

Primární imunodeficience – diagnostika a léčba

doc. MUDr. Pavlína Králíčková, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Článek předkládá základní přehled diagnostiky a léčby primárních imunodeficiencí. Důraz je kladen na 10 orientačních varovných známek a možnosti neonatálního screeningu. Jsou přehledně zmíněny základní formy léčby zahrnující transplantaci hematopoetických kmenových buněk, genovou terapii, substituční léčbu imunoglobuliny a antibiotickou profylaxi.

Klíčová slova: imunodeficience, varovné známky, screening, léčba, profylaxe.

Primary immunodeficiency – diagnostics and treatment

The paper presents a basic overview of diagnostics and treatment of primary immunodeficiency with emphasis on 10 warning signs and possibility of neonatal screening. There are listed basic modalities of treatment including hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy, immunoglobulin substitution therapy and antibiotic prophylaxis.

Key words: immunodeficiency, warning signs, screening, therapy, prophylaxis.

Úvod

Primární imunodeficience (PID) v současné době představují heterogenní skupinu více než 450 geneticky přesně definovaných klinických jednotek. Jejich včasné rozpoznání významným způsobem snižuje morbiditu i mortalitu (1).

Nelehkým úkolem pediatra je odlišit stavy nezávažných recidivujících infekcí od PID. Jako vodítko může sloužit 10 varovných známek (tab. č. 1) (2). Významným pokrokem je dostupnost screeningového vyšetření těžkých kombinovaných imunodeficiencí (SCID).

I samotná hranice mezi běžnou a zvýšenou nemocností dětí předškolního věku není ostrá. Je na individuálním posouzení, který stav je důsledkem kombinace vyživovacího imunitního systému a významné expozice běžným patogenům v dětských kolektivech, a kde je nutno pátrat po dalších příčinách. V rozvaze bychom neměli zapomínat na vyloučení sekundárních faktorů, které mohou navýšovat frekvenci infekcí nejen u imunokompetentních dětí, ale i u dětí s již prokázanými poruchami imunity. Na místě je zaměřit se

na alergologickou anamnézu, vyloučení gastroesofageálního refluxu, přítomnost fokální infekce (adenoidní vegetace), pasivního kouření, dietních návyků a obecně životosprávy.

Klinické projevy

Klinickými projevy jsou různou měrou prolínající se infekce, autoimunitní/dysregulační komplikace, nádorová onemocnění či alergické projevy. Podle typu patogenu můžeme usuzovat, zda je deficit spíše přítomen v buněčné či humorální složce imunity (tab. č. 2) (3).

Tab. 1. Deset varovných známek

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

Laboratorní diagnostika ve stupních

Bylo vypracováno i doporučení víceetapového vyšetření imunitního systému. První krok má být učiněn praktickým lékařem. Zahrnuje vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, stanovení poměru váhy/výšky a vyšetření sérových koncentrací imunoglobulinů. Varovnou známkou u dětí do 4 let věku je přítomnost lymfopenie!

Druhý krok může učinit spádový alergolog a imunolog, který přispěje k vyloučení sekundárních příčin nemoci a podrob-

INZERCE

něji vyšetří některé další základní parametry funkce imunitního systému (především humorální odpověď). Třetí krok již poté bývá prováděn na vyšším pracovišti a zaměřuje se zejm. na vyšetření buněčné imunity, fagocytárních funkcí a komplementu. Na vrcholku jsou pak specializovaná centra s možností další specifických vyšetření a indikací genetického vyšetření (4).

Včasné odhalení závažných vrozených poruch imunity

Vláda České republiky zařadila novorozenecký laboratorní screening závažných vrozených kombinovaných poruch imunity mezi pilotní projekty pro následné uvážení k celonárodnímu využití již v roce 2015 jako součást Akčního plánu č. 7 Národní strategie ochrany a podpory zdraví – Zdraví 2020 (5). V současné době je vyšetření prováděno v indikovaných případech pod záštitou České společnosti pro alergologii a klinickou imunologii a je celoplošně dostupné.

