

Atypická manifestace těžké vrozené imunodeficiency

MUDr. Petr Smíšek, MUDr. Aleš Janda, MSc., Ph.D., MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D., MUDr. Petra Keslová, MUDr. Martina Suková, prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc., prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

Prezentujeme kazuistiku dvou pacientek s těžkou vrozenou imunodeficiencí, u kterých se onemocnění primárně manifestovalo závažnými kožními změnami a méně typickými příznaky, jako jsou trombocytopenie a leukocytóza.

Klíčová slova: těžká kombinovaná imunodeficiency, transplantace kmenových buněk krvetvorby, infekce, ekzantém, trombocytopenie.

Atypical manifestation of severe combined immunodeficiency

We report on two girls with severe combined immunodeficiency (SCID) in whom the disease manifested with severe skin affliction and less frequent symptoms – thrombocytopenia and leucocytosis.

Key words: severe combined immunodeficiency, hematopoietic stem cell transplantation, infection, exanthema, thrombocytopenia.

Pediatr. praxi 2011; 12(6): 416–418

Úvod

Těžká kombinovaná imunodeficiency (severe combined immunodeficiency – SCID) je skupina vzácných vrozených poruch imunity vyskytující se přibližně 1 případ na 50 000–100 000 nově narozených dětí. V České republice to představuje 1–2 nové případy ročně (1, 2). U většiny onemocnění je již známý kauzální genetický defekt (3). Polovina případů je vázána na X chromozom, druhá polovina má dědičnost autosomálně recesivní. Vrozený defekt buněčné a protilátkové imunity u SCID může být způsoben několika příčinami: a) poruchou proliferace a diferenciací lymfocytů v důsledku defektní signální kaskády cytokinů, b) zánikem lymfocytů v důsledku kumulace toxických metabolitů při poruše metabolismu purinů, c) defektem přestavby receptorů imunoglobulinů a T buněčných receptorů, které jsou nutné pro diferenciaci lymfocytů nebo d) defektem buněčné signalizace T lymfocytů prostřednictvím T receptoru. V důsledku těžké imunodeficiency se u dětí se SCID od druhého až třetího měsíce života objevují závažné, mnohdy atypické infekce, které většinou špatně odpovídají na léčbu a recidivují. Časté jsou respirační infekce (pneumonie, otitidy), kožní infekce (pyodermie, ekzémy), chronické průjemy a neprospívání. Ke kožním změnám patří úporná seboroická dermatitida, plenková dermatitida (často kandidová), dále diseminované herpetické infekce a dermatitidy připomínající atopický ekzém. Vzácností nejsou ani závažné infekce jako meningitidy a artritidy a oportunní infekce (pneumocystová pneumonie, systémové mykózy). Infekce mohou být způsobeny bakteriemi, viry i plísněmi, u pacientů očkováných živou

atenuovanou *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcínou proti tuberkulóze vzniká riziko diseminované BCG infekce.

Při diagnostice SCID vycházíme z anamnézy, ve které pátráme po úmrtí malých dětí v rodině, zjišťujeme typ a četnost infekcí, průjemy, neprospívání. V krevním obraze typicky nalézáme lymfopenii (2). K základním imunologickým vyšetřením patří stanovení hladiny imunoglobulinů (Ig), zjištění procentuálního zastoupení jednotlivých lymfocytárních populací a případně funkční vyšetření lymfocytů. Při tomto vyšetření se ověřuje schopnost lymfocytů odpovídat na mitogenní či antigenní podněty. Hladina imunoglobulinů je u pacientů významně snižena, i když v prvních týdnech života vzhledem k přítomnosti transplacentárně přenesených mateřských protilátek (IgG) nemusí být nápadné snížení Ig patrné. V buněčné imunologii podle typu poruchy nacházíme snížení některého druhu lymfocytů – B lymfocytů, T lymfocytů, NK buněk, proliferační schopnost lymfocytů je významně snižena. Lymfopenie v krevním obraze a vyšetření buněčné imunity mohou být zkresleny přítomností mateřských lymfocytů v krvi pacienta (materno-fetální engraftment), které jsou u imunokompetentních dětí běžně eliminovány. Při vyšetřování dále pátráme po možné infekci – bakteriální, virové, mykotické, pneumocystové. Vždy je nutné se snažit o přímý průkaz patogenu (např. pomocí PCR vyšetření), sérologie je vzhledem k neschopnosti dětí se SCID vytvářet protilátky neprůkazná. Při potvrzení SCID ihned zahajujeme antiinfekční léčbu cílenou podle infekčního agens. Kromě širokospektrých antibiotik podáváme preventivně antimykotika, trimetoprim jako

