

# Primární imunodeficience

Geneticky podmíněné choroby vznikají jako následek mutací. Z hlediska imunologie jsou významné takové mutace, které způsobí poruchy syntézy proteinů, určitým způsobem se podílejících na funkci imunitního systému. Důsledky těchto mutací jsou různě závažné **vrozené dysfunkce** imunitního systému, označované jako **primární imunodeficience**.

**Imunodeficience** je stav, kdy vlivem určité příčiny není imunitní systém jedince stoprocentně funkční a tento jedinec je náchylnější k infekčním onemocněním. Na rozdíl od sekundárních imunodeficiencí, u kterých je příčina choroby získána až v průběhu života jedince, je tedy u primárních deficiencí **příčina přítomna již od samého počátku** a závisí pouze na charakteru onemocnění, kdy a jak se projeví.

## Imunodeficience obecně

- stav, kdy vlivem určité **příčiny** není imunitní systém jedince stoprocentně funkční a tento jedinec je náchylnější k **infekčním onemocněním**
- je výsledkem **poruchy funkce** některé z mnoha složek imunitního systému
- geneticky podmíněné choroby vznikají jako **následek mutací**
- z hlediska **imunologie** jsou významné takové mutace, které způsobí poruchy syntézy proteinů, určitým způsobem se podílejících na **funkci imunitního systému**
- důsledky těchto mutací jsou **různě závažné** - vrozené dysfunkce imunitního systému, označované jako **primární imunodeficience**
- na rozdíl od **sekundárních imunodeficiencí**, u kterých je příčina choroby získána až v průběhu života jedince
- je tedy u **primárních deficiencí** příčina přítomna již od samého počátku a závisí pouze na charakteru onemocnění, kdy a jak se **projeví**

## Etiologie a patogeneze

V současné době je již popsáno více než 100 primárních imunodeficiencí. Pokroky posledních let v molekulární genetice pomohly definitivně lokalizovat zodpovědný gen a osvětlit mechanismus vzniku řady poruch imunitního systému.

## Diagnostika

Jeli

Většina těchto imunodeficiencí vykazuje **recesivní typ dědičnosti**; dominantní typ dědičnosti je známý, ale velmi vzácný. U některých velmi vzácných typů primárních imunodeficiencí byl zaznamenán pouze **sporadický výskyt** bez popsaného familiárního výskytu. Existují i typy s předpokládanou multifaktoriální dědičností, které tak stojí na rozhraní mezi primárními a sekundárními imunodeficiencemi. Relativně velké množství zodpovědných genů je lokalizováno na **X chromosomu**. To u člověka v praxi vede k tomu, že chlapci bývají až **dvakrát častěji** postiženi primárními imunodeficiencemi než dívky. Nicméně i u dívek – přenašeček se mohou některé klinické projevy příslušné imunodeficience manifestovat; jako u ostatních X-vázaných chorob, i zde toto závisí na tom, jak proběhl u konkrétní dívky proces lyonizace. Ostatní geny zodpovědné za vznik primárních imunodeficiencí jsou lokalizovány na autosomech.

Z příčin nelze opominout ani některé komplexní syndromy, mezi jejichž projevy patří i určité dysfunkce imunitního systému. Vzhledem k příčině jde o některé mikroleční syndromy či syndromy chromosomální nestability.

Primární imunodeficience snižují funkčnost imunitního systému, a tím i obranyschopnost organismu, který je tak náchylnější k rozličným patogenům. Jak již bylo řečeno, příčinou těchto deficiencí je mutace v genetické informaci člověka. Dosazením do centrálního dogmatu molekulární genetiky pak získáme následující schéma (zjednodušené):

**Mutovaná DNA → mRNA s nestandardní sekvencí → dysfunkční (eventuelně žádný) protein → poškozená funkce**

Podle poškozené funkce, která může být součástí systému specifické i nespecifické imunity, jsou potom primární imunodeficience klasifikovány. Rozlišujeme:

- Protilátkové deficity.
- Buněčné deficience.
- Kombinované deficience.
- Poruchy komplementového systému.
- Poruchy apoptózy.

- Poruchy fagocytózy.
- Deficience jako součásti jiných typických syndromů.
- Jiné (např. poruchy cytokinů a cytokinových receptorů).