Vyšetření se provádí z kapky krve metodou PCR. Podstatou je detekce cirkulárních úseků DNA, které se odštěpují při tvorbě variabilních částí TCR a BCR receptoru na T a B lymfocytech, tzv. TREC (*T cell Receptor Excision Circles*) a KREC (*Kappa-deleting Recombination Excision Circles*). Odběr je možný již v porodnici či u ošetřujícího dětského lékaře. Je třeba mít na paměti, že tato metoda detekuje pouze nejzávažnější případy s chyběním novotvorby T- nebo B- lymfocytů, ale nevyloučí defekty spojené s poruchou vyzrávání a regulace imunitních buněk a další primární imunodeficiencie. Také ne všechny případy snížených hodnot ukazují na SCID. Děti s nulovými nebo sníženými hodnotami by proto měly být následně podrobně vyšetřeny na specializovaném imunologickém pracovišti.

Včasné vyšetření však umožní záchranu života a zabrání závažným komplikacím z podání živých vakcín (BCG vakcína proti tuberkulóze, rotaviry) (6).

Léčba primárních imunodeficitů

Transplantace hematopoetických kmenových buněk

Nejzávažnější formy PID je nutno řešit transplantací hematopoetických kmenových buněk. Prognóza nemocného záleží na včas-

Tab. 2. Přehled základních skupin imunodeficitů s klinickými charakteristikami a nejčastějšími infekčními patogeny

Typ imunodeficitu	Doba vzniku	Hlavní projevy	Hlavní patogeny
Buněčné a kombinované	záhy po narození (obv. do 2 let)	neprospívání pneumonie průjmy dermatitidy	CMV, EBV, <i>Pneumocystis</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> <i>Mycobacteriaceae</i> (BCG-óza!!)
Protilátkové	po 6. měsíci	oitidy sinusitidy pneumonie artritidy	<i>Strep. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Campylob.</i> , <i>Helicob.</i> , <i>Giardia lamblia</i>
Fagocytární	po narození či v dětství	omphalitis, adenitidy, pyodermie, abscesy, osteomyelitidy	<i>Stafylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> <i>Aspergillus</i> , <i>Mycobacteriaceae</i> , <i>Pneumocystis</i>
Poruchy komplementu	v dětství i dospělosti	pyogenní infekce, sepse, meningitidy, artritidy	<i>Neisseria</i> , <i>Pneumococcus</i> , <i>Haemophilus</i>

Tab. 3. Zdroje dárcových hematopoetických kmenových buněk

Zdroj	Doba přijetí	Riziko GVHD	Mortalita	Výhoda	Nevýhoda
MRD	krátká	nízké	nízká	šance získat nové kmenové buňky při nepřijetí	dostupné u < 30 % případů
MUD	krátká	zvýšené	nízká		stupeň HLA neshody
T-depleční štěp	krátká	uspokojivé	nízká		vysoké riziko virových infekcí
Pupečníková krev	dlouhá	nízké	zvýšená	výhoda pro etnické minority	delší imunitní rekonstituce, limitovaná dostupnost CD34+ kmenových buněk, virové infekce, není back-up při nepřijetí

MRD – Matched Related Donor (vhodný příbuzný dárce), MUR – Matched Unrelated Donor (nepříbuzný dárce), GVHD – Graft Versus Host Disease (reakce štěpu proti hostiteli)

nosti diagnostiky a rychlosti provedení výkonu. Nejlepší vyhlídky mají děti transplantované do 3 měsíců věku bez anamnézy závažné infekční komplikace.

Výběr vhodného dárce závisí na řadě okolností. Ideální je shodný sourozenec. Dalšími možnostmi jsou: nepřibuzný dárce, haploidentický dárce (rodič) při odstranění αβ T lymfocytů (původci těžké reakce štěpu proti hostiteli – GVHD) a i B lymfocytů (potenciální zdroj EBV viru), anebo použití pupečníkové krve. Výhody a nevýhody shrnuje tab. č. 3.

