačí tváří, lymfopenií, hypogamaglobulinemií s normální nebo zvýšenou hladinou IgM. Cernunnos/XLF je faktor sloužící k opravě poškozené DNA.

DNA PKcs deficiencie je způsobena mutací genu pro katalytickou podjednotku DNA dependentní protein kinázy. Pacienti mají i vyšší riziko nádorových onemocnění a urychlené stárnutí buněk.

Bez mikrocefalie

Symptomy jsou zde velmi podobné reakci štěpu proti hostiteli, pravděpodobně v důsledku aktivace NK buněk.

RAG1/2 deficienc je způsobena mutací genů podílejících se při maturaci lymfocytů, rearranging gene. Patří sem **Ommenův syndrom** (familiární retikuloendotelióza s eozinofilií), způsobený mutacemi genu **RAG1** (recombination-activating gene 1, 11p13), **RAG2** (recombination-activating gene 2, 11p13) či **ARTEMIS** (DNA cross-link repair protein 1C; DCLRE1C, 10p). Syndrom je charakterizován infiltrací kůže a střevní sliznice (endotelu) aktivovanými T lymfocyty oligoklonálního charakteru. Mimo eozinofilie u nemocných pozorujeme různě rozsáhlé postižení kůže (erythrodermie), hepatosplenomegalii a urputné průjmy.

Endonukleáza **ARTEMIS**, která je kódována **DCLRE1C genem**, se podílí na opravách zlomů dvouvláknové DNA. Pacienti s **deficiencí ARTEMIS** mají projevy SCID a zvýšenou senzitivitu k radiačnímu záření.

B) KOMBINOVANÉ IMUNODEFICIENCE S OBECNĚ MÍRNĚJŠÍMI PROJEVY NEŽ TĚŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCE

Snížené CD4+ lymfocyty

Snížené množství CD4+ lymfocytů se může kombinovat i s poruchou exprese molekul HLA II. třídy. Nejčastějšími projevy jsou infekce gastrointestinálního traktu, onemocnění jater a žlučových cest. U deficiencie polymerázy delta – **POLD1** a **POLD2** – se vyskytují především infekce respiračního traktu, kožní infekce včetně molluscum contagiosum, poruchy intelektu.

Snížené CD8+ lymfocyty

Mezi tato onemocnění patří například **deficienc ZAP70**, charakterizovaná i autoimunitními poruchami, nebo **TAP2**, **TAP1 deficienc** s vaskulitidou a projevy pyoderma gangrenosum.

Snížené B lymfocyty

DOCK8 deficienc je spojena s projevy těžké atopické dermatitidy, virovými a stafylokokovými kožními infekcemi, nádorovými onemocněními a diabetem. V laboratorním nálezu jsou vysoké hladiny IgE, nízké IgM, eozinofilie, snížené NK buňky se sníženou funkcí, snížené paměťové B lymfocyty a zvýšení CD8+ lymfocytů. Patří sem i **STK4 deficienc** s intermitentní neutropenií, vyšší senzitivitou k virovým onemocněním, jako je EBV, HPV, molluscum contagiosum, lymfoproliferací, autoimunitními cytopeniemi, výskytem lymfomů a vrozenými srdečními vadami.

S normální hladinou imunoglobulinů

K těmto imunodeficiencím se řadí například **RHOH deficienc**, kdy jsou pacienti náchylnější k HPV infekci, plicním granulomům, moluskám a v laboratorním nálezu bývají sníženy naivní T lymfocyty. Dalším příkladem je **OX40 deficienc** s častějším výskytem Kaposiho sarkomu, poruchou imunitní odpovědi ve vztahu k infekci HHV8.

Se sníženou hladinou imunoglobulinů

CARD11 deficiencie je spojena s pneumoniemi vyvolanými *Pneumocystis jirovecii*, bakteriálními a virovými infekcemi. Imunoglobuliny jsou velmi nízké nebo chybí úplně. T lymfocyty mají normální počet, ale vykazují poruchu proliferace. **CD40 ligand deficiencie** nebo **CD40 deficiencie** jsou charakterizovány oportunními infekcemi, onemocněními biliárního traktu a jater. Typickou nemocí bývá kryptosporidióza. V laboratorním nálezu jsou normální hladiny IgM nebo i zvýšené, ostatní izotypy jsou sníženy, zvýšeno bývá IgD, T lymfocyty jsou v normě nebo sníženy. **IL21R deficiencie** je opět charakterizována infekcí *Pneumocystis jirovecii* nebo *Cryptococcus neoformans*, T lymfocyty mají poruchy tvorby cytokinů a sníženou proliferaci schopnost po kontaktu s antigenem, bývají zvýšeny IgE.

Normální hladiny imunoglobulinů, ale nízká specifická protilátková odpověď

MALT1 deficiencie je spojena s bakteriálními, mykotickými a virovými infekcemi, s poruchou proliferace T lymfocytů. **RelB deficiencie** se projevuje rekurentními infekcemi, sníženou diverzitou T lymfocytů a sníženou proliferací aktivitou po stimulaci mitogeny. Chybí odpověď na antigenní stimulus. B lymfocyty bývají zvýšeny.

