ISSN 0042-773X (print)
ISSN 1801-7592 (online)

www.vnitrnilekarstvi.eu

Vnitřní lékařství

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ INTERNISTICKÁ SPOLOČNOSŤ

časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník **65**
únor **2019**
číslo **2**

Klinická imunologie

65 let ve službách interní medicíny

Indexováno v | Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Čechoslovaca | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

XXVI. KONGRES
ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

17. – 20. 11. 2019

Kongresové centrum Praha
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi
a s Interní sekcí České asociace sester

www.kongrescis.cz

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

NADAČNÍ FOND ČESKÉ INTERNY

Imunitní systém ve fyziologickém řádu organizmu

Živé soustavy jsou v biologii definovány jako systémy s cílovým chováním. Cílem je existovat v prostoru a v čase, tj. přežít. Cílové chování buňky a živých systémů má 2 stránky: sebeudržování a sebereprodukci. Sebeudržování zahrnuje také neporušenost, stálost, jedinečnost molekulární struktury organizmu, biochemický izolacionizmus. V tomto aspektu se uplatňuje imunitní systém.

Tradičně se odlišuje **systém vrozené** (přirozené, nespecifické) **imunity** a **systém adaptivní** (získané, specifické) **imunity**. Zásadní rozdíl spočívá v tom, že senzory vrozené imunity jsou zakódovány v genech zárodečné linie, u nichž nedochází k přeskupování, a tudíž vytváření jejich variant, zatímco senzory, prostřednictvím nichž se systém adaptivní imunity orientuje ve světě „antigenů", jsou zakódovány v genech, u nichž dochází v průběhu života k přeskupování, a tak k vytváření jejich rozsáhlé rozmanitosti. Imunitní mechanizmy zajišťující vrozenou a adaptivní imunitu jsou však integrovány, doplňují se a jsou na sobě závislé, tvoří funkční celek. Při posuzování fyziologie a zvláště patologie imunity je tudíž žádoucí vycházet z pojetí spojeného, jednotného imunitního systému.

Zásadně nový pohled na fyziologii imunitního systému přinesly práce, které objasňují molekulárně-genetickou podstatu vrozeného imunitního systému a dokazují jeho propojení se systémem imunity adaptivní. Hovoří se dokonce o novém imunologickém paradigmatu. Impulz dal Charles A. Janeway jr [1]. Receptory vrozené imunity (Pattern Recognition Receptor – PRR) jsou humorální, přítomné v cirkulaci, např. lektin vázající manózu (Mannose-Binding Lectin – MBL), a některé další složky komplementového systému, a buněčné. V centru pozornosti jsou receptory buněčné, které jsou v membráně i uvnitř buněk. Nejznámějšími jsou TLR (Toll-Like Receptory) a NLR (NOD-Like Receptory; NOD = Nucleotide Oligomerization Domain), které jsou součástí tzv. inflamasomů. Ligandami pro tyto receptory jsou jednak exogenní PAMP (Pathogen Asociated Molecular Pattern), jednak endogenní DAMP (Damage Associated Molecular Pattern). Výraz „pattern" se překládá jako vzor, vzorec, motiv, signatura. Konkrétně, **PAMP** jsou molekulární struktury mikrobů (proto se někdy setkáme i s akronymem MAMP) odlišné od molekulárních struktur hostitele. Jsou nevariabilní, společné skupinám mikroorganizmů a nezbytné pro jejich životnost a patogenitu. Patří k nim např. lipopolysacharidy, peptidoglykany, manany, nemetylované motivy CpG DNA, dsRNA a další. **DAMP** jsou endogenní molekuly, které pocházejí z poškozených a odumírajících buněk; patří k nim např. krystaly kyseliny močové, extracelulární ATP, fragmenty fibrinogenu, hyaluronan, proteiny teplotního šoku a další. Interakce PRR s PAMP nebo DAMP vyústí v zánětlivou reakci. Dokladem uznání významu těchto objevů bylo udělení Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu v roce 2011: Bruce A. Beutler a Jules A. Hoffmann ji dostali za objevy týkající se aktivace vrozené imunity, Ralph M. Steinman za objev dendritických buněk a jejich úlohy v imunitě adaptivní.

V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství přichází s moderním a inspirativním pohledem na zánětlivou reakci Jan Krejsek (*Zánět obranný a poškozující*). Vidí úlohu imunitního systému jako „integrální součást obranného i poškozujícího zánětu na genové, molekulové a buněčné úrovni" a zastává přesvědčení, že „poznání obranného a poškozujícího zánětu nám poskytlo důkazy, že imunitní systém je podstatnou součástí patofyziologie mnohých stavů, u kterých jsme to ještě donedávna nepředpokládali". Ilja Stříž se ve svém článku *Cytokiny IL1 rodiny u chronických zánětlivých procesů* zabývá účastí cytokinů při imunitních reakcích. Zaměřil se na rod IL1, do něhož patří faktory prozánětlivé i protizánětlivé. Pro praxi je velmi zajímavá zmínka o možnostech terapeutického ovlivnění IL1.

Nejznámějšími představiteli imunitního systému jsou bezesporu lymfocyty. Připomeňme si Niels Kaj Jerneho, který ve své nobelovské přednášce uvedl, že „náš imunitní systém je orgán složený z asi 10^{12} lymfocytů" [2]. Úsměv možná vyloudí slova histopatologů v polovině minulého století, že „lymfocyt je flegmatický vagant, bloudící organizmem a tupě přihlížející bouřlivé činnosti mikrofágů". Milan Buc nazval svůj článek *Heterogenita lymfocytov ako ústredných operačných jednotiek imunitného systému*. Popisuje současný stav poznání lymfocytárních subpopulací B, T, ale také nekonvenčních NK, NKT a MAIT a nevyhnul se ani recentně diskutovaným přirozeným lymfoidním buňkám (ILC). Text je doplněn velmi přiléhavými tabulkami a obrázky.

Poslední desetiletí jsme v lékařské literatuře svědky až skoro explozivního růstu poznatků o „nepatogenním" vztahu mezi mikroby a hostitelem. Došlo k renesanci problematiky tzv. normální, fyziologické mikroflóry, zdůrazňuje se „komensalizmus", „mutualizmus", i v seriózních biologických časopisech se píše o tom, že člověk se svými mikroby je vlastně „superorganizmus", že „kompletní já" jsem já a mé mikroby. S uznáním vzpomeňme na pražskou imunologickou školu, jejímž z nejvýraznějších představitelů byl prof. J. Šterzl (1925–2012), který založil gnotobiologickou stanici v Hrádku již v 60. letech minulého století a zahájil experimenty s bezmikrobními zvířaty. Jeho spolupracovníci, Jiří Kruml a Ivo Miler napsali knihu Život bez mikrobů (Praha: Orbis 1975), v níž je již tehdy uvedeno:

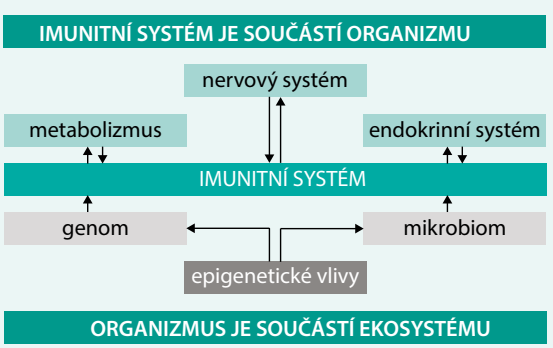
„Člověk hned po narození už není jen sám sebou. Lidský organizmus se stává gigantickým sídlištěm pro miliardy mikroorganizmů. … Soužití hostitele s mikroorganizmy je výsledkem oboustranných adaptací, které se v průběhu věků neustále vyvíjely a zdokonalovaly". Do tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství přispěla následovnice prof. Šterzla Helena Tlaskalová se svými žáky článkem *Mikrobiota, imunita a imunologicky mediované choroby*. Autoři dokládají, že „alterace vzájemného vztahu mikrobioty a hostitele vede k vývoji zánětlivých, autoimunitních i nádorových chorob a že pro medicínu budoucnosti se otevírají nové možnosti ovlivnit mikrobiotu nejen změnou životního stylu a způsobu stravování, ale i přímou manipulací s ní." Zvlášť diskutovaným problémem je účinnost tzv. probiotik. Speciálně na alergie je zaměřen článek dřívější [3]. Kvůli úplnosti dodejme, že mikrobiom nejsou jen bakterie, ale jsou v něm i archaea, houby a viry.

Jednou z nejčastějších diagnóz, s níž přicházejí pacienti do ambulance klinické imunologie, je (suspektní) imunodeficience. Nápadná bývá zvýšená vnímavost resp. citlivost k infekčním agens. Infekce se opakují, trvají dlouho, probíhají těžce, špatně odpovídají na antibiotickou léčbu. Jiří Litzman ve svém článku *Primární imunodeficience u dospělých* dokládá, že pacienti s vrozenou, primární nedostatečností imunitního systému nejsou výsadou pediatrů, ale že významný počet z nich je léčen, a někdy i teprve diagnostikován až v dospělosti. Primární imunodeficience patří mezi tzv. vzácné choroby. V Česku je registrováno na 1 000 pacientů. Nepoměrně častější jsou imunodeficience sekundární. Uvádí se, že AIDS, chemoterapie nádorů, imunologické choroby, transplantace přispěly v posledních několika dekádách k enormnímu globálnímu zvýšení počtu lidí s oslabenou imunitou – pravděpodobně to bude více než 1 % světové populace [4]. Na *Problematiku sekundárních imunodeficiencí jako následku chronických onemocnění* se zaměřuje Zita Chovancová. Poukazuje na jejich nesourodost, uvádí nejčastější příčiny, na něž by měl všeobecný lékař i internista myslet, a zamýšlí se nad terapií, která se musí opírat zejména o léčbu základního onemocnění, ale jejíž součástí může být i imunoterapie.

Nejčastějšími primárními imunodeficiencemi jsou agamaglobulinemie a hypogamaglobulinemie. Také u některých nemocných s imunodeficiencemi sekundárními se setkáváme s poklesem koncentrace imunoglobulinů, které se odrážejí v jejich klinické symptomatologii. Základem léčby pacientů s různými formami hypogamaglobulinemie je imunoglobulinová substituce. Jí je věnován článek Jiřího Litzmana *Léčba humorálních imunodeficiencí*. Je zde zdůrazněn individualizovaný přístup (saturační dávky, udržovací dávky, rychlost infuze) a uvedeny praktické zkušenosti s intravenózním a subkutánním podáváním. *Nežádoucí účinky imunoglobulinové léčby* nazvali svůj příspěvek Iva Šutová, Zita Chovancová a Jiří Litzman. Opírají se o své klinické zkušenosti i o údaje ze světové literatury. Jejich návrh, jak zvládnout nežádoucí reakce, bude cenný i pro lékaře, kteří využívají imunoglobulinové preparáty jako imunosupresiva. Zvýšená poškozující reaktivita imunitního systému je indikací terapie imunosupresivní. Hlavními příklady jsou transplantace buněk, tkání a orgánů, při nichž dochází k odvržení štěpu a autoimunitní, příp. antiinflamační choroby, a reakce imunitního systému se obrací proti vlastním strukturám. Marta Sobotková a Jiřina Bartůňková ve svém článku *Trendy v imunosupresivní léčbě* dávají nahlédnout do výzkumných projektů v této oblasti a kriticky hodnotí její současné možnosti i očekávání. Důraz je kladen na bezpečnost, selektivitu a specifičnost imunosupresivních léků.

Podle memoranda WHO/IUIS/IAACI je „klinická imunologie klinický a laboratorní obor, zabývající se studiem, diagnostikou a léčením pacientů trpících chorobnými procesy způsobenými poruchami imunologických mechanizmů a chorobami, u nichž je ovlivňování imunity důležitou součástí léčby a prevence". V souladu s Evropskou unií lékařských specialistů je u nás specializačním oborem „alergologie a klinická imunologie". Specialisté jsou garantem komplexní klinické péče o nemocné s alergologickými a imunologickými chorobami. Místo alergologie a klinické imunologie je v interním lékařství nezpochybnitelné. O tom přesvědčivě píše ve svém článku *Co dnes znamená alergologie pro internu a naopak* Petr Čáp. Jak bylo uvedeno v časopisu Světové alergologické organizace, jestliže si uvě-

Schéma. Imunitní systém – organizmus – prostředí



domíme, že asi 22 % populace trpí na alergické a imunologické choroby, je nejvyšší čas uznat a zesílit výuku alergologie a imunologie [5]. Mimořádně závažným problémem nejen v alergologii, ale i v dalších lékařských oborech jsou alergie život ohrožující. Irena Krčmová a Jakub Novosad se ve svém článku *Anafylaktické příznaky a anafylaktický šok* zhostili tohoto problému dovedně. Začínají epidemiologií, pokračují etiologií a patogenezí, zvlášť uvádějí anafylaxi, která není zprostředkovaná IgE, zasvěceně popisují klinickou manifestaci, diagnostiku, léčbu a prevenci.

Už v začátečním období rozvoje imunologie se ozývaly hlasy, že na imunitu je třeba se dívat v kontextu celého organizmu. Tak např. F. M. Lehmann píše, že „velké otázky imunity nelze oddělovat od otázek fyziologie a patologie" [6]. Tohoto aspektu imunity se dotýká článek Zity Chovancové o imunodeficiencích u chronických chorob.

Schéma názorně ukazuje a současně zdůrazňuje nejen fakt, že imunitní systém je integrální součástí celého organizmu a je ovlivňován vlastním genomem i genetickou výbavou fyziologické mikrobioty, úrovní metabolizmu, činností endokrinního a nervového systému, ale též skutečnost, že organizmus je integrální součástí ekosystému, ovlivňován biodiverzitou, fyzikálním a chemickým stavem prostředí, možnostmi výživy, ohnisky infekčních chorob.

Výkonnost, účinnost, hospodárnost, pohotovost, výdrž imunitního systému lze označit jako imunologickou zdatnost, „fitness".

Na rozdílech v reálné výkonnosti imunitního systému se podílí **sexuální dimorfizmus**. Připomeňme si svého času populární Hegglinovu diferenciální diagnostiku interních chorob, v níž je jen kratičká zmínka, že „pohlaví má vliv na všechny životní projevy, a tedy i na reakci na choroboplodné činitele. Mnohé nemoci jsou častější u mužů a jiné zase u žen, aniž je příčina tohoto jevu v každém jednotlivém případě dostatečně známá" [7]. Rozdíly v imunologické reaktivitě na základě pohlaví se týkají jak vrozené, tak adaptivní imunity a odrážejí se ve výskytu vrozených imunodeficiencí, v prevalenci autoimunitních chorob, v prevalenci a na průběhu alergických chorob, v odlišné odpovědi na vakcíny. Vyšší náchylnost k infekčním nemocem je popisována u mužů, výrazně vyšší výskyt autoimunitních, ale i alergických chorob je znám u žen, které také intenzivněji reagují na vakcinaci. Při hledání příčin imunologických rozdílů žen a mužů je zaměřována pozornost především na endokrinní odlišnosti. Buňky systému vrozené i adaptivní imunity mají receptory také pro hormony, estrogeny i testosteron. Estrogeny ovlivňují imunologickou kompetenci aktivací receptorů, které jsou přítomny na buňkách T, B, dendritických, NK, makrofázích, neutrofilech. Základní parametry imunity se mění v průběhu menstruačního cyklu a zvlášť výrazně v těhotenství. Účinky estrogenů na zánětlivou reaktivitu může být různý. Androgeny, podobně jako estrogeny, ovlivňují imunologickou reaktivitu aktivací receptorů, které jsou přítomny v cytoplazmě i jádru buněk imunitního systému. Převládá účinek protizánětlivý a imunosupresivní [8].

Imunologická reaktivita je ovlivněna i **věkovým faktorem**. Výkonnost vrozených i adaptivních imunitních mechanizmů se dotváří v intrauterinním, novorozeneckém, kojeneckém a batolecím období působením faktorů ve vnitřním i zevním prostředí. Imunitní systém s věkem postupně chřadne, uvadá. V odborné literatuře se ustálil pojem **imunosenescence:** podstatou tohoto stavu je dysregulace imunitního systému, na níž se podílí involuce primárních lymfoidních orgánů i poruchy tvorby, zrání, migrace, homeostázy buněk imunity. Stárnutí je spojeno s chronickým prozánětlivým stavem, který se nazývá **inflammaging**. V důsledku zmnožení DAMP v stárnoucím organizmu se udržuje chronický, mírný, sterilní zánět. Projevuje se zvýšením produkce prozánětlivých i protizánětlivých cytokinů (IL6, TNFα, IL1β, IFNγ, IL10) především mononukleárními fagocyty, ale též buňkami svalové a tukové tkáně [9]. Nápadná je velká variabilita jednotlivých laboratorních parametrů imunity, která odráží známé interindividuální rozdíly v imunologické reaktivitě u starých osob.

Vynořila se nová oblast na rozhraní imunity a metabolizmu, **imunometabolizmus**. Je dokazována souvislost systému vrozené i adaptivní imunity s obezitou, metabolickým syndromem, kardiovaskulárními chorobami, procesy neurodegenerativními. Zajímavý je v této souvislosti i fakt, že imunitní systém patří vedle mozku a svalstva mezi hlavní odběratele energie v těle. Zahájení a rozvoj imunitních reakcí je metabolicky náročné a nemůže probíhat v podmínkách energetického deficitu optimálně. Poznání molekulární podstaty imunologicko-metabolického dialogu slibuje přínos i pro praktickou medicínu, při zajišťování optimální nutrice u pacientů s různými chorobami. Interakce mezi imunitním systémem a metabolizmem jsou vzájemné: metabolizmus ovlivňuje imunologickou reaktivitu a imunitní systém ovlivňuje metabolizmus. K fyziologickým funkcím imunitního systému tak patří i regulace systémové metabolické homeostázy, podpora „metabolického zdraví" [10,11].

Interakce mezi imunitním, nervovým a endokrinním systémem jsou mnohovrstevné. Buňky imunitního i nervového systému mají společné antigeny, receptory pro neurotransmitery, hormony, cytokiny. Buňky imunitního systému jsou schopny tvořit řadu neuroendokrinních substancí, vzájemné vztahy jsou zprostředkovány také přímou inervací lymfatických tkání. Pozornost přitahuje cholinergní protizánětlivá dráha: nervový systém může inhibovat uvolňování cytokinů prostřednictvím vagového zánětlivého reflexu, a tak tlumit poškozování tkání. Je uváděno, že T-lymfocyty produkující ve slezině acetylcholin, jsou integrální složkou nervového informačního systému, který kontroluje vrozenou, zánětlivou imunitní reakci [12]. Klinicko-imunologické aspekty souvislostí endokrinní a nervové soustavy s imunitním systémem jsou velmi pěkně popsány v monografii Krejska, Andrýse a Krčmové [13].

Vztahům mezi psychikou a imunitou se věnují Höschl a Horáček v článku příhodně nazvaném *Duše jako imunomodulátor* [14].

V začátcích formování samostatného oboru klinické imunologie a jejího začleňování do zdravotnického systému koncem 70. let minulého století jsem vyslovil názor, že „klinická imunologie by měla být mostem spojujícím břehy teoretického oboru a lékařské praxe“. Jsem přesvědčen, že se od té doby imunologie stala nejen respektovaným, svébytným lékařským oborem, ale tím, že je imunita jedním ze základních fyziologických a patologických principů v organizmu, také nedílnou a potřebnou součástí všech medicínských oborů. Neboť, praktický význam imunologie tkví nejen v zajištění diagnostiky a terapie chorob z poruch imunity, ale i v tom, že ukazuje, jak sílit zdravé v jejich zdraví.

Přeji čtenářům časopisu Vnitřní lékařství přínosné čtení, které snad přiblíží „břehy teoretického oboru a lékařské praxe“.

Váš

prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.
spolueditor tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství
Brno, únor 2019

Literatura

1. Janeway CA, jr. Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1989; 54(Pt 1): 1–13.

2. Jerne NK. The Generative Grammar of the Immune System. Science 1985; 229(4718): 1057–1059.

3. Tlaskalová-Hogenová H, Městecký J. Účast slizničního imunitního systému a komenzálních bakterií v alergii. Alergie 2012; 14(2): 124–133.

4. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The Challenge of Emerging and Re-emerging Infections Diseases. Nature 2004; 430(6996): 242–249. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature02759>. Erratum in Nature 2010; 463(7277): 122.

5. Kaliner MA, Del Giacco S, Crisci CD et al. Requirements for Physician Competencies in Allergy: Key Clinical Competencies Appropriate for the Care of Patients With Allergic or Immunologic Diseases. World Allergy Organ J 2008; 1(2): 42–46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181651689>.

6. Lehmann FM. Die Lösung des Immunitätsproblems. Karger: Berlin 1924.

7. Hegglin R. Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme: Stuttgart 1969. ISBN 9783133448147.

8. Lokaj J. Ženy, muži a imunita. Alergie 2015; 17(1): 11–15.

9. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G et al. Inflammaging and „Garb-aging“. Trends Endocrinol Metab 2017; 28(3): 199–212. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.09.005>.

10. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implication for metabolic health and disease. Immunity 2017; 47(3): 406–420. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>.

11. Zmora N, Bashiardes S, Levy M et al. The role of the immune system in metabolic health and disease. Cell Metabolism 2017; 25(3): 506–521. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.006>.

12. Rosas-Ballina M et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. Science 2011; 334(6052): 98–101. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1209985>.

13. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. Imunologie člověka. Garamon: Hradec Králové 2016: 319–346. ISBN 978–80–86472–74–4.

14. Höschl C, Horáček J. Duše jako imunomodulátor. Vnitř Lék 2016; 62(11, Suppl 4): 4S36–4S41.

Obsah | Content

úvodník | leader

Imunitní systém ve fyziologickém řádu organizmu | The immune system in physiological order of the organism | J. Lokaj 71

přehledné referáty | reviews

Zánět obranný a poškozující: základní charakteristiky | Defensive and damaging inflammation: basic characteristics | J. Krejsek 76

Cytokiny rodiny IL1 u chronických zánětlivých procesů | IL-1 family cytokines in chronic inflammatory disorders | I. Stříž 81

Heterogenita lymfocytov ako ústredných operačných jednotiek imunitného systému | Heterogeneity of lymphocytes as central operating units of the immune system | M. Buc 86

Mikrobiota, imunita a imunologicky mediované choroby | Microbiota, immunity and immunologically-mediated diseases | H. Tlaskalová Hogenová, Z. Jirasková Zákostelská, J. Petanová, M. Kverka 98

Primární imunodeficience u dospělých | Primary immunodeficiencies in adults | J. Litzman 109

Sekundární imunodeficience jako následek chronických onemocnění | Secondary immunodeficiency as a consequence of chronic diseases | Z. Chovancová 117

Léčba humorálních imunodeficiencí | Treatment of antibody immunodeficiency | J. Litzman 126

Nežádoucí účinky imunoglobulinové léčby | Adverse effects of immunoglobulin therapy | I. Šutová, Z. Chovancová, J. Litzman 131

Současné trendy v imunosupresivní léčbě | Current trends in immunosuppressive treatment | M. Sobotková, J. Bartůňková 136

Co dnes znamená alergologie pro internu a naopak | The Role of allergology in internal medicine today and vice versa | P. Čáp 143

Anafylaktické příznaky a anafylaktický šok | Anaphylactic symptoms and anaphylactic shock | I. Krčmová, J. Novosad 149

z odborné literatury | from scholarly literature

Helen Chapel et al. Základy klinické imunologie. Triton: Praha 2018 | V. Thon 157

Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory společností

Takeda

BioVendor®

Zánět obranný a poškozující: základní charakteristiky

Jan Krejsek

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn
Imunitní systém je součástí komplexních tělních mechanizmů, zánětu, kterými člověk reaguje na expozici patogenním mikroorganizmům nebo poškození vlastních struktur. Především složky vrozené imunity jsou vybaveny receptory, kterými identifikují vzory patogenů PAMP a signály vnitřního poškození DAMP. Charakteristika zánětlivé odpovědi je určena aktuálními potřebami. Potenciál zánětlivé reakce je velký a jeho intenzita i rozsah musí být přísně regulovány na mnoha úrovních.

Klíčová slova: homeostáza – receptory PRR – signály PAMP/DAMP – zánět

Defensive and damaging inflammation: basic characteristics

Summary
Immune system is the integral part of the complex body response, inflammation, which is raised either by the exposure to external signals, predominantly pathogens or by damage of own structures. Predominantly innate immunity is equiped by the receptors recognizing pathogenic PAMPs or signals of own damage DAMPs. The inflammatory response is reflecting the actual demand of our body. The potential of the inflammatory response is so powerful that its intensity and extent have to be carefully regulated on many levels.

Key words: homeostasis – inflammation – PRR receptors – signals PAMP/DAMP

Úvod

Evoluční úspěch druhu *Homo sapiens* ukazuje, že jsme dobře vybaveni ke zvládání všech úskalí života. Je nepochybné, že podstatnou úlohu v tom sehrává duševní činnost člověka, který je jako jeden z mála živočišných taxonů schopen přeměňovat své životní prostředí ve svůj prospěch. Pokud odhlédneme od této unikátní vlastnosti, lze konstatovat, že člověk je dobře vybaven ke zvládání všech nežádoucích podnětů, ať už vycházejí z vnějšího nebo vnitřního prostředí. Tato průběžná adaptace je zprostředkována především imunitní soustavou, která je významnou součástí fundamentální komplexní biologické reakce označované jako zánět. Zdánlivě abstraktním cílem zánětlivé reakce je udržovat stálé vnitřní prostředí, které je nezbytné pro všechny projevy živého. Člověk je vystaven nespočetnému množství nežádoucích podnětů přicházejících z vnějšího světa. Zvláštní postavení mezi nimi zaujímá působení mikrobiálních patogenů. Ve stále významnější míře jsme však vystaveni i nežádoucím podnětům charakteru xenobiotik. Svým významem srovnatelně, ne-li dokonce podstatněji, jsme vystaveni nežádoucím proměnám vlastních struktur. K nim dochází imanentně v průběhu našeho života, jako důsledku životních procesů a dějů. Tyto negativní proměny vlastních struktur musí být rovněž identifikovány imunitními strukturami a reakcí na ně je, podobně jako na nežádoucí podněty vnějšího světa, zánět.

Až do nedávna jsme měli velmi omezenou představu, jaké podněty imunitní systém rozpoznává a reaguje na ně. Šlo svou povahou o antigenní podněty rozpoznávané mechanizmy specifické imunity. Nový koncept docenil schopnost buněčných a humorálních struktur řazených mezi vrozenou imunitu a v podstatě schopnost buněk všech tělních soustav identifikovat signály endogenního poškození DAMP (Damage Associated Molecular Patterns) a exogenního poškození PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Vzory DAMP/PAMP jsou identifikovány omezeným počtem receptorů vrozené imunity (PRR – Pattern Recognition Receptors). Následuje aktivace nitrobuněčných signálních drah, na jejichž konci je aktivace přepisu genů, buněčná aktivace a buněčná proliferace. Všechny tyto události jsou součástí zánětlivé reakce. Zvláštní postavení mezi buněčným substrátem vrozené imunity mají dendritické buňky. Ty jsou schopny vzory PAMP/DAMP zpracovat a prezentovat je T-lymfocytům. Výsledkem je aktivace, klonální expanze a funkční polarizace T-lymfocytární větve imunity, která zajišťuje regulační i efektorové funkce v rámci zánětlivé

reakce. Do velké míry určuje i specifickou humorální, tj. protilátkovou imunitní odpověď zprostředkovanou B-lymfocyty po antigenní stimulaci.

Naše tělo se nejen v otázce regulací zánětlivé odpovědi řídí zcela účelově, tj. teleologicky. V tomto duchu můžeme obranné mechanizmy charakterizovat jako mnohoúrovňovou strategii našeho těla, ve které jsou jednotlivé úrovně obrany zapojovány na základě vyhodnocení charakteru a intenzity nežádoucího podnětu. Obranná reakce je ukončena na té úrovni, která postačí pro vyřešení daného problému. Lze odhadnout, že k rozvinutí plného potenciálu obranného zánětu dochází zcela výjimečně. Důvodem je i fakt, že každá obranná zánětlivá reakce v sobě zahrnuje i menší či větší míru poškození našich struktur. Je zde velké úsilí regulovat obranné reakce s cílem maximalizace pozitivních výstupů. V této souvislosti jsou mimořádně důležité ukončovací a reparační fáze zánětlivé reakce. S ohledem na komplexnost a komplikovanost zánětlivé reakce nepřekvapí, že (naštěstí spíše výjimečně) jsou obranné mechanizmy u některých jedinců nedostatečné. Hovoříme o imunodeficiencích. Daleko častější jsou poruchy regulací zánětlivé reakce, které vedou k rozvoji imunopatologických onemocnění. Podrobná znalost obranného i poškozujícího zánětu nám v současné době dává do rukou konkrétní nástroje, které jsou užitečné v diagnostice řady chorobných stavů. Podstatné je, že na jejich základě můžeme účinně terapeuticky zasáhnout v situacích, které byly ještě před krátkou dobou lékařsky neovlivnitelné [1].

Identifikace podnětů PAMP/DAMP je příčinou rozvoje zánětlivé reakce

Několik desítek roků byla naše znalost fungování imunitní soustavy postavena na paradigmatu oddělující „vlastní" od „cizího". Zatímco „vlastní" nebylo předmětem imunitní odpovědi, naše tělo reagovalo na „cizí". Tento koncept v klinické praxi narážel na řadu omezení. Schopnost určitou měrou reflektovat „vlastní" byla prokázána i pro fyziologickou imunitní odpověď. Naproti tomu mezi „cizím", kterým se rozuměl především mikrobiální svět, je podstatná část podnětů pro člověka neškodných či dokonce potřebných. Ty jsou zprostředkovány především vlastní mikrobiotou. Tyto rozpory řeší nové paradigma, které doložilo, že základní schopností vrozené imunity je odlišit podněty zprostředkovanými patogenními mikroorganizmy (PAMP) a vzory vnitřního poškození (DAMP) od tzv. vzorů bezpečí, tj. od situace, v níž není narušena homeostáza. Ukázalo se následně, že evolučně konzervované receptory, kterými identifikujeme signály PAMP/DAMP, nesou ve větší či menší míře všechny buněčné struktury našeho těla a jsou přítomny i v solubilní podobě v tělních tekutinách. Tyto receptory se označují jako receptory PRR. Jejich počet je relativně nízký, popsáno bylo do 100 těchto receptorů. Mnohé z nich jsou natolik podrobně popsány, že mají přidělenu CD klasifikaci. Jsou exprimovány na buněčných membránách. Mohou se však nacházet i intracelulárně, např. v endosomálním kompartmentu, či jsou rozptýleny v cytoplazmě. Receptory PRR jsou dále členěny na základě svých strukturních charakteristik do několika rodin. Historicky jako první byly identifikovány receptory rodiny TLR (Toll-Like Receptor), které jsou zařazeny jako CD280 až CD289. Ve své struktuře zahrnují úseky bohaté na leucin (LRR – Leucine-Rich Repeat), kterými interagují se svými ligandy. Cytoplazmatická část se podobá úseku receptorů pro IL1 (TIR – Toll/Interleukin 1 Receptor) a zajišťuje aktivaci nitrobuněčných signálních drah. Jejich aktivace vede uvnitř buňky k sestavení tzv. signalisomu, prostřednictvím kterého jsou aktivovány některé kinázy a především transkripční faktor NFκB, který po translokaci do jádra stimuluje přepis několika set genů kódujících prozánětlivé působky a molekuly regulující buněčnou aktivaci a dělení. Nacházejí se na povrchu buněk, kde identifikují rozmanité vzory PAMP. Příkladem je TLR4, která identifikuje komplex LPS-LBP (Lipopolysaccharide-Lipopolysaccharide Binding Protein). Receptory TLR zvyšují svoji vazebnou schopnost tvorbou heterodimerů. V endosomálním kompartmentu se nacházejí receptory TLR3, TLR7, které identifikují virové vzory PAMP a TLR9, které identifikují úseky bakteriální DNA bohaté na cytozin a guanozin (CpG) [2].

Bakteriální PAMP bohaté na manózu identifikují receptory rodiny CLR, charakterizované lektinovou doménou na C konci. Převážně vzory vnitřního poškození identifikují tzv. vychytávací (scavenger) receptory. Zvláštní postavení zaujímají receptory rodiny RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products). Ty identifikují s převahou vzory vnitřního poškození, především produkty pokročilé glykace. Tyto formy neenzymatické cukerné modifikace jsou typicky důsledkem abnormálního glukózového metabolizmu u nemocných s diabetem. Představují pro nás vysvětlení, proč jsou u nemocných s nedostatečně kontrolovaným diabetem známky poškozujícího zánětu prakticky ve všech orgánech [3].

