

Dítě s imunodeficientním stavem, možnosti řešení

1. část: Diagnostické přístupy

doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Časná diagnostika vrozených poruch imunity umožňuje adekvátní cílenou léčbu a zabránění infekčním komplikacím. Poruchy tvorby protilátek jsou nejčastější. Imunoglobuliny a specifické protilátky jsou sníženy nebo chybí. Proto je nezbytné přistoupit k substituční imunoglobulinové léčbě. Buněčné poruchy specifické imunity se projeví jako kombinované T a B buněčné imunodeficiency.

Klíčová slova: imunodeficiency, IVIG, SCIG, TREC, KREC, transplantace, screening.

Child with immunodeficiency – possibilities of solution

1st part: Diagnostic approach

Early diagnosis of immunodeficiency makes possible early definitive therapy and avoids the complications of pretreatment infections. B-cell defects constitute the majority of primary immunodeficiencies. All are characterized by the reduction in or absence of immunoglobulins and/or specific antimicrobial antibodies. Consequently, substitution of immunoglobulin G (IgG) is the pillar of treatment. T-cell immunodeficiency defects become apparent as combined T- and B-cell deficiencies.

Key words: immunodeficiency, IVIG, SCIG, TREC, KREC, transplantation, screening.

Pediatr. praxi 2014; 15(3): 138–140

Úvod

V běžné populaci se setkáváme nejen s imunokompetentními dětmi, nýbrž v nezanedbatelné míře také s dětmi, jež trpí některou z poruch nedostatečnosti imunitního systému. V České republice se ročně narodí přibližně 100 000 dětí. Vrozené imunodeficiency se u nás vyskytují s četností srovnatelnou s ostatními evropskými zeměmi nebo Spojenými státy. Odhadované zastoupení vrozených imunodeficiencí v populaci je 1 : 2 000 živě narozených dětí (1, 2).

Imunodeficiency mohou být vrozené nebo získané. Z hlediska imunitních mechanismů se u vztahů patogen – imunokompromitovaný hostitel jedná o zásadní poznání klíčových funkcí imunitního systému a s tím související definování kritických parametrů imunitní odpovědi. **Zaměříme se na imunodeficiency primární (vrozené), speciálně na poruchy specifické imunitní odpovědi, na jejich včasné rozpoznání, včetně prevence komplikací, na moderní možnosti vyšetření a na terapeutické možnosti řešení. V této části se budeme věnovat přehledu vrozených poruch imunity, v následujícím díle léčbě a novorozeneckému screeningu.**

Sledování pacientů s vrozenými imunodeficientcemi

V České republice bylo systematické vyšetřování a sledování pacientů s vrozenými imunodeficientcemi (PID) zahájeno v roce 1981. Národní databáze PID je vytvářena od roku 1993. Následně se rozvíjí evropská on-line databáze PID Evropské společnosti pro pri-

mární imunodeficiency (ESID) (<http://esid.org/Working-Parties/Registry>). V mezinárodní pracovní skupině ESID byla v současné době za účasti zástupce České republiky provedena zásadní odborná revize kritérií, zařazení a sledování pacientů. Databáze soustřeďuje desítky tisíc pacientů. Z údajů z databází je však zřejmé, že pacienti s vrozenými poruchami imunity jsou stále poddiagnostikováni.

Nejčastěji se vyskytují protilátkové imunodeficiency, následované kombinovanými B a T buněčnými imunodeficientcemi, komplexními deficiencemi a poruchami fagocytárních funkcí. Mnohé poruchy imunity a její regulace jsou klinicky vyjádřeny v rámci definovaných syndromů (3). V současnosti je charakterizováno již více než 200 genů, jejichž poruchy jsou příčinou vrozených imunodeficiencí.

Mikrobiota, fyziologický rozvoj imunitního systému a interakce patogen – hostitel

Fyziologické vyžívání imunitního systému je závislé na jeho stimulaci. Na svět přicházejí novorozenci jako bezmikrobní. Během prvních hodin života mimo dělohu jsou osídlováni bakteriemi. V případě porodu *per vias naturales* jsou zdrojem kolonizace novorozence bakterie poševní a fekální bakteriální flóry matky a dále bakterie, které jsou v bezprostředním prostředí narozeného dítěte.