prevenci pneumocystové pneumonie, případně virostatika. Pokud bylo dítě očkováno BCG, přidáváme antituberkulotika. Současně zahajujeme substituci intravenózními imunoglobuliny (IVIG). Kauzální léčbou je neodkladná transplantace kmenových buněk krvetvorby.

Kazuistika 1

Dívka, první dítě zdravých rodičů. Otec otce léčen pro dnu, matka otce sledována pro asthma bronchiale, jinak rodinná anamnéza bez pozoruhodností. Těhotenství bez komplikací, porod v termínu, záhlavím, abnormální rotace plodu s pupečníkem kolem krku. Porodní hmotnost 3 420 g, porodní délka 51 cm. Apgar skóre 7–8–9, časný asfyktický syndrom (ČAS I) s rychlou úpravou. Kůže po porodu klidná, čistá. Ikterus s nutností 24hodinové fototerapie. V porodnici byla dívka kalmetizována. Plně kojena, prospívala, nestonala, bez obtíží, psychomotorický vývoj odpovídající věku. Jasně průjemy neměla, i když při cíleném dotazu rodiče uvádějí intermitentně řídkší nazelenalé stolice. Praktickým lékařem sledována pro postupně se zhoršující ekzantém – ve 3 týdnech věku se objevily první červené papulky, během měsíce se dermatitida významně zhoršovala a diseminovala na celé tělo (obrázek 1). Ve dvou měsících věku se stav dále komplikoval hemoragickou diatézou. V této době byl vyšetřen krevní obraz (KO) s nálezem významné trombocytopenie – $7 \times 10^9/l$, ostatní parametry KO byly v normě (bez leukopenie či lymfopenie), jen v diferenciálu byla popsána významná eozinofilie (31 %), přisuzovaná kožním změnám. Stav jsme uzavřeli jako akutní imunní trombocytopenii (ITP) a podali jsme intravenózní

imunoglobuliny v dávce 0,9 g/kg. Po této léčbě hodnota trombocytů stoupla na $491 \times 10^9/l$. Hladina imunoglobulinů vyšetřená před substitucí IVIG byla bez nápadností – IgG 4,45 g/l (norma = 4,59–7,48), IgA 0,09 g/l (norma = 0,07–0,22), IgM 0,59 g/l (norma = 0,17–0,64), IgE 35,7 IU/ml (norma = 0,0–30,0). Po dvou týdnech (věk 10 týdnů) se kožní nález dále zhoršil, progredoval do generalizované erytrodermie s ragádami. Dívka byla hospitalizována, léčena antibiotiky, kortikoidy celkově, IVIG v substituční dávce. Tato léčba vedla jen ke krátkodobému zlepšení, proto byla indikována další vyšetření včetně imunologie. Hodnoty imunoglobulinů v opakovaném vyšetření již byly významně sniženy – IgG 1,63 g/l, IgA 0,08 g/l, IgM 0,08 g/l, IgE 5,9 IU/ml. Byla zjištěna absence B lymfocytů, T lymfocyty byly přítomny, zachytili jsme vysoké procento NK buněk. Vysloveno podezření na SCID. Při cíleném pátrání po možných infekčních agens jsme prokázali klinicky němou cytomegalovou (CMV) pneumonitidu a retinitidu a infekci *Pneumocystis jiroveci*. Vyšetření buněčného chimerismu v periferní krvi prokázalo přítomnost mateřských T lymfocytů – maternofetální engraftment. Tento stav byl příčinou kožních změn, tj. dermatitida byla vyvolána reakcí cizích T lymfocytů proti kožním antigenům pacientky (akutní kožní reakce štěpu proti hostiteli, GVHD). Onemocnění jsme klasifikovali jako T-B-NK+ SCID, genetické vyšetření vyloučilo poruchu hlavních genů zodpovědných za rekombinaci imunoglobulinových genů (RAG1/2), molekulárně genetické vyšetřování ostatních kandidátních genů pokračuje. Po stanovení diagnózy jsme neprodleně zahájili antiinfekční terapii – dívka byla léčena širokospektrými antibiotiky, antimykotiky, antituberkulotiky, virostatiky, podali jsme IVIG i hyperimunní anti-CMV imunoglobulin. Vzhledem ke kožní reakci štěpu proti hostiteli při maternofetálním engraftmentu jsme současně zahájili imunosupresivní léčbu kortikoidy (prednison 2 mg/kg/den) a cyklosporinem A. Tato léčba vedla promptně k významnému zlepšení kožního nálezu, ustoupily průjemovité stolice, klesá eosinofilie. Dívka byla indikována k urgentní transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Transplantace štěpem kostní dřeně od identického nepříbuzného dárce byla provedena ve věku 5 měsíců, jeden měsíc od stanovení diagnózy SCID. Potransplantační průběh byl komplikován adenovirovou infekcí a aktivací BCG infekce s nutností kombinované léčby antituberkulotiky. Další průběh již byl bez významnějších komplikací. CMV retinitida regredovala, její hojení a jizvení zůstalo bez vlivu na centrální zrakovou ostrost. V současné době je dívka 19 měsíců po trans-