Kontrola integrity nitrobuněčného prostředí patří mezi základní rysy živých systémů. Pro tyto účely se evolučně vyvinuly specializované receptory PRR, které jsou rozptýleny v cytoplazmě. Identifikují rozmanité vzory PAMP, např. cizorodé nukleové kyseliny. Podstatná je jejich úloha v identifikaci vnitřních vzorů poškození DAMP. Nitrobuněčně lokalizované jsou PRR receptory řazené do rodiny NLR (NOD Like Receptor). Tato rodina je početně rozsáhlá a je odpovědná za mnohé biologické aktivity mimo imunitní odpověď. Identifikuje především bakteriální PAMP, např. struktury buněčné stěny grampozitivních bakterií, a vzory DAMP. Výsledkem je sestavení složitého nitrobuněčného komplexu označovaného jako inflamasom. Jeho prostřednictvím je aktivována kaspáza 1, která v součinnosti s dalšími proteiny proteolyticky štěpí a takto aktivuje latentní formy pluripotentních prozánětlivých cytokinů proIL1β a proIL18. Je to další rovina regulací rozvoje zánětlivých odpovědí, které jsou mimořádně pestré. Přísná regulace rozvoje zánětu odráží jeho nežádoucí potenciál poškodit vlastní struktury. Tělo v každém okamžiku musí vyvažovat mezi potřebou rozvoje zánětlivé reakce

s cílem obrany nebo reparace a regulačními mechanizmy, které mají zabránit nepřiměřeným nežádoucím dopadům zánětlivé reakce. Nevyváženost v těchto reakcích vede buď k nedostatečné obranné reakci, která se projeví jako imunodeficience, nebo k nepřiměřené zánětlivé reakci, která se projeví jako imunopatologie.

Jak již bylo řečeno, receptory PRR jsou v největší míře vyjádřeny na buněčných strukturách vrozené imunity. Nacházejí se však na všech buňkách našeho těla. Kriticky důležité jsou v buněčných strukturách našich rozhraní, tj. kůže, sliznic a endotelu. Toto poznání zásadně rozšiřuje naše chápání kapacity těla jako celku zapojit se do obranných procesů, které jsme v minulosti dávali do souvislostí pouze s imunitní soustavou. Je obtížně představitelné, že buněčné a solubilní receptory PRR jsou schopny identifikovat tak obrovské množství chemicky velmi odlišných struktur představovaných mikrobiálními PAMP a vzory poškození DAMP. Navíc identifikace konkrétních signálů implikuje charakter zánětlivé odpovědi. Výsledkem by měla být optimální reakce těla. Velmi zjednodušeně lze říci, že jsou to klasicky popisované mikrobiální faktory patogenity. V případě bakteriálních agens to jsou molekulární struktury buněčné stěny, odlišné pro grampozitivní a gramnegativní bakterie. Mimořádně potentním vzorem PAMP je již zmíněný bakteriální LPS. Jsou to však také nejrůznější mikrobiální toxiny tvořené bakteriemi, bakteriální pouzdra, struktury bakteriálních bičíků a fimbrií a bakteriální nukleové kyseliny. V tělních tekutinách reagují na přítomnost bakteriálních PAMP solubilní receptory PRR z rodiny pentraxinů, např. C-reaktivní protein, dále fikoliny a iniciační složky komplementu, např. manózu vázající bázický myelinový protein (Mannose-Binding Protein – MBP). Virová infekce je identifikována především nitrobuněčně lokalizovanými receptory PRR z rodiny TLR a také rodiny RIG (Retinoic acid-Inducible Gene-I-like receptors) [4].

Možná ještě hůře představitelná je schopnost našeho těla prostřednictvím vybraných receptorů PRR identifikovat signály vnitřního poškození DAMP. K vnitřnímu poškození dochází vlivem přirozených životních procesů, např. v souvislosti s oxidativní fosforylací. Procesy oxidativní fosforylace v našich buňkách zajišťuji mitochondrie. Je všeobecně přijímáno, že mitochondrie je endosymbiotická primitivní archebakterie, která si zachovává mnohé z potenciálních vzorů PAMP. Jedná se např. o mitochondriální nukleové kyseliny. Procesy oxidativní fosforylace jsou permanentním zdrojem oxidačního stresu, který naše tělo průběžně různými způsoby řeší. Pokud dojde k poškození integrity mitochondrií, tělo na to musí reagovat. Má několik přístupů, jak tento problém řešit. Riziko poškození vnitřních struktur je v tomto případě tak velké, že může být iniciována vnitřní cesta apoptózy a tato buňka je likvidována. Elegantnějším způsobem je aktivace specifické varianty autofagie, tzv. mitofagie: poškozená mitochondrie je ve složitě regulovaných evolučně starých krocích postupně obalena dokonce dvojí vrstvou cytoplazmatické membrány (autofagosom) a tato struktura je potom cílena k fúzi s lyzosomem. Ve vzniklé organele je poškozená mitochondrie rozložena. Dalším způsobem je aktivace transkripčního faktoru Nrf2, ke které dochází v přítomnosti oxidačního stresu. Transkripční faktor Nrf2 je za těchto okolností vyvázán z vazby na další bílkoviny a translokován do jádra buňky. Zde stimuluje přepis asi 800 genů kódujících molekuly s antioxidačními, protizánětlivými a obecně detoxikačními účinky.

Vnitřní poškození vzniká jako výsledek různých forem buněčné smrti. Silně imunogenní je nekrotická smrt buňky. Ještě vyšší potenciál vyvolat zánětlivou reakci s cílem reparace má pyroptotická nebo nekroptická buněčná smrt. Do úklidových a reparačních procesů je zánětlivá reakce zahrnuta i po proběhnutí apoptotické buněčné smrti. Potentní vzory DAMP vznikají abnormálními konformačními změnami proteinů nebo jejich abnormálním štěpením. Takto lze doložit, že Alzheimerova nemoc, klasicky považovaná za neurodegeneraci, je svou základní povahou výsledkem poškozujícího zánětu. Naše „bezpečné" molekulové vzory jsou poškozeny enzymatickou modifikací nebo oxidativně za vzniku signálů DAMP. Příkladem mohou být různé lipoproteiny a cholesterol, které po chemické modifikaci nebo v oxidované formě představují podněty, které vedou k rozvoji poškozujícího zánětu, na jehož konci je ateroskleróza. Podobně abnormální metabolizmus kyseliny močové vede k tvorbě krystalů urátů, které stimulují zánět v kloubních strukturách nemocných trpících dnou [5].

Dendritické buňky tvoří most mezi vrozenou a specifickou imunitou

Specifická větev imunity je tvořena T-lymfocytárním systémem, odpovědným za buňkami zprostředkovanou specifickou imunitní odpověď a B-lymfocytárním systémem, který je zdrojem specifických protilátek. Unikátní vlastností specifické imunity je tvorba imunitní paměti. Následné setkání s týmž podnětem je díky paměti provázeno rychlejší a efektivnější obrannou reakcí. Nově nalézáme omezené charakteristiky reagovat po opakované expozici i pro vrozenou imunitu. V tomto případě hovoříme o imunitním tréninku. T-lymfocytární a B-lymfocytární elementy vyzrávají v primárních orgánech imunitního systému bez expozice antigenním podnětům. V průběhu jejich diferenciace jsou vytvořeny molekulární předpoklady (genové přeskupení) pro tvorbu řetězců receptorů pro antigen na T-lymfocytech (TcR) a B-lymfocytech (BcR). Receptory TcR a BcR mají v porovnání s receptory PRR zcela jiné strukturní charakteristiky a funkce. Lze říci, že zatímco receptory PRR zajistí povšechný dohled nad přítomnými vzory PAMP/DAMP, receptory specifické imunity identifikují molekulový detail, antigenní epitop těchto vzorů. I to je důvodem, proč T-lymfocytární a B-lymfocytární systém musí být vybaven obrovským množstvím (teoreticky 10^{16}) různých receptorů TcR a BcR. Je zásadní rozdíl, pokud porovnáme charakteristiky antigenů rozpoznávaných prostřednictvím TcR a BcR. B-lymfocyty rozpoznávají nativní formy proteinových antigenů v jejich konformační struktuře. T-lymfocyty rozpoznávají pouze lineární peptidové fragmenty, které jsou navázány na molekuly HLA I, II. Peptidové frag-

menty vznikají zpracováním PAMP/DAMP v buňkách prezentujících antigen, především dendritických buňkách. Pro T-lymfocytární i B-lymfocytární systém je unikátní, že po rozpoznání antigenního podnětu prostřednictvím TcR nebo BcR a splnění celé řady dalších regulačních podmínek, dochází k aktivaci antigenem stimulovaného T-(B)-lymfocytu. Výsledkem je zmnožení těchto buněk, tzv. klonální expanze, která pokračuje po celou dobu přítomnosti antigenního podnětu [6].

Dendritické buňky jsou vysoce heterogenní buněčnou populací, která je rozmístěna ve všech tkáních našeho těla. Člení se dále na základě imunobiologických charakteristik na jednotlivé podtypy, které se odlišují svojí úlohou v zánětlivé reakci. Po identifikování podmnožiny vzorů PAMP/DAMP, označované jako alarminy, v tkáních prostřednictvím receptorů PRR, se dendritické buňky vyvazují z tkáňové lokalizace a migrují do sekundárních lymfatických orgánů. Při této řízené migraci dochází k jejich funkční maturaci, která v sekundárních lymfatických strukturách zajistí účinnou prezentaci antigenních fragmentů odvozených od identifikovaných vzorů PAMP/DAMP T-lymfocytům [7]. Rozpoznání antigenu prostřednictvím TcR, a stejné platí i pro B-lymfocytární systém, které je doplněno mnohočetnými kostimulačními membránovými interakcemi a optimálním cytokinovým mikroprostředím, je následováno aktivací specifického T-lymfocytu, jeho proliferací, označovanou jako klonální expanze [8]. V závislosti na charakteru podnětu, podle momentálních potřeb těla, dochází k funkční polarizaci T-lymfocytů do různých imunoregulačních subsetů. Vybíráme z nich subset Th1, tvořící především interferon γ, podstatný pro cytotoxickou aktivitu a tvorbu granulomu. V antagonistickém postavení vůči subsetu Th1 je subset Th2, který tvorbou IL4 reguluje B-lymfocytární systém. Do nedávna jsme měli nepřesnou představu, že subset Th17 je zapojený pouze v poškozujícím zánětu. Dnes víme, že je významnou součástí obranných aktivit zaměřených především proti bakteriálním a fungálním patogenům. Jeho mimořádný potenciál musí být přesně regulován prostřednictvím subsetu Treg T-lymfocytů, které tvoří IL10, cytokin, který je obecně odpovědný za tlumení zánětlivé reakce s cílem zabránit poškození vlastních struktur [9].

Podobnou funkční diferenciaci nacházíme i u dalších buněčných typů, např. cytotoxických $CD8^+$ T-lymfocytů, makrofágů aj. Podstatná je úloha buněčných elementů imunitní soustavy, které jsou rozsety v našich tkáních a orgánech. Je pro ně charakteristická rychlá mobilizovatelnost, která je zprostředkována celou paletou signálů tvořených invadujícím patogenem nebo uvolňovaných poškozenými tkáněmi. Většina těchto událostí se odehrává v tkáních. Endotelové výstelky cév musí zajistit vysoce regulovaný prostup buněčných elementů zánětu i humorálních faktorů do místa potřeby. Endotelové struktury se proměňují podle momentálních potřeb organizmu.

Závěr

Lze konstatovat, že v posledních asi 10 letech jsme v klinické imunologii svědky změny paradigmatu. Naše chápání fungování imunitního systému se v současnosti opírá o obrovské množství experimentálních i klinických dat, která popisují úlohu imunitního systému jako integrální součásti obranného i poškozujícího zánětu na genové, molekulové a buněčné úrovni. Tento přístup umožnil dosud nevídaný komplexní vhled, který staví člověka do evolučních souvislostí. Ukazuje, že každý jedinec je zásadním způsobem určen svou genovou dispozicí. Ukazuje však, že vnější svět, především mikrobiální podněty, zprostředkované vlastní mikrobiotou i patogenními mikroorganizmy, spolu se stále vzrůstající expozicí nejrůznějším xenobiotikům vnějšího světa, formuje každého z nás. Dnes můžeme doložit, že mnohé z těchto vlivů jsou zprostředkovány epigenetickými mechanizmy a jako takové je můžeme svou cílevědomou činností ovlivnit. Na konci by mělo být předcházení nemocem. Poznání obranného a poškozujícího zánětu nám poskytlo důkazy, že imunitní systém je podstatnou součástí patofyziologie mnohých stavů, o kterých jsme to ještě do nedávna nepředpokládali. Máme k dispozici biomarkery s vysokou specifitou a senzitivitou, které mohou napomoci diagnostickým procesům v medicíně [10]. Zvláště v oblasti imunopatologických onemocnění a z části i v onkologii žijeme v přelomové době, v níž jsou možné léčebné zásahy zprostředkované především biologiky i v situacích, ve kterých jsme nedokázali před krátkou dobou nemocným pomoci. Mezi největší výdobytky klinické imunologie patří zvládnutí postupů aktivní imunizace. Je naděje, že v brzké době bude k dispozici účinná vakcína chránící před *Mycobacterium tuberculosis* a doufáme, že i před infekcí HIV1.

Literatura

1. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. Imunologie člověka. Garamon: Hradec Králové 2016. ISBN 978–80–86472–74–4.

2. Matsumoto M, Takeda Y, Tatematsu M et al. Toll-like receptor 3 signal in dendritic cells benefits cancer immunotherapy. Front Immunol 2017; 8: 1897. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01897>.

3. Oczypok EA, Perkins TN, Oury TD. All the „RAGE" in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. Paediatr Respir Rev 2017; 23: 40–49. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2017.03.012>.

4. Dominguez-Martinez DA, Nunez-Avellaneda D, Castanon-Sanchez CA et al. NOD2: Activation during bacterial and viral infections, polymorphisms and potential as therapeutic target. Rev Invest Clin 2018; 70(1): 18–28. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.24875/RIC.17002327>.

5. Coutermarsh-Ott S, Eden K, Allen IC. Beyond the inflammasome: regulatory NOD-like receptor modulation of the host immune response following virus exposure. J Gen Virol 2016; 97(4): 825–838. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.000401>.

6. Cronkite DA, Strutt TM. The regulation of inflammation by innate and adaptive lymphocytes. J Immunol Res 2018:1467538. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/1467538>.

7. Domogalla MP, Rostan PV, Raker VK et al. Tolerance through education: how tolerogenic dendritic cells shape immunity. Front Immunol 2017; 8: 1764. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01764>.

8. Cruz MS, Diamond A, Russell A et al. Human αβ and γδ T cells in skin immunity and disease. Frontiers Immunol 2018; 9: 1304. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01304>.

9. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M et al. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. Mediators Inflamm 2017: 3908061. Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2017/3908061

10. Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ et al. Danger in the intensive care unit: DAMPs in critically ill patients. Shock 2016; 45(2): 108–116. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000506>.

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
✉ **jan.krejsek@fnhk.cz**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 17. 9. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

Cytokiny rodiny IL1 u chronických zánětlivých procesů

Ilja Stříž

Pracoviště klinické a transplantační imunologie IKEM, Praha

Souhrn
Rodina IL1 představuje skupinu strukturálně příbuzných cytokinů s prozánětlivými (IL1α, IL1β, IL18, IL33, IL36α, IL36β a IL36γ) nebo protizánětlivými (IL1Ra, IL36Ra, IL38, IL37) účinky. Tyto cytokiny se účastní nejen obranných mechanizmů a fyziologické modulace homeostatických dějů, ale i imunopatogeneze řady onemocnění včetně revmatoidní artritidy, nespecifických střevních zánětů, autoimunitních či autoinflamatorních onemocnění. Současné pokroky v oblasti biologické léčby nám umožňují blokování IL1α, IL1β, IL18, a IL33 pomocí monoklonálních protilátek, solubilních receptorů nebo rekombinantních vazebných proteinů.

Klíčová slova: biologická léčba – cytokiny – interleukin 1 – zánět

IL-1 family cytokines in chronic inflammatory disorders

Summary
IL-1 family represent a group of structurally related cytokines with prevailing pro-inflammatory (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33, IL-36α, IL-36β a IL-37γ) or anti-inflammatory (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38, IL-37) effects. They are involved not only in defense mechanisms and physiological modulation of homeostatic processes, but also in the imunopathogenesis of many diseases including rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, autoimmune and auto-inflammatory diseases. Recently, advances in biologic therapy enabled blocking of IL-1α, IL-1β, IL-18, and IL-33 with new monoclonal antibodies, soluble receptors, or recombinant binding proteins.

Key words: biologic therapy – cytokines – inflammation – interleukin 1

Úvod

Veškeré imunitní reakce jsou velmi přísně regulovány prostřednictvím přímých mezibuněčných interakcí nebo solubilních faktorů, mezi kterými zaujímají klíčové místo cytokiny, nízkomolekulární proteiny se schopností specifické vazby na receptorové struktury na cílových buňkách. V patogenetických mechanizmech řady onemocnění se uplatní dysregulace cytokinové rovnováhy, která je zcela zásadní pro zachování homeostázy a k obraně proti vnějším či vnitřním nežádoucím podnětům. Proto jsou také cytokiny studovány jako důležité terapeutické cíle imunomodulačních zásahů [1]. I když v současnosti ještě neexistuje zcela jednotná nomenklatura cytokinů a člení se převážně podle jejich převažující funkce v obranných mechanizmech, s pokrokem molekulární charakterizace se čím dál častěji začínáme setkávat s členěním založeným na strukturální podobnosti a tyto skupiny cytokinů jsou pak nazývány rodinami. Pod označení rodina IL1 řadíme celkem 11 strukturálně podobných cytokinů, které se vyznačují se širokým spektrem lokálních i systémových účinků, kterými stimulují či inhibují reakce v rámci přirozené i adaptivní imunitní odpovědi (schéma 1). Některé cytokiny z rodiny IL1 vyžadují k dosažení aktivní formy enzymatické opracování, v případě IL1β a IL18 se jedná o kaspázu 1, u některých dalších se může jednat o účinek proteáz. Podle délky původní neopracované molekuly se člení zástupci rodiny IL1 do tří podrodin (schéma 2). Do **podrodiny IL1** patří IL1α, IL1β a IL33, do **podrodiny IL18** řadíme IL18 a IL37 a do **podrodiny IL36** počítáme IL36α, IL36β. IL36γ a IL38 [2]. Na regulaci účinku těchto cyto-

Schéma 1. Cytokiny rodiny IL1 s převažujícím prozánětlivým a protizánětlivým účinkem

prozánětlivý účinek	protizánětlivý účinek
IL1α	IL1Ra
IL1β	IL36Ra
IL18	IL37
IL33	IL38
IL36α, β, γ	

kinů se podílí také přítomnost jejich solubilních antagonistů v cirkulaci a exprese nefunkčních receptorů, které nepřenášejí signál. Není pochyb o tom, že právě cytokiny rodiny IL1 hrají klíčovou úlohu nejen v obranných mechanizmech, ale i imunopatogeneze řady chorob.

Podrodina IL1 a receptorový antagonista IL1 (IL1Ra)

IL1α a IL1β jsou charakteristické prozánětlivé cytokiny s řadou lokálních i systémových účinků, které jsou dány skutečností, že se jejich společný receptor [3] vyskytuje na povrchu většiny buněk lidského těla. I když jsou účinky obou těchto cytokinů víceméně totožné, liší se zásadně mechanizmem uvolnění z buňky. Zatímco IL1α se uvolňuje z cytoplazmy převážně během nekrotické smrti buňky a slouží jako tzv. alarmin signalizující nebezpečí, IL1β se vyskytuje v cytoplazmě ve formě inaktivního prekurzoru (proIL1) a získává svou biologickou aktivitu opracováním pomocí kaspázy 1 v inflamasomu. Nejdůležitější funkcí prozánětlivých cytokinů včetně IL1α a IL1β je regulace přísunu zánětlivých buněk do ložiska poškození pomocí indukce adhezivních molekul na povrchu endotelu a tvorby chemokinů, které svým gradientem vyznačují cestu, kam mají buňky migrovat. Ze systémových účinků je nutno zmínit zejména zvýšení tělesné teploty účinkem na přední jádra hypotalamu a indukci proteinů akutní fáze v játrech [4].

Účinek IL1α a IL1β může být kompetitivně tlumen pomocí IL1 receptorového antagonisty (IL1Ra), který má schopnost se též vázat na jejich receptor (schéma 3), ale neumožňuje následnou receptorovou signalizaci. IL1Ra se vyskytuje v cirkulaci v relativně vysokých koncentracích a zřejmě brání nadměrnému systémovému účinku při náhlé lokální nadprodukci IL1α a IL1β, jejichž hladiny jsou u zdravých osob velmi nízké.

Dalším cytokinem podrodiny IL1 je IL33, jehož tvorba je vázána zejména na slizniční kompartmenty, v nichž se podílí na indukci Th2 lymfocytů a jejich cytokinů IL4, IL5 a IL13, kterými aktivuje efektorové buňky alergického zánětu nebo obranu proti parazitárním infekcím [5]. V porovnání s IL1β je přímý prozánětlivý účinek IL33 relativně nízký [6].

Schéma 2. Členění cytokinů rodiny IL1 do podrodin

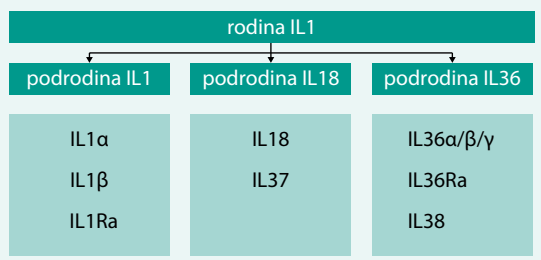
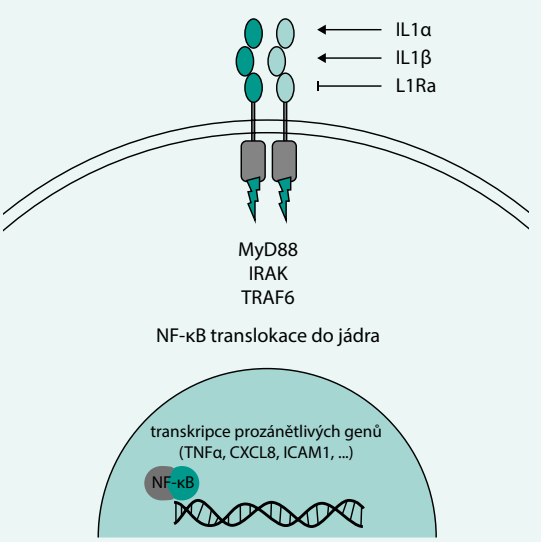


Schéma 3. Receptorová signalizace IL1a a její kompetitivní inhibice vlivem IL1Ra

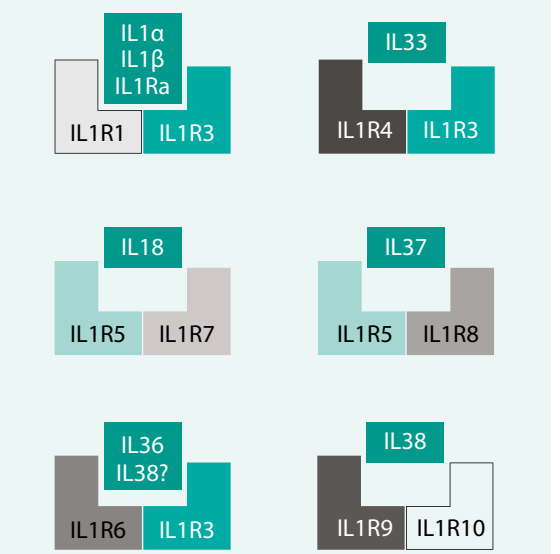


Podrodina IL18 (IL18, IL37)

Interleukin 18 (IL18) je prozánětlivý cytokin, původně popsaný jako tzv. IFNγ-indukující faktor, který se podílí na polarizaci k tvorbě Th1 cytokinů, nicméně záhy se ukázalo, že jeho prozánětlivé účinky jsou mnohem komplexnější [7]. Obdobně jako IL1β vyžaduje i IL18 proteolytické opracování do aktivní formy pomocí kaspázy 1 nebo granzymu B. Výskyt receptorů pro IL18 není tak abundantní jako v případě IL1R, nicméně jej nalezneme na řadě imunitních buněk a lze jej pomocí prozánětlivé stimulace indukovat i na buňkách mimo rámec imunitního systému.

Účinek IL18 může být blokován tzv. IL18 vážícím proteinem (IL18BP/Binding Protein), který zabrání vazbě cyto-

Schéma 4. Receptorové podjednotky cytokinů rodiny IL1



kinu k receptoru, bylo však také zjištěno, že tvorba IL18BP nádorovými buňkami může být jedním z mechanizmů, kterými se nádor snaží uniknout imunitnímu dohledu [8].

IL37 je strukturálně podobný IL18 a váže se na společnou α-podjednotku receptoru (schéma 4). Účinek IL37 je protizánětlivý, založený na signalizaci Smad 3a potlačení transkripčního faktoru NFκB [9], který reguluje tvorbu řady prozánětlivých cytokinů.

Podrodina IL36 (IL36α, IL36β, IL36γ, IL36Ra a IL38)

IL36 (α, β, γ) představuje v rámci této podrodiny prozánětlivé cytokiny vedoucí k aktivaci transkripčních faktorů NFκB a AP1 s fosforylací MAPK. K tvorbě IL36 dochází jak na sliznicích a buňkách parenchymu, tak i v imunitních buňkách, zejména makrofázích a T-lymfocytech [10]. Vlivem IL36 dochází v mononukleárních fagocytech k indukci prozánětlivých cytokinů (včetně IL1β) a změnám fenotypu.

Účinky IL36 jsou kompetitivně inhibovány pomocí IL36 receptorového antagonisty (IL36Ra), který je strukturálně podobný IL36γ [11], nicméně jeho vazba na receptor není spojena s aktivací buňky.

Také IL38 má schopnost inhibovat IL36 kompeticí o společný receptor, a navíc může i přímo inhibovat tvorbu některých cytokinů v makrofázích potlačením signalizace JNK/AP1 [12].

Cytokiny rodiny IL1 u chronických zánětlivých stavů

Revmatoidní artritida a systémová onemocnění pojiva

Již od 80. let minulého století je známo, že v kloubech pacientů s revmatoidní artritidou (RA) dochází k lokální nadprodukci IL1 a dokonce i periferní monocyty těchto nemocných mají zvýšenou kapacitu spontánně tvořit tento cytokin [13]. V patogenetických mechanizmech se může uplatnit také snížená kapacita synoviální tkáně produkovat IL1Ra [14]. Současně s IL1β lze u pacientů s RA zjistit lokální indukci IL18 [15] a IL33 [16]. Také IL36α byl prokázán ve zvýšené míře jak v synovii, tak i v séru pacientů s RA, současně však zřejmě dochází i ke kompenzatorní elevaci IL36 inhibujících cytokinů IL36Ra a IL38 [17]. Dalším protizánětlivým cytokinem indukovaným u pacientů s RA je IL37 [18]. Systémový lupus erythematodes (SLE) je spojen se zvýšenými sérovými hladinami IL1β, které však nedosahují koncentrací naměřených u jiných chronických zánětlivých onemocnění, např. revmatoidní artritidy. U pacientů se SLE jsou současně zvýšeny sérové hladiny IL18 i IL18BP [19], dochází i k zvýšené produkci protizánětlivých cytokinů IL37 [20] a IL38. Také u Sjögrenova syndromu byla v séru zjištěna elevace IL18, IL18BP a IL37 [21]. IL36α byl ve zvýšené hladině prokázán v séru a slinách těchto pacientů, lokálně dochází i ke kompenzační indukci IL38 [22].

Autoinflamatorní onemocnění

Autoinflamatorní onemocnění jsou stavy nadměrné zánětlivé odpovědi provázené zpravidla horečkami s výsevem exantému, často s únavou a artralgiemi či myalgiemi. Řada těchto chorob, které se manifestují převážně již v dětském věku, je podmíněna dysregulací některé ze signalizačních drah souvisejících s tvorbou cytokinů rodiny IL1 [23]. Nejznámějším zástupcem těchto onemocnění je familiární středozemní horečka (Familial Mediterranean Fever – FMF), u které mutace genu pro kryopyrin (*NLRP3*) vede k nadměrné aktivitě kaspázy 1 a nadprodukci IL1β, dalšími chorobami jsou Muckleův-Wellsův syndrom nebo multisystémové zánětlivé onemocnění novorozeneckého věku (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – NOMID). Kromě nadměrné tvorby IL1β může vést k autoinflamatornímu onemocnění s výraznou kožní manifestací a febriliemi také defekt tvorby IL1Ra (DIRA) [24]. V případě syndromu aktivovaných makrofágů (MAS) má zřejmě klíčovou úlohu nadprodukce IL18 [25]. K autoinflamatornímu onemocnění vede také mutace genu kódujícího IL36Ra, *DITRA* (Deficiency of Interleukin Thirty-six-Receptor Antagonist) [26].

Tab. Cílené zásahy do regulace cytokinů IL1 v klinických studiích

terčová molekula	název	výrobce	charakteristika
ILR1	anakinra (Kineret®)	Amgen	rekombinantní IL1 receptorový antagonista
IL1β	kanakinumab (Illaris®)	Novartis	lidská monoklonální protilátka proti IL1b
IL1β	gevokizumab (XOMA 052)	Novartis	humanizovaná protilátka proti anti-IL1b
IL1α/β	rilonacept (Arcalyst®)	Regeneron	fúzní protein s receptorovými doménami IL1R1 a IL1R3
IL1R1	MEDI 8968 (AMG 108)	Amgen	lidská monoklonální protilátka proti IL1R1
IL1α	CA-18C3 (Xilonix™)	XBiotech	lidská monoklonální protilátka proti IL1a
IL1α/β	ABT-981	Abbott	duální monoklonální protilátka vážící domény IL1a a IL1b
IL18	GSK1070806	GSK	humanizovaná monoklonální protilátka proti IL18
IL18	ABT-325	Abbott	lidská monoklonální protilátka proti IL18
IL18, IL37?	rIL-18BP (tadekinig alfa)	Ab2Bio	rekombinantní lidský IL18BP
IL33R (ILR4, ST2)	CNTO-7160	GSK	lidská monoklonální protilátka proti IL33R

Nespecifické střevní záněty

IL1β se významně uplatní i v patogeneze nespecifických střevních zánětů (IBD), ať již se jedná o přímý prozánětlivý účinek nebo podíl na diferenciaci Th17 lymfocytů [27]. U Crohnovy choroby je tento cytokin tvořen mononukleárními buňkami v lamina propria současně s TNFα, k nadprodukci IL1β však dochází i při aktivní ulcerózní kolitidě [28], při které vykazuje zřejmě i přímý účinek na střevní motilitu. Lokální nadprodukce IL1 je kompenzována zvýšenými sérovými hladinami IL1Ra [29]. Pacienti s IBD mají vyšší hladiny IL18 i IL18BP oproti zdravým osobám, nicméně elevace IL18BP není zřejmě dostatečná k inhibici IL18, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou [30]. Zvýšená exprese IL33 ve střevní sliznici pacientů s IBD [31] souvisí spíše s jeho funkcí hlásit poškození tkáně při zánětu než jako vyvolávající činitel [32]. Ve sliznici pacientů s IBD, zejména u ulcerózní kolitidy, je také možno ve střevní sliznici prokázat také mRNA pro IL36α a IL36γ, ale ne IL36β [33]. Ve zvýšené míře je u IBD tvořen také IL37, jeho hlavním zdrojem jsou cirkulující B-lymfocyty, NK-buňky a monocyty [34].

Terapeutické ovlivnění cytokinů rodiny IL1

Prozánětlivé cytokiny včetně některých zástupců rodiny IL1 se v poslední době stávají i atraktivním cílem řízeného terapeutického zásahu pomocí tzv. biologické léčby (tab) [35]. K současnému blokování IL1α i IL1β se zatím nejčastěji používá rekombinantní IL1Ra, **anakinra**. Tato léčba je dobře tolerována a prokázala svou účinnost u revmatoidní artritidy, autoinflamatorních chorob, dny nebo těžkých kolitid, u chronické granulomatózní choroby [36]. Protizánětlivý efekt anakinry s poklesem CRP byl popsán u pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním [37] a lepší přežití bylo zjištěno u septických pacientů se syndromem aktivovaných makrofágů [38]. S ohledem na krátký poločas anakinry v cirkulaci vyžadující každodenní subkutánní aplikaci se naděje vkládají do monoklonálních protilátek anti-IL1.

Kanakinumab je lidská monoklonální protilátka blokující výhradně IL1β (ne IL1α) [39]. Tato protilátka vykázala bezpečnost i účinnost u revmatických nemocnění [40] i dalších indikací vyžadujících blokování IL1.

Humanizovaná monoklonální protilátka, **gevokizumab** má založený účinek na ovlivnění elektrostatického potenciálu, který je nezbytný pro vazbu IL1β k receptoru (IL1R1) [41].

Rilonacept je fúzní protein obsahující vazebné receptorové domény IL1R1 a IL1R3 navázané na Fc část lidského IgG1, zajišťující oddálenou eliminaci z cirkulace [42]. V klinických studiích je dále lidská monoklonální protilátka MEDI 8968 proti IL1R1 (ClinicalTrials.gov) a dvoudoménová monoklonální protilátka ABT-981, která váže současně IL1α i IL1β [43].

U pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic je testována monoklonální protilátka proti IL1α, CA-18C3 (Xilonix™) [44].

K potlačení účinků IL18 jsou testovány dvě monoklonální protilátky, GSK1070806 [45] a ABT-325 [46] a rovněž rekombinantní IL18BP, **tadekinig alfa** [47]. Klinické studie probíhají také s monoklonální protilátkou CNTO-7160 proti IL33R (IL1R4, ST2), zatím bez publikovaných dat (ClinicalTrials.gov).