Sliznice tvoří největší bariéru mezi zevním a vnitřním prostředím organismu. Jen zažívací trakt je kolonizován bakteriemi řádově v po-

čtu 10^{14} . Člověk se stává superorganizmem (4). Ve svém počtu přesahuje mikrobiota více než desetkrát celkové množství eukaryotických buněk organismu člověka. Také diverzita komenzálních bakterií je enormní. Mikrobiota tvoří nezastupitelnou integrální komponentu při vývoji imunitního systému. Podílí se na stimulaci a rozvoji účinné obrany organismu jak na úrovni přirozené, tak získané imunity (4–7).

Většina mikrobioty je nepatogenní. Když se však dítě setká s patogenem, se kterým dříve v kontaktu nebylo, může dojít ke klinickým projevům infekce s rozvojem imunologické paměti a tím dlouhodobé imunity. Na **možnost imunodeficiency** je nutno pomyslet u každého dítěte, které má **opakované, dlouhodobé, těžké nebo neobvyklé (oportunní) infekce**. Poruchy imunity mohou být rozděleny na primární, z důvodu samotné poruchy imunitního systému (např. chybění enzymu, chybění určité buněčné populace, nefunkční komponenta), nebo na sekundární (získané), jejichž příčinami mohou být nádory (např. lymfomy a leukémie), infekce (např. HIV), malnutrice, imunosupresivní léky.

Typ mikroorganismu, který vyvolává potíže pacienta, může být klíčem k odhalení podstaty poruchy imunity (tabulka 1). Také rychlost probíhající infekce je důležitá.

Přirozená imunita je první linií obrany. Pokud není dostatečná, průběh infekce může být akutní a těžký, až fulminantní. Poruchy adaptivní imunity se mohou z hlediska infekcí projevit pomalejším průběhem.

Tabulka 1. Základní skupiny imunodeficiencí a odlišnosti klinických projevů

Imunodeficience	Projevy
Protilátkové deficience (B buněčné deficience)	Slizniční infekce (dýchací cesty) se zvýšenou frekvencí a trváním; neinvazivní, zejména pyogenní bakterie (extracelulární) – <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i> ; otitidy, sinusitidy, pneumonie; bronchiektázie
CVID (běžná variabilní imunodeficience)	Jako výše, plus autoimunita, malignity; splenomegalie
Buňkami zprostředkovaná imunita (Kombinované deficience) (T buněčné deficience)	Neprospívání, těžké oportunní infekce, infekce intracelulárními bakteriemi, systémové virové infekce; vedlejší reakce po očkování živými vakcínami, BCG-óza, perzistující lymfopenie, ekzém (CMV, adenoviry, HSV; <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>P. jirovecii</i> ; <i>Cryptosporidium</i> ; pyogenní bakterie).
Poruchy fagocytózy	Abscesy (játra, plíce), lymfadenitidy, kožní infekce, projevy periodontitid, ulcerací v DÚ, onemocnění GIT, infekce močového traktu; opakované infekce kataláza pozitivními organismy – <i>Staphylococcus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> ; <i>Aspergillus</i> (<i>Candida</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Nocardia</i>)
Komplementový deficit	Systémové bakteriální infekce, pyogenní bakterie: <i>Neisseria</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i> ; SLE

Bakteriální infekce upozorňují na selhávání humorální imunity (protilátky a komplement) nebo na fagocytární poruchy; virové nebo plísňové infekce na poruchy T-lymfocytů (tabulka 1). Některé poruchy imunity jsou však natolik diskrétní, že je stále nedokážeme přesně klasifikovat a zařadit (1–3).

Protilátkové deficience

V rámci primárních poruch imunitního systému jsou protilátkové deficience nejčastější. U vrozených forem začínají opakované infekce obvykle mezi 4. měsícem až 2. rokem věku, neboť IgG protilátky od matky udržují pasivní protekci v prvních 3–4 měsících. Některé z forem vrozených protilátkových imunodeficiencí jsou vázány na X chromozom, proto se mohou v rodinách vyskytovat u chlapců. Nesmíme však zapomínat ani na mutace vznikající často *de novo*, kdy může být rodinná anamnéza němá (1–3, 8).