1.2 Imunodeficiencie asociované se syndromy

A) KONGENITÁLNÍ TROMBOCYTOPENIE

Wiscottův-Aldrichův syndrom je charakterizován mutací tzv. WASP genu, který je umístěn na X chromozomu. Pacienti trpí pyogenními infekcemi, ekzémem, autoimunitními onemocněními, jako jsou hemolytická anemie, vaskulitidy, polyartritidy a nespecifické střevní záněty. Mají zvýšený výskyt B lymfoproliferačních onemocnění. Typickým nálezem v krevním obraze bývá trombocytopenie, nízké hladiny IgM a zvýšené hladiny IgA, IgE s IgD, normální počet a distribuce B lymfocytů, snížené zastoupení T lymfocytů, které se s věkem prohlubuje.

B) DEFEKTY REPARACE DNA JINÉ NEŽ U TĚŽKÉ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCE

Ataxia teleangiectasia je autozomálně recesivní onemocnění. Jeho genetickou příčinou je defekt v DNA dependentní serin treonin kináze, která fosforyluje p53 a další substráty a reguluje buněčný cyklus. Incidence je 1: 10 000–100 000. Defekt schopnosti opravovat DNA zlomy vede k poruše schopnosti přestavovat TCR a BCR. Klinicky se projevuje imunodeficiencí, mozečkovou ataxií, svalovou atrofií, okulokutánními teleangiektáziemi, zvýšenou citlivostí k ionizujícímu záření a chromozomální nestabilitou, která vede ke vzniku malignity, nejčastěji nádorů lymfoidního původu.

Syndrom Nijmegen breakage je vzácné autozomálně recesivní onemocnění, podobné *ataxia teleangiectasia*. Běžným nálezem je hypogamaglobulinemie a snížený podíl T lymfocytů. Genetickým podkladem je změna proteinu, který je označován jako p95 neboli nibrin.

Bloomův syndrom patří opět mezi vzácná autozomálně recesivní onemocnění, pro která je typická imunodeficiencie, genomová nestabilita a vznik nádorů.

PMS2 deficiencie se projevuje pigmentovými skvrnami charakteru café-au-lait, pacienti mívají kolorektální karcinom a nádory mozku.

Imunodeficiencie s centromérovou instabilitou a abnormalitami obličeje představuje několik typů mutací, které se projevují dysmorfii obličeje, makroglosií, malabsorpčí a malignitami, cytopenií. V laboratorním nálezu bývá hypogamaglobulinemie, snížení T i B lymfocytů.

C) IMUNOOSEÓZNÍ DYSPLAZIE

Hypoplazie chrupavek a vlasů spojená s trpaslictvím, s metafyzeálními dysostózami, řídkými vlasy, selháním kostní dřevě, autoimunitami a zvýšenou náchylností k lymfomům a ostatním malignitám. U těchto pacientů je i porucha spermatogeneze a vyskytuje se dysplazie nervového systému střeva.

Schimkeho syndrom je spojen s malým vzrůstem, spondiloepifyzeální dysplazií, retardací intrauterinního vývoje, nefropatií, infekčními komplikacemi, selháním kostní dřevě. Nacházíme snížení T lymfocytů.

MOPD1 deficiencie je typická retinální dysplazií, retardací intrauterinního vývoje, bakteriálními infekcemi, spondyloepifyzeální dysplazií, mikrocefalií.

D) DEFEKTY THYMU S DALŠÍMI KONGENITÁLNÍMI ABNORMALITAMI

DiGeorgův syndrom představuje selektivní defekt maturace T lymfocytů z důvodu kongenitální malformace s poruchou vývoje thymu a příštítých tělísek a ostatních tkání, které se vyvíjejí ze třetího a čtvrtého žaberního oblouku. Syndrom se vyznačuje hypoplazií thymu (porucha maturace T lymfocytů), chyběním příštítých tělísek (porucha kalciového metabolismu s klinickými projevy, jako jsou záškuby svalů, tetanie), poruchou vývoje velkých žil a deformitami obličeje. Příčinou onemocnění je delece v oblasti dlouhého raménka 22 chromozomu (22q11.2). Často se proto můžeme setkat s termínem CATCH22 (*cardiac defect, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia*). Počet periferních T lymfocytů je výrazně snížen a tyto lymfocyty nedostatečně reagují na polyklonální stimulaci *in vitro*. Hladiny protilátek jsou normální, ale u některých případů mohou být snížené. Pacienti jsou náchylní k virovým, mykobakteriálním a plísňovým infekcím. Imunodeficiencie může být korigována transplantací fetálního thymu nebo HLA-identické kostní dřevě. U řady pacientů dochází ke zlepšení funkce T lymfocytů s přibývajícím věkem a ke korekci imunodeficiencie v průběhu prvních pěti let života. **Chromozom 10p13-p14 deleční syndrom** je spojen s hypoparatyreózou, renální poruchou, retardací růstu, defekty srdce. **CHARGE syndrom** mívá abnormality srdce, choanální atrezii, je přítomen kolobom sítnice, mentální postižení, postižení uší a genitálu a malformace CNS. Jsou zde nízké TREC, imunoglobuliny normální nebo snížené. Odpověď T lymfocytů na stimulaci fytohemaglutininem je snížená. **Jacobsenův syndrom** je spojen s výskytem mnohočetných bradavic, lymfopenií, růstovou retardací, jsou zde snížené NK buňky a hypogamaglobulinemie.