Závěr

S ohledem na terapeutický potenciál u chronických zánětlivých onemocnění, jsou cytokiny rodiny IL1 stále ještě ve stínu TNFα a IL6, nicméně jejich příznivý bezpečnostní profil a zejména účinnost u některých vymezených diagnóz, např. autoinflamatorních stavů, z nich dělá nové atraktivní cíle, jejichž blokování by mělo být nadále v klinické praxi testováno.

Literatura

1. Striz I, Brabcova E, Kolesar L et al. Cytokine networking of innate immunity cells: a potential target of therapy. Clin Sci (Lond) 2014; 126(9): 593–612. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20130497>.

2. van de Veerdonk FL, Netea MG. New Insights in the Immunobiology of IL-1 Family Members. Frontiers in immunology 2013; 4: 167. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00167>.

3. Thomas C, Bazan JF, Garcia KC. Structure of the activating IL-1 receptor signaling complex. Nat Struct Mol Biol 2012; 19(4): 455–457. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nsmb.2260>.

4. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev 2018; 281(1): 8–27.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12621>.

5. Schmitz J, Owyang A, Oldham E et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity 2005; 23(5): 479–490. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>.

6. Brabcova E, Kolesar L, Thorburn E et al. Chemokines induced in human respiratory epithelial cells by IL-1 family of cytokines. Folia Biol (Praha) 2014; 60(4): 180–186.

7. Hoshino T, Wiltrout RH, Young HA. IL-18 is a potent coinducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulating the immune response. J Immunol 1999; 162(9): 5070–5077.

8. Fujita K, Ewing CM, Isaacs WB et al. Immunomodulatory IL-18 binding protein is produced by prostate cancer cells and its levels in urine and serum correlate with tumor status. Int J Cancer 2011; 129(2): 424–432. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25705>.

9. Xie Y, Li Y, Cai X et al. Interleukin-37 suppresses ICAM-1 expression in parallel with NF-kappaB down-regulation following TLR2 activation of human coronary artery endothelial cells. Int Immunopharmacol 2016; 38: 26–30. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2016.05.003>.

10. Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. J Leukoc Biol 2015; 97(4): 645–652. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.3RI1014–495R>.

11. Gunther S, Sundberg EJ. Molecular determinants of agonist and antagonist signaling through the IL-36 receptor. J Immunol 2014; 193(2): 921–930. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1400538>.

12. Mora J, Schlemmer A, Wittig I et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses. J Mol Cell Biol 2016. pii: mjw006. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jmcb/mjw006>.

13. Danis VA, March LM, Nelson DS et al. Interleukin-1 secretion by peripheral blood monocytes and synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. Journal Rheumatol1987; 14(1): 33–39.

14. Firestein GS, Boyle DL, Yu C et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37(5): 644–652.

15. Joosten LA, Radstake TR, Lubberts E et al. Association of interleukin-18 expression with enhanced levels of both interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in knee synovial tissue of patients with rheu-

matoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48(2): 339–347. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10814>.

16. Matsuyama Y, Okazaki H, Hoshino M et al. Sustained elevation of interleukin-33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non-responsive to anti-tumor necrosis factor: possible association with persistent IL-1beta signaling and a poor clinical response. Rheumatol Int 2012; 32(5): 1397–1401. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296–011–1854–6>.

17. Boutet MA, Bart G, Penhoat M et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36alpha, beta and gamma, their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 2016; 184(2): 159–173. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12761>.

18. Xia L, Shen H, Lu J. Elevated serum and synovial fluid levels of interleukin-37 in patients with rheumatoid arthritis: Attenuated the production of inflammatory cytokines. Cytokine 2015; 76(2): 553–557. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.06.005>.

19. Italiani P, Manca ML, Angelotti F et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 2018; 20(1): 27. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075–018–1525-z>.

20. Wu GC, Li HM, Wang JB et al. Elevated plasma interleukin-37 levels in systemic lupus erythematosus patients. Lupus 2016; 25(12): 1377–1380. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316646462>.

21. Liuqing W, Liping X, Hui S et al. Elevated IL-37, IL-18 and IL-18BP serum concentrations in patients with primary Sjogren's syndrome. J Investig Med 2017; 65(3): 717–721. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2016–000301>.

22. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Alessandro R et al. Interleukin-36alpha axis is modulated in patients with primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Immunol 2015; 181(2): 230–238. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12644>.

23. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. Oral Dis 2016; 22(7): 591–604. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12448>.

24. Tauber M, Bal E, Pei XY et al. IL36RN Mutations Affect Protein Expression and Function: A Basis for Genotype-Phenotype Correlation in Pustular Diseases. J Invest Dermatol 2016; 136(9): 1811–1819. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.038>.

25. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol 2015; 160(2): 277–281. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.06.005>.

26. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med 2011; 365(7): 620–628. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013068>.

27. Abraham C, Cho JH Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2009; 361(21): 2066–2078. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804647>.

28. Casellas F, Papo M, Guarner F et al. Intracolonic release in vivo of interleukin-1 beta in chronic ulcerative colitis. Clin Sci (Lond) 1995; 89(5): 521–526.

29. Ludwiczek O, Vannier E, Borggraefe I et al. Imbalance between interleukin-1 agonists and antagonists: relationship to severity of inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 2004; 138(2): 323–329.

30. Ludwiczek O, Kaser A, Novick D et al. Elevated systemic levels of free interleukin-18 (IL-18) in patients with Crohn's disease. Eur Cytokine Netw 2005; 16(1): 27–33.

31. Nunes T, Bernardazzi C, de Souza HS. Interleukin-33 and inflammatory bowel diseases: lessons from human studies. Mediators Inflamm 2014; 2014: 423957. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/423957>.

32. Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM et al. IL-33 and the intestine: The good, the bad, and the inflammatory. Cytokine 2017; 100(10): 1–10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.017>.

33. Nishida A, Hidaka K, Kanda T et al. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2016; 22(2): 303–314. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000654>.

34. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: Intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with Inflammatory Bowel Disease. Cytokine 2015; 75(2): 389–402. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.009>.

35. Striz I. Cytokines of the IL-1 family: recognized targets in chronic inflammation underrated in organ transplantations. Clin Sci (Lond) 2017; 131(17): 2241–2256. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20170098>.

36. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov 2012; 11(8): 633–652. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3800>.

37. Van Tassell BW, Abouzaki NA, Oddi Erdle C et al. Interleukin-1 Blockade in Acute Decompensated Heart Failure: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study. J Cardiovasc Pharmacol 2016; 67(6): 544–551. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000000378>.

38. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome reanalysis of a prior phase iii trials. Crit Care Med 2016; 44(2): 275–281. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>.

39. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. Mol Med 2014; 20(Suppl 1): S43-S58. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2014.00232>.

40. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012; 367(25): 2396–2406. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205099>.

41. Issafras H, Corbin JA, Goldfine ID et al. Detailed mechanistic analysis of gevokizumab, an allosteric anti-IL-1beta antibody with differential receptor-modulating properties. J Pharmacol Exp Ther 2014; 348(1): 202–215. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.113.205443>.

42. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol 2014; 66(9): 2570–2579. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38699>.

43. Kosloski MP, Goss S, Wang SX et al. Pharmacokinetics and Tolerability of a Dual Variable Domain Immunoglobulin ABT-981 Against IL-1alpha and IL-1beta in Healthy Subjects and Patients With Osteoarthritis of the Knee. J Clin Pharmacol 2016; 56(12): 1582–1590. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.764>.

44. Hong DS, Janku F, Naing A et al. Xilonix, a novel true human antibody targeting the inflammatory cytokine interleukin-1 alpha, in non-small cell lung cancer. Invest New Drugs 2015; 33(3): 621–631. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10637–015–0226–6>.

45. Mistry P, Reid J, Pouliquen I et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single-dose antiinterleukin-18 mAb GSK1070806 in healthy and obese subjects. Int J Clin Pharmacol Ther2014; 52(10): 867–879. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CP202087>.

46. Argiriadi MA, Xiang T, Wu C et al. Unusual water-mediated antigenic recognition of the proinflammatory cytokine interleukin-18. J Biol Chem 2009; 284(36): 24478–24489. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.023887>.

47. Tak PP, Bacchi M, Bertolino M. Pharmacokinetics of IL-18 binding protein in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis or plaque psoriasis. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2006; 31(2): 109–116. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03191127>.

prof. MUDr. Ilja Stříž, CSc.
✉ **ilja.striz@ikem.cz**

Pracoviště klinické a transplantační imunologie IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 30. 8. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

Heterogenita lymfocytov ako ústredných operačných jednotiek imunitného systému

Milan Buc

Imunologický ústav LF UK v Bratislave, Slovenská republika

Súhrn
Imunitnú odpoveď delíme na prirodzenú a adaptívnu, i keď takéto striktné delenie je sporné, lebo jeden typ imunity ovplyvňuje druhý a naopak. Navyše existuje skupina buniek a imunitných mechanizmov, ktoré stoja niekde na rozhraní. B-lymfocyty a T-lymfocyty sú základnými predstaviteľmi adaptívnej imunity. Ani jedni z nich netvoria jednotnú populáciu. B-lymfocyty majú 3 subpopulácie (folikulové, B1 a marginálnej zóny). Pri T-lymfocytoch je situácia zložitejšia. Existujú 2 základné skupiny, tie s antigénovým receptorom α, β a tie s antigénovým receptorom γ, δ. T-lymfocyty αβ sú veľmi heterogénne; poznáme pomocné, cytotoxické a regulačné. Navyše pomocné T-lymfocyty sa delia na 7 subpopulácií. Okrem uvedených efektorových B-lymfocytov a T-lymfocytov, každá skupina má svoj náprotivok v podobe pamäťových buniek, pričom pamäťové T-lymfocyty sú 3 typov. Ďalšie skupiny lymfocytov označujeme ako nekonvenčné. Reprezentujú ich bunky NK, NKT a MAIT. Napokon v nedávnej dobe sa objavila skupina buniek, ktorá je práve na rozhraní medzi prirodzenou a adaptívnou imunitou. Ide o prirodzené lymfoidné bunky (Innate Lymphoid Cells – ILC). Tie tiež nie sú jednotné; v súčasnosti rozlišujeme 3 ich základné populácie: ILC1, ILC2 a ILC3. Navyše v rámci danej rodiny možno rozlíšiť ďalšie subpopulácie. Vymenovanie uvedených typov buniek poukazuje na komplexnosť a vzájomnú prepojenosť imunitných procesov v záujme udržania biologickej integrity jedinca.

Kľúčové slová: B-lymfocyty – ILC-bunky – MAIT – NK – NKT subpopulácie lymfocytov – T-lymfocyty

Heterogeneity of lymphocytes as central operating units of the immune system

Summary
Immune response is divided into natural and adaptive although such strict division is rather contentious as one type of immunity influences another one and vice-versa; moreover, there are cells and immune mechanisms, which stay somewhere in an interface. B and T lymphocytes represent principal cells of adaptive immunity. Not one of them form a uniform population. B cells comprise of three subpopulations (follicular, B1, marginal zone). Concerning T cells, the situation is more complicated. There are two basic populations, that expressing T cell receptors α, β and that expressing γ, δ receptors. T cells αβ are very heterogeneous; we can distinguish helper, cytotoxic and regulatory cells. Moreover, among T helper cell, are there seven subsets. Except the above-mentioned effector B and T cells, each group has its counterpart in the form of memory cells, wherein the memory T cell are of three types. The other group of lymphocytes represent so-called unconventional cells. NK, NKT a MAIT are their representatives; they are also heterogeneous. Ultimately, a novel group of cells appeared recently. It stays just on the interphase between natural and adaptive immunity. We know these cells under the name innate lymphoid cells (ILCs). They are also not uniform – three basic populations are well characterized: ILC1, ILC2, ILC3. Moreover, in the frame of each family, we can distinguish more subsets. Enumeration of said cell types indicates complexity and mutual interconnection of immune processes in order to maintain biological integrity of an individual.

Key words: B cells – ILC cells – MAIT – NK – NKT – subsets of lymphoid cells – T cells

Úvod

Ľudia sú počas svojho života kontinuálne exponovaní početným patogénnym i nepatogénnym mikroorganizmom a napriek tomu prežívajú mnoho dekád bez vážnych infekcií, a to dokonca i v pokročilom veku. Túto schopnosť organizmu človeka zabezpečujú mechanizmy prirodzenej a adaptívnej imunity. V rámci adaptívnej imunity majú principiálnu úlohu lymfocyty. Na začiatku našich poznat-

kov o tejto skupine buniek sme poznali len B-lymfocyty a T-lymfocyty. Dnes je situácia omnoho zložitejšia a pribudli k nim ďalšie bunky so špecifickými funkciami. Navyše, každá z týchto populácií buniek nie je uniformnou, ale zahrňuje v sebe viacero subpopulácií. Cieľom tohto prehľadného článku je podať základnú charakteristiku jednotlivých populácií a subpopulácií lymfocytov a poukázať nielen na ich fyziologickú funkciu, ale naznačiť aj na ich účasť v patologických procesoch.

B-lymfocyty

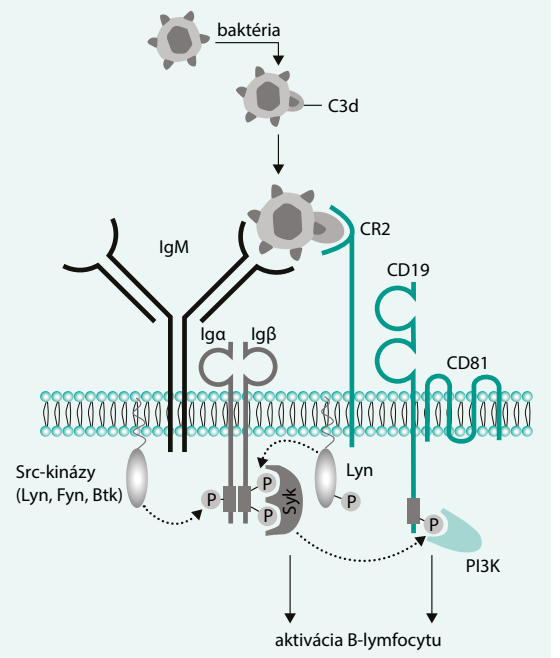
B-lymfocyty sa u človeka vyvíjajú z pluripotentnej kmeňovej bunky priamo v kostnej dreni. Vývoj B-lymfocytov možno rozdeliť na 2 štádiá – na štádium nezávislé a závislé od prítomnosti antigénu v organizme. Štádium nezávislé od antigénu sa odohráva v kostnej dreni a predstavuje dozrievanie nezrelých B-lymfocytov na zrelé, plne funkčné bunky. Zrelé B-lymfocyty, ktoré označujeme aj ako naivné, opúšťajú kostnú dreň a krvou a lymfou sa dostávajú do sekundárnych lymfoidných orgánov, najmä sleziny a lymfatických uzlín. Ak sa B-lymfocyt stretne s antigénom, pre ktorý nesie špecifický receptor, začne proliferovať a diferencovať sa na plazmatické bunky; súčasne sa diferencuje aj na pamäťové bunky a dlho žijúce plazmatické bunky. Diferenciácia B-lymfocytov na plazmatické bunky či pamäťové B-lymfocyty úplne závisí od prítomnosti antigénu v organizme, preto toto obdobie označujeme ako štádium závislé od antigénu. Ak sa naivný B-lymfocyt so „svojím" antigénom nestretne, približne za 4–8 týždňov hynie. Plazmatické bunky, ktoré syntetizujú a secernujú špecifické protilátky (samotné B-lymfocyty protilátky neprodukujú), sú vysoko aktívne: jedna plazmatická bunka vyprodukuje viac ako 10 000 protilátok za sekundu. Jedna skupina plazmatických buniek žije len krátko, kým druhá mnoho mesiacov ba dokonca aj rokov [1].

Antigénový receptor zrelých B-lymfocytov tvorí membránový IgD (mIgD) a membránový IgM (mIgM), ktoré majú rovnakú špecifickosť (aktivované a pamäťové B-lymfocyty majú receptory iných tried). Cytoplazmový úsek mIgD, resp. mIgM je veľmi krátky, má len 3 aminokyselinové jednotky, čo už samo osebe naznačuje, že sa nebudú môcť podieľať na prenose signálu a budú ho zabezpečovať iné molekuly. Zistilo sa, že mIg sa spája s heterodimérom skladajúcim sa z α- a β-reťazca, ktoré navzájom spájajú disulfidové väzby. Antigénový receptor B-lymfocytov (B Cell Receptor – BCR) je teda komplexná štruktúra, ktorá sa skladá sa z mIg a Igα/Igβ-heterodiméru (schéma 1). Membránový imunoglobulín zodpovedá za rozpoznanie antigénu a heterodimér za prenos signálu [2,3].

B-lymfocyty majú vo svojej membráne okrem komplexu antigénového receptora BCR ešte aj pomocný receptor. B-lymfocytový koreceptor sa skladá z 3 samostatných reťazcov, ktorých označenie je CD19, CD21 a CD81 (v praxi rozlišujeme jednotlivé skupiny buniek imunitného systému na podklade tzv. CD znakov; (CD – Cluster of Differentiation, schéma 1 [4]. CD21 je vlastne receptorom pre štiepne fragmenty C3d komplementového systému (CR2), ktoré sa predtým nadviazali na antigén rozpoznávaný antigénovým receptorom B-lymfocytov. CD81 je transmembránový proteín, ktorý prechádza membránou 4-krát (tetraspanín) a prepája CR2 s CD19 a umožňuje, aby CD19 sa dostal do blízkosti tyrozínkináz asociovaných s BCR, ktoré ho ľahko fosforylujú, čím sa aktivačný proces B-lymfocytu zosilňuje. Zníženie prahu aktivácie B-lymfocytu je dôležité najmä vo včasných fázach B-lymfocytovej proliferácie vo folikuloch, keď je afinita protilátok ešte malá a počet T-lymfocytov špecifických pre daný antigén je nízky [5,6].

B-lymfocyty nie sú jednotnou populáciou buniek. Vyššie opisované B-lymfocyty, ktoré na svoju aktiváciu potrebujú pomoc zo strany pomocných T-lymfocytov a usídľujú sa v oblastiach v blízkosti T-lymfocytovej zóny, teda vo folikuloch, označujeme ako **folikulové B-lymfocyty** a možno ich zaradiť k bunkám typickej adaptívnej

Schéma 1. Receptor a koreceptor B-lymfocytov. Receptor B-lymfocytov (BCR) tvorí membránový IgD, alebo IgM. Jeho upevnenie v membráne a prenos signálu dovnútra bunky zabezpečujú postranné reťazce Igα a Igβ, ktoré majú ITAM úseky, na ktoré sa pripínajú tyrozínkinázy. Koreceptor B-lymfocytov tvorí komplex membránových molekúl CD81, CR2 a CD19. Väzbou CR2 na antigén s nadviazaným C3d, ktorý predtým rozpoznal a zachytil membránový IgM, sa CD19 priblíži ku BCR-kinázam, ktoré fosforylujú jeho ITAM úsek. Následne sa na fosforylovaný CD19 nadviaže fosfo-inozitol-3 (PI-3) kináza, ktorá signalizačné procesy ďalej prehlbuje



imunity. Tu po aktivácii antigénom a pomoci zo strany pomocných T-lymfocytov (Th) sa diferencujú na plazmablasty. Tieto proliferujú a diferencujú sa na **plazmatické bunky**, ktoré produkujú protilátky príslušnej triedy imunoglobulínov, ktoré viažu antigén vysokoafinitne. Plazmablasty sa dostávajú aj do kostnej drene, v ktorej sa diferencujú na dlhodobo žijúce plazmatické bunky, a väčšina protilátok, ktoré máme v plazme, pochádza od nich [7,8].

Okrem folikulových B-lymfocytov existujú 2 subpopulácie, ktoré na antigén odpovedajú priamo, bez pomoci Th-lymfocytov. Ide o B1-lymfocyty a B2-lymfocyty. Pochádzajú zo samostatných kmeňových buniek. Najcharakteristickejšou črtou **B1-lymfocytov** je, že produkujú nízkoafinitné protilátky triedy IgM, ktoré rozpoznávajú niektoré autoantigény, ako sú polysacharidy, glykolipidy a glykoproteíny, ako aj antigény bunkovej steny baktérií či obalové proteíny vírusov. Tieto autoprotilátky nie sú patogénne a predpokladá sa, že odstraňujú starnúce bunky či proteíny a poskytujú prvú obrannú líniu v boji proti baktériám či vírusom; označujeme ich preto ako „prirodzené protilátky". K prirodzeným protilátkam patria napr. aj izohemaglutiníny. B1-lymfocyty sú aj významným zdrojom produkcie IL10 [9]. Sú to teda bunky, ktoré nezávisia od pomoci T-lymfocytov, aj keď cytokíny, ktoré tieto bunky syntetizujú, ich ovplyvňujú. B1-lymfocyty sa vyznačujú prítomnosťou membránových molekúl CD5, CD20, CD27 a CD43 [9–11]. B1-lymfocyty u človeka prevažujú najmä vo fetálnom živote, neskôr sa ich počet znižuje. V cirkulácii plodu sa vyskytujú vo veľmi vysokom percente, v pupočníkovej krvi ich je 60–80 %; po narodení tento počet postupne klesá, takže v krvi dospelých predstavujú len 5 % z celkového množstva cirkulujúcich B-lymfocytov. Pri myšiach sídlia prevažne v omente, v zhlukoch lymfoidného tkaniva, ktoré označujeme ako „mliečne škvrny"; menej ich je v lymfatických uzlinách [12]. U človeka je situácia menej jasná, zistili sa v lymfatických uzlinách, slezine, peritonenálnej dutine, omente a v periférnej krvi [11,13].

S populáciou B1 B-lymfocytov sa spájajú autoimunitné procesy. Ich počet je zvýšený pri reumatoidnej artritíde, Sjögrenovom syndróme, SLE, Gravesovej chorobe, autoimunitnom diabetes mellitus a pri iných chorobách. Význam tohto zvýšenia nepoznáme, predpokladá sa, že fungujú ako bunky prezentujúce antigén pri prezentácii autoantigénu self-reaktívnym T-lymfocytom, ale na produkcii patogenetických protilátok sa pravdepodobne nepodieľajú [14].

Klasická aktivácia folikulových B-lymfocytov, ktorá si vyžaduje pomoc zo strany T-lymfocytov, trvá približne 7 dní. Je to pomerne dlhá doba, počas ktorej by napadnutý jedinec bol vlastne nechránený. Aby sa tomu predišlo, príroda vytvorila možnosť aktivácie B-lymfocytov bez pomoci T-lymfocytov. B-lymfocyty, ktoré takto dokážu reagovať, patria k skupine **B2-lymfocytov**. Usadzujú sa v plášťovej (marginálnej) zóne bielej pulpy sle-

Obr. Rozmiestnenie B-lymfocytov a T-lymfocytov v slezine. T-lymfocyty obklopujú malé cievky – arterioly a vytvárajú okolo nich manžetu. B-lymfocyty sú v ich tesnom susedstve, vo folikuloch. Aj periarteriolové lymfoidné tkanivo aj folikuly obklopuje pás, ktorý označujeme ako marginálnu zónu

ziny, tesne pri sínusoch, označujú sa preto častejšie ako **B-lymfocyty marginálnej zóny** (B_{MZ}-lymfocyty), obr. Okrem nich v sieti, ktorú vytvárajú strómové retikulové bunky, sa tu nachádzajú aj dendritové bunky (Dendritic Cells – DC), makrofágy a neutrofily. Táto ich pozícia im umožňuje ľahko prísť do kontaktu s antigénmi, pretože prietok krvi cez marginálnu zónu je pomalý, a tak promptne reagovať na antigény (najmä na polysacharidové), ktoré sa krvou dostávajú do sleziny, a tvoriť protilátky triedy IgM [6,7]. Najnovšie sa zistilo, že B_{MZ}-lymfocyty sa nachádzajú aj pri vnútornej stene subkapsulových sínusov lymfatických uzlín, v kryptách tonzíl a v subepitelovom priestore Peyerových plakov [15,16]. Našli sa aj v krvi, čo znamená, že recirkulujú [17]. B_{MZ}-lymfocyty sú vybavené nízkoafinitnými polyreaktívnymi imunoglobulínovými receptormi a vzorkovými receptormi, najmä rodiny TLR (Toll Like Receptors), čo im umožňuje rozpoznávať početné antigény mikroorganizmov. Dendritové bunky (DC), ktoré odpovedajú na infekčné zárodky, produkujú okrem iného aj transkripčné faktory BAFF a APRIL, a tie spolu so signálmi, ktoré B-lymfocyt získava rozpoznaním antigénov a TLR ligandov spôsobia, že začne produkovať aj protilátky triedy IgG, menej IgA [7]. Táto skutočnosť je nová, doteraz sa myslelo, že túto funkciu majú iba folikulové B-lymfocyty.

Napokon sa treba zmieniť o **pamäťových B-lymfocytoch**, ktoré vznikajú iba z folikulových B-lymfocytov. Naivné majú v svojej membráne IgM a IgD, pamäťové navyše ešte ďalší izotyp, pričom počet IgD býva často veľmi redukovaný, resp. chýba (čiže majú buď IgM + IgG, alebo IgM + IgA, alebo IgM + IgE). Niektoré pamäťové bunky vlastnia membránový imunoglobulín len jedného izotypu. Ďalší membránový znak, ktorým sa pamäťové bunky líšia od naivných, je molekula, ktorá sa označuje ako J11d. Naivné B-lymfocyty jej majú veľa, kým pamäťové presne naopak. Opačná situácia je s CD27 antigénom; naivné B-lymfocyty ho nemajú, pamäťové áno. Ďalej, pamäťové B-lymfocyty, v porovnaní s naivnými, majú väčšie množstvo rôznych adhezívnych molekúl. Rozdiely medzi naivnými a pamäťovými B-lymfocytmi sa uvádzajú v tab. 1. Jedna časť pamäťových B-lymfocytoch zostáva v mieste svojho vzniku, kým druhá časť recirkuluje medzi lymfoidnými orgánmi [18,19].

Imunitná odpoveď musí byť regulovaná, lebo v opačnom prípade by dochádzalo k rozvoju autoimunitných procesov. Táto imunosupresívna aktivita sa až donedávna pripisovala iba T-lymfocytom, avšak roku 2012 sa objavila skupina buniek s rovnakou aktivitou, ale patriaca B-lymfocytom [20]. **B-regulačné lymfocyty** (B_{reg}) patria k bunkám, ktoré potláčajú imunitné procesy; nepredstavujú samostatnú populáciu buniek, podobajú sa teda indukovaným T_{reg}-lymfocytom. Vznikajú v lymfoidnom tkanive, najmä v uzlinách a v slezine pod vplyvom cytokínov IL1β a IL6. Svoju tlmivú aktivitu presadzujú syntézou TGFβ, IL10 a najmä IL35. Okrem toho podporujú vznik a aktivitu prirodzených regulačných T-lymfocytov [21].

T-lymfocyty

T-lymfocyty svoju konečnú morfologicko-funkčnú podobu získavajú v týmuse. Vieme, že týmus postupne involuje a svoju najväčšiu veľkosť dosahuje v puberte. Vychádzajúc z tejto skutočnosti sa predpokladalo, že po puberte prestáva aj produkcia T-lymfocytov. Súčasné poznatky však potvrdzujú, že táto jeho schopnosť pretrváva až do 40 rokov života, u niektorých jedincov aj dlhšie [22]. T-lymfocyty predstavujú heterogénnu populáciu a na základe rozdielneho antigénového receptora (T-Cell Receptor – TCR), ich delíme na 2 základné populácie: s αβ-receptorom (asi 95 %) a γδ-receptorom (asi 5 %), schéma 2. Pokiaľ ide však ide o αβ TCR, treba podotknúť, že antigén rozpoznajú iba vtedy, ak ho prezentujú HLA-molekuly (ide o molekuly hlavného histokompatibilného komplexu človeka – Human Leucocyte Antigens – HLA), ktoré sa nachádzajú sa na našich bunkách. αβ-T-lymfocyty sa ďalej diferencujú na 3 základné populácie – pomocné (Th), cytotoxické (Tc alebo CTL) a prirodzene regulačné (nT_{reg}). Celú populáciu αβ-T-lymfocytov charakterizujú znaky CD2 a CD3; ich pomocné T-lymfocyty navyše ešte charakterizuje znak CD4, cytotoxické T-lymfocyty CD8 a regulačné T-lymfocyty CD25 a Nrp-1 (neuropilín 1). Vzájomný pomer Th-lymfocytov a Tc-lymfocytov je geneticky regulovaný a za fyziologických okolností sa v periférnej krvi zdravého človeka pohybuje približne v pomere 1,5 : 1 [23].

T-lymfocyty αβ, ktoré opúšťajú týmus, označujeme ako naivné a dostávajú do sekundárnych lymfoidných

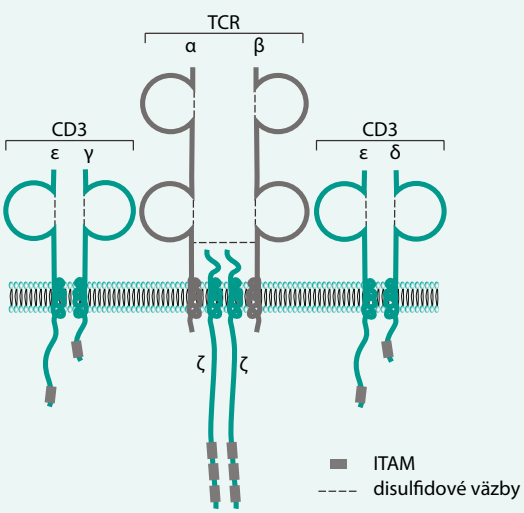
Tab. 1. Porovnanie vlastností naivných a pamäťových B-lymfocytov

vlastnosti	naivné B-lymfocyty	pamäťové B-lymfocyty
membránový imunoglobulín	IgM, IgD	IgM, IgG, IgA, IgE
receptory pre komplement	malé množstvo	veľké množstvo
dĺžka života	krátko žijúce	dlho žijúce
recirkulácia	áno	áno
afinita receptora	nižšia	vyššia
adhezívne molekuly	malé množstvo ICAM1	veľké množstvo ICAM1
CD27	-	+++
J11d	+++	-

orgánov (lymfatické uzliny, slezina, Peyerove plaky a iné). Naivné T-lymfocyty neustále recirkulujú medzi krvou a sekundárnymi lymfoidnými orgánmi prostredníctvom lymfatického systému a vďaka adhezívnym molekulám, ktoré majú v svojej membráne (CD62L), a chemokínovým receptorom CCR7, ktoré im umožňujú rozpoznať svoje ligandy v periférnych lymfoidných orgánoch. Naivné T-lymfocyty u človeka žijú veľmi dlho (približne 6–9 rokov) a podliehajú homeostatickej proliferácii. V periférii potrebujú na svoje prežitie IL7 a rozpoznávať vlastné HLA-molekuly [24,25].

Pomocné T-lymfocyty dostali svoj názov podľa skutočnosti, že ich treba na aktiváciu, expanziu, diferenciáciu a izotypovú reguláciu B-lymfocytov. Bez ich pomoci B-lymfocyty nedokážu odpovedať na väčšinu antigénov. Uvedená vlastnosť je však iba jednou z mnohých. Th-lymfocyty produkujú cytokíny, ktoré zodpovedajú za obranu proti intracelulárne parazitujúcim mikroorganizmom (listérie, brucely, yersínie a iné), za oneskorený (IV.) typ hypersenzitívnych reakcií, usmrcujú vhodné terčové bunky a pod. Sú principiálnymi bunkami imunitného systému. Pri ich poškodení či zničení (napr. vírusmi imunitnej nedostatočnosti – HIV) sa imunitný systém zrúti. Tieto skutočnosti naznačovali, že ani populácia Th-lymfocytov nebude jednotná, čo sa neskôr potvrdilo aj in vitro aj in vivo.

Schéma 2. Antigénový receptor T-lymfocytov. Antigénový receptor T-lymfocytov αβ (TCRαβ) je heterodimér, skladá sa z α-reťazca a β-reťazca. Každý z nich má variabilnú (V) a konštantnú (C) doménu, transmembránový a cytoplazmový úsek. Aj vo V-doméne aj v C-doméne každého reťazca sa nachádza disulfidová väzba, čím sa vytvára slučka; navyše prepája aj oba reťazce. Oba reťazce majú len krátky cytoplazmový úsek, na ktorý sa nemôžu pripojiť tyrozínkinázy. Z tohto dôvodu sa TCR sa spája s CD3 antigénom. Tento sa skladá z 5 reťazcov: γ, δ, ε, ζ a η. Jednotlivé reťazce vytvárajú heterodiméry, príp. homodiméry: εγ, εδ, ζη (alebo ζζ). V svojej cytoplazmovej časti majú úsek ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif), na ktoré sa pripájajú kinázy a po rozpoznaní antigénu receptorom T-lymfocytov (TCR) prenášajú aktivačný signál do jadra bunky.