Odběr kmenových buněk je prováděn buď přímou aspirací z lopaty kosti kyčelní či jsou získávány periferní kmenové buňky separací po podání růstových faktorů krvetvorby.

Nemocnému jsou kmenové buňky převedeny formou infuze po podání tzv. přípravného režimu, který významně redukuje původní krvetvorbu, aby se štěp mohl řádně přijít. Přípravné režimy dle intenzity dělíme na myeloablativní a redukované, které mají sníženou toxicitu a ve výsledku pak vedle sebe s různou měrou žijí obě populace buněk, původní i dárcovské. Tento druhý způsob je častější u starších dětí či dospělých za účelem redukce toxicity a pozdních následků.

Následují preventivní opatření proti rozvoji GVHD. Standardně jsou používány cyklosporin A či tacrolimus v kombinaci s metotrexátem či mykofenolátem mofetilem. Jako alternativu lze použít antithymocytární

INZERCE

globulin či monoklonální protilátku anti-CD52 (*alemtuzumab*). U nemocných s haploidentickým štěpem je výhodné podání cyklofosfamid, který selektivně eliminuje dárcovské aktivované T lymfocyty, při současně ochraně kmenových buněk. Doba do přijetí štěpu je kritická pro rozvoj závažných infekcí, a proto je podávána antibiotická, antimykotická i antivirová profylaxe. Pokud byl výkon úspěšný je s odstupem zahájeno nové základní očkování ve spolupráci s vakcinačním centrem (7).

Genová terapie a imunoeditace genů

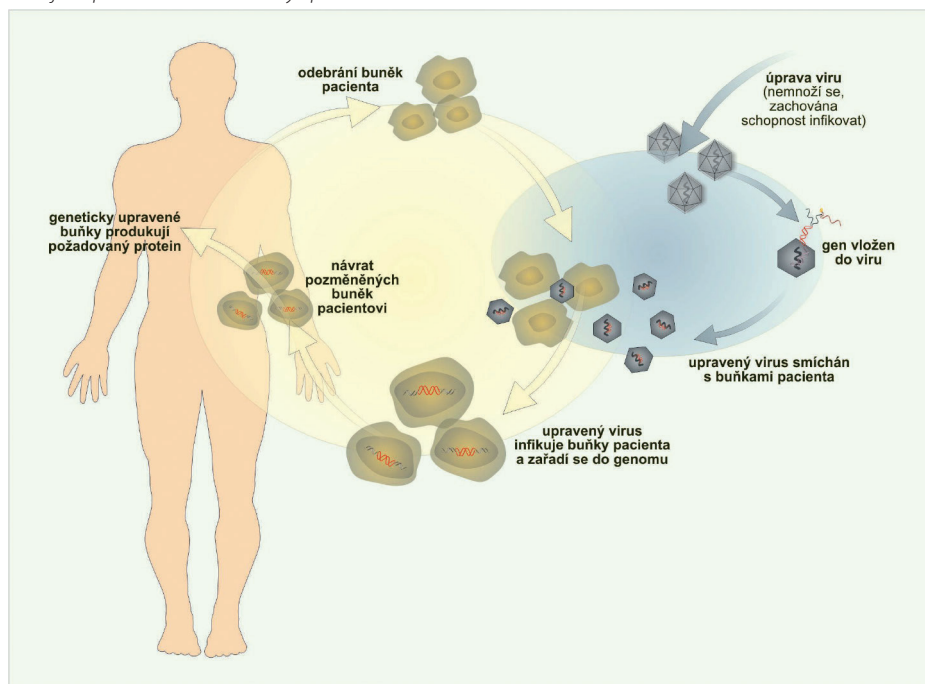
Perspektivní modalita, která eliminuje nedostupnost dárce a toxicitu léčebného postupu, je genová terapie. Po prvních neúspěších se současné výzkumné kroky zdají být vysoce nadějně. Postup genové terapie je znázorněn na obr. 1. Původní gamma-retrovirové vektory, díky časté inserci do blízkosti promotorových genů, vedly k vysokému riziku rozvoje leukemií a monoklonálních expanzí. Toto riziko je významně sníženo např. při použití lentivirů, které se mohou inzerovat do nedělících buněk.