plantaci, v dobrém stavu, léčena profylakticky penicilinem a pro subklinickou hypotyreózu substituována levothyroxinem.

Kazuistika 2

Dívka, druhé dítě zdravých rodičů, tříletý bratr je zdravý. V širší rodině se nevyskytují závažná onemocnění. Těhotenství probíhalo bez komplikací, porod v termínu, záhlavím, porodní hmotnost 3420 g, porodní délka 51 cm. V poporodním období ikterus bez nutnosti fototerapie. Plně kojena, prospívala, bez obtíží, nestonala, psychomotorický vývoj odpovídal věku. Od 4. dne života byla sledována pro těžkou seboroickou dermatitidu (erytema toxicum neonatorum, seboroe) (obrázek 2). Vzhledem ke kožním obtížím nekalmetizována. Pro zhoršování kožního nálezu byla ve 4 týdnech nutná hospitalizace. Kromě generalizované dermatitidy jsme zjistili inguinální lymfadenopatii, hepatomegalii, otoky nártů, průjmy. V krevním obraze byla významná leukocytóza (WBC $89,5 \times 10^9/l$, RBC $2,95 \times 10^{12}/l$, HGB 94 g/l, MCV 95,4 fl, PLT $499 \times 10^9/l$, diferenciál: lymfocyty 63 %, monocyty 3 %, segmenty 15 %, tyče 1 %, eosinofily 18 %), proto jsme provedli aspiraci kostní dřeně, která vyloučila hemoblastózu. Vyšetření periferní krve prokázalo absenci B lymfocytů a převahu aktivovaných oligoklonálních T lymfocytů paměťového fenotypu. Také v kostní dřeni byla zřetelná zástava vývoje B lymfocytů typická pro některé formy SCID. Dále jsme zjistili významné snížení hladiny imunoglobulinů (IgG 0,36 g/l, IgA < 0,07 g/l, IgM 0,04 g/l) a zvýšenou hodnotu IgE (999,0 IU/ml). Proliferační schopnost lymfocytů byla snížena na třetinu normální hodnoty. Vyloučili jsme maternofetální engraftment. Na základě klinických projevů a provedených vyšetření jsme stanovili diagnózu Omenova syndromu – formy SCID, která je charakterizována přítomností autoreaktivních T lymfocytů, jež vyvolávají těžké postižení kůže, zvětšení lymfatických uzlin, organomegalii a infiltraci střev (4). V KO bývá přítomna eozinofilie spojená s vysokými hladinami IgE. Diagnóza byla potvrzena molekulárně geneticky – byl prokázán defekt obou alel RAG 1 genu. Ihned jsme zahájili imunosupresivní léčbu, která vedla k normalizaci kožního nálezu, průjmů i otoků. Pro kultivační záchyt kandidy a *Staphylococcus aureus* byla pacientka léčena antimykotiky (fluconazol) a antibiotiky (ampicilin + sulbactam), preventivně byl podáván cotrimoxazol. Jiné oportunní infekce jsme nezachytili. Urgentně jsme indikovali transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Ve věku 2 měsíců, 2 týdny od stanovení diagnózy byla provedena transplantace