Th-lymfocyty, ktoré charakterizujú znaky CD2, CD3 a **najmä CD4**, sa na poklade rozdielnej produkcie cytokínov a rozdielnej funkcie spočiatku delili na 2 subpopulácie: Th1 a Th2 [26], ku ktorým o 2 desaťročia neskôr pribudli Th17 a neskôr aj ďalšie [27]. **Th1-lymfocyty** produkujú IFNγ, IL2 a lymfotoxín, neprodukujú IL4, IL5 a IL6. Charakterizujú ich receptory pre chemokíny CCR5 a CXCR3, ktoré im umožňujú dostať sa do zápalového ložiska, v ktorom sa vyskytujú im prislúchajúce chemokíny MIP1α (CCL3) a MIG (CCL9). **Th2-lymfocyty** syntetizujú IL4, IL5, IL10 a IL13, ale nie IFNγ, IL2 alebo lymfotoxín. Th2-lymfocyty produkujú aj proteín PMCH (Pro-Melanin Concentrating Hormone), ktorý pôsobí na hypotalamus a zvyšuje chuť do jedla. Týmto sa vysvetľuje, aspoň čiastočne, spojitosť medzi obezitou a astmou. Charakteristické receptory pre chemokíny sú CCR4 a CCR8; im korešpondujúce chemokíny v zápalovom ložisku sú TARC (CCL17) a I309 (CCL1). Najcharakteristickejším povrchovým znakom tejto subpopulácie však je CRTH2 (CD294), ktorý je receptorom pre prostaglandín D2 [27]. Tretia subpopulácia, **Th17**, dostala svoj názov podľa principiálnych cytokínov, ktoré produkuje IL17A a IL17F; navyše produkuje ešte aj IL6, IL21, IL22, IL26, TNF a chemokín CCL20 (MIP3α). Pre účasť na zápalových procesov sa táto subpopulácia označuje aj ako prozápalová. Jej prozápalový charakter podčiarkuje aj značná expresia receptorov pre cysteinylové leukotriény vznikajúce v zápalovom ložisku a na podklade koncentračného gradientu potom priťahujú aj Th17-lymfocyty, ktoré zápalový proces rozvíjajú ďalej [28,29]. Najnovšie do palety subpopulácií pribudli ešte ďalšie, ktoré dostali svoje pomenovanie tiež podľa svojho najdôležitejšieho produkovaného cytokínu. Ide o subpopulácie Th9, Th22 a T_{FH}. **Subpopulácia Th9** sa vyznačuje produkciou IL9 a IL10. Zabezpečuje obranyschopnosť proti extracelulárnym parazitom, primárne proti nematódam. Napriek syntéze imunosupresívneho IL10 podporuje alergický zápal [30,31]. **Lymfocyty Th22** sa vyznačujú predovšetkým syntézou IL22, ďalej IL13, FGF (Fibroblast Growth Factor) a chemokínov CCL15 a CCL17. Zúčastňujú sa hojenia rán a na povrchu v koži a GIT sa zúčastňuje na obrane proti baktériám, vírusom a plesniam; zabraňuje ich translokácii cez epitel, čím obmedzujú rozsah infekcie [32,33]. Napokon **subpopulácia T_{FH}** sa vyznačuje syntézou IL21. Tieto bunky sú potrebné pre vznik zárodočných centier a poskytujú pomoc folikulovým B-lymfocytom pri zmene syntézy protilátok z jednej triedy na inú [34], tab. 2.

Druhou základnou subpopuláciou T-lymfocytov αβ sú **cytotoxické** (Tc alebo CTL). Naivné CTL charakteri-

zuje najmä prítomnosť CD2, CD3 a najmä CD8. Po aktivácii produkujú IFNγ, IL3, α-lymfotoxín a β-lymfotoxín. Hlavnou funkciou CTL je deštrukcia terčových buniek nesúcich príslušný cudzorodý antigén. Ide predovšetkým o bunky infikované vírusmi, nádorové a alogénne bunky. Rozpoznanie antigénu na terčovej bunke sa uskutočňuje iba pri súčasnom rozpoznaní molekúl HLA prvej triedy; ide o fenomén imunitnej reštrikcie. Lýza terčovej bunky aktivovanými cytotoxickými T-lymfocytmi sa môže uskutočniť na 3 rozdielnymi mechanizmami. Prvý predstavuje kontaktná cytotoxicita závislá od Ca^{2+}, druhý a tretí mechanizmus je indukcia apoptózy interakciou medzi Fas-molekulami a FasL-molekulami, resp. sekréciou TNF. Cytotoxický mechanizmus usmrcovania terčových buniek sa pozoruje najmä pri ničení buniek infikovaných vírusmi, apoptózu CTL využívajú viac pri likvidácii malígnych buniek a pri imunoregulačných mechanizmoch [35].

Každý biologický systém zahŕňa v sebe nielen efektorové, ale aj kontrolné mechanizmy, ktoré spôsobom spätnej väzby udržujú homeostázu organizmu. Nie je to inak ani pri imunitnom systéme. Najdôležitejšími imunitnými mechanizmami, ktoré bránia rozvoju autoagresívnych procesov (autoimunitných a alergických), sú tie, ktoré sprostredkúvajú prirodzené **regulačné T-lymfocyty** (nT_{reg}), ktoré potláčajú aktivitu T-lymfocytov (aj αβ aj γδ), B-lymfocytov, NK-buniek, NKT-buniek a aj dendritových buniek. Lymfocyty nT_{reg} sa vyvíjajú v dreni týmusu ako nezávislá, samostatná populácia buniek. Výrazne však tlmia indukciu imunitnej odpovede. Mechanizmy, akým to robia, sú viaceré; v podstate ich možno rozdeliť do 4 skupín:

- prostredníctvom inhibičných cytokínov
- indukciou apoptózy
- prostredníctvom indukcie zmien v metabolizme
- moduláciou dozrievania alebo funkcie DC [36,37]

Okrem prirodzených regulačných T-lymfocytov sa na regulácii imunitnej odpovede a zápalu zúčastňujú indukované regulačné T-lymfocyty (iT_{reg}). Diferencujú z naivných T-lymfocytov $CD4^+$ počas imunitnej odpovede a vznikajú najmä v slizničných priestoroch, najmä v čreve. Lymfocyty iT_{reg} svoju imunosupresívnu aktivitu presadzujú podobne ako bunky nT_{reg} [38].

T-lymfocyty sa po svojej aktivácii nielen diferencujú na efektorové bunky, ale aj na **pamäťové (T_M)**, ktoré prežívajú v organizme mnoho rokov, niektoré aj celoživotne, a po opakovanom stretnutí sa s antigénom zabezpečujú promptnú a intenzívnejšiu imunitnú odpoveď. Aj pamäťové T-lymfocyty sú heterogénne. V súčasnosti dobre poznáme 3 subpopulácie: T_{CM} (T central memory cells), T_{EM} (T effector memory cells) a T_{RM} (Tissue-resident memory T cells).

T_{CM}-lymfocyty vznikajú na diferenciačnej dráhe k efektorovým T-lymfocytom po získaní signálov slabej intenzity alebo krátkeho trvania (interakcia medzi DC a T-lymfocytmi je veľmi dynamická, môže trvať od niekoľko minút až po niekoľko hodín). Sídlia prevažne v kostnej dreni (85 %), menšia časť (15 %) v slezine a v lymfatických uzlinách.

Pamäťové B-lymfocyty sa nachádzajú najmä v slezine, kým dlhodobo žijúce plazmatické bunky sa nachádzajú v kostnej dreni v susedstve strómových buniek, ktoré pre ne poskytujú chemokín CXCL12 (SDF – stromal cell derived factor), čomu zodpovedajú aj „udomácňujúce" molekuly v ich membránach, t. j. CCR7, CD62L. Sú to tie isté molekuly, ako majú naivné T-lymfocyty, ktoré ich potrebujú na extravazáciu do sekundárnych lymfoidných cez vysoké endotélium (High Endothelial Venules – HEV). Na rozdiel od naivných, T_{CM}-lymfocyty majú nižší prah aktivácie, na antigén sú ďaleko citlivejšie a potrebujú aj menej kostimulačných signálov. Zvyšujú množstvo kostimulačných molekúl CD40L a objavuje

Tab. 2. Charakteristická produkcia cytokínov jednotlivými subpopuláciami pomocných T-lymfocytov

cytokín	Th1	Th2	Th9	Th17	Th22	T_{FH}	T_{reg}
IFNγ	++	-	-	+	-	-	-
IL2	++	-	-	-	-	-	-
IL4	-	++	-	-	-	-	-
IL5	-	++	-	-	-	-	-
IL6	-	-	-	+	-	-	-
IL13	-	++	-	-	+	-	-
IL9	-	-	++	-	-	-	-
IL10	+	++	++	+	-	-	++
IL17	-	-	-	++	-	-	-
IL21	-	-	-	-	-	++	-
IL22	+	-	-	++	++	-	-
IL26	-	-	-	+	-	-	-
TNF	++	+	-	+	+	-	-
lymfotoxín	++	-	-	-	-	-	-

sa aj „pamäťový" antigén CD45RO. Pre svoju dlhodobú existenciu vyžadujú rozpoznávať molekuly HLA a IL7. T_{CM}-lymfocyty sú pokojné bunky, ale po reaktivácii antigénom začnú intenzívne proliferovať a diferencovať sa na T_{EM}-lymfocyty. Podobne ako naivné T-lymfocyty recirkulujú [39,40].

T_{EM}-lymfocyty vznikajú pri interakcii naivných T-lymfocytov s bunkami prezentujúcimi antigén (Antigen Presenting Cells – APCs), ktoré im prezentujú antigén a poskytujú silné aktivačné signály alebo signály dlhšieho trvania. Neexprimujú „udomácňujúce" receptory (sú $CCR7^-$ a $CD62L^-$, $CD45RO^+$), ale naopak zabudovávajú do svojich membrán receptor pre sfingozín 1 fosfát (S1P1), čo im umožňuje vycestovanie do krvi v smere jeho koncentračného gradientu, pretože tento sa nachádza vo vysokej koncentrácii práve v krvi (a v sínusoch lymfatických uzlín). Súčasne začnú exprimovať zodpovedajúce adhezívne, kostimulačné antigény a receptory pre chemokíny, čo ich predurčuje na lokalizáciu a vykonávanie svojej efektorovej funkcie v tkanivách. Po splnení svojej úlohy väčšina efektorových lymfocytov hynie apoptózou. Malá časť efektorových T-lymfocytov však tkanivovo-špecifické adhezívne molekuly stráca a namiesto nich sa v membránach objavuje aj CCR7 aj CD62L, čo im umožní návrat do kostnej drene, resp. lymfatických uzlín, v ktorých v homeostatickom prostredí strómových buniek prežívajú ako pamäťové T_{CM}-bunky [41].

Nedávno sa opísala ďalšia skupina pamäťových T-lymfocytov, ktoré, keďže sa nachádzajú v tkanivách a nerecirkulujú. Označili sa ako rezidentné – **T_{RM}** (Tissue Resident Memory T cells). Majú protektívne aj regulačné vlastnosti. Protektívne vlastnosti sa spájajú s ich schopnosťou, v porovnaní s T_{EM}-lymfocytmi, produkovať vyššie množstvá aktivačných a prozápalových cytokínov (IFNγ, IL2, IL17, TNF a iné), čo im umožňuje plniť si svoje efektorové funkcie. Na druhej strane syntetizujú imunosupresívny IL10 a exprimujú v svojich membránach molekuly (PD1, CTLA4, LAG3, CD101) ktorých funkcia sa zakladá na schopnosti tlmiť imunitnú odpoveď. Exprimujú aj malé množstvo Ki67, znaku proliferácie buniek, čo naznačuje, že ide o pokojné bunky žijúce dlho. Táto vlastnosť, spolu s antiinflamačnými a regulačnými funkciami, zabezpečuje, aby sa zbytočne neaktivovali a nespôsobovali tak poškodenie tkaniva. Na druhej strane si však ponechávajú, po invázii patogénov, schopnosť okamžitej aktivácie a efektorovej funkcie [22,42].

T-lymfocyty γδ predstavujú samostatnú, nezávislú skupinu T-lymfocytov; nejde o bunky, ktoré majú vzhľadom k T-lymfocytom αβ iba alternatívny receptor [43]. Zaujímavá je ich distribúcia, menšia časť je v periférnej krvi (u človeka ich počet sa pohybuje od 0,2–20,0 %), slezine a v lymfatických uzlinách, kým druhá, väčšia, časť sa nachádza v tkanivách, najmä medzi epitelovými bunkami epidermy a epitelovými bunkami gastrointestinálneho či reprodukčného traktu; označujeme ich preto aj ako **intraepidermové**, resp. **intraepitelové** (IEL). Antigénový repertoár receptora T-lymfocytov γδ v lymfoidných tkanivách je väčší ako antigénový repertoár receptora IEL. IEL navyše nerecirkulujú, zostávajú usadené v tkanive a sú preň charakteristické; tvoria súčasť imunitného dohľadu a monitorujú externé prostredie epitelových buniek (pohraničné bunky). Pokiaľ ide o ich efektorové funkcie, T-lymfocyty γδ predovšetkým dokážu usmrcovať terčové (malígne transformované, vírusmi infikované) bunky. Produkujú baktericídne látky, ako je granulyzín a defenzíny, čím sa podieľajú na likvidácii baktérií. Svojou produkciou rôznych cytokínov ovplyvňujú priebeh imunitných reakcií. Syntetizujú prozápalové cytokíny TNF a IFNγ, čím sa podieľajú na boji proti intracelulárne parazitujúcim baktériám a IL4, IL5 a IL13, ktoré treba na boj proti helmintom. Navyše sa podieľajú na hojení tkaniva a regenerácii epitelových buniek a to svojou syntézou rastových faktorov KGF1 (Keratinocyte Growth Factor 1) a KGF2 [44].

Nekonvenčné lymfocyty

B-lymfocyty a T-lymfocyty patria k tzv. imunokompetentným bunkám, pretože exprimujú špecifické receptory, ktorými dokážu rozpoznať 10^9 až 10^{12} rôznych antigénov. Existujú však lymfocyty, ktoré takúto vysokú rozlišovaciu schopnosť nemajú, ale plnia iné dôležité biologické funkcie a sú pre zachovanie obranyschopnosti organizmu rovnako dôležité ako B-lymfocyty a T-lymfocyty. Označujeme ich všeobecným názvom nekonvenčné lymfocyty a zaraďujeme k nim NK-bunky, NKT-bunky, MAIT-bunky a K-bunky.

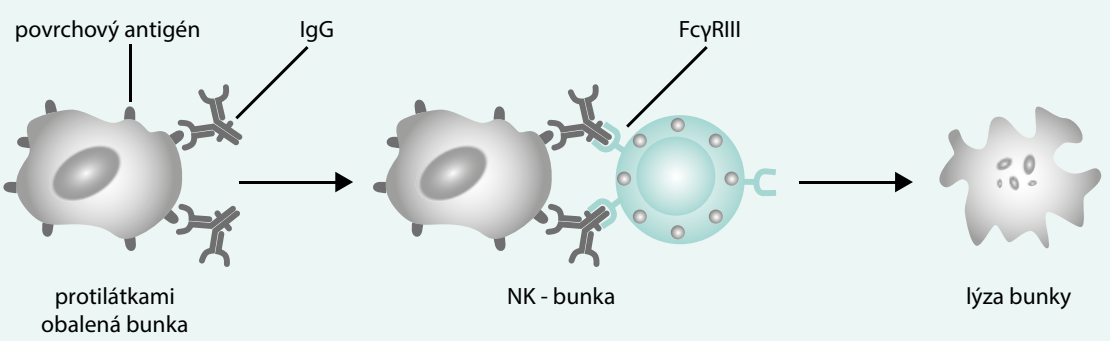
NK-bunky (NK – Natural Killer) sa diferencujú v kostnej dreni. Sú to bunky s priemerom 10–12 μm, s veľkým obličkovým jadrom a bohatou cytoplazmou, v ktorej sa nachádzajú azurofilné granuly. Vychádzajúc z tejto morfologickej charakteristiky, označujeme ich aj ako **veľké granulárne lymfocyty – LGL** (Large Granular Lymphocytes). V periférnej krvi je ich približne 5–10 % z celkového množstva lymfocytov. U človeka poznáme 2 základné subpopulácie, jedna je regulačná a druhá cytotoxická. Regulačné NK-bunky charakterizujú najmä znaky $CD56^{+++}$ a $CD16^{\pm}$. Nachádzajú sa najmä v sekundárnych lymfoidných orgánoch, predovšetkým v lymfatických uzlinách a tonzilách. Produkujú početné cytokíny a chemokíny. Navyše, nielenže produkujú cytokíny, ale na početné aj odpovedajú. Schopnosť odpovedať na početné cytokíny a aj ich syntetizovať naznačuje, že lokálne mikroprostredie, v ktorom sa tieto NK-bunky nachádzajú, môže začne ovplyvňovať priebeh zápalových a imunitných procesov [45]. Druhá subpopulácia NK-buniek je cytotoxická; v porovnaní s regulačnými NK-bunkami majú menej CD56, ale za to omnoho viac CD16 molekúl. Nachádzajú sa prevažne v krvi, kde zastupujú až 90 % všetkých NK-buniek, čo naznačuje na ich pripravenosť vycestovať v prípade potreby do rôznych orgánov tkanív a tam likvidovať či už vírusom infikované alebo nádorové bunky, a to buď priamo alebo prostredníctvom reakcie ADCC (pozri ďalej). NK-bunky sa aktivujú prostredníctvom svojich špecifických inhibičných a aktivačných receptorov, ktoré im umožňujú rozlišovať medzi zdravými

a vírusmi infikovanými alebo malígne transformovanými bunkami. Aktivácia NK-buniek cez tieto receptory typicky vedie k produkcii cytokínov a cytotoxickej aktivite sprostredkovanej perforínmi, granzýmami a granulyzínom. Takýmto spôsobom NK-bunky môžu účinne bojovať najmä proti vírusom, odstraňovať pozmenené vlastné bunky a eliminovať malígne bunky [46,47]. Podobne ako T-lymfocyty, aj NK-bunky prekonávajú expanznú a kontrakčnú fázu svojej aktivity, po ktorej nasleduje vznik pamäťových buniek. Tieto v sekundárnej imunitnej odpovedi javia zvýšenú cytotoxickú aktivitu, produkujú viac cytokínov, čo poukazuje na to, že imunitná pamäť sa neobmedzuje iba na adaptívnu imunitnú odpoveď, ako sme si doteraz mysleli [48,49].

NKT-bunky (NKT – Natural Killer T cells) predstavujú nezávislú populáciu buniek; dozrievajú v týmuse, podobne ako T-lymfocyty αβ a γδ a časť NK-buniek. Sídlia ako dlho žijúce efektorové bunky v lymfoidných tkanivách a v mikrovaskulatúre orgánov najmä v pľúcach a pečeni. Stoja niekde na polceste medzi NK-bunkami a T-lymfocytmi αβ, pretože vlastnia súčasne antigénový receptor T-lymfocytov aj aktivačné receptory NK-buniek (NKG2D). Repertoár svojho antigénového receptora T-lymfocytov majú však oproti T-lymfocytov značne obmedzený. Navyše TCR na NKT-bunkách nerozpoznáva peptidy prezentované molekulami HLA, ale glykolipidy, ktoré im prezentujú nepolymorfné CD1d molekuly [50,51]. Najtypickejšou vlastnosťou NKT-buniek je, že po stimulácii dokážu veľmi rýchlo produkovať veľké množstvá cytokínov (IL4, IL10, IL13, IL17, IL21), a to bez klonovej expanzie [52]. Táto skutočnosť naznačuje, že NKT-bunky sa podieľajú na modulácii imunitnej odpovede. Svojou produkciou IL10 obzvlášť ovplyvňujú funkciu dendritových buniek v zmysle ich neschopnosti indukovať imunitnú odpoveď, ale naopak ju potláčať. Majú aj výraznú lytickú aktivitu, podobne ako CTL a NK-bunky a môžu sa tak spolu s nimi zúčastňovať na obrane proti nádorom. Rozpoznávajú baktérie, ktoré vo svojej stene nemajú lipopolysacharid, čo naznačuje na ich špecializovanú účasť v antimikrobiálnej imunite. V krvi dospelého jedinca sa ich počet pohybuje na úrovni 0,1 % z T-lymfocytovej populácie. Je tu značná interindividuálna variabilita – od 0,01 % až po 1 %, pričom u žien je ich viac [50,53].

Nedávno sa opísala skupina buniek, ktoré mali, podobne ako bunky iNKT, tiež semiinvariabilný TCRαβ, ale rozpoznávali iné antigény, a prezentačnými molekulami neboli molekuly CD1d, ale molekuly MR1. Ide bunky, ktoré sa, pretože ich najprv objavili v sliznici tenkého čreva, označili ako **MAIT** (Mucosal-Associated Invariant T cells). Podobne ako iNKT, aj bunky MAIT sa vyznačujú receptormi buniek NK (CD161, NKG2D a NKp30). Z iných znakov sa vyznačujú prítomnosťou CD26, CD45RO a majú CCR6 a CXCR6, čo sú receptory pre chemokíny, ktoré podporujú migráciu lymfocytov do periférnych tkanív (nemajú však CCR5, ktorý treba na migráciu do lymfatických uzlín). Diferencujú sa v týmuse, ktorý na rozdiel od naivných T-lymfocytov opúšťajú ako plne funkčné efektorové bunky [54]. Vyskytujú sa vo veľmi vysokom počte najmä v krvi, tenkom čreve, pečeni a v pľúcach, teda na miestach, v ktorých je väčšia pravdepodobnosť, že sa do nich mikroorganizmy dostanú. Podobne ako lymfocyty Th a bunky iNKT, aj bunky MAIT potrebujú pre svoju aktiváciu svoje prezentačné molekuly. Kým pre lymfocyty Th sú to molekuly HLA, pre molekuly NKT CD1d, tak pre bunky MAIT ide o molekuly MR1 [55,56]. Molekuly MR1 sú, podobne ako CD1d, invariabilné a tiež sa podobajú molekulám HLA prvej triedy. Nachádzajú sa na všetkých typoch buniek a sú evolučne konzervované [56]. Molekuly MR1 prezentujú bunkám MAIT metabolity, ktoré v baktériách vznikajú pri syntéze riboflavínu a kyseliny listovej [56]. Je zaujímavé, že sa molekuly MR1 nachádzajú intracelulárne a do membrány bunky sa dostávajú až po väzbe svojho ligandu [57]. MAIT bunky reagujú na veľmi široké spektrum grampozitívnych aj gramnegatívnych baktérií, ako aj mykobaktérií, ba dokonca reagujú aj na kandidy. Bunky MAIT produkujú totiž granzýmy a aj iné cytotoxické molekuly, takže infikované

Schéma 3. Cytotoxicita sprostredkovaná bunkami závislá od protilátky (ADCC). Na terčovú bunku sa nadviaže špecifická protilátka, napr. IgG, ktorá v jej membráne rozpoznáva svoj špecifický antigén. Takto obalenú terčovú bunku rozpozná K-bunka, pretože vlastní Fc-receptory (v danom prípade Fcγ) pre protilátky. Aktivuje sa a do bezprostrednej blízkosti terčovej bunky uvoľní cytotoxické látky, ktoré ju zničia



Tab. 3. Prehľad rôznych typov lymfocytov a ich základná charakteristika

typ buniek	fyziologická funkcia	charakteristické membránové znaky
B-lymfocyty		
folikulové B-lymfocyty	B-lymfocyty, ktoré na svoju aktiváciu potrebujú pomoc zo strany T_{FH}-lymfocytov a v sekundárnych lymfoidných orgánoch sa usídľujú do oblastí v blízkosti T-lymfocytovej zóny, teda do folikulov. Tu sa po aktivácii antigénom a pomoci zo strany T_{FH}-lymfocytov diferencujú na plazmablasty, ktoré proliferujú a diferencujú sa na plazmatické bunky, ktoré produkujú protilátky. Súčasne vznikajú pamäťové B-lymfocyty. V krvi sú zastúpené najviac v 15–20 %.	BCR pre rôzne početné antigény
		CD19, CD20
		syntéza protilátok všetkých tried imunoglobulínov
B-lymfocyty B1	Produkujú nízkoafinitné protilátky triedy IgM, ktoré rozpoznávajú niektoré autoantigény, ako aj antigény bunkovej steny baktérií či obalové proteíny vírusov. Tieto autoprotilátky nie sú patogénne a predpokladá sa, že odstraňujú starnúce bunky či proteíny a poskytujú prvú obrannú líniu v boji proti baktériám či vírusom.	CD20, CD27, CD43, CD5
		BCR pre obmedzený počet antigénov
		syntéza protilátok triedy IgM
B-lymfocyty marginálnej zóny	Usadzujú sa v marginálnej zóne bielej pulpy sleziny, pri vnútornej stene subkapsulových sínusov lymfatických uzlín, v kryptách tonzíl a v subepitelovom priestore Peyerových plakov a v krvi. Reagujú najmä na polysacharidové antigény a produkujú protilátky IgM. Po získaní signálov z DC aj protilátky IgG a IgA.	polyreaktívne BCR, CD21, TLR
regulačné B-lymfocyty	Patria k bunkám, ktoré potláčajú imunitné procesy; nepredstavujú samostatnú populáciu buniek. Vznikajú v lymfoidnom tkanive, pod vplyvom IL1β a IL6. Svoju tlmivú aktivitu presadzujú syntézou TGFβ, IL10 a IL35.	
pamäťové B-lymfocyty	Rýchla odpoveď na opakované stretnutie sa s antigénom, tzv. sekundárna imunitná odpoveď.	$CD27^+$, $ICAM\text{-}1^+$, $J11d^-$
T-lymfocyty αβ		
pomocné (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T_{FH})	Pomocné T-lymfocyty dostali svoj názov podľa skutočnosti, že ich treba na aktiváciu, expanziu, diferenciáciu a izotypovú reguláciu B-lymfocytov. Uvedená vlastnosť je však iba jednou z mnohých. Th-lymfocyty produkujú cytokíny, ktoré aktivujú ďalšie bunky, ktoré následne plnia špecifické funkcie. Na základe rozdielnej syntézy cytokínov rozpoznávame 6 rôznych subpopulácií.	CD3, CD4
cytotoxické	Deštrukcia buniek infikovaných vírusmi, nádorových a alogénnych buniek. Terčové bunky zabíjajú perforínovo-granzýmovým mechanizmom, alebo indukciou apoptózy.	CD3, CD8
regulačné T-lymfocyty	T_{reg}-lymfocyty potláčajú aktivitu T-lymfocytov, B-lymfocytov, NK-buniek, NKT-buniek a aj dendritových buniek. Prirodzené sú samostatnou populáciou buniek vznikajúcou v týmuse, indukované vznikajú počas imunitnej odpovede, v podstate tvoria subpopuláciu Th-lymfocytov. nT_{reg} zabraňujú vzniku autoimunitných procesov, iT_{reg} regulujú rozsah zápalu.	CD3, CD4, CD25
prirodzené (nT_{reg})		FOXP3, neuropilín
indukované (iT_{reg})		
pamäťové T-lymfocyty	Pamäťové T-lymfocyty prežívajú v organizme mnoho rokov, niektoré aj celoživotne a po opakovanom stretnutí sa s antigénom zabezpečujú promptnú a intenzívnu imunitnú odpoveď. Sú heterogénne – poznáme tri subpopulácie. Každá z nich plní svoju špecifickú funkciu.	$CD45RO^+$
T_{CM}		CCR7, CD62L
T_{EM}		S1P1
T_{RM}		PD1, CTLA4
T-lymfocyty γδ		
γδ-T-lymfocyty v krvi a lymfoidnom tkanive	T-lymfocyty γδ dokážu usmrcovať malígne transformované a vírusmi infikované bunky. Produkujú baktericídne látky, čím sa podieľajú na likvidácii baktérií. Svojou produkciou rôznych cytokínov ovplyvňujú priebeh imunitných reakcií. Syntetizujú prozápalové cytokíny TNF, IFNγ, čím sa podieľajú na boji proti intracelulárne parazitujúcim baktériám a IL4, IL5 a IL13, ktoré treba na boj proti helmintom.	CD3
intraepitelové		
intradermálne		
nekonvenčné lymfocyty		
NK-bunky (LGL)	Sú to bunky s priemerom 10–12 µm, s obličkovým jadrom a bohatou cytoplazmou, v ktorej sa nachádzajú azurofilné granuly. Regulačné NK-bunky svojou schopnosťou odpovedať na početné cytokíny a aj ich syntetizovať naznačuje, že môžu značne ovplyvňovať priebeh zápalových a imunitných procesov. Druhá subpopulácia NK-buniek je cytotoxická.	
regulačné		$CD16^-$, $CD56^{+++}$
cytotoxické		$CD16^{+++}$, $CD56^-$

Tab. 3. Prehľad rôznych typov lymfocytov a ich základná charakteristika

typ buniek	fyziologická funkcia	charakteristické membránové znaky
NKT-bunky	Stoja niekde na polceste medzi NK-bunkami a T-lymfocytmi αβ, pretože vlastnia súčasne TCR aj aktivačné receptory NK-buniek. Repertoár svojho TCR majú však oproti T-lymfocytom αβ značne obmedzený. Navyše TCR na NKT-bunkách nerozpoznáva peptidy prezentované molekulami HLA, ale glykolipidy, ktoré im prezentujú molekuly CD1d. Najtypickejšou vlastnosťou NKT-buniek je, že po stimulácii dokážu veľmi rýchlo produkovať veľké množstvá cytokínov, a to bez klonovej expanzie, čo naznačuje, že sa podieľajú na modulácii imunitnej odpovede. Majú aj výraznú lytickú aktivitu, podobne ako CTL a NK-bunky a môžu sa tak spolu s nimi zúčastňovať na obrane proti nádorom.	CD3, NKG2D
MAIT-bunky	Skupina buniek, ktoré sa podobajú iNKT-bunkám, ale rozpoznávajú iné antigény a prezentačnými molekulami nie sú molekuly CD1d, ale molekuly MR1. Prezentujú metabolity, ktoré v baktériách vznikajú pri syntéze riboflavínu a kyseliny listovej. Produkujú aj granzýmy a iné cytotoxické molekuly, takže dokážu usmrtiť aj infikované terčové bunky. Reagujú na veľmi široké spektrum grampozitívnych aj gramnegatívnych baktérií, ako aj mykobaktérií, reagujú aj na kandidy.	CD161, NKG2D, NKp30, CD26, CD45RO, CCR6, CXCR6
ILC-bunky		
ILC1	ILC-bunky vznikajú zo spoločného lymfoidného progenitora v kostnej dreni, ktorú opúšťajú ako nezrelé bunky, ktoré dozrievajú na periférii. Nachádzajú sa vo všetkých tkanivách, ale najviac ich je v koži, respiračnom a gastrointestinálnom trakte, v periférnej krvi je ich málo. Morfologicky sa podobajú B-lymfocytom a T-lymfocytom, ale nemajú ich antigénovo-špecifické receptory. Druhým významným rozdielom je, že sa neaktivujú v periférnych lymfoidných orgánoch a následne nemigrujú do tkanív a orgánov, ale naopak sú tam už primárne lokalizované a na stimul odpovedajú okamžite, nie až po klonovej expanzii. Neaktivujú ich bunky prezentujúce antigén, ale rôznorodé stimuly, ako sú cytokíny, alarmíny. ILC-bunky možno rozdeliť podľa ich rozdielnej syntézy cytokínov a funkcie na tri skupiny: ILC1, ILC2 a ILC2. Tieto sa podobajú polarizovaným subpopuláciám pomocných T-lymfocytov. Tak ILC1-bunky sa funkčne podobajú lymfocytom Th1, bunky ILC2 lymfocytom Th2 a napokon ILC3-bunky -lymfocytom Th17.	NKp44
ILC2		
ILC3		
LTi		
NCR$^+$		
NCR$^-$		

BCR – antigénový receptor B-lymfocytov **CTL** – cytotoxický T-lymfocyt **DC** – dendritová bunka **ILC** – prirodzené lymfoidné bunky **NCR** – natural cytotoxicity receptor **LGL** – large granular lymphocytes **LTi** – lymphoid tissue inducer **TCR** – antigénový receptor T-lymfocytov **Th** – pomocný T-lymfocyt

terčové bunky dokážu usmrtiť [58,59]. Predpokladá sa, že sa fyziologických okolností kontrolujú normálnu baktériovú flóru čreva (najmä v oblasti krýpt, v ktorých majú Panethove bunky MR1 a môžu aktivovať bunky MAIT). V prípade infekcie, v zápalovom prostredí (pod vplyvom IL18, IL12 alebo IL23, pre ktoré majú receptory) začnú produkovať IFNγ, čím bránia intracelulárnej replikácii baktérií. Svojou syntézou TNF a IL17 zase aktivujú neutrofily, čím zapájajú do obranných mechanizmov aj prirodzenú imunitu [57].

Na imunitných reakciách sa zúčastňujú aj **K-bunky** (killer cells). Morfologicky nepredstavujú samostatnú populáciu a tento pojem znamená skôr funkčné označenie buniek, ktoré sa zúčastňujú na ADCC reakcii (antibody-dependent cell-mediated cytolysis – bunkami sprostredkovaná cytotoxicita závislá od protilátky). Patria sem bunky, ktoré vlastnia receptor pre protilátky, t. j. neutrofily, eozinofily, makrofágy a predovšetkým NK-bunky [47]. Po nadviazaní sa na protilátku, ktorá už predtým reagovala s antigénmi na terčovej bunke, sa K-bunky aktivujú a uvoľňujú cytotoxické molekuly, ktoré terčovú bunku usmrcujú (schéma 3).