Imunoeditace genů, jako nejnovější způsob, je postup, který je schopen opravit chybu přímo v postižených buňkách. V prvním kroku dochází k vystřížení chybně kódovaného genu za pomoci specifických nukleáz a v druhém kroku inserci správné genové sekvence (obr. 2). Současným problémem metody je krátká doba přežívání upravených buněk, které se neochotně dělí, a naopak se bez náhrady diferencují do cílové buňky. Díky drobným změnám struktury buněčné stěny při dopravě potřebného materiálu do buňky jsou i rychleji rozpoznávány a eliminovány. Ke zvrácení tohoto nepříznivého vývoje je experimentálně zkoušena inhibice molekuly p53 či cyklosporin A (8).

Imunoglobulinová substituční léčba

Imunoglobulinová substituční léčba je indikována u symptomatických poruch tvorby protilátek. Při zahájení je nutno zhodnotit počet a závažnost bakteriálních infekcí v kontextu s laboratorními hodnotami sérových koncentrací imunoglobulinů, vč. schopnosti tvorby specifických protilátek (odpověď na proteinový a polysacharidový antigen). Při virových onemocněních není tento typ léčby efektivní.

Obr. 1. Genová terapie. Původní chybná genová sekvence je ponechána na místě. In vivo jsou kmenové buňky pacienta infikovány modifikovaným virovým vektorem obsahujícím správnou genetickou informaci. Poté jsou pomocí infuze vráceny zpět



Současné možnosti zahrnují formu intravenózní (stacionář nemocničních zařízení) či podkožní. Podkožní léčba probíhá převážně v domácím prostředí 1–2× týdně. Aplikace je možná buď metodou přímého stisku či za použití pumpy. Hybridní formu představuje hyaluronidázou facilitované podání, kdy použití enzymu hyaluronidázy umožní komfortní podání i celé měsíční dávky imunoglobulinu na jednom sezení.

Cílová dávka imunoglobulinů se zásadně odvíjí od klinického efektu. Jako orientační vodítko lze uvést 400–800 mg/kg/měsíc s cílovou sérovou koncentrací IgG nad 6 g/l. Problémem mohou zůstat recidivující infekce horních cest dýchacích. V tomto případě je k úvaze antibiotická profylaxe (9).

Antibiotická profylaxe

U méně závažných forem imunodeficiencí, nebo tam, kde přetrvává riziko infekcí i přes prováděnou substituční léčbu imunoglobuliny, je indikována antibiotická profylaxe. Ta může být celoroční či sezónní povahy. Vhodné je i zvážení předpisu záložních antibiotik pro případ průlomové infekce s přesnými instrukcemi, za jakých okolností je nemocný užije. Doposud chybí dostatečné množství studií na toto téma. Způsob vedení je čistě individuální a názory se velmi liší i mezi jednotlivými pracovišti. Obecně nebyvá

doporučována cyklická obměna používaných antibiotik, která paradoxně může vést k rychlejšímu rozvoji rezistence. Jako výhodnější postup se jeví použití jednoho typu antibiotika do jeho selhání. Volba závisí na spektru očekávaných patogenů i lokalizaci předpokládané infekce. Nejčastěji používanými jsou sulfamethoxazol/trimetoprim a azitromycin. Dávka závisí na věku a indikaci. Sulfamethoxazol/trimetoprim je možné použít u dětí nad 6 týdnů věku, obvyklá dávka je 30 mg/6 mg/kg/den rozděleně do dvou dávek. U dětí nad 13 let a dospělých 800 mg/160 mg 2× denně až 2× týdně. Azitromycin se podává dle hmotnosti u dospívajících a u dospělých v preventivní dávce 250–500 mg 3× týdně. Pro imunokompetentní jedince s recidivujícími otitidami je možnou volbou amoxicilin 20 mg/kg 1–2× denně po dobu 6 měsíců. Při rozvoji alergické reakce je na místě zvážit vhodnost alternativy či provést desenzibilizaci. V indikovaných případech je nezbytná profylaxe antimykotiky (*fluconazol*, *itraconazol*) a antivirotiky (*acyklovir*). Přehled uvádí tab. č. 4 (10).