E) HYPER-IGE SYNDROMY

Klasickým příkladem je tzv. **Jobův syndrom** nebo také **syndrom Buckleyové**. Je to AD onemocnění, charakterizované mutací genu pro signální protein STAT3. V laboratorním nálezu jsou vysoké hladiny IgE, až několik desítek tisíc, a eozinofilie.

Pacienti trpí zejména infekcemi vyvolanými zlatým stafylokokem a kandidou albicans. Typické jsou hluboké kožní abscesy s malou zánětlivou odpovědí, které odrážejí sekundární poruchu fagocytózy, kde je zejména porucha v procesu chemotaxe. Pacienti mívají také rozsáhlé kožní postižení připomínající atopickou dermatitidu. Vyskytují se i anomálie v orofaciální oblasti, jako je prominující mandibula, široký kořen nosu, vysoké patro, často rozštěp rtu i patra.

Comèlův-Nethertonův syndrom mohou mít pacienti s kongenitální ichtyózou, trichorhexis invaginata, atopickou diatézou. V laboratoři bývají vysoké IgE a IgA. **PGM3 deficienci** charakterizují projevy těžké atopie, autoimunity, skeletální abnormality, jako brachydaktylie. Objevují se opakované bronchopneumonie, kožní abscesy, porucha myelinizace CNS. Bývají zvýšeny IgM imunoglobuliny, stejně tak IgE a vysoký počet eozinofilů, snížení počtu B lymfocytů CD4+ a CD8+ T lymfocytů. **IL6R deficienci** se projevuje opakovanými pyogenními infekcemi, studenými abscesy, v séru jsou vysoké hladiny IL-6. **IL6ST deficienci** se projevuje bakteriálními infekcemi, ekzémem, plicními abscesy, může být přítomna i pneumatocéla, spontánní fraktury kostí, skolióza, retence primárních zubů, kraniosynostóza. V laboratorním nálezu jsou snížené paměťové B lymfocyty.

Loeysův-Dietzův syndrom je typický svými projevy potravinové alergie, ekzému, kloubní hypermobilitou, skoliózou, retencí primárního chrupu a aneurysmatem aorty.

F) DEFEKTY METABOLISMU VITAMINU B12 A FOLÁTU

Deficit transkobalaminu 2 je spojen s projevy pancytopenie. Pokud není rozpoznán a léčen včas, dochází k mentální retardaci. Mezi další poruchy patří například deficit způsobující hereditární malabsorpci folátu nebo deficit methylen-tetrahydrofolát dehydrogenázy 1. V tomto případě nacházíme neutropenii, bývají parestezie, mentální retardace. V laboratoři je snížená odpověď na konjugované polysacharidové antigeny.

G) ANHIDROTICKÁ EKTODERMODYSPLAZIE S IMUNODEFICIENCÍ

Tato imunodeficienci je spojena s celou řadou bakteriálních, virových a mykotických onemocnění, kolitidou, defekty kůže, vlasů a zubů. **NEMO deficienci** je X-vázané onemocnění s dysfunkcí monocytů, imunoglobuliny bývají sníženy, někdy mohou být zvýšeny IgA a IgM, chybí odpověď na polysacharidové antigeny.

H) OSTATNÍ

Tato skupina zahrnuje onemocnění s postižením zažívacího traktu, jako je tricho-hepatoenterální syndrom nebo hepatální venookluzivní nemoc s imunodeficiencí a mnohé další.

1.3 Převážně protilátkové deficienci

A) HYPOGAMAGLOBULINEMIE

Absence B lymfocytů

X-vázaná agamaglobulinemie (Brutonova agamaglobulinemie) je onemocnění charakterizované nepřítomností gamaglobulinů v krvi. Jedná se o poruchu maturace B lymfocytů, které nepřekročí preB stadium. Tato porucha je způsobena mutací nebo

delecí genu pro B-buněčnou tyrozin kinázu (Btk). Pacienti mají zpravidla nízké nebo nedetekovatelné hladiny sérových imunoglobulinů, snížený počet B buněk v periferní krvi i lymfoidních tkáních, nemají vyvinutá germinální centra v lymfoidních tkáních a nemají plasmatické buňky ve tkáních. Počet a funkce T lymfocytů jsou zpravidla v mezích normálního nálezu. Téměř u 20 % pacientů dochází k rozvoji autoimunitní choroby. Infekční komplikace mohou být výrazně potlačeny pravidelnou aplikací imunoglobulinů (pasivní imunizace).