ILC-bunky a ich subpopulácie

V ostatnej dobe dostávajú do pozornosti **ILC-bunky** (Innate Lymphoid Cells). Patria k nedávno identifikovaným populáciám buniek imunitného systému, ktoré prispievajú k obranyschopnosti organizmu. Vznikajú zo spoločného lymfoidného progenitora v kostnej dreni, ktorú opúšťajú ako nezrelé bunky, ktoré dozrievajú na periférii. Nachádzajú sa vo všetkých tkanivách, ale najviac ich je v koži, respiračnom a gastrointestinálnom trakte, v periférnej krvi je ich málo. Morfologicky sa podobajú B-lymfocytom a T-lymfocytom, ale nemajú ich antigénovo-špecifické receptory. Druhým významným rozdielom je, že sa neaktivujú v periférnych lymfoidných orgánoch a následne nemigrujú do tkanív a orgánov, ale naopak sú tam už primárne lokalizované a na stimul odpovedajú okamžite, nie až po klonovej expanzii. Neaktivujú ich bunky prezentujúce antigén, ale rôznorodé stimuly, ako sú cytokíny, alarmíny (alarmíny sú ekvivalentmi molekulových vzorov PAMP – Pathogens Associated Molecular Patterns, ale sú endogénneho pôvodu, napr. kyselina močová, HMGB1, HSP a ďalšie), lipidy a hormóny uvoľnené strómovými, epitelovými bunkami a bunkami myeloidnej rady. Takto sú ILC-bunky fyzicky a funkčne pripravené byť bezprostredným zdrojom efektorových cytokínov v periférnych tkanivách, čo ich zaraďuje k iným rýchlo odpovedajúcim bunkám tu sídliacim, ako sú NKT-bunky, T-lymfocyty γδ a rezidentné pamäťové T-lymfocyty. Minimálne požiadavky na ich aktiváciu im umožňuje byť prvými respondérmi vo včasných fázach primárnej imunitnej odpovede, ako aj zdrojom cytokínov v odpovedi na jemné pertubácie homeostatických procesov [60,61].

ILC-bunky predstavujú konzervovanú, evolučne staršiu populáciu buniek, ktorá predchádza vývoju adap-

tívnej imunitnej odpovede. Svojim charakterom by sme ich mohli zaradiť do prirodzenej imunity, ale v skutočnosti patria na priesečník adaptívnej a prirodzenej imunity, lebo svojou aktivitou zapájajú do obranných procesov aj mechanizmy adaptívnej imunity. Je zaujímavé, že selektívna imunodeficiencia ILC-buniek sa zatiaľ nepozorovala.

Pomocné T-lymfocyty sa delia na 3 základné subpopulácie, Th1, Th2 a Th17. Každá z uvedených subpopulácií sa vyznačuje vlastnou špecifickou syntézou cytokínov (tab. 2). Je pozoruhodné, že podobnú charakteristiku majú a ILC-bunky, ktoré možno rozdeliť podľa ich rozdielnej syntézy cytokínov a funkcie na 3 skupiny: ILC1, ILC2 a ILC2 [60,62]. Tieto sa podobajú polarizovaným subpopuláciám pomocných T-lymfocytov. Tak ILC1-bunky sa funkčne podobajú Th1-lymfocytom, ILC2-bunky Th2-lymfocytom a napokon ILC3-bunky Th17-lymfocytom. Vzniká otázka, prečo takáto redundancia funkcie existuje. Na jednej strane môže mať organizmus prospech vo zvýšenej imunitnej odpovedi a rýchlejšej eliminácii narušiteľa svojej integrity, na druhej strane niekedy stačí, aby odpovedali ILC-bunky samotné, bez pomoci Th-lymfocytov. Takto sa zabráni nadmernej aktivácii T-lymfocytov a následnému vývoju autoimunitných procesov [47].

Populácia ILC1 zahŕňa NK-bunky a im podobné ILC1-bunky. NK-bunky patria k prvým bunkám, pre ktoré sa hodí charakteristika ILC-buniek; boli objavené už pred 40 rokmi. Ich charakteristika je opísaná vyššie. ILC1-bunky sa podobajú NK-bunkám, ktoré sa po objavení ILC-buniek, preradili práve do tejto skupiny. ILC1-bunky na rozdiel od NK-buniek nie sú, až na určitú subpopuláciu, cytotoxické a produkujú hodne IFNγ a TNF. Odlíšime ich na základe expresie transkripčných faktorov T-BET a EOMES. NK-bunky exprimujú oba, ILC1-bunky len T-BET. Podobne, ILC1-bunky exprimujú CD127 (α receptor receptora pre IL7), kým NK-bunky nie [63,64]. ILC1-bunky nie sú jednotnou populáciou. Identifikovalo sa viacero podskupín, ktoré sa

Tab. 4. Príklady účasti jednotlivých typov lymfocytov na imunopatologických procesoch

imunopatologický stav	principiálne lymfocyty účastné v imunopatogenéze
atopia	Th2, Th9, ILC2, fB-lymfocyty
autoimunitné choroby	
Crohnova choroba	Th1, Th17, ILC1, NCR+, ILC3, MAIT
diabetes mellitus 1. typu	Th1, CTL
Gravesova choroba	anti-TSHR protilátky (fB-lymfocyty)
Hashimotova tyreoiditída	Th1, CTL
neuromyelitis optica	anti AQP4/anti-MOG-protilátky (fB-lymfocyty)
pemphigus vulgaris	protilátky proti desmogleínu 3 (fB-lymfocyty)
psoriasis vulgaris	Th17, Th22
reumatoidná artritída	Th1, Th17, autoprotilátky (fB-lymfocyty)
sclerosis multiplex	Th1, Th17, CTL
systémový lupus erythematosus	Th1, anti-DNA protilátky (fB-lymfocyty), nTreg, Breg
systémová skleróza	Th2, rôzne typy autoprotilátok (fB-lymfocyty)
Sjögrenov syndróm	Th1, CTL, anti-Ro, -La, -Sm protilátky (fB-lymfocyty)
ulcerózna kolitida	Th2, ILC2, Th9
imunodeficientné stavy	určenie skupiny buniek, ktoré chýbajú či sú znížené
SCID	T-lymfocyty
agamaglobulinémia viazaná na pohlavie	B-lymfocyty
selektívna deficiencia IgA	porucha na úrovni folikulových B-lymfocytov
DiGeorgeov syndróm	T-lymfocyty
IPEX-syndróm	nT_{reg}-lymfocyty
XLP	NKT-bunky
AIDS	Th-lymfocyty, NKT-bunky
lymfoproliferačné procesy	imunofenotypizácia na určenie typov a subtypov buniek imunitného/hematopoetického systému, ktoré malígne proliferujú
nádory	CTL, K-bunky, NK-bunky, NKT-bunky, T-lymfocyty γδ
rejekcie (HvG, GvH)	CTL, NK-bunky, cytotoxické protilátky (fB-lymfocyty)

AQP4 – akvaporín 4 **B_{reg}** – regulačný lymfocyt **CTL** – cytotoxický T-lymfocyt **fB** – folikulový B-lymfocyt **GvH** – graft versus host **HvG** – host-versus-graft **ILC** – prirodzené lymfoidné bunky **MOG** – myelínový oligodendrocytový glykoproteín **NK** – natural killer **NKT** – natural killer T cells **Th** – pomocný T-lymfocyt **nT_{reg}** – prirodzený regulačný lymfocyt **SCID** – ťažká kombinovaná imunodeficiencia

nachádzajú v sliznici čreva, pečeni, slinných žľazách a ženskom reprodukčnom trakte. ILC-1 bunky môžu vzniknúť aj transdiferenciáciou ILC2-buniek a ILC3-buniek [65]. Fyziologická úloha ILC1-buniek je v boji proti niektorým mikroorganizmom či parazitom (*Clostridium difficile, Salomnella enterica, Toxoplasma gondii*) a v účasti na imunitnom dohľade nad malígnym procesom i keď v jednotlivých prípadoch je v súčasnosti len veľmi ťažko odlíšiť úlohu ILC1-buniek od NK-buniek, v tejto oblasti sa čaká väčší pokrok v budúcnosti [66].

Populáciu ILC2 prirodzených lymfoidných buniek reprezentujú iba bunky ILC2. Vyznačujú sa tým, že ich aktivuje IL33, IL25 alebo TSLP, ktoré na začiatku imunitnej odpovede produkujú makrofágy, mastocyty, NKT-bunky alebo vznikajú ako alarmíny pri poškodení epitelových buniek. Po aktivácii začnú produkovať typické Th2-cytokíny, t. j. IL5 a IL13, navyše však aj IL6, IL9 a amfiregulín. ILC2-bunky exprimujú aj molekuly HLA triedy 2, čo im umožňuje zapojiť do imunitných procesov aj mechanizmy adaptívnej imunity. Za fyziologických okolností ich potrebujeme predovšetkým na boj proti helmintom. Významné sú najmä v patologických procesoch pri rozvoji asthma bronchiale, chronickej sinusitíde, nešpecifických zápalových chorobách čreva a iných [64,67].

Bunky ILC2 participujú svojou produkciou amfiregulínu na oprave epitelu pri infestácii parazitmi a pri infekcii organizmu vírusmi chrípky [68,69]. Táto vlastnosť buniek ILC2 potvrdzuje hypotézu, že imunitná odpoveď druhého typu sa vyvinula na to, aby zabezpečovala opravu poškodených tkanív, ako aj hypotézu že, imunitná odpoveď 2. typu sa vyvinula ako ochrana pred škodlivými xenobiotikami. Vnucuje sa tak predstava, že bunky ILC2 udržiavajú slizničné bariéry v prítomnosti kontinuálnej expozície environmentálnych alergénov v plne funkčnom stave, a to tým, že iniciujú druhý typ imunitnej odpovede nízkeho stupňa, vrátane produkcie hlienu a indukcie opravy tkanív [29]. Vychádzajúc z uvedeného môžeme si predstaviť, že bunky ILC2 nás môžu chrániť pred vývojom pravej alergickej odpovede sprostredkovanej adaptívnym imunitným systémom tým, že zabezpečujú prvú obrannú líniu obrany proti alergénom; ak je úspešná, zabráni vzniku „pravej alergie" [70].

Populácia ILC3 sa na základe expresie chemokínového receptora CCR6 delí na 2 subpopulácie, $CCR6^+$ a $CCR6^-$. K prvej patria LTi-bunky (LTi – Lymphoid Tissue Inducer), ktoré podobne ako NK-bunky boli objavené ešte pred inými ILC-bunkami. Tieto v svojich membránach exprimujú lymfotoxínový heterotrimér (LTα1β2). Po väzbe na svoj receptor LTβ na strómových bunkách podmieni v nich syntézu chemokínov, ktoré pritiahnu lymfocyty, aby vytvárali sekundárne lymfoidné orgány, konkrétne lymfatické uzliny, Peyerove plaky a izolované lymfoidné folikuly, ale nie slezinu či NALT (Nasal Associated Lymphoid Tissue) [71,72].

Druhá subpopulácia delí na 2 skupiny. Ak exprimuje receptory NKp44, ktoré patria k receptorom NCR (Natural Cytotoxicity Receptors), označujú sa NCR^+ alebo podľa svojho principiálneho cytokínu, ktorý produkujú, IL22, ako bunky ILC22. Ak NKp44 v svojich membránach nemajú, označujú sa ako NCR^-, resp. ILC17, pretože sa vyznačujú značnou syntézou IL17. IL22 podporuje syntézu antibaktériových látok a podporuje prolifereráciu epitelových buniek. IL17 aktiváciou neutrofilov sa podieľa na antibaktériovej imunite v koži a na slizniciach [73–75]. Bližšie informácie o fyziologickej a patologickej aktivite ILC-buniek sa uvádzajú v časopise Alergie [76]. Celkový prehľad o jednotlivých skupinách lymfocytov sa uvádza v tab. 3.

Záver

Každá minca má dve strany. Nie je to inak ani pri lymfocytoch. Vznikli a existujú predovšetkým pre obranu organizmu pre vonkajším a vnútornými narušiteľmi integrity organizmu a snažia sa čo najskôr nastoliť homeostatickú rovnováhu. V niektorých prípadoch, a to je tá druhá strana mince, sa lymfocyty podieľajú na iniciácii a rozvoji rôznych imunopatologických stavov. Tejto problematike sa venuje samostatný článok v tomto čísle časopisu, tu uvádzame iba stručný a neúplný prehľad, ktoré lymfocyty sa na daných procesoch zúčastňujú a treba ich v diagnostickej činnosti lekára brať do úvahy (tab. 4).

Literatúra

1. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. Blood 2008; 112(5): 1570–1580. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008–02–078071>.

2. Harwood NE, Batista FD. Early events in B cell activation. Annu Rev Immunol 2010; 28: 185–210. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409–101216>.

3. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM et al. The generation of antibody-secreting plasma cells. Nat Rev Immunol 2015; 15(3): 160–171. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3795>.

4. Eckschlager T. The CD nomenclature of leukocyte antigens. [Comment on Koubek K. The CD nomenclature of leukocyte antigens Vnitř Lék 2003; 49(1): 66–72]. Vnitř Lék 2003; 49(1): 20.

5. Kurosaki T, Shinohara H, Baba Y. B cell signaling and fate decision. Annu Rev Immunol 2010; 28: 21–55. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132541>.

6. Treanor B. B-cell receptor: from resting state to activate. Immunology 2012; 136(1): 21–27. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365–2567.2012.03564.x>.

7. Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. Nat Rev Immunol 2013; 13(2): 118–132. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3383>.

8. Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. Nat Rev Immunol 2008; 8(1): 22–33. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2217>.

9. Popi AF, Lopes JD, Mariano M. Interleukin-10 secreted by B-1 cells modulates the phagocytic activity of murine macrophages in vitro. Immunology 2004; 113(3): 348–354. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365–2567.2004.01969.x>.

10. Hardy RR, Hayakawa K. B cell development pathways. Annu Rev Immunol 2001; 19: 595–621. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.595>.

11. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70. J Exp Med 2011; 208(1): 67–80. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20101499>. Erratum in J Exp Med 2011; 208(2): 409. J Exp Med 2011; 208(4): 871. J Exp Med 2011; 208(1) :67.

12. Jones DD, Racine R, Wittmer ST et al. The omentum is a site of protective IgM production during intracellular bacterial infection.

Infect Immun 2015; 83(5): 2139–2147. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00295–15>.

13. Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. B-1 B cell development in the fetus and adult. Immunity 2012; 36(1): 13–21. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2011.11.017>.

14. Kasaian MT, Casali P. Autoimmunity-prone B-1 (CD5 B) cells, natural antibodies and self recognition. Autoimmunity 1993; 15(4): 315–329.

15. Tierens A, Delabie J, Michiels L et al. Marginal-zone B cells in the human lymph node and spleen show somatic hypermutations and display clonal expansion. Blood 1999; 93(1): 226–234.

16. Dono M, Zupo S, Leanza N et al. Heterogeneity of tonsillar subepithelial B lymphocytes, the splenic marginal zone equivalents. J Immunol 2000; 164(11): 5596–5604.

17. Weller S, Braun MC, Tan BK et al. Human blood IgM „memory" B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire. Blood 2004; 104(12): 3647–3654. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004–01–0346>.

18. Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. Nat Rev Immunol 2015; 15(3): 149–159.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3802>.

19. Seifert M, Kuppers R. Human memory B cells. Leukemia 2016; 30(12): 2283–2292. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2016.226>.

20. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. Cell 2010; 140(6): 871–882. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>.

21. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. Immunity 2015; 42(4): 607–612. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.005>.

22. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. Immunity 2018; 48(2): 202–213. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007>.

23. Gao YL, Chai YF, Qi AL et al. Neuropilin-1highCD4(+)CD25(+) Regulatory T Cells Exhibit Primary Negative Immunoregulation in Sepsis. Mediators Inflamm 2016; 2016: 7132158. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7132158>.

24. den Braber I, Mugwagwa T, Vrisekoop N et al. Maintenance of peripheral naive T cells is sustained by thymus output in mice but not humans. Immunity 2012; 36(2): 288–297. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.02.006>.

25. van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. Nat Rev Immunol 2018; 18(6): 363–373. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577–018–0001-y>.

26. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986; 136(7): 2348–2357.

27. Zhu J, Paul WE. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. Cell Res 2010; 20(1): 4–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2009.138>.

28. Kallies A, Good-Jacobson KL. Transcription Factor T-bet Orchestrates Lineage Development and Function in the Immune System. Trends Immunol 2017; 38(4): 287–297. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.02.003>.

29. Eberl G. Immunity by equilibrium. Nat Rev Immunol 2016; 16(8): 524–532. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.75>.

30. Schmitt E, Klein M, Bopp T. Th9 cells, new players in adaptive immunity. Trends Immunol 2014; 35(2): 61–68. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2013.10.004>.

31. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR. The development and in vivo function of T helper 9 cells. Nat Rev Immunol 2015; 15(5): 295–307. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3824>.

32. Colonna M Skin function for human CD1a-reactive T cells. Nat Immunol 2010; 11: 1079–1080.

33. Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. Nat Immunol 2011; 12(5): 383–390. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2025>.

34. Vinuesa CG, Tangye SG, Moser B et al. Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity. Nat Rev Immunol 2005; 5(11): 853–865. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri1714>.

35. Barry M, Bleackley RC. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. Nat Rev Immunol 2002; 2(6): 401–409. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri819>.

36. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. Annu Rev Immunol 2012; 30: 531–564. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623>.

37. Buc M. Role of regulatory T cells in pathogenesis and biological therapy of multiple sclerosis. Mediators Inflamm 2013; 2013: 963748. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/963748>.

38. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T et al. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell 2008; 133(5): 775–787. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>.

39. Pepper M, Jenkins MK. Origins of CD4(+) effector and central memory T cells. Nat Immunol 2011; 12(6): 467–471.

40. Finlay D, Cantrell DA. Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells. Nat Rev Immunol 2011; 11(2): 109–117. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2888>.

41. Sallusto F, Lenig D, Forster R et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. Nature 1999; 401(6754): 708–712.

42. Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. Nat Rev Immunol 2016; 16(2): 79–89. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2015.3>.

43. Ciofani M, Zuniga-Pflucker JC. Determining gammadelta versus alphass T cell development. Nat Rev Immunol 2010; 10(9): 657–663. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2820>.

44. Nielsen MM, Witherden DA, Havran WL. γδ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. Nat Rev Immunol 2017; 17(12): 733–745. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.101>.

45. Caligiuri MA. Human natural killer cells. Blood 2008; 112(3): 461–469. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007–09–077438>.

46. Vivier E, Tomasello E, Baratin M et al. Functions of natural killer cells. Nat Immunol 2008; 9(5): 503–510. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1582>.

47. Poli A, Michel T, Patil N et al. Revisiting the Functional Impact of NK Cells. Trends Immunol 2018; 39(6): 460–472. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2018.01.011>.

48. O'Sullivan TE, Sun JC, Lanier LL. Natural Killer Cell Memory. Immunity 2015; 43(4): 634–645. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.013>.

49. Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol 2016; 16(2): 112–123. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2015.9>.

50. Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. Nat Rev Immunol 2013; 13(2): 101–117. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3369>.

51. Birkholz AM, Kronenberg M. Antigen specificity of invariant natural killer T-cells. Biomed J 2015; 38(6): 470–483. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2016.01.003>.

52. Rossjohn J, Pellicci DG, Patel O et al. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells. Nat Rev Immunol 2012; 12(12): 845–857. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3328>.

53. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. Annu Rev Immunol 2007; 25: 297–336. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141711>.

54. Gold MC, Eid T, Smyk-Pearson S et al. Human thymic MR1-restricted MAIT cells are innate pathogen-reactive effectors that adapt following thymic egress. Mucosal Immunol 2013; 6(1): 35–44. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2012.45>.

55. Treiner E, Duban L, Bahram S et al. Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by MR1. Nature 2003;

422(6928): 164–169. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature01433>. Erratum in Nature 2003; 423(6943): 1018.

56. Kjer-Nielsen L, Patel O, Corbett AJ et al. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells. Nature 2012; 491(7426): 717–723. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11605>.

57. Huang S, Gilfillan S, Cella M et al. Evidence for MR1 antigen presentation to mucosal-associated invariant T cells. J Biol Chem 2005; 280(22): 21183–21193. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M501087200>.

58. Hinks TS. Mucosal-associated invariant T cells in autoimmunity, immune-mediated diseases and airways disease. Immunology 2016; 148(1): 1–12. <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12582>.

59. Napier RJ, Adams EJ, Gold MC et al. The Role of Mucosal Associated Invariant T Cells in Antimicrobial Immunity. Front Immunol 2015; 6: 344. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00344>.

60. Vely F, Barlogis V, Vallentin B et al. Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. Nat Immunol 2016; 17(11): 1291–1299. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3553>. Erratum in Corrigendum: Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. [Nat Immunol. 2016].

61. Bando JK, Colonna M. Innate lymphoid cell function in the context of adaptive immunity. Nat Immunol 2016; 17(7): 783–789. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3484>.

62. Spits H, Artis D, Colonna M et al. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. Nat Rev Immunol 2013; 13(2): 145–149. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3365>.

63. Daussy C, Faure F, Mayol K et al. T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow. J Exp Med 2014; 211(3): 563–577. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20131560>.

64. Ebbo M, Crinier A, Vely F et al. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. Nat Rev Immunol 2017; 17(11): 665–678. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.86>.

65. Spits H, Bernink JH, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense. Nat Immunol 2016; 17(7): 758–764. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3482>.

66. Fuchs A. ILC1s in Tissue Inflammation and Infection. Front Immunol 2016; 7: 104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00104>.

67. Buc M. Crohns disease and ulcerative colitis – current view on genetic determination, immunopathogenesis and biologic therapy. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2017; 66(4): 189–197.

68. Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. Nat Immunol 2011; 12(11): 1045–1054. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1031/ni.2131>.

69. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. Nat Immunol 2016; 17(7): 765–774. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3489>.

70. Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW et al. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. Nat Immunol 2013; 14(6): 536–542. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2617>. Erratum in Nat Immunol 2014; 15(1): 109.

71. Mebius RE. Organogenesis of lymphoid tissues. Nat Rev Immunol 2003; 3(4): 292–303. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri1054>.

72. van de Pavert SA, Mebius RE. New insights into the development of lymphoid tissues. Nat Rev Immunol 2010; 10(9): 664–674. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2832>.

73. Yazdani R, Sharifi M, Shirvan AS et al. Characteristics of innate lymphoid cells (ILCs) and their role in immunological disorders (an update). Cell Immunol 2015; 298(1–2): 66–76. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.09.006>.

74. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. Annu Rev Immunol 2015; 33: 747–785. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414–112123>.

75. Korn T, Bettelli E, Oukka M et al. IL-17 and Th17 Cells. Annu Rev Immunol 2009; 27: 485–517. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>.

76. Buc M. Charakteristika a funkcia ILC-buniek za fyziologických a patologických podmienok. Alergie 2017; 19(1): 24–30.

prof. MUDr. Milan Buc, DrSc.
✉ **milan.buc@fmed.uniba.sk**

Imunologický ústav LF UK v Bratislave, Slovenská republika
www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 8. 6. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

Mikrobiota, imunita a imunologicky mediované choroby

Helena Tlaskalová Hogenová[1,2], Zuzana Jirásková Zákostelská[1], Jitka Petanová[2], Miloslav Kverka[1,3]

[1]Mikrobiologický ústav AVČR, v.v.i., Praha
[2]Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze
[3]Ústav experimentální medicíny AVČR, v.v.i., Praha

Souhrn
Každý jedinec žije v úzkém společenství s mikroorganizmy, které osidlují všechny epitelové povrchy sliznic a kůže. Stále rostoucí množství nových poznatků o významu komenzálních mikrobů pro zdraví vyvolává velký zájem o mikrobiotu napříč lékařskými obory. Mikrobiota, zejména střevní, hraje klíčovou roli ve vývoji a fungování řady fyziologických mechanizmů, zejména imunitních. Mikrobiota vytváří s hostitelem symbiotický vztah: podmiňuje imunologickou rovnováhu, umožňuje efektivní imunitní reakce a brání kolonizaci patogenními mikroorganizmy. Alterace vzájemného vztahu mikrobioty a hostitele (dysbióza) vede k vývoji zánětlivých, autoimunitních i nádorových chorob. Pro medicínu budoucnosti se nyní otevírají nové možnosti: ovlivnit složení a funkci mikrobioty i její interakce nejen změnou životního stylu a způsobu stravování, ale i přímo, probiotiky nebo přenosem fekální mikrobioty.

Klíčová slova: mikrobiom – probiotika – slizniční imunita – střevo – zánět

Microbiota, immunity and immunologically-mediated diseases

Summary
Each individual is colonized by broad spectrum of microbes. Recent surge of interest in microbiota across all fields of medicine was motivated by an increasing body of knowledge on how commensals influence human health. This is most notable in the gut, where most microbes reside, but microbes colonizing other niches, such as oral cavity or skin, may influence health as well. Microbiota fundamentally influences the immune system development and its perturbation, i.e. dysbiosis, is associated with many inflammatory, autoimmune and neoplastic diseases. Microbiota forms a symbiotic relationship with the host – maintaining balanced and efficient immune response and protects from colonization by pathogens. Modern medicine may benefit greatly by adopting these ideas for therapeutic or prophylactic purposes. These may include manipulation with microbiota by diet, changes in lifestyle or directly by probiotics or fecal microbiota transfer.

Key words: gut – inflammation – microbiome – mucosal immunity – probiotics

Úvod

S každým jedincem je neoddělitelně spojeno určité společenství mikroorganizmů, které se v závislosti na prostředí vyvíjí a tvoří tak s hostitelem jeden celistvý „superorganizmus“. Všechny povrchy našeho těla, které jsou v kontaktu s prostředím (epitelové povrchy sliznic a kůže) jsou osídleny mikroorganizmy, které představují tzv. normální mikrobiotu (dříve nazývaná mikroflóra). Kromě bakterií obsahuje naše mikrobiota i viry, plísně a parazity a největší množství mikrobů je přítomno v trávicím traktu. Přestože ústní dutina (včetně jazyka, zubů a parodontu) je domovem řady mikrobů, zdaleka největší množství jich však žije v tlustém střevě (10^{12} v gramu obsahu). Naše střevní mikrobiota představuje komplexní ekosystém s ohromnou diverzitou. Skládá se z více než 1 000 druhů bakterií, počet všech jejich genů (mikrobiom) převyšuje více než 100krát počet genů v lidském genomu [1,2].

Pro studium složení mikrobioty byly po dlouhá léta používány pouze mikroskopické, kultivační a biochemické postupy. S pokroky v molekulární biologii a bioinformatice a po úspěšném přečtení lidského genomu se řada světových laboratoří zapojila do analýzy složek lidské mikrobioty. Tyto nové metody spočívají v sekvenaci některého specificky mikrobního genu, např. genu pro bakteriální 16S rRNA. Ten je obvykle složen jak z evolučně stabilních úseků DNA, které umožňují nasednutí primerů, tak z úseků variabilních, které umožňují iden-

tifikovat konkrétního mikroba porovnáním této sekvence s rozsáhlou databází mikrobních sekvencí. Intenzivně se dnes pracuje nejen na analýzách složení mikrobiomu (metagenomika), ale současným hlavním směrem výzkumu jsou přístupy, které analyzují aktivitu mikrobioty a mechanizmy jejího působení na hostitele (metabolomika, transkriptomika, proteomika), tab. 1. Využití molekulárně-biologických metod přineslo a přináší řadu nových, stále však velmi limitovaných poznatků o mikrobiotě a jejich funkcích. Bylo např. zjištěno, že zhruba 70 % mikrobní komunity lidského střeva je tvořeno bakteriemi, které se dosud nedají klasickými mikrobiologickými metodami kultivovat. Rozšířily se poznatky o složení mikrobioty, o hlavních bakteriálních skupinách v lidském střevě, o jejich změnách v průběhu prvních týdnů a měsíců života i o dalších rysech mikrobioty. Navíc už základní srovnávací studie přinesly překvapující zjištění, že každý z nás má jedinečné složení mikrobioty (složením naší mikrobioty se individuálně výrazně lišíme) a že složení hlavních bakteriálních populací se stabilizuje po prvních 2–3 letech života, během nichž se složení mikrobioty mění a vyvíjí. V průběhu celého dalšího života pak zůstává složení hlavních bakteriálních druhů (přibližně dvě třetiny mikrobioty) poměrně stabilní. Současný zájem medicinských oborů o úlohu mikrobioty ve vývoji zdravého jedince vyplývá jednak z nálezů změn jejího složení u různých chorob a jednak z možnosti manipulace s ní [3].

Tab. 1. Metodické přístupy ke studiu složení a funkce střevní mikrobioty (tzv. multiomics)

přístupy	popis
metagenomika	identifikace a analýza mikrobních genů, které kódují jejich funkce (např. enzymy)
transkriptomika	analýza exprimovaných genů (mRNA)
proteomika	analýza produkovaných bílkovin
metabolomika	analýza mikrobních metabolitů
gnotobiologie	analýza vlivu kolonizace makroorganizmu mikroby

Při studiu biologického významu mikrobioty a důsledků bakteriální kolonizace jsou nepostradatelným metodickým nástrojem gnotobiotická (tzn. bezmikrobní či cíleně kolonizovaná) experimentální zvířata. Ta jsou odchovávána náročnou technologií ve sterilním prostředí (tj. bez mikrobioty) v izolátorech pro bezmikrobní chov. Zde se mohou kontrolovaně osidlovat definovanými kmeny mikrobů a lze sledovat vliv této kolonizace na fyziologický vývoj i na vznik patologických změn ve zvířecích modelech lidských onemocnění [4,5]. Zvířecí modely navíc umožňují studium účasti etiopatogenetických faktorů v časných fázích vývoje chorob, což u pacientů není možné kvůli časovému odstupu mezi indukcí a symptomy choroby.

Kromě dlouho známé úlohy střevních bakterií při zpracování nedegradovatelných polysacharidů bylo zjištěno, že komenzální bakterie hrají významnou úlohu v mnoha fyziologických procesech. Po osazení bezmikrobních zvířat určitým kmenem střevních bakterií u nich dochází k významným změnám exprese široké škály genů, z nichž řada se uplatňuje např. v metabolizmu. Těsné soužití mikrobioty a lidí je výsledkem dlouhodobého vývoje a vzájemné adaptace obou neoddělitelných složek, které určují naši schopnost přizpůsobit se prostředí, ve kterém žijeme, i bránit se vývoji nemocí. Nejcitlivějším obdobím pro ovlivnění vývoje jedince mikrobiotou je perinatální, a to zejména časné postnatální období, v jehož průběhu dochází k postupnému osidlování jeho slizničních i kožních povrchů. Využití možnosti bojovat proti patogenním mikroorganizmům vedlo v poslední době k nadužívání antibiotik s následnou alterací mikrobioty [6].

Rostoucí zájem o význam mikrobioty pro zdraví a možnosti využití molekulárně biologických metod vedl k nálezům charakteristických změn složení mikrobioty u pacientů s různými chorobami [3,7]. Tyto změny struktury střevní komunity jsou nazvány dysbióza a jsou v současnosti nacházeny nejen u chorob trávicího traktu, ale i u dalších chorob, např. metabolických, psychiatrických a nádorových. Dysbióza je doprovázena také změnami funkce mikrobioty, které způsobují poruchu fyziologické a imunologické rovnováhy mezi mikroby a hostitelem

Tab. 2. Prospěšné (potenciální probiotika) a potenciálně patogenní bakterie (tzv. patobionti)

příklady	působení
Faecalibacterium prausnitzii	produkce butyrátu a protizánětlivá aktivita (MAM)
Roseburia spp.	produkce butyrátu a utilizace laktátu
Eubacterium hallti	produkce butyrátu a utilizace laktátu
Akkermansia muciniphila	protizánětlivé působení a posílení bariérové funkce střeva (SCFA a AMUC-1100)
Bacillus coagulans	produkce butyrátu a propionátu
SFB – segmentované filamentózní bakterie	indukce Th17 a následná produkce IL17, IL22
Helicobacter pylori	produkce toxinů
Clostridium difficile	produkce toxinů
Escherichia coli (virulentní kmeny – EHEC, ETEC, EPEC, EAEC, EIEC)	produkce toxinů

SCFA – mastné kyseliny s krátkým řetězcem/Short-Chain Fatty Acids

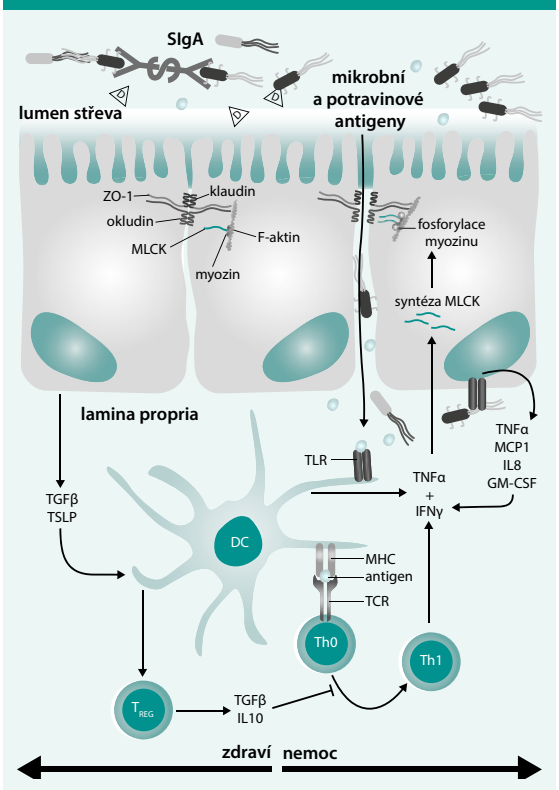
[8]. Charakteristickými rysy dysbiózy jsou ztráta různorodosti (snížení diverzity), zvýšený výskyt potenciálně patogenních bakterií (patobiontů) nebo naopak chybění prospěšných bakterií (tab. 2). Ve vztahu k lidským chorobám však zůstává otevřena zcela zásadní otázka, zda je dysbióza příčinou, asociací nebo důsledkem patologického stavu [9].