Vakcinace

Úloha vakcinace u nemocných s primárními imunodeficiencemi je diagnostická a léčebná. Na tomto místě se zmíníme jen o některých aspektech. Živé vakcíny jsou přísně kontraindikovány

u SCID a CGD. Velké opatrnosti je zapotřebí u dětí s kompletním DiGeorgovým syndromem. U partiálního defektu je nezbytný individuální přístup. Neboť hrozí závažné zdravotní komplikace díky infekci vakcinačním kmenem.

U humorálních imunodeficiencí nemusí být odpověď na vakcinaci dostatečně efektivní. Záleží na závažnosti deficitu i typu použité vakcíny. Tam, kde je dostupná, je vhodná laboratorní kontrola množství vytvořených protilátek za 4 týdny a event. za 6 měsíců. U dětí s přechodnou hypogamaglobulinemií nemá být očkovací kalendář odkládán. U většiny z nich je totiž zachována schopnost tvorby specifických protilátek. Jednoznačně klíčové postavení má vakcinace u defektů komplementu (11, 12).

Mezi další opatření patří zákaz kojení CMV pozitivních matek pro riziko přenosu a podání deleukotizovaných krevních přípravků, ideálně ozářených u závažných T-lymfocytárních defektů, či podání propané erytrocytární masy u selektivního deficitu IgA s tvorbou anti-IgA protilátek.

Do spektra komplikací primárních imunodeficiencí zahrnujeme i tzv. autoimunitní, či lépe dysregulační komplikace, které je nezbytné paradoxně léčit imunosupresivní terapií či biologickou léčbou (13). Samostatnou kapitolu představují autoinflamatorní stavy, někdy nazývané syndromy periodických horeček (14).

Závěr

Na poli diagnostiky a léčby primárních imunodeficiencí dochází v posledních letech ke skokovým pokrokům. Základem dobré prognózy našich pacientů je včasná diagnostika, ke které napomáhá povědomí o 10 varovných známkách a možnost indikace neonatálního screeningu.