B lymfocyty nad 1 %

Běžná variabilní imunodeficiencie (common variable immunodeficiency – CVID disease) Jde o skupinu onemocnění způsobenou poruchou terminální diferenciací B lymfocytů na plasmatické buňky produkující jednotlivé izotypy antigen specifických imunoglobulinů. Klinický obraz onemocnění je spojen s hypogamaglobulinemií (snížené plasmatické hladiny IgG a IgA a u některých pacientů i IgM) a náchylností pacientů k opakovaným infekcím, způsobeným zejména opouzdřenými bakteriemi. Klinický průběh CVID je velmi rozmanitý a často spojený s různými systémovými komplikacemi včetně rozvoje autoimunitních onemocnění, lymfoproliferací, zvýšeným rizikem rozvoje maligních onemocnění, tvorbou granulomů. U pacientů s CVID byly nalezeny monogenní defekty v molekulách ICOS (inducibilní kostimulační receptor), TACI (transmembránový aktivátor a kalciový modulátor a prostředník ligandu pro cyklophilin – *transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor*) a CD19. Tyto defekty se vyskytují u 10–20 % pacientů s diagnózou CVID. Jde o molekuly nezbytné pro správné rozpoznání antigenu B lymfocyty a pro indukci diferenciací B lymfocytů s pomocí T lymfocytů, případně buněk přirozené imunity. Genetický defekt molekuly ze skupiny TNF receptorů je zatím nejčastěji se vyskytující mutací u pacientů s CVID (okolo 10 %). Mutace v genu TACI jsou popsány také u pacientů se selektivní IgA deficiencí.

Do skupiny onemocnění patří dále onemocnění způsobená deficiencí dalších faktorů, např. syndrom APDS (*activated p110δ syndrome*), charakterizovaný těžkými bakteriálními infekcemi, lymfadenopatií, lymfoproliferací, lymfomy a opožděným vývojem. Rac2 deficit charakterizovaný opakovanými sinobronchiálními infekcemi, poststreptokokovou glomerulonefritidou, urtikárií, *CD20 a CD 19 deficiency*, *BAFF receptor deficiency*, *TWEAK deficiency* a další.

B) OSTATNÍ PROTILÁTKOVÉ DEFICIENCE

Snížené hladiny IgG a IgA s normálními nebo zvýšenými hladinami IgM – hyper-IgM syndromy

Pro **hyper-IgM syndrom, vázaný na chromozom X** (HIGM1), je typickým nálezem zvýšená hladina IgM a velmi nízké, často téměř nedetekovatelné hladiny jiných tříd a podtříd imunoglobulinů. Některé děti s těžkou protilátkovou deficiencí mají normální počty B lymfocytů a zvýšené nebo normální sérové hladiny IgM. U X-vázané formy hyper-IgM syndromu jsou chlapci navíc náchylní k infekcím *Cryptosporidium* spp. a *Pneumocystis jirovecii*. Běžné je i virové poškození jater HBV, HCV nebo

CMV. Tyto infekce jsou běžně asociovány s T-lymfocytárními poruchami, jako jsou HIV nebo těžké kombinované imunodeficiencie. U hyper-IgM syndromu vázaného na X chromozom je porucha způsobena defektem genu pro CD40 ligand (CD154). Diagnóza je potvrzena geneticky. Kromě substituční léčby imunoglobuliny, převařování vody a chemopropylaxe trimethoprimem a sulfamethoxazolem je transplantace zárodečnými buňkami (CD34+) v dětství metodou volby, neboť se u pacientů mohou rozvinout jaterní onemocnění nebo malignity.

Další variantou je **autozomálně recesivní hyper-IgM syndrom**. Je rozdělen na další tři podtypy. Základní klinické příznaky (vysoká hladina IgM a žádná nebo nízká hladina ostatních Ig) jsou u všech forem stejné.

Deficience izotypů, lehkých řetězců nebo funkční deficience s obecně normálními počty B lymfocytů

Selektivní IgA deficience je nejčastější primární imunodeficiencí. Pacienti mají snížené hladiny plasmatického IgA pod 0,07 g/l (normální hodnoty jsou 2–4 g/l) a normální nebo lehce zvýšené hladiny IgG a IgM. Někteří jedinci nemají výrazné klinické příznaky, jiní trpí častějším výskytem respiračních a průjmových onemocnění. V ojedinělých případech pozorujeme závažné opakující se infekce, které způsobují permanentní poškození respiračního a gastrointestinálního traktu. Typická bývá infekce *Giardia lamblia*. Ve srovnání se zdravou populací trpí pacienti s IgA deficitem častěji alergickými onemocněními, jako je astma nebo atopická dermatitida. Četná jsou i autoimunitní onemocnění včetně celiakie, nespecifické střevní záněty, tyreoiditida, diabetes mellitus 1. typu. Výjimečná nejsou ani systémová onemocnění charakteru SLE, Sjögrenova syndromu či revmatoidní artritidy. Je popisován i vyšší výskyt nádorových onemocnění. Příčina poruchy diferenciací B lymfocytů na IgA produkující plasmatické buňky není zatím známa.

Selektivní deficience jednotlivých podtříd IgG je charakterizovaná normálními hladinami celkového plasmatického IgG se sníženou koncentrací jedné nebo více podtříd. Nejčastěji se vyskytuje deficience IgG2 a IgG3 v kombinaci s deficiencí IgA. U některých pacientů vedou ke zvýšenému riziku bakteriálních infekcí, ale často nepůsobují žádné komplikace. Příčinou je nejčastěji abnormální diferenciací B lymfocytů.

Selektivní deficit tvorby specifických protilátek je spojen s poruchou tvorby protilátek proti některým specifickým antigenům, zejména polysacharidům.

Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství je obrazem opožděného nástupu tvorby imunoglobulinů IgG. Po narození je novorozenec chráněn transplacentárně přenesenými IgG od matky a již má schopnost tvorby IgM. Příčina opoždění není známá a stav se obvykle spontánně upraví.

Zvýšené počty B lymfocytů v důsledku konstitutivní aktivace NF-κB

BENTA syndrom je způsoben mutací genu CARD11. Toto onemocnění je charakterizováno polyklonální aktivací B lymfocytů se začátkem v dětství, splenomegalií, lymfadenopatií a mírnou imunodeficiencí. Pacienti mají zvýšené riziko lymfomů nebo B chronické lymfatické leukemie.

I.4 Imunitní dysregulace

A) HEMOFAGOCYTUJÍCÍ LYMFHISTIOCYTÓZA A VNÍMAVOST K INFEKCI EBV

Hemofagocytující lymfohistiocytóza

Chédiakův-Higashiho syndrom je AR onemocnění, které je způsobeno mutací genu *LYST* (*lysosomal trafficking regulator*, lokalizace 1q42.1–q42.2). Lysozomy i melanozomy jsou zvětšené (někdy až do obřích rozměrů) a dysmorfické. Defektní složení granul neutrofilů způsobuje neúčinnost fagocytárního mechanismu, což způsobuje zvýšenou vnímavost vůči určitým infekcím, především bakteriálním (hlavně *Staphylococcus aureus*) a mykotickým. Abnormální granula jsou zodpovědná i za defekty T lymfocytů a NK buněk. U rozvinutého syndromu může dojít k infiltraci tkání následkem lymfoproliferace. Postižení jedinci mají sníženou pigmentaci – kůže je světlá a vlasy mají světlý až stříbrný nádech. Přítomná je fotofobie a zvýšená citlivost na sluneční záření. Příčinou jsou defektní granula melanocytů.

Griselliho syndrom je vzácné geneticky podmíněné vrozené onemocnění, které je spojeno s poruchou pigmentace a imunity. Celosvětově je známo jen několik desítek lidí s tímto syndromem. Příčinou je genetická mutace, která vede zejména k narušení správné funkce kožního pigmentu melaninu. Může to být důsledek poruchy některého ze tří známých genů. Podle toho, které geny jsou postiženy, rozlišujeme tři podtypy syndromu. Pro nemoc je typický albinismus, tj. nedostatek pigmentu – bílá kůže a charakteristicky světlé až stříbrné vlasy. Dále mohou být přítomné nejrůznější neurologické poruchy (poruchy hybnosti, křeče, epileptické záchvaty) a u některých forem syndromu se objevují i poruchy imunity.

Heřmanského-Pudlákův syndrom je trombocytopenie s krvácivými poruchami a okulokutánní albinismus s autozomálně recesivní dědičností. Onemocnění se projevuje částečným nebo úplným albinismem, hemoragickou diatézou (s prodlouženou krvácivostí bez poruchy srážlivosti a bez trombocytopenie). Strádání ceroidů v tkáních je nejvýraznější v plicích (fibróza plic s výraznou restrikcí) a v ledvinách (renální selhání kolem 4. dekády života). Prognóza je dána rozvojem plicní hypertenze a komplikacemi diatézy po zařazení do chronického dialyzačního programu.

Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza je skupina geneticky definovaných onemocnění, která spojují příznaky vleklých horeček, hepatomegalie, splenomegalie, zvýšená krvácivost, při laboratorním vyšetření zjistíme pancytopenii, hypertriglyceridemii, hypofibrinogenemii a zvýšení jaterních transamináz. Familiární forma onemocnění se přenáší autozomálně recesivně a dosud jsou známy čtyři příčinné geny – např. deficit perforinu.

Vnímavost k infekci EBV

X-vázaná lymfoproliferativní porucha (XLP) je geneticky podmíněná na X chromozom vázaná imunodeficience způsobená mutací genu *SAP* (SLAM associated protein, také známého jako *SH2D1A* nebo *DSHP*). Jedinci s X-vázanou lymfoproliferativní poruchou mají zdánlivě normálně fungující buněčnou a humorální složku imunitní odpovědi. K poruše imunitních odpovědí dochází v reakci na infekci virem Epsteinova a Barrové (EBV). EBV infekce způsobuje u jedinců se ztrátovou mutací v *SAP* genu

život ohrožující infekční mononukleózu s fulminantní hepatitidou a masivní lymfoproliferací vedoucí často ke smrti. U některých pacientů dochází k rozvoji hypogamaglobulinemie, běžné variabilní imunodeficience (CVID) a lymfomů. K onemocněním spojeným s vyšší vnímavostí k EBV patří například deficience **CD70**, **CD27** nebo **XMEN syndrom**.

B) SYNDROMY SPOJENÉ S AUTOIMUNITOU A OSTATNÍ

Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS) je charakterizován poruchou v signálních molekulách patřících do rodiny receptorů pro $TNF\alpha$. Porucha zahrnuje defekt apo/Fas (CD95) – ALPSI, nebo Apo/FasL (CD178) – ALPSII, nebo kaspázu-10 (ALPSIII). Byly popsány i defekty pro kaspázu 8 nebo FADD deficience. Klinicky hrozí u pacientů vznik hematologických malignit, jako jsou zejména non-Hodgkinské lymfomy.

APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) je charakterizován genetickou poruchou, která vede ke změně transkripčního regulátoru AIRE (*autoimmune regulator*), který je potřebný pro eliminaci autoreaktivních T lymfocytů. Proto u pacientů dochází k rozvoji autoimunitního postižení různých tkání s endokrinní funkcí.

IPEX (*immune dysregulation polyendocrinopathy X-linked*) je další primární imunodeficience s rysy autoimunitních onemocnění. Podkladem je mutace genu pro transkripční faktor Foxp3. U pacientů dochází k časným projevům diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditidy, eozinofilnímu zánětu a atopické reaktivitě. Do této skupiny jsou zařazeny i poruchy imunitních regulací s nespecifickými střevními záněty. Patří sem například IL-10 deficience, IL-10R deficience nebo TGF β 1 imunodeficience.

1.5 Fagocytární imunodeficience

Fagocytóza představuje nejvýznamnější část přirozené imunity, proto jsou poruchy fagocytózy velmi závažným onemocněním. Primární poruchy vznikají na genetickém podkladě. Dnes je již známa většina genů (tab. 1), jejichž defekt může vést nejen k poruše počtu buněk, ale i k narušení jejich aktivace, adherence, migrace, ingesce či nitrobuněčného zabíjení a rozkladu. Výsledkem jsou infekce kůže, dutiny ústní, respirační infekce a septicemie. Původcem bývají stafylokoky, *Klebsiella*, *Serratia*, z plísní pak *Aspergillus* sp.

A) NEUTROPENIE

K **poruchám počtu granulocytů** patří např. onemocnění označované jako **Shwachmanův-Diamondův syndrom**, který je způsoben mutací genu *SBDS* v oblasti 7q11. Jeho projevy zahrnují zejména poruchu exokrinní části pankreatu, abnormality skeletu. Pacienti mají zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění, především leukemie. Dědičnost je autozomálně recesivní. V laboratorním nálezu pozorujeme u pacientů neutropenii, poruchy chemotaxe polymorfonukleárů. Absolutní počty lymfocytů bývají normální, procentuální zastoupení B lymfocytů však může být nízké, nebo vykazují

■ Tab. 1 Příklady imunodeficiencí a vazba na chromozomální lokus

Typ deficitu	Vazba postižení na chromozomální lokus	Projevy
Aktinová dysfunkce	neznámý	narušena migrace neutrofilů, chemotaxe, ingesce, rekurentní bakteriální infekce
CGD (chronická granulomatóza), recesivní formy	Xp21.1 16q24, 7q11.23, 1q25	porucha oxidativního vzplanutí, infekce kataláza pozitivními mikroby, aspergily
Cyklická neutropenie	19p13.3	porucha regulace kmenové buňky, ataka každých 21 dní, horečky, infekce sliznic a kůže
Defekt G6PD	Xq28	porucha oxidativního vzplanutí
Defekt katepsinu C	11q14.1-3	Papillonův-Lefèvreův syndrom, palmoplantární hyperkeratóza, juvenilní periodontitida
Defekt myeloperoxidázy	17q23.1	neschopnost tvořit kys. HOCl, plísňové infekce
Defekt specifických granul	neznámý	porucha chemotaxe, agregace, snížená schopnost oxidativního vzplanutí, snížená baktericidní aktivita, recidivující infekce
Deficit glutation syntetázy	20q11.2	
Glykogenózy	11q23	neutropenie, porucha migrace neutrofilů, recidivující infekce stafylokoky, hepatomegalie, hypoglykemie, laktátová acidóza, hyperlipidemie
Griselliho syndrom	15q21	porucha funkce a struktury intracelulárních granul, parciální albinismus, infekce, hemofagocytóza
Chédiakův-Higashiho syndrom	1q42-3	porucha aktivity NK buněk, cytotoxicity a baktericidit, parciální albinismus, infekce, hemofagocytóza
Jobův syndrom	neznámý	nedostatečná produkce IFN γ , defektní chemotaxe, ekzém, studené abscesy, opakované sinopulmonární infekce, hyper-IgE
Juvenilní periodontitida	neznámý	defekt chemotaxe neutrofilů, chronický zánět gingivy a periodontu
LAD I	21q22.3	snížení adheze leukocytů, omfalitidy, infekce stafylokoky, plísňemi
LAD II	11q21	snížení adheze leukocytů, mentální retardace, infekce
LAD-like		snížení adheze a chemotaxe, omfalitidy, flegmóny
Lysozomální střádající nemoci	19cen-q12	defekt lysozomů, psychomotorická retardace, hepatosplenomegalie, bakteriální a virové recidivující infekce
Osteopetróza	1p21-p13	abnormální osteoklasty, abnormální uzavírání kostních dutin, slepota, hluchota, dřevěný útlum
Schwachmanův syndrom	7p11-q11	pankreatická insuficience a hypoplazie kostní dřene s neutropenií, recidivující insekty, porucha zevně sekretorické funkce pankreatu
Těžká vrozená neutropenie (Kostmannův syndrom)	1p35, 19p13.3	zástava tvorby neutrofilů v kostní dřeni, periferní agranulocytóza, nekrotizující infekce kůže a sliznic

různé defekty, relativně častá bývá i trombocytopenie. V kostní dřeni prokazatelně dochází ve zvýšené míře k apoptóze. Dále sem patří například **Cohenův syndrom**, **deficit specifických granulí**, **Barthův syndrom**, spojený s kardiomyopatií, růstovou retardací a myopatií, nebo **Kostmannův syndrom** s kognitivními a neurologickými defekty, zvýšenou náchylností k myelodysplastickému syndromu nebo leukemiím.