Nejdůležitější poznatky o vztahu mikrobioty, imunity a imunologicky mediovaných chorob se týkají mikrobioty střevní (analýza vzorků stolice nebo střevního obsahu), proto se o ostatních lokalitách mikrobioty zmíníme jen okrajově.

Mikrobiom a imunita

Sliznice pokrývají většinu tělesných povrchů (asi 300 m^2) a kromě svých specifických funkcí (trávení potravy a absorpce živin, výměna plynů atd) zajišťují ochranu jedince a interakci organizmu s prostředím. Tyto funkce jsou z velké části zajišťovány buňkami imunitního systému, který tvoří vzájemně propojenou síť buněk. Kromě leukocytů do této sítě řadíme i buňky epitelové, které se významným způsobem podílejí na imunitní odpovědi. Imunitní systém sliznic pak zajišťuje ochranu před infekcemi, udržuje bariérovou funkci sliznic (schéma 1) a zprostředkovává toleranci neškodných antigenů a komenzálních mikrobů [10].

Schéma 1. Fungování střevní bariéry



D – defenzin **DC** – dendritická buňka **GM-CSF** – kolonie stimulující faktor/Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor **IFNγ** – interferon γ **IL** – interleukin **MCP1** – Monocyte Chemoattractant Protein 1 **MHC** – glykoproteiny hlavního histokompatibilního systému **MLCK** – kináza lehkého řetězce myozinu/Myosin Light-Chain Kinase **SIgA** – sekreční imunoglobulin A **TCR** – T buněčný receptor **Th0** – naivní T-lymfocyt **Th1** – T-lymfocyt polarizovaný ve směru imunitní odpověď 1. typu **T_{reg}** – regulační T-lymfocyt **TLR** – Toll-Like Receptor (příklad receptoru rozpoznávající mikrobní vzory) **TSLP** – Thymic Stromal LymphoPoietin **TGFβ** – transformující růstový faktor β/Transforming Growth Factor β **TNFα** – tumor nekrotizující faktor α/Tumor Necrosis Factor α

Neobvyklá šíře účinků mikrobioty na organizmus hostitele je způsobena částečně přímo, produkcí bioaktivních molekul, a částečně nepřímo, modulací buněčné a humorální odpovědi imunitního systému hostitele. Tyto mechanizmy jsou obvykle zprostředkovány buňkami střevního epitelu a leukocyty. Imunitní systém má ve vztahu k mikrobům nelehkou úlohu. Vzhledem k masivní kolonizaci kůže a sliznic organizmu musí jednak tlumit imunitní odpověď proti mikrobům komenzálním a současně spustit rychlou ochrannou odpověď proti mikrobům patogenním. Pokud dojde k porušení této rovnováhy, vzniknou onemocnění zánětlivá, autoimunitní anebo infekční.

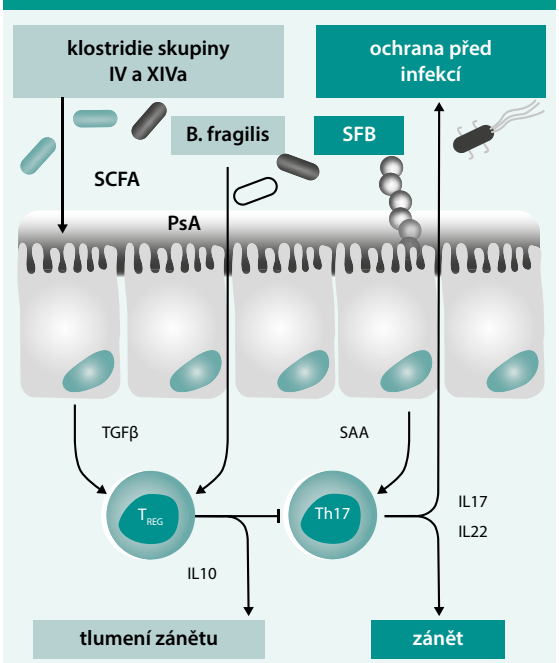
Interakce hostitele s mikroby obvykle začíná na povrchu epitelových buněk: molekulární vzory daného mikroba (Microbe Associated Molecular Pattern – MAMP; např. lipopolysacharid, peptidoglykan, flagelin) jsou rozpoznány příslušnými receptory (Pattern Recognition Receptors – PRR) [11]. I poměrně malý rozdíl ve struktuře povrchu mikroba, např. přítomnost některých faktorů virulence, může rozhodovat o spuštění, či naopak tlumení této reakce [12]. Rozdíl v reakci na komenzální a patogenní mikroby však nemusí být dán jen jejich odlišnou strukturou, ale jejich chováním. Buňky střevního epitelu totiž mají na svém povrchu celou škálu PRR, které jsou schopny rozpoznat MAMP na mikrobech komenzálních i patogenních. Selektivita vůči patogenům je zajištěna tak, že se tyto receptory nacházejí zejména na bazolaterální membráně, takže reagují vůči invazivním patogenům [13]. Během zánětu pak mohou některé uvolněné cytokiny (např. IFNγ a TNFα) zvýšit propustnost střevního epitelu, a tím zhoršit probíhající zánět [14,15]. Některé mikroby mohou dokonce selektivně degradovat či blokovat prozánětlivé cytokiny, které se při jejich rozpoznání uvolní, a tím tlumit reakci slizniční imunity nejen proti sobě, ale i proti dalším mikrobům [16]. Naopak produkce prozánětlivých cytokinů a jejich uvolnění do střevního lumen může některé mikroby stimulovat k intenzivnější tvorbě faktorů virulence [17].

Aktivace epitelových buněk spouští následně celou kaskádu mechanizmů, které vedou k produkci cytokinů, indukci autofagie a produkci antimikrobních peptidů. Tím dochází nejen ke změnám mikrobního prostředí v lumen střeva [18], ale i ke změnám imunitní reakce ve střevní stěně. Je zajímavé, že některé cytokiny indukované mikrobními komponentami mají selektivní antibiotický účinek a naopak antimikrobní peptidy mají i účinky imunomodulační, čímž se do určité míry smazává hranice mezi nimi [19]. Ve zdravé střevní sliznici epitelové buňky aktivně tlumí imunitní odpověď proti mikrobním

komponentám. Pod vlivem cytokinového prostředí se ve střevní sliznici aktivují dendritické buňky (Dendritic Cells – DC), které aktivně prohledávají okolní prostředí a přenášejí mikroby do lymfatických uzlin. Zde se následně rozvíjí adaptivní imunitní odpověď. Prostředí ve střevní sliznici dále ovlivňuje přirozené lymfoidní buňky (ILC), které pomocí některých cytokinů integrují signál mezi mikroby a adaptivní imunitou. Např. IL22 produkovaný ILC3 je nejen důležitý pro tvorbu sekrečního IgA plazmocyty a selekci relevantního repertoáru T buněk, ale i pro posílení střevní bariéry produkcí antimikrobních peptidů RegIIIβ a RegIIIγ [20].

Metabolity produkované střevními mikroby (např. mastné kyseliny s krátkým řetězcem, SCFA) ovlivňují maturaci a aktivitu T-buněk, a tím mohou regulovat imunitní systém hostitele [21]. Pod vlivem propionátu střevní regulační T-buňky (T_{reg}) nejenže intenzivně proliferují, ale zároveň produkují velké množství regulačního cytokinu IL10 a tlumí proliferaci ostatních efektorových lymfocytů. Tento účinek je zprostředkovaný interakcí propionátu s receptorem GPCR43, který je ve zvýšené míře exprimovaný na povrchu střevních T_{reg} a který ovlivňuje intracelulární signalizaci pomocí G-proteinů [22]. Regulační buňky jsou pak nezbytné k regulaci zánětu nejen ve střevě, ale i ve zbytku organizmu. Obdobné regulační účinky na imunitní systém má i butyrát, ale nikoli acetát.

Schéma 2. Vliv mikrobů na polarizaci T-lymfocytů ve střevě



IL – interleukin **PsA** – polysacharid A **SAA** – sérový amyloid A **SCFA** – mastné kyseliny s krátkým řetězcem /Short-Chain Fatty Acids **SFB** – segmentovaná filamentózní bakterie **Th17** – T-lymfocyt polarizovaný ve směru imunitní odpověď 3. typu **T_{reg}** – regulační T-lymfocyt **TGFβ** – transformující růstový faktor β/Transforming Growth Factor β **TNFα** – tumor nekrotizující faktor α/Tumor Necrosis Factor α

Jelikož mikrobiom a složení potravy ovlivňují poměr mezi jednotlivými SCFA v lumen střeva, ovlivňují tak i aktivitu střevních T_{reg}.

Th17 patří mezi běžné buňky střevní sliznice a pomocí cytokinů (IL17A, IL17F, IL22) chrání střevo před infekcí zejména extracelulárními bakteriemi či houbami. Toho je docíleno jednak zvýšením tvorby antimikrobních peptidů, posílením integrity těsných spojů mezi epiteliemi, chemotaxí granulocytů a stimulací T- i B-buněčné odpovědi [23]. I tato významná skupina lymfocytů je významně ovlivněna mikroby a jejich produkty (schéma 2). U experimentálních zvířat bylo zjištěno, že přítomnost segmentované filamentózní bakterie (nekultivovatelný mikrob patřící do rodiny *Clostrideacae*) v komplexní mikrobiotě indukuje tvorbu Th17 buněk ve střevní sliznici. Tento mechanizmus je závislý na produkci sérového amyloidu A epitelovými buňkami a vede k vyšší zánětlivé pohotovosti imunitního systému hostitele [24].

Sekreční IgA (SIgA) produkovaný plazmocyty představuje jeden z nejvýznamnějších humorálních faktorů, který chrání sliznice. Ve vlastní indukci tvorby SIgA se tak podílí kooperace mezi epiteliemi, DC a ILC. Většina repertoáru SIgA je namířena proti mikrobiotě, v níž specificky cílí na mikroby, které mají prozánětlivý potenciál [25]. Tento mechanizmus je regulován specializovanými T_{reg} v germinálních centrech Peyerových plaků, tzv. folikulární regulační T-lymfocyty (T_{fr}). Pokud je tento mechanizmus narušený, dochází ke snížení diverzity střevní mikrobioty [26]. Nejvíce bývá postižen kmen *Firmicutes*, který obsahuje známé producenty SCFA, a tím se může snižování diverzity střevního mikrobiomu a porucha regulace imunitního systému dále prohlubovat.

Střevní mikrobiota a vybrané choroby

Střevní mikroby hrají významnou úlohu v patogenezi řady chronických, multigenních chorob, které jsou zprostředkovány imunitními mechanizmy. Jsou to především choroby zánětlivé, autoimunitní, jejichž incidence v posledních desetiletích intenzivně stoupá.

Výzkum etiopatogeneze těchto chorob odhalil, že faktory prostředí hrají významnější roli, než se předpokládalo, a na vzniku choroby se podílejí více než faktory genetické [27]. Původní hypotéza o infekční etiologii autoimunitních chorob (indukovaných především mechanizmem podobnosti autoantigenů s infekčními složkami – tzv. molekulární mimikry) se v posledních letech přetransformovala do hypotézy o účasti komenzálních mikroorganizmů v patogenezi autoimunitních a nádorových chorob [28,29]. Tento nový pohled byl umožněn zejména díky novým technikám, které umožnily sekvenaci mikrobiomu pacientů a prokázaly různé stupně dysbiózy u autoimunních chorob [30,31]. Studium patogeneze lidských zánětlivých nemocí s využitím zvířecích modelů lidských chorob v gnotobiotických (tzn. bezmikrobních nebo cíleně kolonizovaných) podmínkách ukázalo, jak zásadní roli v regulaci imunitních procesů hostitele i ve vývoji imunologicky mediovaných chorob mikrobiota hraje. V tomto směru mělo

naše pracoviště výhodu možnosti pracovat s těmito unikátními zvířecími modely již od začátku 60. let minulého století, a to v Gnotobiologické laboratoři, kterou založil prof. MUDr. Jaroslav Šterzl [4,32–35].

Revmatická onemocnění

Existuje vzájemný vztah mezi gastrointestinálním traktem a chorobami postihujícími klouby. Schopnost střevních patogenů (např. *Salmonella, Shigella*) vyvolat zánětlivou reakci v kloubech (tzv. reaktivní artritida) je známá poměrně dlouho. Potenciální účast střeva v patogenních mechanizmech některých revmatických chorob byla nedávno podpořena nálezem zvýšené střevní propustnosti a gastrointestinálních symptomů u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou a nálezem častějšího výskytu artritidy u pacientů trpících idiopatickými záněty střev (Inflammatory Bowel Disease – IBD). Navíc byla nalezena střevní dysbióza u pacientů s revmatickými onemocněními [36]. Gnotobiotické experimenty se zvířecími modely ankylozující spondylitidy a revmatoidní artritidy jasně ukázaly, že absence mikrobů výrazně tlumí vznik zánětu. Kolonizace bezmikrobních myší komenzálním kmenem bakterií, segmentovanými filamentózními bakteriemi (SFB), měla za následek indukci a proliferaci subpopulace Th17 buněk spojenou s klinickými příznaky a zvýšením produkce autoprotilátek [37].

Velkou pozornost vyvolala nedávno vydaná publikace ukazující, že střevní komenzální bakterie *Enterococcus galinarum* je schopná proniknout střevní bariérou zvířecích modelů i lidí a vyvolat zánět s tvorbou autoprotilátek. Vakcinace tímto kmenem pak ochránila před vznikem autoimunitního onemocnění [38].

Diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) se rozvíjí v důsledku autoimunitní destrukce buněk produkujících inzulin v Langerhansových ostrůvcích pankreatu. DM1T je považován za důsledek aberantní imunitní odpovědi u geneticky predisponovaných jedinců, obdobně jako je tomu u jiných autoimunitních onemocnění. Rychlý nárůst výskytu DM1T v rozvinutých zemích během posledních desetiletí ukazuje na úlohu faktorů z prostředí. Mezi nejdůležitější faktory ovlivňující DM1T patří mikrobiální a potravinové komponenty, ale také faktory vnitřní – funkčnost slizniční bariéry a imunity [39]. V posledních letech je intenzivně studována úloha mikrobioty v patogenezi DM1T [31,40,41].

Faktory ovlivňující vznik a vývoj diabetu i jiných autoimunitních onemocnění je obtížná zejména kvůli jejich komplexitě a kvůli časové prodlevě mezi indukcí a projevy klinických symptomů onemocnění. Proto mají při studiu patogeneze své významné místo experimentální modely lidských chorob. Bylo zjištěno, že u 2 nejlépe zavedených zvířecích modelů – spontánně se rozvíjejícího autoimunitního diabetu u specifického kmene potkanů (biobreeding diabetes prone) a myší kmene NOD – ovlivňuje výskyt diabetu kvalita zvěřinců. V prostředí zvěřinců bez patogenů nebo po dekontaminaci antibiotiky je pozorován vysoký výskyt diabetu. Výskyt infekce včetně parazitárních a podávání bakteriálních složek výrazně výskyt diabetu snižují. Významná účast mikrobioty a faktorů přirozené imunity v patogenezi diabetu byla popsána v pokusech s využitím bezmikrobních NOD myší [42,43].

Průběh DM1T u těchto zvířecích modelů je ovlivněn také složkami potravy. U diabetických potkanů a myší NOD podporují vznik diabetu rostlinné bílkoviny. Zjistili jsme, že bezlepková strava snižuje incidenci diabetu u NOD myší [44]. Mechanizmy, kterými některé diety ovlivňují diabetes, však nejsou dosud objasněny a není vyloučeno, že působení je mediováno změnami mikrobioty.

Nemoci neurologické a psychiatrické

K nejčastějším a nejzávažnějším neurologickým chorobám patří roztroušená skleróza (RS), což je autoimunitní demyelinizační onemocnění, které postihuje především mladé lidi a vede k jejich invaliditě. U pacientů a jejich příbuzných byla popsána porucha funkce střevní bariéry se zvýšenou střevní propustností. Na základě morfologických a imunologických nálezů v mozku pacientů byla při studiu etiopatogeneze RS věnována velká pozornost infekci virem Epsteina-Barrové. Úvaha o potenciální účasti bakterií v patogenezi RS se objevila po nálezech bakteriálního peptidoglykanu v dendritických buňkách a makrofázích mozku zemřelých pacientů, ale nikoliv kontrolních jedinců. Porovnáním sekvencí hlavních autoantigenů centrálního nervového systému se sekvencemi antigenů lidských bakterií a virů bylo zjištěno, že existuje strukturální podobnost těchto encefalitogenních peptidů s celou řadou peptidů přítomných v mikroorganizmech, a to hlavně střevních bakterií. I u této nemoci podobně jako u dalších autoimunit je tedy teorie molekulární podobnosti epitopů mikrobiálních s epitopy autoantigenů obecně přijímána.

Demyelinizace může být experimentálně indukována imunizací myší antigenními molekulami centrálního nervového systému (experimentální autoimunní encefalomyelitida). Tento zvířecí model je neocenitelný při objasňování patogeneze tohoto onemocnění i pro zkoušení nových terapeutických přístupů. Úloha složek mikrobioty, které jsou schopné aktivovat autoreaktivní T-buňky, byla pomocí tohoto experimentálního modelu potvrzena i tím, že v bezmikrobních podmínkách se choroba nevyvinula [45].

V poslední době se intenzivně studuje účast střevní mikrobioty i u psychiatrických chorob. Osa střevo-mozek je obousměrný komunikační systém, pomocí něhož mozek ovlivňuje gastrointestinální systém a podněty ze zažívacího traktu působí na centrální nervový systém. V této komunikaci jsou zapojeny neurální, imunologické a endokrinní mechanizmy a výraznou roli v ní hraje mikrobiota, která ovlivňuje vývoj a aktivaci imunitních buněk reguluje některé funkce centrálního nervového systému [46,47].

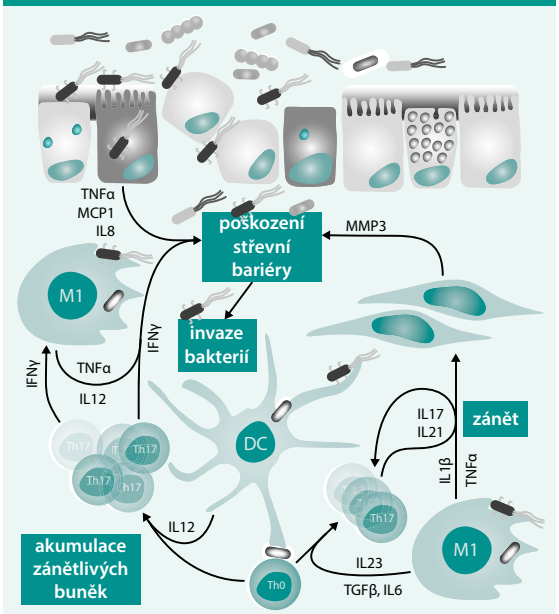
Idiopatické střevní záněty

Idiopatické střevní záněty IBD, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, jsou chronická zánětlivá onemocnění trávicího traktu, která mají často i extraintestinální příznaky.

Patogeneze není dosud plně objasněna, předpokládá se, že je podmíněna poruchou střevní bariéry a defektem imunoregulačních mechanizmů slizniční imunity, které jsou asociovány s aberantní imunologickou reaktivitou proti složkám vlastní střevní mikrobioty (schéma 3). Převaha tvorby prozánětlivých cytokinů pak vede k vývoji zánětu s poškozením střevní sliznice [48,49].

Hypotézy o existenci specifických mikroorganizmů zodpovědných za vznik střevního zánětu (např. listerie, mykobakterie) byly v poslední době nahrazeny představou, že zánět je důsledkem porušené interakce hostitele s dysbiotickou mikrobiotou [8]. Dysbióza u IBD je charakterizována snížením mikrobní diverzity a snížením výskytu některých druhů z kmene *Firmicutes* (např. *Roseburia hominis* a *Faecalibacterium prausnitzii*) a naopak zvýšeným zastoupením kmene *Bacteroidetes* se současným nárůstem bakterií kmene *Fusobacteria* a bakterií z čeledi *Enterobacteriacae* (např. adherentní a invasivní *Escherichia coli* u pacientů s Crohnovou chorobou). Pacienti s ulcerózní kolitidou mají snížené množství protizánětlivě působící bakterie *Faecalibacterium prausnitzii*, která produkuje mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) a další protizánětlivé faktory [50]. Tato bakterie působí protizánětlivě tak, že blokuje centrální zánětlivou kaskádu vedoucí k aktivaci NFκB, a tím snižuje místní produkci prozánětlivých cytokinů IFNγ, IL12 a indukuje produkci regulačního cytokinu IL10.

Schéma 3. Patogeneze IBD



DC – dendritická buňka/Dendritic Cell **IFNγ** – interferon γ **IL** – interleukin **MCP1** – Monocyte Chemoattractant Protein 1 **M1** – tkáňový makrofág aktivovaný klasickým způsobem **MMP**3 – metaloproteáza 3 **Th0** – naivní T-lymfocy, **Th1** – T-lymfocyt polarizovaný ve směru imunitní odpověď 1. typu **Th17** – T-lymfocyt polarizovaný ve směru imunitní odpověď 3. typu **TGFβ** – transformující růstový faktor β/Transforming Growth Factor β **TNFα** – tumor nekrotizující faktor α/Tumor Necrosis Factor α

Výsledky analýz provedených na velkých souborech pacientů nelze zatím jednoznačně uzavřít zejména kvůli metodickým rozdílům mezi jednotlivými studiemi. Velkou roli hraje i výběr kontrolních, zdravých jedinců, protože ani otázka charakterizace (standardizace) mikrobiomu zdravých lidí nebyla doposud zcela vyřešena [9].

Zvířecí modely střevních zánětů, které využívají gnotobiotické techniky, umožnily sledovat účast definovaných mikrobů a jejich směsí v patogenetických mechanizmech IBD. Ve zvířecích modelech IBD bylo jasně prokázáno, že přítomnost komenzálních mikrobů je nezbytná pro plný rozvoj lokálních i systémových zánětlivých změn [51,52]. Složení mikrobioty ovlivňuje intenzitu zánětu, některé bakterie mají známou prozánětlivou aktivitu: např. segmentovaná filamentózní bakterie (SFB) indukuje u zvířat střevní zánět, ale pouze pokud je součástí bakteriální komunity obsahující i další členy mikrobioty [53].

Celiakie

Celiakie je chronická, imunologicky mediovaná choroba vyvolaná u geneticky predisponovaných jedinců požíváním lepku (glutenu). Tato choroba postihuje přibližně 1 % evropské populace. Nemoc je charakterizovaná atrofií a zvýšenou celularitou sliznice tenkého střeva, hlavní roli v patogenezi hrají T-buňky. Autoimunitní charakter této choroby dosvědčuje přítomnost autoimunitních mechanizmů namířených proti několika autoantigenům, včetně diagnosticky nejdůležitějšího autoantigenu, tj. tkáňové transglutamináze [54].

Při srovnání se zdravými jedinci byla jak u pacientů s aktivní celiakií, tak u pacientů léčených a dodržujících bezlepkovou dietu popsána existence střevní dysbiózy [55,56]. I když se jednotlivé studie lišily velikostí studovaných kohort, věkem pacientů a použitými metodami, většina studií potvrdila u pacientů s celiakií snížené množství laktobacilů a bifidobakterií a zvýšený výskyt gramnegativních bakterií, především proteobakterií [57]. Obecně je také přijímáno, že bezlepková dieta má vliv na složení střevní mikrobioty a to, že vede k redukci výskytu jak potenciálně patogenních bakterií, tak bifidobakterií. Zdá se, že mikrobiota hraje roli i v klinické manifestaci nemoci, pacienti s gastrointestinálními symptomy mají jiné složení mikrobioty nejen při srovnání s kontrolami, ale i při srovnání s pacienty trpícími herpetiformní dermatitidou.

Je zajímavé, že některé komenzální bakterie jako *Escherichia coli* zvyšují aktivaci buněk přirozené imunity gliadinem, zatímco např. některé bifidobakterie naopak buňky přirozené imunity inhibují. Nedávno bylo prokázáno, že lidské střevní bakterie ovlivňují imunogenicitu glutenových peptidů a mohou tak zvyšovat riziko autoimunitní odpovědi na tento protein u geneticky predisponovaných jedinců [58]. V experimentálním modelu celiakie bylo ukázáno, že dysbióza modifikuje střevní propustnost a zvyšuje průnik gliadinových fragmentů střevní sliznicí [59].

Nádory

Obrovský zájem onkologů o mikrobiotu u nádorových chorob nedávno vyvolalo zjištění, že mikrobiota do

značné míry ovlivňuje i účinnost moderní protinádorové imunoterapie tzv. „checkpoint" inhibitory [60]. Vzhledem ke svým imunomodulačním schopnostem ale může mikrobiota významně ovlivňovat i citlivost jedince ke vzniku nádoru (karcinogenezi). Toto je nejlépe dokumentováno v patogenezi kolorektálního karcinomu, na níž se mikrobiota podílí hned několika mechanizmy.

Kolorektální karcinom (Colorectal Cancer – CRC) je maligní nádor původem z epitelových buněk střeva. CRC je v současnosti druhý nejčastější maligní nádor v Evropě. Přestože se ve většině případů jedná o sporadickou chorobu, existuje řada faktorů, které riziko jeho výskytu výrazně zvyšují. Jedním z nich je chronický zánět při IBD, který přispívá k iniciaci, progresi i diseminaci nádoru. A tak všechny faktory, které se uplatňují v patogenezi chronického zánětu v tlustém střevě při IBD (viz výše) také přispívají ke vzniku CRC. Kromě poškození střevní bariéry s následným chronickým zánětem mohou mikroby spouštět proces karcinogeneze ve střevním epitelu produkcí genotoxických látek. Podobně jako u IBD je průvodním znakem CRC dysbióza [61]. Pro pacienty s CRC je typický celkový pokles diverzity střevní mikrobioty a častější přítomnost mikrobů rodů *Fusobacterium* a *Porphyromonas* v lumen střeva. Ovlivněním proliferace, diferenciace, apoptózy a angiogeneze mohou komponenty a metabolity mikrobů karcinogenezi jak podporovat, tak tlumit. Některé mikroby, tzv. genotoxické komenzální bakterie, mohou měnit mikroprostředí, snižovat pH, měnit redox potenciál. Podobně jako při chronickém zánětu tak ve střevní tkáni vzniká oxidativní stres, který způsobí chromosomální nestabilitu, a tak přímo indukuje vznik CRC. Mezi tyto potenciálně karcinogenní bakterie patří *Fusobacterium nucleatum*, enterooxigenní *Bacillus fragilis*, genotoxická psk$^+$ *Escherichia coli* a bakterie, které vykazují adhezivní invazivní fenotyp (adherentní-invazivní *Escherichia coli*) [62].

Většina zvířecích modelů kolorektálního karcinomu je postavena na indukci zánětu a současném podávání karcinogenu. Experimenty provedené s využitím gnotobiotických modelů prokázaly, že pro vznik zánětu s následným vývojem nádoru je potřebná přítomnost mikrobioty [63,64].

Působení mikrobů v patogenezi CRC je do značné míry dané přítomností vhodného substrátu, a tak není překvapením, že některé složky potravy incidenci CRC značně ovlivňují. Např. potrava s vysokým obsahem vlákniny riziko CRC snižuje a vysoká konzumace masa velkých domestikovaných zvířat (hovězí, vepřové, skopové a kůzlečí) naopak riziko CRC zvyšuje, zejména pokud bylo předem chemicky ošetřeno (uzením, solením či konzervačními látkami). Efekty stravy na vznik CRC se dají vysvětlit tím, že složení stravy ovlivňuje složení mikrobioty nejvýrazněji [65].

Mikrobiota v dutině ústní

Dutina ústní je významným místem pro vstup cizorodých látek do organizmu, ale ty jsou zde obvykle rychle rozpoznány slizničním imunitním systémem. Je tak zajištěno posouzení infekčních i neinfekčních podnětů, včetně jednotlivých složek potravy. Nedílnou součástí spolupracující s přirozenou imunitou jsou tzv. přirozené bariéry. Ty tvoří ochrannou mechanickou, chemickou i bakteriální zábranu proti vstupu a šíření patogenních látek. Obrana proti patogenním bakteriálním kmenům je v dutině ústní tvořena i lokálními komenzálními bakteriemi zároveň se slinami, především jejich antibakteriálními součástmi (lyzozym, laktoferin) a dále i samotným imunitním systémem. Složení ústní mikrobioty se mění v průběhu celého našeho života. Koncem intrauterinního vývoje a záhy po narození je možné nalézt bakterii *Lactobacillus acidophillus*. V období prořezávání mléčné dentice se objevují další bakteriální kmeny. V období adolescence pak dosahuje složení orální mikrobioty největší pestrosti. Převládajícími kmeny jsou *Firmicutes* (*Streptococcus*), *Bacteroidetes* (*Prevotella*), *Proteobacteria* (*Haemophillus*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*), fakultativní a striktní anaerobní kmeny (*Veilonella*, *Spirocheta*). V pozdějším věku se snižuje zastoupení bakterií, které mají kariogenní účinek. Jejich přítomnost klesá spolu se ztrátou dentice. Četnost jednotlivých bakteriálních kmenů je rozdílná i lokálně, v místech nepoškozené sliznice převažují *Bacteroidetes* a především řád *Bacteroidales*, v místech ulcerací *Porphyromonadaceae* a *Veillonellaceae*.

Onemocnění lokalizovaná v dutině ústní jsou také spojena s dysbiózou. Jsou popsány bakterie, které se významně podílejí na vzniku zubního kazu, poškození závěsného aparátu zubu, nebo kmeny přispívající k onemocnění sliznice dutiny ústní [66]. Kariogenní působení je popsáno u bakterií *Streptococcus mutans* a *Streptococcus sanguis*. Zvýšené zastoupení *Parvimonas micra*, *Porphyromonas endodontalis*, *Treponema maltophilum* a druhu *Bacteroidales* je spojeno s chronickou parodontitidou. V zubním plaku bývá přítomná i *Pseudomonas aeruginosa*. Zánět dásní, poškození parodontálních ligament a destrukce kosti je zesílena přítomností *Porphyromonas gingivalis* v zubním plaku [67]. Agresivní forma parodontitidy je dávána do souvislosti s bakterií *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Záněty a porušení sliznic dutiny ústní často vedou k sekundárním recidivujícím mykotickým infekcím (*Candida* sp.). Herpetické infekce (*Herpes simlex virus*) jsou naopak jednou z možných příčin vzniku lézí na sliznici. Snížené zastoupení *Streptococcus salivarius* a převažující zastoupení *Acinetobacter johnsonii* je zjišťováno u pacientů s recidivující aftózní stomatitidou [68]. Orální dysbióza se podílí i na průběhu systémových onemocnění, jako jsou Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, revmatoidní artritida. Je popsán podíl lokálního zánětu dutiny ústní na exacerbaci aterosklerotických změn. Orální mikrobiota má proto význam nejen lokální, ale i systémový. Fyziologické udržení komenzálních kmenů v převaze nad patogenními kmeny působí nejen proti lokálnímu zánětu, ale ovlivňuje i celkový stav organizmu.

Kožní mikrobiota a asociované kožní choroby

Kůže je nejvíc exponovaným orgánem našeho těla. Tvoří přirozenou bariéru organizmu a denně je vysta-

vována velkému množství stimulů z vnějšího prostředí, kterým musí odolávat. Kromě samotné mechanické bariéry a imunitního systému kůže se na obraně proti vnějším vlivům podílí také kožní mikrobiota. Kožní mikrobiota je hlavní součástí fyziologické obrany kůže a úzce interaguje s přirozeným imunitním systémem [69,70]. Společně působí jako bariéra proti invazi patogenních mikrobů a proti přemnožení oportunních patogenů na povrchu kůže. Dalšími mechanizmy, kterými mikrobiota přímo ovlivňuje hostitele, patří rozklad potu a kožního mazu, produkce mikrobicidních látek a hlavně udržování přirozené homeostázy kůže, jež je velice důležitá pro prevenci vzniku kožních onemocnění [69].