Vždy je zásadní cílená anamnéza a diferenciální diagnóza opakovaných infekcí. Když je proveden test pro cystickou fibrózu, stanovení hladin sérových protilátek by mělo být u symptomatického dítěte také cíleně vyšetřeno. Laboratorní vyšetření je k určení diagnózy protilátkové imunodeficience zásadní. U poruch tvorby protilátek se nemusí jednat o relativně vzácnou agamaglobulinemii. Poruchy tvorby protilátek mohou zahrnovat deficit jednoho imunoglobulinového izotypu, např. IgA, nebo kombinaci snížení tvorby IgA a IgG či všech tří imunoglobulinových izotypů (IgA, IgG a IgM) u panhypogamaglobulinemie. Může se jednat také o deficit podtypů imunoglobulinů, např. IgG2. Podstatné je vyšetření schopnosti tvorby specifických protilátek pacienta. Využíváme odpovědi po očkování neživými vakcínami. Významné je stanovení tvorby protilátek jak po proteinové antigenní stimulaci (např. vakcinace tetanickým toxoidem), u níž je k tvorbě protilátek nezbytná pomoc T-lymfocytů B-lymfocytům, jakož i po vakcinaci nekonjugovanou polysacharidovou vakcínou pro vyhodno-

cení protilátkové odpovědi nezávislé na pomoci T-lymfocytů (T independentní) (2, 3, 8, 9).

Cirkulující B-lymfocyty vyšetříme průtokovým cytometrem. Využíváme fluorescenčně značené monoklonální protilátky. Normální hodnota relativního zastoupení B-lymfocytů v lymfocytární populaci je 5–15 %. Absence zralých B-lymfocytů odliší poruchy jejich vývoje (např. X-vázanou agamaglobulinemii Brutonova typu, XLA) od jiných forem vrozených protilátkových imunodeficiencí, u nichž jsou B-lymfocyty přítomny, avšak mají porušenou funkci. Genetické vyšetření diagnózu potvrdí. Substituční imunoglobulinová léčba je zásadní, jak bude rozebráno níže.

Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství

Tento stav nastává, když jinak normální **dítě začíná vytvářet imunoglobuliny ve třídě IgG podle maleji**. Jakmile odeznívá ochrana transplacentárně přenesenými maternálními IgG protilátkami, dítě se stává vnímavé k opakovaným pyogenním infekcím. Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství trvá někdy řadu měsíců. Je nutné odlišit uvedený stav od patologických příčin hypogamaglobulinemie, neboť terapeutický postup je odlišný. V řadě případů dítě nepotřebuje specifickou léčbu a prospívá, i když jsou u něho hladiny sérového IgG nižší ve srovnání s normou vzhledem k věku. V případě infekcí je nutná antibiotická léčba. Časově se může jednat o 1 až 2 roky, než dojde k dostatečné specifické imunitní odpovědi u dítěte, kterou vyšetříme vyhodnocením imunitní reakce po vakcinaci (3).

X-vázaná agamaglobulinemie (Brutonova agamaglobulinemie, XLA)

U chlapců s X-vázanou agamaglobulinemií se **opakovaně pyogenní infekce** (tabulka 1) začínou projevovat mezi 4 měsíci až 2 roky věku. Kromě infekcí typických pro protilátkové deficiencie (tabulka 1) mohou být tyto děti ohroženy také enterovirovými infekcemi. Cirkulující B-lymfocyty chybí, nebo jsou výrazně sniženy, avšak počet

T-lymfocytů je normální (1–3; 8). Porucha je na úrovni vývoje B-lymfocytů z důvodu mutací genu pro Brutonovu tyrozin kinázu (Btk). Genetické vyšetření diagnózu potvrdí. Jiné defekty jsou také ve vzácných případech možné jako autozomálně recesivně dědičné, postihuje chlapce i dívky.

Léčba je prováděna substituční imunoglobulinovou terapií z důvodu prevence všech typů bakteriálních infekcí a bronchiektázií.