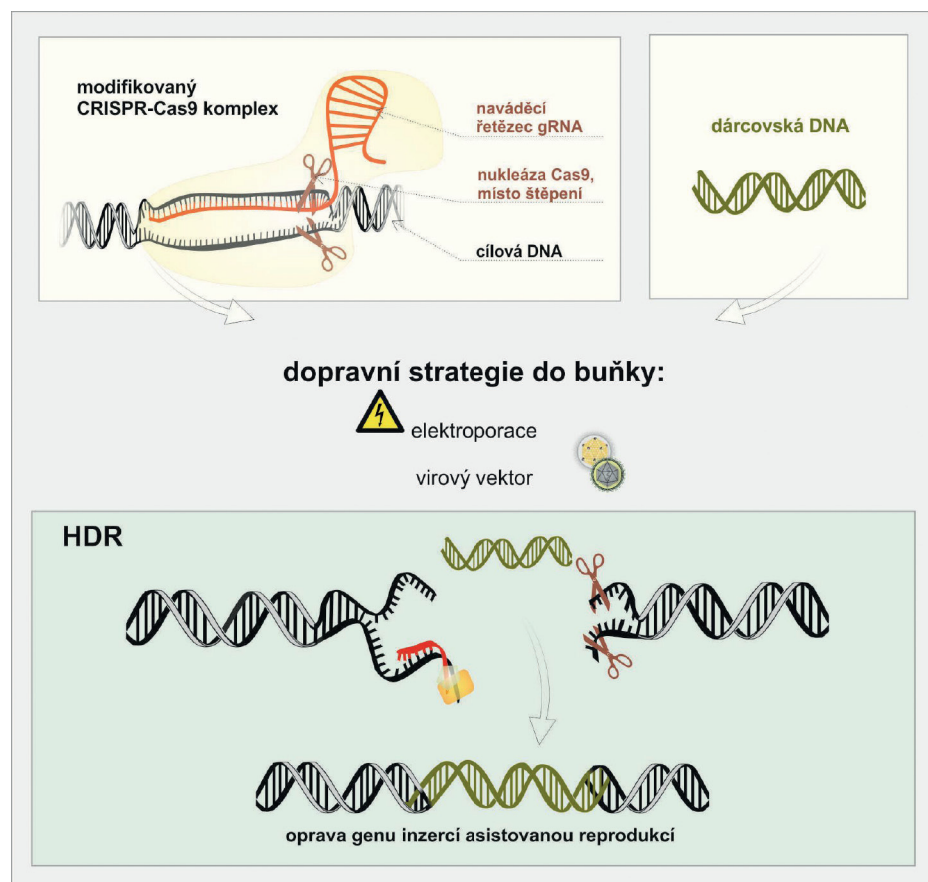
Užitečné odkazy

<http://www.imunodeficiency.cz/>
<http://www.poruchy-imunity.cz/>

LITERATURA

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020; 40(1): 24–64.
2. 10 warning signs [online]. Jeffrey Modell Foundation, [cit. 14-11-2020]. Dostupné z: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>.
3. Thon V. Dítě s imunodeficientním stavem, možnosti řešení 1. část: Diagnostické přístupy. *Pediatr. praxi* 2014; 15(3): 138–140.
4. de Vries E. Clinical working party of the European Society for Immunodeficiencies. Patient-centred screening for

Obr. 2. Imunoeditace genů. Do CD 34+ kmenových buněk po předchozí inkubaci s růstovými faktory je nejčastěji elektroporací dopraven komplex CRISP/Casp9 označený gRNA a současně chráněný mRNA či preformovaným ribonukleoproteinem před předčasným zničením. Správně funkční gen je do buňky dopraven v dalším kroku buď také elektroporací či pomocí virového vektoru. Komplex CRISP/Casp9 vedený do místa určení pomocí gRNA provede cílené vystřížení chybného úseku DNA. Vzniklý defekt je opraven pomocí metody HDR za současného vložení dárcovské DNA. CRISP/Casp9 (Cluster Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/ Caspáza 9), gRNA (guide RNA), HDR (Homology Directed Repair)



Tab. 4. Přehled nejčastěji užívaných antibiotik v profylaxi PID

Typ ATB	Onemocnění	Poznámka
sulfametoxazol/trimetoprim	CGD T-buněčné ID Kompletní DiGeorge syndrom HIES	<i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Staf. aureus</i> (event. MRSA) <i>Nocardia</i>
azitromycin	CVID, XLA Přechodná hypogamaglobulinemie Selektivní deficit IgA	Bronchiektázie Chronická sinusitis
amoxicilin	Recidivující otitis media (i imunokompetentní)	Vhodný i jako průlomové ATB, u dospělých v kombinaci s kyselinou klavulanovou

CDG – chronická granulomatózní choroba, HIES – hyper IgE syndrom, CVID – běžná variabilní imunodeficiency, XLA X – vázaná agamaglobulinemie

- primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006; 145(2): 204–214.
5. Akční plány pro implementaci Národní strategie Zdraví 2020. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/akcni-plany-pro-implementaci-narodni-strategie-zdravi-2020/>.
6. Šedivá A, Zachová R, Klocperk A, et al. Závažné primární imunodeficiency a možnosti jejich časné diagnostiky, uvedení testu TREC/KREC. *Česko-slovenská pediatrie* 2019; 74(3): 182–187.
7. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, et al. Hematopoie-

- tic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr* 2019; 7: 295.
8. Zhang ZY, Thrasher A, Zhang F. Gene therapy and genome editing for primary immunodeficiency diseases. *Genes Diseases* 2020; 7(1): 38–51.
9. Litzman J. Léčba humorálních imunodeficiencí. *Vnitř Lék* 2019; 65(2): 126–130.

**Další literatura u autorky
a na www.pediatriepropraxi.cz**