Složení kožní mikrobioty každého člověka je závislé na mnoha faktorech, např. na demografických údajích (věk, pohlaví, etnikum, hormonální nastavení jedince), genetickém pozadí jedince (exprese lidských leukocytárních antigenů/Human Leucocyte Antigens – HLA), chování jedince (užívání antibiotik, návyky osobní hygieny, používání kosmetiky), faktorech životního prostředí (teplota, vlhkost, ultrafialové záření), způsobu porodu, délce kojení atd [71]. Dále je složení mikrobioty ovlivněno především vlastnostmi kůže: její vlhkostí či suchostí, umístěním mazových a potních žláz a také kontaminací z okolních sliznic. Nejhustší osídlení kožních mikroorganizmů na lidské kůži je v uzavřených oblastech (podpaží, meziprstní prostory, perineum). Nejméně početné pak na zádech, v záhybech ucha, mezi prsty u nohy. Kožní mikrobiota je nejvíce zastoupena těmito 4 kmeny *Actinobacteria*, zastoupené převážně rodem *Propionibacterium* a *Corynebacterium*, *Firmicutes* zastoupené převážně rodem *Staphylococcus*, *Proteobacteria* a *Bacteroidetes*. Na místech pokrytých mazem (záda či zevní zvukovod) dominují lipofilní rody jako např. *Propionibacterium*, zatímco vlhká místa kůže jsou osídlována převážně rody *Staphyloccocus* a *Corynebacterium* [72]. Největší zastoupení hub rodu *Malassezia* nalezneme na trupu a pažích, zatímco na nohách, jež jsou nejčastějším místem infekcí, je složení hub mnohem různorodější. Kromě hub rodu *Malassezia* zde nalezneme také houby rodu *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Epicoccum* a další [73].

V poslední době dochází k nárůstu kožních onemocnění asociovaných s dysbiózou, k níž u zdravého jedince může dojít např. nešetrnou lokální léčbou, detergenty, antibiotiky či kosmetikou [70]. Projevy kožních chorob jsou také často vázány na určitou část těla – určité bakteriální složení. Např. psoriáza je častěji na loktech a kolenou, atopická dermatitida u dospělých na vnitřní straně předloktí. Proto se současné studie zaměřují na porovnávání bakteriálních populací v místě kožního onemocnění a doufají, že nalezené změny v bakteriálních populacích povedou v budoucnu k přesnější diagnóze a léčbě kožních onemocnění [74].

Psoriáza, chronické zánětlivé onemocnění kůže, může být vyvolána nebo zhoršena specifickými patogeny, včetně bakterií (*Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*), viry (lidským papilomavirem a endogenními retroviry) a houbami (*Malassezia* a *Candida albicans*) [75]. V experimentálním myším modelu psoriázy jsme ukázali, že bezmikrobní myši vykazují daleko mírnější projevy kožního zánětu ve srovnání s myšmi konvenčně osídlenými. Také konvenční myši ovlivněné širokospektrou kombinací antibiotik vykazovaly výrazně nižší popisované parametry kožního zánětu a měly utlumenou aktivaci Th17 imunitní odpovědi, která hraje významnou úlohu v patogenezi tohoto onemocnění [76].

Projevy akné jsou již dlouho asociovány se zvýšeným výskytem *Propionibacterium acnes* [77]. Ačkoliv doposud nebyl u rosacey (dermatóza příbuzná akné) popsán žádný specifický patogen, její výskyt je asociován se zvýšeným výskytem *Streptococcus epidermis* a *Chlamydophila pneumoniae* v lézích [78]. Kolonizace *Staphylococcus aureus* je typická pro zánětlivá ložiska u atopické dermatitidy a množství této bakterie v lézích přímo koreluje se závažností onemocnění [79]. Pacienti s atopickou dermatitidou mají porušenou expresi antimikrobiálních proteinů v atopických lézích, což pravděpodobně vede k přemnožení patogenních bakterií [80]. Ačkoliv příčiny vzniku nežádoucích kožních projevů různého typu, které často doprovázejí aplikaci biologické léčby, nebyly doposud objasněny, domníváme se, že mikrobiota může v těchto patologických mechanizmech hrát významnou úlohu [75,81].

Možnosti ovlivnění mikrobioty

Nálezy dysbiózy u řady chorob vedly ke zvýšenému zájmu o možnost jejího ovlivnění. Nejdůležitějším faktorem regulujícím střevní mikrobiotu je složení stravy [65]. V poslední době je však velká pozornost věnovaná možnosti ovlivnit mikrobiotu přímo, tj. podáváním probiotických bakterií. Podle definice Food and Agriculture Organization (FAO) jsou probiotika živé mikroorganizmy, které pokud jsou podány v dostatečném množství, vykazují zdraví prospěšné účinky. Probiotické bakterie jsou přítomné v některých potravinách (jogurty, sýry atd), potravinových doplňcích nebo v lékové podobě. Jako probiotika slouží především bakterie mléčného kvašení (laktobacily, bifidobakterie), ale i jiné druhy bakterií (enterokoky, některé kmeny *Escherichia coli*) a kvasinky [82]. Prebiotika jsou většinou sacharidy (např. inulin), které podporují množení prospěšných bakterií (laktobacilů a bifidobakterií) ve střevě [83]. Podobné účinky má i mateřské mléko, které obsahuje velké množství prebiotických sacharidů. Synbiotika obsahují jak probiotika, tak prebiotika. Mechanizmus účinku jednotlivých probiotických bakterií je velmi široký, některé mají účinky imunostimulační a jiné vykazují účinky protizánětlivé, inhibiční (tab. 2). Navíc může být určitý mechanizmus v některých případech prospěšný a v jiných škodlivý. Například indukce Th17 může chránit před infekcí a zhoršovat tíži chronického zánětu. Pro jednotlivé nemoci by se tedy měla využívat určitá funkčně definovaná probiotika. Malá pozornost je dosud věnována analýze mechanizmu účinku jednotlivých probiotických

kmenů a izolátů jednoho druhu, které se mohou značně lišit ve svých imunomodulačních účincích. Z některých nálezů vyplývá, že i lyzáty nebo definované komponenty probiotických bakterií mohou nahradit živé bakterie [84]. Existuje jen málo klinických studií, které jasně prokázaly léčebné účinky podávání probiotik u různých chorob. Zdá se, že probiotika mají účinky především preventivní. Terapeutické efekty byly popsány vzácně, např. u průjmů při antibiotické léčbě, pouchitidě, rotavirových průjmů, dráždivém tračníku a ulcerózní kolitidě. Existují studie, které ukazují na možnost využití tzv. příští generace prospěšných bakterií, které se zatím nedaří připravit průmyslově ve větším množství (např. *Akkermansia muciniphila*) [85]. Nejnovějším směrem ve využití probiotických bakterií k léčbě chorob je možnost přípravy a aplikace rekombinantních kmenů bakterií, které produkují biologicky aktivní molekuly, např. cytokiny s protizánětlivým účinkem.

Vzhledem k častému neúspěchu antibiotické léčby u infekce *Clostridium difficile* se k léčbě těchto závažných stavů začal úspěšně používat přenos střevní mikrobioty (tzv. fekální transplantace) od zdravých dárců [86]. V současnosti jsou publikovány první zkušenosti o využití fekální transplantace i u řady jiných chorob. U pacientů s ulcerózní kolitidou byla po fekální transplantaci prokázána změna složení mikrobioty, u pacientů s diabetem 2. typu bylo popsáno zlepšení některých parametrů, probíhají pokusy s léčbou obezity i psychických chorob. Nedávno byla publikována studie, ve které byly po přenosu stolice zdravých jedinců sníženy projevy autizmu. Terapeutická účinnost však u těchto chorob nebyla zatím jednoznačně prokázána, je však možné předpokládat, že se v této oblasti dočkáme zajímavých nálezů [87].

Závěr

Výrazné pokroky v molekulární a buněčné biologii umožňují podrobný rozbor složení mikrobioty a současně přinášejí v řadě fyziologických funkcí nové pohledy na její úlohu. Patologické stavy jsou doprovázeny výraznými změnami složení mikrobioty (dysbióza). Analýza účasti slizničního imunitního systému a mikrobioty v patogenezi chronických chorob využívající in vitro a in vivo přístupy včetně gnotobiologických a geneticky manipulovaných zvířecích modelů umožňuje nové pohledy na vznik a průběh těchto nemocí. Nevyřešenou zásadní otázkou však zůstává, zda pozorované změny v mikrobiotě jsou u jednotlivých chorob spojeny s vývojem nemoci kauzálně nebo jde o důsledek či asociaci.

Helena Tlaskalová-Hogenová je podporována grantem AZV (17–11275S), Zuzana Jirásková Zákostelská je podporována granty AZV (15–29336A, 15–30782A a 18–09–00493) a grantem GAČR (17–11275S), Jitka Petanová je podporována granty AZV 15–29336A a PQ25/1. LF, Miloslav Kverka je podporován granty AZV (15–28064A, 17–31248A a 18–05–00394) a granty GAČR (16–06326S a 17–09869S). Práce vznikla v rámci programu Akademie věd ČR Strategie AV21 Potraviny pro budoucnost.

Literatura

1. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science 2001; 292(5519): 1115–1118.
2. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; 464(7285): 59–65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08821>.
3. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. BMJ 2017; 356: j831. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j831>.
4. Tlaskalova-Hogenova H, Kverka M, Verdu EF et al. Chapter 8 – Gnotobiology and the Study of Complex Interactions between the Intestinal Microbiota, Probiotics, and the Host. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW et al (eds). Mucosal Immunology (4th ed). Academic Press: Boston 2015: 109–133. ISBN 978–0124158474.
5. Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T et al. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62(4): 1157–1170.
6. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. Science 2016; 352(6285): 544–545. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aad9358>.
7. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG et al. Current understanding of the human microbiome. Nat Med 2018; 24(4): 392–400. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4517>.
8. Butto LF, Schaubeck M, Haller D. Mechanisms of Microbe-Host Interaction in Crohn's Disease: Dysbiosis vs. Pathobiont Selection. Front Immunol 2015; 6: 555. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00555>.
9. Kverka M, Tlaskalova-Hogenova H. Intestinal Microbiota: Facts and Fiction. Dig Dis 2017; 35(1–2): 139–147. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000449095>.
10. Tlaskalová-Hogenová H, Městecký J. Účast slizničního imunitního systému a komenzálních bakterií v alergii. Alergie 2012; 14(2): 124–33.
11. Wells JM, Rossi O, Meijerink M et al. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(Suppl 1): 4607–4614. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000092107>.
12. Fischer H, Yamamoto M, Akira S et al. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. Eur J Immunol 2006; 36(2): 267–277. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.200535149>.
13. Lee J, Gonzales-Navajas JM, Raz E. The „polarizing-tolerizing" mechanism of intestinal epithelium: its relevance to colonic homeostasis. Semin Immunopathol 2008; 30(1): 3–9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281–007–0099–7>.
14. Madara JL, Stafford J. Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. J Clin Invest 1989; 83(2): 724–727. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI113938>.
15. Taylor CT, Dzus AL, Colgan SP. Autocrine regulation of epithelial permeability by hypoxia: role for polarized release of tumor necrosis factor alpha. Gastroenterology 1998; 114(4): 657–668.
16. von Schillde MA, Hormannsperger G, Weiher M et al. Lactocepin secreted by Lactobacillus exerts anti-inflammatory effects by selectively degrading proinflammatory chemokines. Cell Host Microbe 2012; 11(4): 387–396. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2012.02.006>.
17. Wu L, Estrada O, Zaborina O et al. Recognition of host immune activation by Pseudomonas aeruginosa. Science 2005; 309(5735): 774–777. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1112422>.
18. Petnicki-Ocwieja T, Hrncir T, Liu YJ et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(37): 15813–15818. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0907722106>.
19. Guani-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO et al. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. Clin Immunol 2010; 135(1): 1–11. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.12.004>.
20. Alexander KL, Targan SR, Elson CO. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. Immunol Rev 2014; 260(1): 206–220. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12180>.
21. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell 2014; 157(1): 121–141. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
22. Smith PM, Howitt MR, Panikov N et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. Science 2013; 341(6145): 569–573. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1241165>.
23. Weaver CT, Elson CO, Fouser LA et al. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. Annu Rev Pathol 2013; 8: 477–512. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110–130318>.
24. Ivanov, II, Atarashi K, Manel N et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Cell 2009; 139(3): 485–498. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.033>.
25. Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW et al. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. Cell 2014; 158(5): 1000–1010. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.006>.
26. Kawamoto S, Maruya M, Kato LM et al. Foxp3(+) T cells regulate immunoglobulin a selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis. Immunity 2014; 41(1): 152–165. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.016>.
27. Renz H, von Mutius E, Brandtzaeg P et al. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. Nat Immunol 2011; 12(4): 273–277. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni0411–273>.
28. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Hudcovic T et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. Immunol Lett 2004; 93(2–3): 97–108.
29. Marietta EV, Murray JA, Luckey DH et al. Suppression of Inflammatory Arthritis by Human Gut-Derived Prevotella histicola in Humanized Mice. Arthritis Rheumatol 2016; 68(12): 2878–2888. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.39785>.

30. Li B, Selmi C, Tang R et al. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. Cell Mol Immunol 2018; 15(6):595–609. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2018.7>.

31. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrazola I et al. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. Front Microbiol 2018; 9: 432. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>.

32. Hrncir T, Stepankova R, Kozakova H et al. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. BMC Immunol 2008; 9: 65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471–2172–9-65>.

33. Sterzl J, Mandel L, Stepankova R. The use of gnotobiological models for the studies of immune mechanisms. Nahrung 1987; 31(5–6): 599–608.

34. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Kozakova 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2010.67>.

35. Tlaskalova-Hogenova H, Sterzl J, Stepankova R et al. Development of immunological capacity under germfree and conventional conditions. Ann NY Acad Sci 1983; 409: 96–113.

36. Zhong D, Wu C, Zeng X et al. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. Clin Rheumatol 2018; 37(1): 25–34. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067–017–3821–4>.

37. Reading NC, Kasper DL The starting lineup: key microbial players in intestinal immunity and homeostasis. Front Microbiol 2011; 2: 148.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2011.00148>.

38. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. Science 2018; 359(6380): 1156–1161. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aar7201>.

39. Xiao L, Van't Land B, van de Worp W et al. Early-Life Nutritional Factors and Mucosal Immunity in the Development of Autoimmune Diabetes. Front Immunol 2017; 8: 1219. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01219>.

40. Paun A, Yau C, Danska JS. The Influence of the Microbiome on Type 1 Diabetes. J Immunol 2017; 198(2): 590–595. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/.10.4049/jimmunol.1601519.

41. Hu Y, Wong FS, Wen L. Antibiotics, gut microbiota, environment in early life and type 1 diabetes. Pharmacol Res 2017; 119: 219–226. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.034

42. Wen L, Ley RE, Volchkov PY et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. Nature 2008; 455(7216): 1109–1113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07336>.

43. Burrows MP, Volchkov P, Kobayashi KS et al. Microbiota regulates type 1 diabetes through Toll-like receptors. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112(32): 9973–9977. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1508740112>.

44. Funda DP, Kaas A, Bock T et al. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15(5): 323–327.

45. Wekerle H. Brain Autoimmunity and Intestinal Microbiota: 100 Trillion Game Changers. Trends Immunol 2017; 38(7): 483–497. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.03.008>.

46. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci 2012; 13(10): 701–712. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3346>.

47. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nat Neurosci 2017; 20(2): 145–155. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4476>.

48. Lukáš M. Etiologie a patogeneze idiopatických střevních zánětů. Vnitř Lék 2014; 60(7–8): 640–644.

49. de Souza HS. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: today and tomorrow. Curr Opin Gastroenterol 2017; 33(4): 222–229. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000364>.

50. Sokol H, Seksik P, Furet JP et al. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota. Inflamm Bowel Dis 2009; 15(8): 1183–1189. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20903>.

51. Powrie F, Leach MW. Genetic and spontaneous models of inflammatory bowel disease in rodents: evidence for abnormalities in mucosal immune regulation. Ther Immunol 1995; 2(2): 115–123.

52. Hudcovic T, Stepankova R, Cebra J et al. The role of microflora in the development of intestinal inflammation: acute and chronic colitis induced by dextran sulfate in germ-free and conventionally reared immunocompetent and immunodeficient mice. Folia Microbiol (Praha) 2001; 46(6): 565–572.

53. Stepankova R, Powrie F, Kofronova O et al. Segmented filamentous bacteria in a defined bacterial cocktail induce intestinal inflammation in SCID mice reconstituted with CD45RBhigh CD4+ T cells. Inflamm Bowel Dis 2007; 13(10): 1202–1211. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20221>.

54. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(5): 1099–1106.quiz 1107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.044>.

55. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12(9): 497–506. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.90>.

56. Cukrowska B, Sowinska A, Bierla JB et al. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota – Key players in the pathogenesis of celiac disease. World J Gastroenterol 2017; 23(42): 7505–7518. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i42.7505>.

57. Cenit MC, Olivares M, Codoner-Franch P et al. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? Nutrients 2015; 7(8): 6900–6923. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7085314>.

58. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL et al. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. Gastroenterology 2016; 151(4): 670–683. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.041>.

59. Cinova J, De Palma G, Stepankova R et al. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: study in germ-free rats. PLoS One 2011; 6(1): e16169. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016169>.

60. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D et al. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. Science 2018; 359(6382): 1366–1370. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aar6918>.

61. Tilg H, Adolph TE, Gerner RR et al. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. Cancer Cell 2018; 33(6): 954–964. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.004>.

62. Allen-Vercoe E, Jobin C. Fusobacterium and Enterobacteriaceae: important players for CRC? Immunol Lett 2014; 162(2 Pt A): 54–61. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.05.014>.

63. Klimesova K, Kverka M, Zakostelska Z et al. Altered gut microbiota promotes colitis-associated cancer in IL-1 receptor-associated kinase M-deficient mice. Inflamm Bowel Dis 2013; 19(6): 1266–1277. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281330a>.

64. Tlaskalova-Hogenova H, Vannucci L, Klimesova K et al. Microbiome and colorectal carcinoma: insights from germ-free and conventional animal models. Cancer J 2014; 20(3): 217–224. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PPO.0000000000000052>.

65. David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature 2014; 505(7484): 559–563. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12820>.

66. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. ISME J 2013; 7(5): 1016–1025. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2012.174.

67. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. Immunol Lett 2014; 162(2 Pt A): 22–38. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017>.

68. Kim YJ, Choi YS, Baek KJ et al. Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis. BMC Microbiol 2016; 16(Suppl 1): 57. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12866–016–0673-z>.

69. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. Science 2014; 346(6212): 954–959. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1260144>.

70. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol 2013; 25(5): 370–377. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005>.

71. Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A et al. Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease. Infect Genet Evol 2011; 11(5): 839–848. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.03.022>.

72. Grice EA, Kong HH, Renaud G et al. A diversity profile of the human skin microbiota. Genome Res 2008; 18(7): 1043–1050. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gr.075549.107>.

73. Findley K, Oh J, Yang J et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. Nature 2013; 498(7454): 367–370. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12171>.

74. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM et al. Microbiome and skin diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013; 13(5): 514–520. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e328364ebeb>.

75. Fry L, Baker BS, Powles AV et al. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? Br J Dermatol 2013; 169(1): 47–52. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12322>.

76. Zakostelska Z, Malkova J, Klimesova K et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. PLoS One 2016; 11(7): e0159539. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0159539>.

77. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. J Invest Dermatol 2013; 133(9): 2152–2160. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.21>.

78. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol 2013; 69(6): 1025–1032. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.08.006>.

79. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol 2017; 10: 51–56. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CCID.S130013>.

80. Schroder JM. Antimicrobial peptides in healthy skin and atopic dermatitis. Allergol Int 2011; 60(1): 17–24. Dostupné z DOI: <http://d.doi.org/10.2332/allergolint.10-RAI-0292>.

81. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. Semin Arthritis Rheum 2010; 40(3): 233–240. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.04.003>.

82. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016; 30(1): 17–25. Dostupné z DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.12.001>.

83. Petschow B, Dore J, Hibberd P et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. Ann NY Acad Sci 2013; 1306: 1–17. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12303>.

84. Zakostelska Z, Kverka M, Klimesova K et al. Lysate of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 ameliorates colitis by strengthening the gut barrier function and changing the gut microenvironment. PLoS One 2011; 6(11): e27961. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027961>.

85. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of Akkermansia muciniphila. Front Microbiol 2017; 8: 1765. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>.

86. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013; 368(5): 407–415. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>.

87. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut 2017; 66(4): 569–580. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016–313017>.

MUDr. Miloslav Kverka, Ph.D.
✉ **kverka@biomed.cas.cz**

Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha
https://mbucas.cz/

Doručeno do redakce 20. 5. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

NOVINKA

20% normální lidský imunoglobulin (SCIg)

Jsem jedinečná.

Prosím, berte mě tak.

Cuvitru▼

Normální lidský imunoglobulin (SCIg), 20%

Ověřená ÚČINNOST

VASBI max. 0,022

v obou studiích, tedy

významně nižší

než práh účinnosti 1,0 VASBI/rok[1–4]

Ověřená SNÁŠENLIVOST

U ~ 2 ze 3 pacientů se neprojevil **žádný lokální NÚ**

(EU 31/48 a NA 56/74)[2,3]

99,8 % všech infuzí podáno bez snížení rychlosti, přerušení nebo ukončení aplikace[2, 3]

Individualizace LÉČBY

Infuzí se může podat

až 60 ml na **1 místo aplikace**

rychlostí až **60 ml/hod.**

podle snášenlivosti[2,3]*

Zkrácené informace o léčivém přípravku Cuvitru▼200 mg/ml injekční roztok

Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznamte se, prosím, s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Složení: Léčivá látka: Jeden ml obsahuje Immunoglobulinum humanum normale 200 mg (o čistotě alespoň 98 % IgG). Maximální obsah IgA je 280 mikrogramů/ml. Pomocné látky: Glycin, voda na injekci. **Indikace:** Indikace pro subkutánní podání (SCIg). Substituční terapie u dospělých a dětí a dospívajících (0–18 let) u syndromů primární imunodeficience s narušenou tvorbou protilátek; hypogamaglobulinemie a rekurentních bakteriálních infekcí u pacientů s chronickou lymfatickou leukemií (CLL), u nichž selhala profylaktická antibiotika nebo jsou kontraindikována; hypogamaglobulinemie a rekurentních bakteriálních infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem (MM); hypogamaglobulinemie u pacientů před a po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT). **Dávkování a způsob podání:** Substituční terapie má být zahájena a monitorována lékařem se zkušeností s léčbou imunodeficience. Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci. Přípravek je určen k subkutánnímu podání. Při substituční terapii je nutné dávku u každého pacienta stanovit individuálně v závislosti na konkrétní farmakokinetice a klinické odpovědi. Dávkovací režim má dosáhnout minimální hladiny IgG (měřené před další infuzí) alespoň 5 až 6 g/l a cílová hladina se má nacházet v referenčním intervalu sérové hladiny IgG pro daný věk. Dávkování u dětí a dospívajících (0–18 let) se neliší od dospělých, neboť dávkování pro každou indikaci se stanoví na základě tělesné hmotnosti a upraví se podle klinického výsledku výše zmíněných indikací. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Závažný deficit IgA a hypersenzitivita na léčbu lidskými imunoglobuliny v anamnéze. Cuvitru se nesmí podávat intravaskulárně nebo intramuskulárně. **Upozornění:** Pacienti s protilátkami proti IgA, u nichž zůstává léčba subkutánně podávanými přípravky IgG jedinou možností, mají být léčeni přípravkem Cuvitru pouze pod pečlivým lékařským dohledem. Normální lidský imunoglobulin může vzácně vyvolat pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, a to dokonce i u pacientů, kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali. S používáním imunoglobulinu byly spojeny arteriální a venózní tromboembolické příhody. U pacientů s preexistujícími rizikovými faktory výskytu trombotické příhody je třeba postupovat s opatrností. U pacientů léčených imunoglobuliny byly hlášeny závažné renální nežádoucí účinky, zejména v případě přípravků obsahujících sacharózu (Cuvitru neobsahuje sacharózu). Ve spojení s imunoglobulinovou léčbou byl hlášen výskyt AMS. Cuvitru obsahuje protilátky proti krevním skupinám, které mohou působit jako hemolyziny a vyvolat in vivo obalení trombocytů imunoglobulinem. To může vést k pozitivnímu přímému antiglobulinovému testu a vzácně k hemolýze. Po imunoglobulinové injekci může mít přechodný vzestup různých pasivně přenášených protilátek v krvi pacienta za následek zavádějící pozitivní výsledky sérologických testů. Přes všechna standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy nelze při jejich podávání riziko přenosu infekce zcela vyloučit. Toto se vztahuje také na neznámé a nově vznikající viry a jiné typy patogenů. Důrazně se doporučuje zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně přiřadit k pacientovi číslo použité šarže. **Interakce:** Aplikace imunoglobulinu může na dobu nejméně 6 týdnů a nejvýše 3 měsíců snížit účinnost živých atenuovaných virových vakcín, jako jsou spalničky, rubeola, příušnice a varicella. Po podání přípravku Cuvitru je třeba vyčkat 3 měsíce před vakcinací živou atenuovanou vakcínou. V případě spalniček může toto narušení účinnosti trvat až 1 rok. Proto je potřeba u pacientů očkovaných vakcínou proti spalničkám zkontrolovat stav protilátek. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Cuvitru se má podávat těhotným a kojícím ženám pouze s opatrností. Klinické zkušenosti s imunoglobuliny naznačují, že není třeba očekávat žádné škodlivé účinky na fertilitu. **Řízení:** Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být ovlivněna některými nežádoucími účinky spojenými s přípravkem Cuvitru. Pacienti, kteří během léčby některé nežádoucí účinky prodělají, mají počkat, až odezní, než začnou řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Příležitostně se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třesavka, bolest hlavy, závrať, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně závažná bolest dolní části zad. Vzácně může normální lidský imunoglobulin způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v izolovaných případech anafylaktický šok, a to i u pacientů, kteří při předchozí aplikaci přípravku nejevili žádné známky hypersenzitivity. Lokální reakce v místě infuze: často se může vyskytnout zduření, bolestivost, erytém, indurace, lokální zahřátí, lokální bolest, svědění, vznik modřin a vyrážka. *Velmi časté nežádoucí účinky (četnost ≥ 1/10):* Bolest hlavy, průjem, nauzea, lokální reakce, erytém v místě infuze, bolest v místě injekce, únava. *Časté nežádoucí účinky (četnost ≥ 1/100 až < 1/10):* Závrať, migréna, somnolence, hypotenze, bolest břicha, pruritus, kopřivka, myalgie, zduření v místě infuze, pruritus v místě injekce, kopřivka v místě infuze, podlitina v místě infuze a bolest. **Předávkování:** Následky předávkování nejsou známy. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vídeň, Rakousko. **Registrační čísla:** 59/646/15-C. **Poslední revize SPC:** 21. 7. 2017. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace jsou dostupné na vyžádání. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku a úplný Souhrn údajů o přípravku jsou k dispozici na webových stránkách www.sukl.cz.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky společnosti Shire emailem na drugsafety@shire.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

*Úprava rychlosti a objemu infuze na jedno místo aplikace je založena na snášenlivosti subjektu. Doporučuje se začít s rychlostí podávání 10 ml/hod/místo infuze. Pokud bude tato rychlost dobře snášena, může se u prvních dvou infuzí v intervalech nejméně 10 minut zvýšit na maximum 20 ml/hod/místo infuze. U kojenců a dětí se místo infuze může měnit po každých 5-15 ml. U dospělých se dávky nad 30 ml mohou rozdělit podle volby pacienta.

Literatura: 1. Cuvitru (CZ), Souhrn údajů o přípravku (datum poslední revize: 21. 7. 2017). **2.** Borte M., Krivan G., Derfalvi B., et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2017; 187 (1): 146–159. **3.** Suez D., Stein M., Gupta S., et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20% in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. J Clin Immunol. 2016; 36 (7): 700–712. **4.** A Clinical Study of Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution (IGSC, 20%) for the Evaluation of Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases [NA CSR], 26 June 2015.

SHIRE a logo Shire jsou registrovanými ochrannými známkami společnosti Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited nebo jejích přidružených společností. CUVITRU je registrovaná obchodní známka společnosti Baxalta Incorporated, což je plně vlastněná nepřímá dceřiná společnost Shire plc.

C-APROM/CZ//0138

SHIRE CZECH, s. r. o.
SHIRE je součást společnosti Takeda
Národní 135/14, 110 00 Praha 1
Česká republika, tel.: 225 379 700

Takeda

Primární imunodeficience u dospělých

Jiří Litzman

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

Souhrn
Oproti běžným představám se problematika primárních imunodeficiencí zdaleka netýká pouze pediatrie, velký počet primárně imunodeficitních pacientů je nejen léčen, ale i diagnostikován v dospělém věku. Nejdůležitější manifestací těchto chorob jsou závažné, neobvyklé nebo špatně léčitelné infekce. Některé choroby z primární imunodeficience se často manifestují až v dospělém věku – jedná se především o hypogamaglobulinemii označovanou jako běžná variabilní imunodeficience (CVID) a Goodův syndrom (hypogamaglobulinemie s tymomem). Díky úspěšné léčbě se dospělosti dožívají (a často vedou „normální" život) i ti nemocní, jejichž manifestace začala v časném dětství. I mezi nimi jsou nejčastější nemocní s poruchami tvorby protilátek – např. s X-vázanou agamaglobulinemií, ale také nemocní s Di Georgeovým syndromem (porucha vývoje tymu, srdce, paratyreoidey). Důležitou skupinou jsou i nemocní s hereditárním angioedémem (deficit C1-INH), tito nemocní netrpí zvýšeným výskytem infekcí, objevují se u nich však otoky podkoží a sliznic.

Klíčová slova: běžná variabilní imunodeficience – hereditární angioedém – syndrom Di Georgeův

Primary immunodeficiencies in adults

Summary
In contrast to general opinion, the issue of primary immunodeficiency is far from just a pediatric medicine; a large number of patients with primary immunodefciencies are not only treated, but also diagnosed in adulthood. The most important manifestation of these diseases are serious, unusual or ill-treatable infections. Some primary immune deficiency diseases manifest themselves in adulthood – mainly common variable immunodeficiency (CVID) and Good's syndrome (hypogammaglobulinemia with thymoma). Due to successful treatment, adults also suffer from illnesses manifestation of which begin in early infancy. Among these, the most common are patients with disorders of antibody production – for example, X-linked agammaglobulinemia or T-cell defect – Di George syndrome (thymus deficiency, morphological heart abnormalities, hypoparathyroidism). Another important group of primary immunodeficiencies are patients with hereditary angioedema (C1-INH deficiency). These patients do not suffer from an increased incidence of infections, but from swelling of the subcutaneous and submucosal tissues.

Key words: common variable immunodeficiency – Di George syndrome – hereditary angioedema

Úvod

Stavy nedostatečnosti imunitního systému můžeme dělit podle různých hledisek. Nejčastěji používaným kritériem je fakt, jedná-li se o onemocnění primární, u něhož známe nebo alespoň předpokládáme genetický podklad, nebo jedná-li se o sekundární deficit rozvíjející se jako následek jiné choroby, vlivu léčby nebo vlivu faktorů zevního prostředí. Primární deficience imunitního systému jsou sice obvykle choroby relativně řídké, ale ve většině případů závažné a diagnostické zpoždění může závažně ovlivnit život nemocného.

Primární imunodeficience

Primární imunodeficience jsou způsobeny geneticky podmíněnými poruchami při vývoji imunitního systému. Klinická manifestace většiny chorobných jednotek (často extrémně vzácných) se sice rozvíjí již v dětství, přesto má znalost primárních imunodeficiencí stále větší význam i v medicíně dospělých. Hlavní důvody jsou 2:

1. Klinická manifestace některých, zejména protilátkových imunodeficitů se může objevit až v dospělosti – nejtypičtěji u běžné variabilní imunodeficience (Common Variable ImmunoDeficiency – CVID), viz níže. Právě CVID je nejčastějším klinicky závažným primárním imunodeficitem.
2. Pokroky v léčbě vedly k tomu, že se řada nemocných s primární imunodeficiencí dožívá nejen dospělosti, ale i poměrně vysokého věku.

Primární imunodeficience bývají obvykle rozdělovány podle toho, která funkční oblast imunitního systému je postižena. Nejdůležitějšími skupinami jsou kombi-

nované (T + B) imunodeficity, defekty tvorby protilátek, T-lymfocytární imunodeficity, poruchy nespecifických imunitních mechanizmů (zejména komplementového systému a fagocytózy) a závažné imunodeficity doprovázející jiné vrozené choroby. Nejčastěji se objevují imunodeficity protilátkové.

Kombinované T a B imunodeficity

Jedná se o nejtěžší formy primárních imunodeficiencí, většina onemocnění spadá pod souborné označení těžká kombinovaná imunodeficience – SCID (Severe Combined ImmunoDeficiency). Jedná se o závažná a život ohrožující onemocnění manifestující se obvykle v kojeneckém věku. Jedinou šanci těmto dětem v současné době dává včas provedená transplantace hematopoetických buněk. Dospělosti se mohou dožít pouze nemocní po takovém úspěšném zákroku, stupeň „vyléčení" pacienta je ale různý v závislosti od typu primární choroby, rozsahu komplikací, typu transplantace, rozsahu případné reakce štěpu proti hostiteli a dalších faktorů.

Protilátkové imunodeficity

Defekty tvorby protilátek jsou z pohledu medicíny dospělých pacientů nejdůležitější skupinou imunodeficiencí. Nejčastější klinicky významná porucha tvorby protilátek – běžná variabilní imunodeficience (Common Variable Immunodeficiency – CVID), se často klinicky manifestuje právě až v dospělosti. Kromě toho se v současné době dospělosti běžně dožívají i nemocní s humorálními imunodeficity začínajícími v časném dětství. Nejdůležitější z nich je X-vázaná agamaglobulinemie. Minimální klinickou manifestaci mívají obvykle selektivní deficity některé třídy nebo podtřídy imunoglobulinů.