V odborné literatuře nalezneme v této souvislosti poprvé kazuistiku osmiletého chlapce s agamaglobulinemií, sinopulmonární infekcí a pneumonií v roce 1952. Ogden C. Bruton u dítěte s opakovanými pneumokokovými sepsemi, projevujícími se od čtyř a půl let věku, publikoval a laboratorně doložil, že pacient, který při vyšetření v séru neměl přítomnu gamaglobulinovou frakci, zásadním způsobem profitoval ze subkutánní substituce lidských imunoglobulinů. Došlo u něj k prokázanému vzestupu sérového gamaglobulinu a klinicky k dlouhodobé prevenci septických stavů (10). Při detailní analýze a současných znalostech však můžeme konstatovat, že se jednalo spíše o pacienta s běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID).

Běžné variabilní imunodeficience (CVID)

Běžné variabilní imunodeficience jsou heterogenní skupinou onemocnění, zahrnující klinicky až 90 % symptomatických protilátkových imunodeficiencí. Jedná se o diagnózu *per exclusionem*. Řada pacientů je diagnostikována v dětském věku, zvýšená četnost výskytu může být do 10 let věku (11), avšak onemocnění se může projevit také v druhém deceniu nebo i později v dospělosti. **Většina pacientů s CVID má snížené hladiny sérových imunoglobulinů IgG a IgA.** Sérové hladiny IgM mohou být normální nebo snižené, B-lymfocyty jsou přítomny. U řady pacientů je porucha na úrovni nedostatečné pomoci T-lymfocytů B-lymfocytům k tvorbě protilátek (9, 12). Jedná se tedy o kombinovanou imunodeficienci. Dysregulace na úrovni imunitních mecha-

Tabulka 2. Projevy protilátkových imunodeficiencí v závislosti na věku

Věk (roky)	Děti
Pod 4 roky věku	Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství
	X-vázaná agamaglobulinemie
	Poruchy izotypového přesmyku (hyper-IgM syndromy)
4–15 let věku	Běžné variabilní imunodeficiency (CVID)
	Poruchy izotypového přesmyku (hyper-IgM syndromy)
	Selektivní deficit IgA
	Selektivní nebo parciální protilátkové deficiencie

nizmů je u CVID klinicky provázána též s autoimunitními projevy. Ve zvýšené míře se mohou vyskytovat malignity (např. karcinom žaludku).

Diagnóza je možná po 4. roce věku (viz výše, vyloučení přechodné hypogamaglobulinemie v dětství). Pacienti jsou celoživotně závislí na substituční imunoglobulinové léčbě. Máme propracovaný algoritmus pro funkční vyšetření pacientů, včetně vyšetření plazma-blastů nezávisle na substituční imunoglobulinové terapii, s možností vyhledávání rizikových pacientů (tabulka 2) (9, 13).

Selektivní deficit IgA

Selektivní deficit IgA je nejčastější vrozenou poruchou specifické imunity. V naší zemi se vyskytuje s četností 1:400. Většina jedinců s touto poruchou je zdravá ve smyslu projevů opakujících se infekcí. Avšak tento stav, na který je možno pohlížet i **v úzké vazbě k autoimunitním onemocněním**, predisponuje jedince k řadě nemocí, včetně celiakie, která je u IgA deficitních pacientů častější. Proto autoprotilátky, zejména proti tkáňové transglutamináze, musí být u IgA deficitních pacientů vyšetřeny také ve třídě IgG. Je zřejmý i vztah mezi IgA deficitem a běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID), kdy **IgA deficit může do CVID přecházet**. V rodinách pacientů s CVID je také častější výskyt jedinců s IgA deficitem a naopak.

U pacientů s poruchou tvorby IgA je vhodné provést **vyšetření IgG anti-IgA protilátek**, neboť v případě jejich přítomnosti a podání krevní transfuze nebo imunoglobulinové substituce (např. u CVID) **může dojít k anafylaktoidní reakci, z důvodu aktivace komplementu po vzniku imunokomplexu**. Jsou-li anti-IgA protilátky přítomny, je vhodná autotransfuze nebo transfuze propranými erytrocyty. Anti-IgA protilátky se v naší populaci vyskytují u těchto pacientů přibližně v 10% (14, 15).