Obrázek 1. Pacientka 1 – kožní změny při GVHD (fotografie zveřejněna se souhlasem rodičů)



Obrázek 2. Pacientka 2 – kožní změny u Omenova syndromu



nepříbuznou pupečníkovou krví ze zahraničního registru. Potransplantační průběh byl komplikován sepsí *Staphylococcus aureus* a polékovou nefropatií, jinak byl bez dalších významných komplikací. V současné době je dívka 17 měsíců po transplantaci, prospívá, v dobrém stavu, bez infekce, bez nutnosti pravidelné substituce IVIG, léčena pouze profylakticky penicilinem.

Diskuze

SCID je vzácné závažné onemocnění, k jehož typickým projevům patří infekce, průjmy, neprospívání a kožní změny. Příznaky onemocnění mohou být různé a stanovení diagnózy nebývá vždy snadné, jak dokládají uvedené kazuistiky. V obou případech se SCID klinicky nemanifestoval závažnými infekcemi, ale kožními změnami a abnormitami v krevním obraze. Přestože ITP nebo jiné autoimunní cytopenie nepatří k typickým projevům pacientů se SCID, je tato souvislost známa a popsána (5). Příčinou je porucha regulace imunitní odpovědi zprostředkovaná T lymfocyty a hyperreaktivita B lymfocytů, případně se základním onemocněním související vývoj reziduálních B a T lymfocytů s porušeným uspořádáním imunoglobulinových receptorů, který vede k akumulaci autoreaktivních T lymfocytů. U obou našich pacientek nebyla přítomna lymfopenie, u dětí se SCID častý a typický příznak. V prvním případě byly T lymfocyty přeneseny od matky, ve druhém

došlo ke klonální expanzi autoreaktivních T lymfocytů, která je typická pro Omennův syndrom (4). Přítomnost defektních T lymfocytů vedla ke kožnímu postižení v obou případech. GVHD může být způsobena také lymfocyty přenesenými při případné transfuzi neozářené krve. Proto je nutné podávat všem pacientům s možným imunodeficientem transfuzní přípravky ozářené.

Závěr

I když je SCID extrémně vzácné onemocnění, je třeba na tuto diagnózu pomýšlet, zejména u malých dětí se závažnými, atypicky probíhajícími a recidivujícími infekcemi, u pacientů s chronickým průjmem a neprospíváním, s lymfopenií a také při přítomnosti nejasných

kožních změn a ekzantémů. Včasná diagnostika, zahájení terapie a urgentní provedení transplantace kmenových buněk krvetvorby dává dětem s touto diagnózou velké šance na úspěšné vyřízení a následný plnohodnotný život. Naopak nepoznaná diagnóza nutně vede k těžké, život ohrožující a nakonec fatálně probíhající infekci.

*Podporováno výzkumným záměrem
MZ0FNM2005.*

Literatura

1. Formánková R, Bartůňková J, Šedivá A, et al. Problematika včasného stanovení diagnózy těžkého kombinovaného imunodeficitu. Čes-slov. Pediat 2007; 62(1): 5–15.
2. Cooper MD, Lanier LL, Conley ME, et al. Immunodeficiency Disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003: 314–330.

3. Freiberger T. Molekulární genetika primárních poruch imunity. Alergie 2004; 6(4): 23–33.

4. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: Inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122(6): 1082–1086.

5. Notarangelo L. Primary immunodeficiencies presenting with cytopenias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009: 139–143.

Článek doručen redakci: 27. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 23. 11. 2011

MUDr. Petr Smíšek

*Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
petr.smisek@fnmotol.cz*