B) FUNKČNÍ DEFICITY

K těmto deficitům se dnes řadí i onemocnění, jako je **cystická fibróza** s mutací genu pro CFTR protein, **kteřý funguje jako chloridový kanál**, dále **Papillonův-Lefèvrův syndrom** spojený s periodontitidou a palmoplantární hyperkeratózou u některých pacientů, lokalizovaná juvenilní periodontitida, deficit beta-aktinu. **Defekt adherence leukocytů** k aktivovanému endotelu je způsoben mutací genu kódujícího β řetězec leukocytárního integrinového heterodimeru CD11/CD18 (**LAD I**). Granulocyty nemohou přilnout na adhezní molekulu ICAM-1 endotelových buněk a podstoupit diapedézu směrem do tkání (v periferní krvi nápadná leukocytóza). Projevy jsou časně po narození – vyskytuje se omfalitida, dále stomatitida, gingivitida, periodontitida, sepse, meningitida. Poruchy mohou zasáhnout i do interakcí mezi selektivními adhezními molekulami a jejich odpovídajícími ligandy. Příkladem je syndrom **LAD II**. Nověji byl popsán také syndrom **LAD III**, který se projevuje těžkými bakteriálními infekcemi a těžkými krvácivými projevy vlivem poruchy agregace destiček. **Při poruše chemotaxe** může být narušena vlastní schopnost fagocytujících buněk pohybovat se nebo může být nedostatek chemotakticky působících faktorů endogenního původu. Klinicky se nejčastěji projevuje jako periodontitida, rekurentní infekce kůže a plic. Porucha v rámci komplexu NADPH oxidázy je příčinou poruch usmrcování mikroorganismů závislých na kyslíku. Typickým příkladem je **chronická granulomatózní choroba X-vázaná**. Snížená obranyschopnost se projevuje již od raného věku hnisavými infekcemi. Zvýšená citlivost je zejména na mikroorganismy produkující katalázu. Deficit glukosa-6-fosfát dehydrogenázy patří mezi **poruchy mechanismu zabíjení závislé na kyslíku**. Typickým projevem tohoto onemocnění je kromě poruchy fagocytózy i hemolytická anemie. K funkčním poruchám fagocytózy se řadí i GATA2 deficiencie se zvýšenou náchylností k mykobakteriálním infekcím, papilomavirům, histoplasmóze. Pacienti trpí na lymfedémy, může být přítomna i alveolární proteinóza, myelodysplazie, cytopenie a snížení počtu NK buněk. Mezi poruchy fagocytárních funkcí patří již zmiňovaná plicní alveolární proteinóza, kdy je defektní funkce makrofágů jako profesionálních fagocytů s poruchou signalizace GM-CSF.

1.6 Poruchy přirozené imunity

A) BAKTERIÁLNÍ, PARAZITÁRNÍ INFEKCE A MYKOTICKÉ INFEKCE

Tito pacienti mívají predispozici k invazivním bakteriálním onemocněním. Klinicky se projevují jako meningitida, septická artritida, osteomyelitida, abscesy. Velmi často chybí známky zánětu, jako je třeba teplota. Predominantní patogeny jsou *Streptococcus pneumoniae*, *St. aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. Velkým problémem je, že v laboratorním nálezu nezjistíme žádné odchylky, včetně elevace CRP a dalších

rutinně stanovovaných testů. Chybí zde elevace prozánětlivých cytokinů po stimulaci a exprese CD62L. Příkladem může být **chronická mukokutánní kandidóza**. Patří sem **STAT1 deficiencie**, nebo deficiencie IL-17F, IL-17RA nebo IL-17 RC. Dále třeba **CARD9 deficiencie** s predispozicí k invazivním mykotickým onemocněním, hlubokým dermatofytózám nebo trypanozomiáze. K ostatním se řadí např. **osteopetróza** nebo **hidradenitis suppurativa** nebo **akutní nekrotizující encefalopatie**.