Pro přesné pochopení projevu příslušné mutace je potřeba brát v úvahu **komplexnost** imunitního systému. Defekt jedné části imunitního systému se může projevit současným defektem i jiné části, jejíž syntéza není přímo mutací narušena. Například u některých kombinovaných imunodeficitů nenacházíme T-lymfocyty. B-lymfocyty se sice tvoří v normálním množství, ale bez možnosti interakce s T-lymfocyty je i jejich funkce narušena. Kož jsou primární imunodeficience geneticky podmíněné, je jejich **příčina přítomna od narození**. Projevy některých imunodeficiencí tak mohou být rozpoznány již ve velmi raném dětství. Nástup příznaků je u různých typů imunodeficiencí odlišný – těžké kombinované poruchy se projeví velmi časně a razantně, zatímco některé poruchy komplementu a fagocytózy mohou zůstat neodhalené až do dospělosti. U protilátkových deficitů je nástup projevů opožděn díky období, kdy je novorozenec stále chráněn **mateřskými protilátkami**. Komplexní syndromy (spojené s poruchou imunitního systému) jsou často diagnostikovány na základě svých dalších projevů, které se imunitního systému netýkají.

Pokud se v rodině již příslušná imunodeficience vyskytuje, bývá diagnóza známa a u narozeného dítěte mohou být rovnou provedeny **testy na konkrétní chorobu** (pokud prenatální diagnostika nebyla z nějakého důvodu provedena, nebo nepřinesla uspokojivé výsledky). U případů nových mutací se nemůžeme opřít o rodinnou anamnézu, a proto je třeba provést **komplexní vyšetření**.

Obecně slouží jako podněty pro vyšetření **časté a opakované infekce, děti často neprospívají** a jsou **menšího vzrůstu** než jejich zdraví vrstevníci. Dalším příznakem je opakovaně **komplikovaný průběh infekčních onemocnění**, která relativně špatně odpovídají na standardní terapii.

Metody vyšetření jsou různé, zahrnují **vyšetření diferenciálního krevního obrazu**, stanovení koncentrace jednotlivých typů imunoglobulinů nebo složek komplementu v séru či funkční testy imunokompetentních buněk. Přínosná jsou i mikrobiologická vyšetření, kdy průkaz určitého konkrétního mikroorganismu může být důležitým vodítkem ke stanovení konečné diagnózy. Velké možnosti pro diagnózu primárních imunodeficiencí nabízí **DNA diagnostika**, kdy můžeme pomocí hybridizačních sond jednoznačně potvrdit některou ze známých mutací a definitivně stanovit diagnózu. U neznámých mutací přichází v úvahu i zjištění sekvence určitých genů.

Včasná a správná diagnostika imunodeficiencí je důležitá kvůli včasnému nasazení léčby a kvůli správnému přístupu k očkování postižené osoby. Pro osobu s imunodeficiencí může být **podání vakcíny nebezpečné**, zejména pokud jde o **živou vakcínu**. Proto je podání veškerých živých vakcín u osob s vrozenými imunodeficiencemi **kontraindikováno**. U nás jde zejména o **BCG vakcínu** proti tuberkulóze, která je podávána již krátce po narození (většinou 3.–5. den). Vzhledem k tomu je to právě reakce na tuto vakcínu, která může upozornit na imunodeficienci. U dětí z rodin, kde je možné díky rodinné anamnéze některou z primárních imunodeficiencí očekávat, je vhodné s užitím BCG vakcíny vyčkat do provedení příslušných diagnostických testů. Další v ČR běžně užívané živé vakcíny jsou vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím. Kontraindikace ostatních vakcín je závislá na typu primární imunodeficience. U některých typů imunodeficience je naopak vhodné doplnit základní o některá nadstandardní očkování.

## Genetické poradenství

Z hlediska genetického poradenství a prenatální diagnostiky jsou zajímavé následující skutečnosti:

- U řady primárních imunodeficiencí známe přesně zodpovědný gen, jeho lokalizaci a sekvenci. Můžeme tak přesně identifikovat mutaci a potvrdit diagnózu pomocí metod přímé DNA diagnostiky.
- Díky známému typu dědičnosti můžeme na základě rodinné anamnézy odhadnout případná rizika pomocí genealogické metody. Pro upřesnění odhadu můžeme využít i metod nepřímé DNA diagnostiky (RFLP).
- U autosomálně recesivně dědičných primárních imunodeficiencí je třeba dbát zvýšeného rizika pro sňatky příbuzných jedinců a pro sňatky v populačních izolátech.
- U X-vázaných primárních imunodeficiencí je nutné počítat s odlišným výskytem u chlapců a dívek. Stanovení pohlaví plodu tak může mít velký význam pro zodpovězení otázky, zda narozené dítě bude trpět příslušnou imunodeficiencí.
- Kordocentéza je velmi přínosná metoda pro prenatální diagnostiku primárních imunodeficiencí, protože ze získané pupečnickové krve můžeme nejen izolovat DNA pro DNA diagnostiku (pro tento účel se zpravidla volí jiné invazivní metody, které lze použít s menším rizikem a dříve – AMC, CVS), ale získáme i buněčné elementy plodu, které lze vyšetřit po fenotypové stránce.
- I u diagnostiky primárních imunodeficiencí je budoucnost v rutinním používání DNA čipů, díky kterým bude možné provést test (nejen) na řadu různých typů imunodeficiencí naráz.