Selektivní deficity podtrdí a selektivní deficity specifických protilátek

IgG deficity podtrdí jsou asociovány s IgA deficitem. Celkové sérové IgG může být nor-

mální, deficit podtrdí nemusí být zřetelný. Ani polysacharidové antigeny samotné neumožňují dostatečné navození imunitní odpovědi do 2 let věku. Tento fyziologický stav vysvětluje, proč infekce opouzdřenými mikroorganismy jsou častější v tomto období vývoje dítěte.

Hyper-IgM syndromy

Před poznáním genových defektů u této skupiny onemocnění byly poruchy izotypového přesmyku řazeny k CVID, z níž se vyčlenily (8). 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*. Tyto infekce jsou běžně asociovány s T-lymfocytárními poruchami, jako jsou HIV nebo těžké kombinované imunodeficiency. U hyper-IgM syndromu vázaného na X chromozom je porucha způsobena defektem genu pro CD40 ligandu (CD154). Jedná se o molekulu fyziologicky exprimovanou na aktivovaných T buňkách, která je nezbytná pro izotypový přesmyk a pomoc T-lymfocytů B-lymfocytům k tvorbě protilátek. I pro tyto děti a jejich rodiny (záchyt přenašeček) máme v ČR speciálně vypracovaný funkční laboratorní test z 0,5 ml periferní krve (16). Diagnóza je potvrzena geneticky. **Kromě substituční léčby imunoglobuliny, prevence vodu a chemoprophylaxe trimethoprimem a sulfamethoxazolem (Biseptol) je transplantace zárodečnými buňkami (CD34+) v dětství metodou volby**, neboť se u pacientů mohou rozvinout jaterní onemocnění nebo malignity (8).

Článek bude dokončen v některém z následujících čísel.

Literatura

- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007; 27(5): 497–502.
- de Vries E. European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2012; 167(1): 108–119.

- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011; 2: 1–26.
- Thon V. Intestinální mikroflóra v raném dětství – úloha při rozvoji infekčních a alergických chorob. *Pediatr. praxi* 2011; 12(4): 252–256.
- Taskalova-Hogenova H, Tuckova L, Mestecky J, et al. Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system. *Scand J Immunol*. 2005; 62(Suppl 1): 106–113.
- Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, Russell MW. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol*. 2008; 1(1): 31–37.
- Taskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8(2): 110–120.
- Hoernes M, Seger R, Reichenbach J. Modern management of primary B-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22(8): 758–769.
- Thon V, Vlkova M, Chovancova Z, et al. Flow Based Enumeration of Plasmablasts in Peripheral Blood After Vaccination as a Novel Diagnostic Marker for Assessing Antibody Responses in Patients with Hypogammaglobulinemia. In: *Clinical Flow Cytometry – Emerging Applications*, M.Sc. Ingrid Schmid (Ed.), ISBN: 978-953-51-0575-6, InTech 2012: 125–142.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722–728.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb 27. [Epub ahead of print].
- Thon V, Wolf HM, Sasgary M, et al. Defective integration of activating signals derived from the T cell receptor (TCR) and costimulatory molecules in both CD4+ and CD8+ T lymphocytes of common variable immunodeficiency (CVID) patients. *Clin Exp Immunol*. 1997; 110(2): 174–181.
- Cavaliere FM, Milio C, Martini H, et al. Quantification of IgM and IgA anti-pneumococcal capsular polysaccharides by a new ELISA assay: a valuable diagnostic and prognostic tool for common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2013; 33(4): 838–846.
- Horn J, Thon V, Bartonkova D, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol*. 2007; 122(2): 156–162.
- Thon V. Importance of screening of IgG anti-IgA antibodies in hypogammaglobulinemic subjects to prevent anaphylactoid reactions. *Klinická imunológia a alergológia* 2010; 20(3): 26–27.
- Thon V, Vlková M, Litzman J, Lokaj J. Jednoduchá metoda k průzkazu CD154 (CD40L) na lymfocytech v periferní krvi. *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 2010; 59(3): 147–154.

Článek doručen redakci: 14. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 29. 4. 2014

doc. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.
Ústav klinické imunologie a alergologie
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 543 181 Brno
vojtech.thon@fnusa.cz