B) MYKOBAKTERIÓZY A VIROVÉ INFEKCE

Do této kategorie imunodeficienci patří onemocnění nazývaná **mendelovská náchylnost k mykobakteriálním chorobám** (MSMD). Tato onemocnění se odlišují fenotypově. K závažným fenotypům patří kompletní **deficiencie IFNGR**, která je charakterizována diseminovanou BCG-itidou po vakcinaci, vyskytují se zde infekce environmentálními mykobakteriemi, které postihují měkké tkáně, kost, kostní dřev, plíce, kůži a lymfatické uzliny. K mírnějším fenotypům patří mutace genů pro receptory IL-12, IL-23. U těchto pacientů je pak zvýšená náchylnost k infekci salmonelou. K onemocněním se zvýšenou náchylností k virovým infekcím patří například **veruciformní epidermodysplazie** s vnímavostí k HPV nebo **WHIM syndrom** (bradavice, hypogamaglobulinemie, infekce, myelokathexie, což je vrozená porucha s leukopenií, neutropenií v důsledku mutace genu pro chemokinový receptor CXCR4). Do této skupiny chorob patří i **herpes simplex encefalitida**.

1.7 Autoinflamatorní syndromy

Klinicky jsou tato onemocnění charakterizována vysokými teplotami, objevují se artritidy, synovitidy, různé kožní erupce bez zjevné infekční nebo jiné příčiny. V laboratorním nálezu obvykle nacházíme vysoké hodnoty CRP, leukocytózu, zvýšenou FW.

Pro **hyper-IgD syndrom** jsou charakteristické recidivující horečky, uzlinový syndrom, vysoké zánětlivé parametry a zvýšená produkce IL-6. Podkladem je mutace genu kódující mevalonát kinázu, která se podílí na metabolismu cholesterolu.

Familiární středomořská horečka je způsobena mutací genu kódující tzv. pyrin, který moduluje proces apoptózy a produkci některých cytokinů, zejména IL-1, a má i cytoskeletální funkci. **TRAPF** (*TNFR-associated periodic fever*) je charakterizován genetickou poruchou, která vede k abnormální funkci TNF α receptorů.

Další skupinou jsou tzv. **kryopyrinopatie**, charakterizované jednotnou genetickou etiologií, ale různou tíží projevů:

- Muckleův-Wellsův syndrom
- familiární chladová urtika
- NOMID (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*) – systémové zánětlivé onemocnění charakterizované neurologickým, kožním a kloubním postižením
- nebo CINCA (*chronic infantile neurologic cutaneous and articular*) syndrom

Dále do této skupiny patří tzv. **PAPA syndrom**, charakterizovaný sterilní artritidou, **pyoderma gangrenosum**, akné a tzv. **Blauův syndrom** (*early onset sarcoidosis*), Majeedův syndrom (chronická rekurentní multifokální osteomyelitida a kongenitální dyserytrotická anemie), **DIRA** (deficiencie IL-1RA) a tzv. interferonopatie 1. typu, jako je **Alcardiho-Goutieresův syndrom** s progresivní encefalopatií, cerebrální atro-

fií, leukodystrofií, trombocytopenií, elevací transamináz a chronickou lymfocytózou v mozkomíšním moku nebo systémový lupus erythematosus dětského věku.

1.8 Deficience komplementu

Poruchy složek komplementu mohou být vrozené nebo získané (tab. 2). **Nejzávažnější je defekt klíčové složky C3.** Při něm chybějící opsonizace mikrobů a nedostatečná tvorba atakujícího komplexu podmiňuje časté bakteriální infekce, obvykle provázené kožními vyrážkami. **Porucha tvorby štěpů C3b a iC3b** rovněž omezuje opsonizační aktivitu a podmiňuje vnímavost na pyogenní infekce vyvolané *Haemophilus influenzae* a *Streptococcus pneumoniae*. **Nedostatek Clq, Clr, Cls, C4 a C2** je provázen poruchou klasické cesty aktivace a umožňuje rozvoj systémového lupusu (SLE). Frekvence

■ Tab. 2 Imunodeficience způsobené poruchami komplementu

Typ deficitu	Projevy
C1 deficit	systémový lupus erythematosus (SLE), infekce pyogenními mikroorganismy
C2 deficit	nejčastější deficit, projevy SLE, rekurentní infekce, pneumokokové a hemofilové (sepse, meningitidy)
C3 deficit	závažné infekce v raném věku – meningitidy, osteomyelitidy, sepse a pneumonie, postižení ledvin a kožní vaskulitida
C4 deficit	imunokomplexové choroby – SLE a glomerulonefritidy s kožními projevy typu Raynaudova syndromu a kožní vaskulitidy, bakteriální infekce
C5 deficit	infekce způsobené neisseriemi, gonokoky, meningokoky
C6 deficit	meningokokové infekce, SLE
C7 deficit	neisseriové infekce, SLE, revmatoidní artritida, pyoderma gangrenosum, sklerodermie
C8 deficit	meningokokové a gonokokové infekce
C9 deficit	meningokokové infekce, asymptomatický
Deficit C4 vázajícího proteinu	angioedém, kožní vaskulitida, artritida
Deficit faktoru B	infekce neisseriemi
Deficit faktoru D	
Deficit faktoru H	infekce neisseriemi, hemolyticko-uremický syndrom, membranoproliferativní glomerulonefritida
Deficit faktoru I	infekce neisseriemi
Deficit lektinu vázajícího manózu (MBL)	respirační infekce, alergie, autoimunita, vyšší vnímavost k HIV
Deficit properdinu (faktor C)	meningokoková meningitida
Hereditární angioedém	otoky podkoží, sliznic, nesvědivý bledý otok, otok laryngu, bolesti břicha, retence moče