## Možnosti terapie

U genetických chorob jako jsou primární imunodeficience **neexistuje skutečná kauzální terapie**. Ta by spočívala v cílené opravě mutovaného genu (primární sekvence DNA). Pokroky v genové terapii dávají naději pro budoucnost; současné metody genové terapie však nejčastěji využívají retrovirových nosičů, které insertují sekvenci do genomu víceméně náhodně. U **X-vázané SCID** (těžké kombinované imunodeficience) byla jako u první lidské choroby provedena genová terapie. Nicméně u některých takto léčených pacientů došlo k následnému rozvoji leukémie,

pravděpodobně díky narušení tumor-supresorových genů retrovirovými nosiči. Kvůli těmto komplikacím není prozatím možné uvedení této terapie do běžné praxe. S určitými úspěchy se setkala i experimentální léčba genovou terapií u **deficience ADA** (adenosindeaminasy).

Nejrozšířenější léčbou u těžkých primárních deficiencí tak zůstává **transplantace kmenových buněk kostní dřeně**. Tato metoda je náročná zejména kvůli **zajištění vhodného dárce** s co největší shodou v HLA antigenech. Jako dárce jsou preferováni rodinní příslušníci, zejména stejného pohlaví. Nalezení nepříbuzného dárce je velmi **náročné** a navíc nelze očekávat uspokojivou shodu v minor HLA antigenech. Jelikož jde o transplantaci imunoaktivní tkáň, je třeba počítat s rizikem **GVH reakce** (GHVR = graft versus host reaction – reakce štěpu proti hostiteli).

**Substituční léčba** zahrnuje **intravenózní podávání imunoglobulinů**; existují i terapie založené na **substituci defektního enzymu**, jak je tomu třeba u deficience ADA.

Vhodnou součástí terapie bývá **preventivní podávání antibiotik**, případně i virostatik či antimykotik. Podle typu imunodeficience pak lze uvažovat některé **nadstandardní vakcinace**. Pokud pacienta ohrožují autoimunitní projevy choroby, přichází na řadu i **imunosupresivní terapie**.

## Přehled primárních imunodeficiencí

### Protilátkové imunodeficience

- Autosomálně dědičná agamaglobulinémie.
- Brutonova agamaglobulinémie.
- Selektivní deficit IgA.
- Běžná variabilní imunodeficience.
- Syndrom hyperimmunoglobulinémie IgM.

### Kombinované a buněčné imunodeficience

- Těžká kombinovaná imunodeficience.
- Retikulární dysgeneze.
- Omennův syndrom.
- X-vázaný lymfoproliferativní syndrom.
- Wiskottův-Aldrichův syndrom.

### Imunodeficience způsobené poruchami fagocytózy

- Chédiakův-Higashiho syndrom.
- Chronická granulomatózní choroba.
- Shwachmanův-Diamondův syndrom.
- Těžká vrozená neutropenie (Kostmannův syndrom).
- Deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy<sup>[1]</sup>.
- Defekt myeloperoxidázy<sup>[2]</sup>.

### Imunodeficience způsobené poruchami komplementu

- Hereditární angioedém.
- Deficit lektinu vázajícího manózu.

### Imunodeficience způsobené poruchami apoptózy

- Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom.

### Imunodeficience jako součást syndromů chromosomální nestability

- Ataxia telangiectasia.
- Bloomův syndrom.

### Imunodeficience jako součást mikrolečných syndromů

- DiGeorgův syndrom.

## Odkazy

### Související články

- Deficit složek komplementu
- Neutropenie u dětí
- Primární imunodeficience/kazuistika

## Reference

1. PANCZAK, Aleš, et al. *Lékařská biologie a genetika (III. díl)*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2013. 146 s. s. 69. ISBN 9788024624150.
2. NEČAS, Emanuel. *Patologická fyziologie orgánových systémů : Část I*. 2. vydání. V Praze : Karolinum, 2009. 379 s. s. 82-83. ISBN 978-80-246-1711-4.

## Zdroj

- ŠÍPEK, Antonín. *Geneticky podmíněné poruchy imunitního systému* [online]. Poslední revize 9. 6. 2006, [cit. 5. 12. 2009]. <<http://www.genetika-biologie.cz/primarni-imunodeficiencie>>.

## Použitá literatura

- BARTŮŇKOVÁ, Jiřina. *Imunodeficiencie*. 1. vydání. Praha : Grada, 2002. 228 s. ISBN 80-247-0244-4.
- NEČAS, Emanuel. *Patologická fyziologie orgánových systémů : Část I*. 2. vydání. V Praze : Karolinum, 2009. 379 s. s. 82-83. ISBN 978-80-246-1711-4.
- PANCZAK, Aleš, et al. *Lékařská biologie a genetika (III. díl)*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2013. 146 s. s. 69. ISBN 9788024624150.