Běžná variabilní imunodeficience

Jedná se o klinicky nejdůležitější primární poruchu (nebo poruchy) tvorby protilátek a běžně se pro ni používá zkratka CVID. Prevalence onemocnění je odhadována na 5–10/100 000 obyvatel. Onemocnění bývalo dříve označováno jako primární hypogamaglobulinemie dospělých, což vyjadřuje fakt, že ačkoliv se jedná o primární hypogamaglobulinemii, dochází k její klinické manifestaci prakticky v jakémkoliv období života (včetně pozdního věku). Nejčastěji se setkáváme s úvodními symptomy v období 2.–3. decenia. Jedná se spíše o skupinu onemocnění, ke stanovení diagnózy je potřeba splnit diagnostická kritéria. V současné době jsou nejvíce uznávána diagnostická kritéria ICON (International Consensus Document: Common Variable Immunodeficiency Disorders), tab [1,2].

Ačkoliv se jedná o nejčastější formu primární hypogamaglobulinemie, nebyly jak etiologie, tak patogeneze onemocnění doposud dostatečně vysvětleny. Zdá se, že se jedná o heterogenní skupinu onemocnění s rozdílnou etiologií i patogenezí spojenou pouze společnými laboratorními nálezy a klinickým příznaky. Jedná se hlavně o příznaky protilátkového imunodeficitu, které se obvykle manifestují později než v časném dětství. CVID má často výrazný genetický podklad – v příbuzenstvu je možno někdy nalézt osoby stejně postižené, ale mnohem častěji pokrevní příbuzné, u nichž je přítomen selektivní deficit IgA. V posledních letech byly popsány genetické defekty, které u některých osob způsobily onemocnění klinicky i laboratorně stejné, jako je CVID. Byly popsány mutace genů kódujících molekuly ICOS, BAFF-R, TACI, CD19, CD20, CD21, CD81, CTLA-4, LRBA. IKAROS, NFKB1, NFKB2, MOGS a další [3–5], vždy se ale jedná o minoritní skupinu postižených osob. Gen nebo geny, které by byly zodpovědné za většinu případů CVID, zatím nebyly objeveny.

Postupně se ale ukazuje, že následky mutace jednotlivých genů se mohou výrazně lišit ve své manifestaci. Např. nemocní s mutacemi genů *CTLA-4* a *LRBA* mívají výrazné autoimunitní a zánětlivé komplikace [6,7], přitom ale někdy u postižených nemocných nemusí být porucha tvorby protilátek vyjádřena, dokonce někteří nosiči patologických genů mohou být klinicky „zdraví" (v době vyšetření). Současná klasifikace primárních imunodeficiencí proto ze skupiny CVID vyčleňuje onemocnění způsobená mutací většiny výše uvedených genů asociovaných s CVID-like fenotypem [4].

Z patogenetického hlediska byla u CVID popsána řada abnormalit počtu i funkce T-lymfocytů, B-lymfocytů a někdy i antigen prezentujících buněk. Není ale stále

Tab. Současná diagnostická kritéria běžné variabilní imunodeficience (CVID) podle konsensu ICON. Upraveno podle [1]

	Pro stanovení diagnózy CVID má pacient splňovat tato kritéria:
1.	Je přítomna alespoň jedna klinická manifestace imunodeficitu – infekce, autoimunita, lymfoproliferace Pokud jsou však splněny body 2–5, není tato manifestace bezpodmínečně nutná, zejména u osob s pozitivní rodinnou anamnézou.
2.	Opakovaně musí být prokázáno snížení koncentrace IgG pod dolní referenční mez
3.	Musí být snížena koncentrace IgA nebo IgM pod dolní referenční mez
4.	U pacienta by měla být prokázána porušená protilátková odpověď po vakcinaci Ke splnění kritéria stačí nízká opověď po imunizaci proteinovým nebo polysacharidovým antigenem
5.	Je potřeba vyloučit jiné příčiny hypogamaglobulinemie
6.	Není potřeba provádět molekulárně genetické testy na geny asociované s fenotypem CVID

jasné, co je vlastní příčinou toho, že ačkoliv jsou B-lymfocyty u těchto pacientů obvykle přítomny, dojde k získané, částečné nebo téměř úplné poruše vytvářet protilátky.

Jak již bylo uvedeno, onemocnění se může projevit prakticky v jakémkoliv věku. U některých nemocných se můžeme setkat s předchorobím bez projevů imunodeficience, někteří nemocní však udávají častější výskyt běžných respiračních infekcí. Časté a závažné infekce se začnou objevovat v kterémkoliv věku, nejčastěji ve 2. nebo 3. dekádě života. Přitom se nejedná pouze o manifestaci klinickou, ale opakovaně bylo zaznamenáno, že v předchorobí měli nemocní hladiny imunoglobulinů „normální" nebo byli sledováni pro selektivní deficit IgA [8–10]. Manifestace CVID může být velmi variabilní [11–13]. Nejtypičtěji se ale onemocnění projevuje příznaky protilátkového imunodeficitu: častými a komplikovanými respiračními infekcemi. Kromě opakovaných bronchitid se objevují recidivující otitidy, sinusitidy nebo bronchopneumonie. Infekce mívají často prolongovaný průběh. Postupně se mohou vytvářet bronchiektázie a/nebo plicní fibróza.

Jako kauzální agens respiračních infekcí dominují opouzdřené bakterie – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, méně často i *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Naproti tomu pacienti nejsou náchylnější k virovým infekcím než běžná populace.

Asi 1/3 nemocných trpí různými gastrointestinálními obtížemi [14]. Již v poměrně časném věku se může objevit atrofická gastritida s perniciózní anémií. Pacienti často udávají průjmovitá onemocnění. Příčinou mohou být běžné střevní patogeny, z nich je nejdůležitější příčinou chronických průjmů *Giardia lamblia*, dále se uplatňují infekce kampylobakterové, rotavirové, salmonelové; nezřídka se ale nepodaří žádného střevního patogena prokázat. Atrofie klků duodenální sliznice vede často k nesprávné diagnóze celiakie [15]. U nemocných s CVID je též zvýšen výskyt idiopatických střevních zánětů, někdy se hovoří o zvláštní formě CVID kolitidy.

U nemocných s CVID je zvýšen výskyt autoimunitních chorob. Kromě již zmíněné atrofické gastritidy s perniciózní anémií a zvýšeného výskytu nespecifických střevních zánětů se u nemocných s CVID setkáváme často s idiopatickou trombocytopenickou purpurou, někdy též hemolytickou anémií nebo autoimunitní neutropenií. Mohou se objevit i další autoimunitní choroby včetně systémových chorob pojiva [16–18].

Poměrně častou komplikací je výskyt nekazeifikujících granulomů připomínajících sarkoidózu [19,20]. Může se jednat o solitérní granulomy, častěji se ale jedná o mnohočetný výskyt granulomů v plicích, játrech, slezině nebo dalších orgánech. Některé granulomy mohou způsobovat útlakové příznaky.

Typickým rysem CVID je i hyperplazie lymfatických tkání, u nemocných nacházíme lymfadenopatii, asi 1/3 pacientů má prokazatelnou splenomegalii. Pacienti jsou též zvýšeně náchylní k maligním nádorům, zejména rakovině žaludku a k lymfomům [13].

Diagnóza je založena na typické anamnéze a laboratorních nálezech. Z anamnestických údajů dominují komplikované respirační infekce, často u člověka, který dříve zvýšenou frekvencí infekcí netrpěl. Vzhledem k rozšířenosti vyšetření hladin imunoglobulinů se stále častěji setkáváme s diagnózou CVID u osob, u nichž se zatím klinicky manifestní imunodeficit nestačil plně rozvinout a u nichž byla hladina imunoglobulinů vyšetřena z důvodu častějších banálních infekcí nebo z důvodů zcela jiných [21]. Laboratorně prokazujeme výrazný pokles sérové hladiny IgG a jedné další třídy imunoglobulinů – IgA a/nebo IgM. Podle definice onemocnění je kromě snížených hladin imunoglobulinů u pacienta nutno prokázat poruchu specifické protilátkové odpovědi po specifickém antigenním stimulu – po očkování proteinovou vakcínou (tetanickým toxoidem) a polysacharidovou vakcínou (v současné době je dostupná pouze vakcína proti *Salmonella typhi*). Je nutno vyloučit i to, jestli se nejedná o hypogamaglobulinemii sekundární. Současná diagnostická kritéria ICON jsou shrnuta v tab. Je důležité zdůraznit, že zdaleka ne každé snížení hladin imunoglobulinů odpovídá definici CVID. Při vyšetření lymfocytárních subpopulací obvykle nacházíme přítomnost B-lymfocytů (na rozdíl od X-vázané agamaglobulinemie, při níž jsou B-lymfocyty neprokazatelné), i když asi u 10 % nemocných je počet B-lymfocytů v krvi velmi nízký. V diferenciální diagnostice musíme u dospělých vyloučit zejména lymfatické malignity nebo hypogamaglobulinemii vyvolanou některými léky (např. rituximabem, hydantoináty, sulfasalazinem nebo karbamazepinem) [1,22].

Základem terapie pacientů s poruchami tvorby protilátek je vždy substituční podávání imunoglobulinů. V případě nemocných s CVID, ale i s jinými závažnějšími protilátkovými imunodeficity, by se vždy mělo jednat o podávání dostatečně vysokých dávek imunoglobulinů cestou intravenózní nebo subkutánní. Doporučené udržovací dávky kolísají mezi 200–800 mg/kg/3–4 týdny, předinfuzní hladiny IgG by neměly klesat pod 6 g/l, u nemocných s závažnějšími infekčními komplikacemi by měly přesahovat dolní referenční mez IgG. Výsledky imunoglobulinové léčby jsou velmi rozdílné: u části nemocných vedou i relativně nízké dávky k výraznému zlepšení zdravotního stavu pacienta – frekvence infekcí ani jejich tíže se výrazněji neliší od imunokompetentních osob. Na druhé straně u části nemocných i přes vysoké dávky podávaných imunoglobulinů přetrvává klinický imunodeficit. S takovým stavem se setkáváme zejména u nemocných, u nichž již došlo k nevratným změnám v architektuře bronchiálního stromu a plicní tkáně (vznik bronchiektázií, pozánětlivá plicní fibróza). Právě tento fakt nabádá k časnému zahájení léčby i u pacientů, u nichž je zatím klinická manifestace imunodeficitu poměrně mírná. Imunoglobulinová terapie neovlivňuje jiné komplikace CVID – autoimunitní nebo zánětlivé, nemá zřejmě vliv ani na gastrointestinální komplikace. Závažnější vedlejší reakce jsou při podávání moderních vysoce purifikovaných preparátů řídké [23].

U nemocných s protilátkovými imunodeficity je důležitá včasná a razantní léčba probíhajících bakteriálních

infekcí. Vzhledem k tomu, že nejčastější příčinou respiračních infekcí jsou opouzdřené bakterie (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylocuccus aureus*), je potřeba volit antibiotika účinná především na tyto bakterie. U některých nemocných je nutná i stálá nebo alespoň sezónní antibiotická profylaxe, nejčastěji je využíván azitromycin nebo kotrimoxazol.

V případě chronických průjmů je dobré vyzkoušet léčbu zaměřenou na *Giardia lamblia*, a to i při negativním výsledku vyšetření stolice na tohoto parazita. Případný výskyt granulomů je možno léčit podáním steroidů. Léčba ostatních komplikací se neliší od léčby jiných pacientů.

Přes adekvátní imunoglobulinovou léčbu se u značné části pacientů (udávají se až 2/3) rozvíjí chronické postižení ve smyslu vzniku bronchiektázií nebo plicní fibrózy. U některých pacientů mohou být přítomny nezvladatelné gastrointestinální komplikace, chronický průjem může vést k závažné malnutrici.

Goodův syndrom

Je primární hypogamaglobulinemie, která se objevuje u pacientů s tymomem [24–26]. Provedená operace tymomu nemá vliv na závažnost hypogamaglobulinemie. V praxi našeho oddělení jsme opakovaně zaznamenali, že se hypogamaglobulinemie projevila dříve, než byl diagnostikován tymom. Začátek obtíží se obvykle projevuje u osob starších 50 let. Infekce, které se u pacientů objevují, přesahují klasickou manifestaci humorálního imunodeficitu, mohou se objevit i závažné virové infekce nebo pneumocystová pneumonie. Důležitou laboratorní charakteristikou je nepřítomnost B-lymfocytů v krvi.

X-vázaná agamaglobulinemie (Brutonova agamaglobulinemie)

Jedná se o nejčastější příklad vrozené agamaglobulinemie. Prevalence se uvádí asi 1–2/100 000 obyvatel. Onemocnění je způsobeno mutací genu pro Brutonovu tyrozinkinázu (BTK). Jedná se o enzym nutný pro vývoj B-lymfocytů, proto u chlapců s deficitem tohoto enzymu nenacházíme zralé B-lymfocyty. Choroba je vázána na chromozom X.

Manifestace začíná obvykle v časném dětství po vymizení transplacentárně přenesených protilátek, obvykle mezi 6.–12. měsícem věku. Onemocnění se projevuje zejména častými a komplikovanými respiračními infekcemi. Oproti CVID se obvykle nesetkáváme s autoimunitními příznaky nebo s výskytem granulomů. Díky současné gamaglobulinové léčbě se tito pacienti běžně dožívají dospělého věku a vedou plnohodnotný život.

U neléčeného pacienta nacházíme velmi nízké hladiny všech základních tříd imunoglobulinů, B-lymfocyty nejsou přítomny. Diagnózu potvrdí molekulárně genetický průkaz mutace *BTK*. Pokud je pacient už léčen, odpovídá hladina IgG intenzitě imunoglobulinové substituce. Velmi nízké, až neměřitelné jsou hladiny IgA a IgM [27,28].

Terapií je především dostatečná imunoglobulinová substituce, případně i dlouhodobá antibiotická profylaxe. Nutná je včasná a adekvátní léčba infekčních komplikací.

Selektivní deficit IgA

Selektivní deficit IgA (IgAD) je nejčastější primární imunodeficit s prevalencí v naší populaci asi 1/400 osob [29]. Etiologie ani patogeneze nejsou známy. Často nacházíme nahromadění případů v jedné rodině, což ukazuje na genetický podklad onemocnění. Onemocnění je geneticky blízké CVID, s nímž se může vyskytovat ve stejných rodinách, řídké nejsou přechody IgAD do plně rozvinutého CVID [8–10]. Existují získané formy indukované léčbou, např. fenytoinem, sulfasalazinem a dalšími léky.

U IgAD se jedná spíše o laboratorní abnormalitu než o typické onemocnění. Většina postižených nemá vůbec žádné klinické obtíže, u někoho se ale mohou vyskytnout příznaky slabšího imunodeficitu, projevující se zvýšeným sklonem k banálním respiračním infekcím. Tento sklon k infekcím se nejčastěji objevuje v předškolním věku a postupně mizí, méně často se setkáváme s osobami trpícími častými infekcemi celoživotně nebo s těmi, u nichž je zvýšená náchylnost k infekcím zřetelná až v dospělosti.

Laboratorně je IgAD definován opakovaným průkazem hladiny IgA < 0,07 g/l, což je pod detekčním limitem běžných diagnostických laboratoří. Současně by neměl být přítomen deficit tvorby jiné třídy nebo podtřídy imunoglobulinů. Pokud má pacient hladinu sérového IgA mezi „normální" hladinou a uvedenými 0,07 g/l, mluvíme o snížení hladiny IgA, ne o deficitu.

Selektivní deficit IgA predisponuje ke vzniku různých autoimunitních onemocnění [30]. Výrazně je zvýšena zejména frekvence celiakie, udává se, že až 10 % osob s IgAD je postiženo celiakií [15]. Nepřítomnost sérového IgA může činit i diagnostické problémy – při screeningovém vyšetření celiakie se často prokazují protilátky proti tkáňové transglutamináze (TTG) i proti endomyziu (EMA) ve třídě IgA, tj. nález u nemocného s IgAD může být falešně negativní. Proto je nutné každé vyšetření doplnit buď stanovením celkové hladiny IgA, nebo vyšetřit uvedené autoprotilátky i ve třídě IgG. Kromě celiakie je zvýšena frekvence řady další autoimunitních chorob, např. juvenilní revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematodes, diabetes mellitus a autoimunitního postižení štítné žlázy [30].

Řídkou, ale závažnou komplikací u osob s IgA deficitem, jsou anafylaktické reakce způsobené přítomností anti-IgA protilátek. U části postižených osob je totiž deficit IgA absolutní, není ani vytvořena imunologická tolerance k tomuto imunoglobulinu. Pokud se IgA dostane do těla takové IgA deficitní osoby (podáním krevních derivátů, zřídka během těhotenství), mohou se vytvořit anti-IgA protilátky. Ty mohou po opakovaném podání některého krevního derivátu obsahujícího IgA (erytrocytární masy, plazmy, imunoglobulinových derivátů) vést až ke vzniku anafylaktické reakce. Tyto komplikace jsou sice poměrně vzácné, je však s nimi potřeba u IgA deficitních osob počítat [31].

Kauzální léčba selektivního deficitu IgA známa není. V případě častých respiračních infekcí se někdy podávají tzv. bakteriální imunomodulátory, i když pro tento přístup chybí kvalitní kontrolované studie.

Deficit podtříd IgG

Jak známo, je imunoglobulin G přítomen v plazmě celkem ve 4 podtřídách: IgG_1–IgG_4. U některých pacientů může být produkce některé podtřídy výrazně snížena nebo nepřítomna, následkem může být zvýšený sklon k infekcím, zejména respiračním. Klinicky nejvýznamnější bývá deficit IgG_2, který predisponuje především ke vzniku infekcí způsobených opouzdřenými pyogenními bakteriemi. Stav může být někdy tak závažný, že vyžaduje léčbu imunoglobuliny. Je třeba upozornit na fakt, že v případě hodnocení hladin podtříd IgG je velká variabilita mezi jednotlivými laboratořemi a ke stanovení kauzálního vztahu mezi deficitem imunoglobulinové podtřídy a klinicky zřejmým imunodeficitem by mělo být provedeno vyšetření odpovědi po specifickém antigenním stimulu.

Skupina hyper-IgM syndromů

Jedná se o několik jednotek charakterizovaných nízkými hladinami IgG a IgA, zatímco hladina IgM bývá normální nebo zvýšená. Jedná se o závažná onemocnění diagnostikovaná již v dětském věku. Nejčastější je X-vázaná forma, způsobená mutací povrchové molekuly CD154 (CD40L), recesivní formy jsou způsobeny mutací genu pro enzym AID (Activation Induced Deaminase) nebo molekuly CD40 a dalšími příčinami. Onemocnění se projevují sklonem k respiračním infekčním onemocněním, X-vázaná forma též závažnými příznaky vyplývajícími z deficitu T-lymfocytů (pneumocystové pneumonie, kryptosporidiové kolitidy, v adolescenci se často vyvíjí sklerotizující cholanigitida).

T-lymfocytární imunodeficity

Dospělosti se běžně dožívají pouze lidé s **Di Georgeovým syndromem**. Jedná se o poruchu vývoje 3. a 4. žaberní výchlipky. Následkem je srdeční vada (nejčastěji Fallotova tetralogie, případně i přerušení aortálního oblouku, ale někdy jen defekt síňového či komorového septa), T-lymfocytární imunodeficit různé tíže a hypoparatyreóza, jež se ale většinou v dospělosti klinicky neprojevuje. S poruchou metabolizmu vápníku zřejmě souvisí výrazná kazivost zubů postižených. Onemocnění bývá doprovázeno mentální retardací různého stupně. Pacienti mívají typickou facies: hypertelorizmus, široké philtrum, malou bradou, nízce položené a dozadu rotované uši. Je třeba říci, že příznaky mohou být vyjádřeny velmi různě, u části nemocných nenacházíme žádnou srdeční vadu, u jiných mohou být normální imunologické nálezy. Stejně tak endokrinní postižení může být minimální nebo žádné.

Kromě klasických příznaků se u pacientů nachází řada dalších příznaků a komplikací. Častý je rozštěp patra, bývají přítomny různé abnormality uropoetického systému. Dysregulace imunitního systému vede ke vzniku autoimunitních chorob.

Choroba je autozomálně dominantně dědičná. Diagnostika je založena na průkazu typické delece na 22q11. Většina nemocných bývá diagnostikována již v časném dětství, současná péče, především kardiologická, ale i imunologická a endokrinologická, umožňuje těmto nemocným téměř normální délku života, byť s omezenou kvalitou. Řídká není ani situace, že je postižení nalezeno u dospělého pacienta při genetickém vyšetření prováděném v souvislosti s nálezem Di Georgeova syndromu u jeho potomka.

Poruchy fagocytózy

Z poruch fagocytárních funkcí je klinicky nejdůležitější **chronická granulomatózní choroba**. Onemocnění je způsobeno defektem některé složky NADPH oxidázy. Následkem je porucha tvorby reaktivních metabolitů kyslíku (H_2O_2, OH^-), což vede k nedostatečné schopností polymorfonukleárních granulocytů usmrcovat bakterie nebo plísně, snížena je zejména schopnost usmrcovat kataláza-pozitivní mikroorganizmy (klinicky nejdůležitější jsou zejména *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, z plísní *Aspergillus* spp.).

Ačkoliv se jedná opět o vrozené onemocnění obvykle s časnou manifestací, dožívá se v současné době většina pacientů dospělosti; někdy bývá dokonce správná diagnóza stanovena až v dospělosti. Onemocnění se projevuje vznikem hlubokých abscesů, nejčastěji v plicích, játrech, periproktálně, pacienti trpí hnisavými lymfadenitidami. U části nemocných se objevuje chronická kolitida připomínající idiopatický střevní zánět. Granulomy mohou působit místní útlak.

Diagnosticky je nejdůležitější průkaz poruchy tvorby reaktivních metabolitů kyslíku (v současnosti nejčastěji pomocí průtokové cytometrie redukcí tetrarodamidu sodného („Burst test“).

Terapeuticky se uplatňuje profylaktické podávání antibiotik a antimykotik. Stále častěji se uplatňuje transplantace hematopoetických buněk, zejména u nemocných s komplikovaným průběhem onemocnění se závažnými plicními nebo střevními komplikacemi.

Defekty komplementového systému

Deficity jednotlivých složek komplementové kaskády se mohou projevit zvýšenou vnímavostí k infekcím. Nemocní s deficity úvodních složek aktivace klasické cesty komplementového systému (C1, C2, C4, C3) mohou trpět závažnými bakteriálními infekcemi, zejména pneumoniemi nebo meningitidami. Nemocní s deficitem těchto složek komplementové kaskády mají sklon i k rozvoji imunokomplexových a autoimunitních onemocnění, zejména typu systémového lupus erythematodes (SLE). U nemocných s deficitem složek C5-C9 je zvýšen především výskyt komplikovaných bakteriálních infekcí, nejtypičtěji meningokokových meningitid [32].

Nejčastější poruchou komplementového systému je deficit manózu vázícího lektinu (Mannose-Binding Lectin – MBL). Tento lektin (lektin je bílkovina vázající se na polysacharidy) je aktivátor tzv. lektinové (třetí) aktivační cesty

komplementového systému. Homozygotní, ale i heterozygotní, deficity vedou k výrazně snížené hladině uvedeného proteinu v séru. Deficit je obvykle asymptomatický, může se však projevit zvýšeným sklonem k banálním respiračním infekcím, zejména v kojeneckém a časném předškolním věku.

Hereditární angioedém

Závažnou a relativně častou poruchou komplementového systému je hereditární angioedém. Incidence onemocnění se uvádí 1 : 10 000–1 : 50 000.

Onemocnění je způsobeno kvantitativním nebo kvalitativním deficitem inhibitoru C1 esterázy (C1-INH). Kvantitativní defekt označujeme jako typ HAE-I (Hereditary AngioEdema), je způsobem mutacemi mimo aktivní centrum inhibitoru. Méně častý (asi 20 % případů) je kvalitativní defekt (HAE-II) způsobený mutacemi v aktivním centru C1-INH. Při defektu C1-INH dochází ke spontánní aktivaci komplementové kaskády, ale i systému kininového, do určité míry i hemokoagulačního a fibrinolytického. Z hlediska rozvoje otoků je zřejmě nejvýznamnější aktivace bradykininu. Onemocnění je dominantně dědičné, manifestace ale většinou začíná až kolem puberty.

Byl popsán i třetí typ HAE (HAE-III), který má sice přítomny charakteristické klinické příznaky, nelze však prokázat změnu hladiny, ani funkce C1-INH. Onemocnění postihuje převážně ženy a je často dominantně dědičné. U části nemocných je možno prokázat gain-in function mutaci genu pro FXII.

Choroba se projevuje atakami otoků podkoží a podslizničních tkání často po minimálních stimulech (úraz, stomatologický zákrok, menstruace nebo stres). Otok na kůži při hereditárním angioedému je bledý, nesvědivý, s pocitem napětí, někdy mírně bolestivý. Otok laryngu může vést až k udušení. Při otoku v gastrointestinálním traktu se objevují koliky, zvracení, průjmy, napodobující náhlou příhodu břišní, při postižení uretry může dojít k anurii [33].

Kromě vrozené formy HAE existuje též forma získaná, která se může objevit u nemocných s malignitami lymfatického systému nebo u některých systémových autoimunitních chorob. Klinická manifestace se výrazně neliší od formy vrozené.

Laboratorní diagnostika je založena především na průkazu snížené funkce C1-INH. Hladina C1-INH v séru může být buď snížená (typ HAE-I) nebo normální až zvýšená (typ HAE-II). Pacienti mají obvykle nízkou sérovou hladinu C4. Definitivní stanovení diagnózy je možné průkazem mutace genu.

V profylaxi otoků je možno podávat atenuované androgeny (danazol, stanozolol) stimulující tvorbu C1-INH v játrech. Nebezpečím léčby je poškození jater a případná virilizace pacientek. Druhou, méně účinnou možností, je podávání inhibitorů proteináz (nyní nejčastěji kyselina tranexamová). Vzhledem k častým vedlejším reakcím ustupuje profylaktická léčba postupně do pozadí. Při léčbě akutních otoků se podává koncentrát C1-INH, rekombinantní C1-INH nebo antagonista bradykininového receptoru – ikatibant. Důležitá je profylaxe vzniku otoků při rizikových, nejtypičtěji stomatologických, zákrocích. Zákrok by měl probíhat pouze tam, kde je možnost rychlého zásahu ARO. Před rizikovými zákroky se někdy zvyšuje dávkování profylakticky podávané terapie, při instrumentálních zákrocích se někdy podává i koncentrát C1-INH. Antihistaminika jsou neúčinná, stejně jako kalcium nebo glukokortikoidy. U pacientů s HAE je kontraindikováno podávání ACE-inhibitorů [34].

Hyper-IgE syndrom (syndrom Jobův)

Jedná se primární imunodeficit s typickým klinickým i laboratorním obrazem. I tito pacienti se mohou dožívat poměrně vysokého věku [35].

Klinický obraz je charakterizován ekzémem, vysokou sérovou hladinou IgE, eozinofilií a výskytem hlubokých abscesů. Ty se objevují zejména v podkoží, někdy se vyznačují minimální zánětlivou odezvou („studený absces"), dalším predilekčním místem výskytu abscesů jsou plíce. Druhou typickou plicní komplikací je výskyt pneumatokély. V etiologii infekcí dominuje *Staphylococcus aureus*, případně různé druhy plísní. Nemocní mají typické hrubé rysy obličeje. Trpí zvýšenou lomivostí kostí, často se vyvíjí skolióza, bývají problémy s denticí. Nejčastější je autosomálně dominantní forma způsobená mutací genu *STAT3* [36]. Autosomálně recesivní forma způsobená mutací genu *DOCK8* je velmi vzácná.

Stanovení diagnózy je založeno na typických klinických příznacích doplněných průkazem vysoké hladiny IgE (obvykle se jedná o hladiny alespoň tisíců IU/ml). Molekulárně genetické vyšetření diagnózu jednoznačně potvrdí. Je třeba zdůraznit, že hyper-IgE syndrom je jasně definovaná choroba se svými diagnostickými kritérii [37], nejedná se o popis faktu, že pacient má vysokou hladinu IgE v séru!

Obtíže občas činí diferenciální diagnostika, zejména u nemocných s atopickou dermatitidou, která může být doprovázena velmi vysokými hladinami IgE. Objevují se i kožní hnisavé komplikace. Ke klinickému odlišení slouží fakt, že u hyper-IgE syndromu se jedná o hluboké abscesy, velmi často jsou postiženy plíce, dále bývá přítomna typická facies a obvykle i kostní změny.

Terapie je založena na antibiotické profylaxi, využívají se antistafylokoková antibiotika a případně antimykotika.

Wiskottův-Aldrichův syndrom

Dospělosti se mohou dožít i nemocní s Wiskottovým-Aldrichovým syndromem (X-vázané onemocnění s typickým trias – trombocytopenie, atopický ekzém, imunodeficit). Diagnóza je stanovena v dětském věku, kromě klinických údajů je důležitá molekulárně genetická diagnostika. Pokud se nemocní dožijí dospělosti, jsou kromě infekcí ohroženi zejména lymfomy a postižením ledvin při IgA nefropatii.

Imunodeficitní syndromy se zvýšenou chromosomální instabilitou

Důležitou skupinu imunodeficitních chorob jsou onemocnění asociovaná se zvýšenou instabilitou chromo-

zomů – **ataxia telangiectasia**, **Nijmegen breakage syndrom**, **Bloomův syndrom**. I tito pacienti jsou diagnostikováni v dětském věku, mohou se dožít i dospělosti. Nezávažnější charakteristikou těchto onemocnění je vysoký sklon ke vzniku malignit, zejména lymfatického systému. Tyto malignity jsou nejvýraznějším limitujícím faktorem delšího přežití nemocných.

Závěr

Předchozí odstavce ukazují, že oproti běžnému názoru se problematika primárních imunodeficiencí týká nejen pediatrů, ale i lékařů starajících se o dospělé pacienty. Je to především anamnéza komplikovaných a neobvyklých infekcí, která by měla indikovat vyšetření u specialisty se zaměřením na primární imunodeficience.

Podpořeno projektem 15–28732A AZV MZ ČR.

Literatura

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4(1): 38–59. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>.

2. Litzman J, Strenková J. Běžná variabilní imunodeficience – CVID. Nová diagnostická kritéria ICON. Alergie 2016; 18(4): 225–228.

3. Yazdani R, Hakemi MG, Sherkat R et al. Genetic defects and the role of helper T-cells in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. Adv Biomed Res 2014; 3:2. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/2277–9175.124627>.

4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018; 38(1): 129–143. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875–017–0465–8>.

5. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? J Med Genet 2016; 53(9): 575–590. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2015–103690>.

6. Azizi G, Abolhassani H, Mahdaviani SA et al. Clinical, immunologic, molecular analyses and outcomes of iranian patients with LRBA deficiency: A longitudinal study. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(5): 478–484. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12735>.

7. Verma N, Burns SO, Walker LSK et al. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. Clin Exp Immunol 2017; 190(1): 1–7. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12997>.

8. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. Int Arch Allergy Immunol 2008; 147(2): 87–92. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000135694>.

9. Litzman J, Burianova M, Thon V et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in a 16 year old boy. Allergol Immunopathol (Madr) 1996; 24(4): 174–176.

10. Español T, Catala M, Hernandez M et al. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. Clin Immunol Immunopathol 1996; 80(3 Pt 1): 333–335.

11. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1(6): 545–556. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.015>.

12. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol 2009; 145(6): 709–727. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365–2141.2009.07669.x>.

13. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134(1): 116–126. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>.

14. Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. Curr Gastroenterol Rep 2004; 6(5): 377–383.

15. Giorgio F, Principi M, Losurdo G et al. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? Nutrients 2015; 7(9): 7486–7504. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7095350>.

16. Králíčková P, Malá E, Vokurková D et al. Sekundární hunorální imunodeficience u nemocných se systémovým lupus erythematodes. Vnitř Lék 2015; 61(9): 778–784.

17. Xiao X, Miao Q, Chang C et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. Autoimmun Rev 2014; 13(8): 858–864. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.006>.

18. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2008; 28(Suppl 1): S42-S45. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875–008–9182–7>.

19. Doubková M, Moulis M, Skřičková J. Intersticiální plicní procesy a granulomatózy asociované s běžným variabilním imunodeficitem. Vnitř Lék 2015; 61(2): 119–124.

20. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. Clin Immunol 2009; 133(2): 198–207. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.001>.

21. Litzman J, Stikarovska D, Pikulova Z et al. Change in Referral Diagnoses and Diagnostic Delay in Hypogammaglobulinaemic Patients during 28 Years in a Single Referral Centre. Interna Arch Allergy Immunol 2010; 153(1): 95–101.

22. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015; 15(6): 505–513. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000215>.

23. Šutová I, Chovancová Z, Litzman J. Nežádoucí účinky imunoglobulinové léčby. Alergie 2018; 20(2): 123–128.

24. Králíčková P, Slezák R, Vošmik M et al. Goodův syndrom (s thymomem spojená hypogamaglobulinemie) – 2 kazuistiky. Vnitř Lék 2012; 58(2): 154–161.

25. Jansen A, van Deuren M, Miller J et al. Prognosis of Good syndrome: mortality and morbidity of thymoma associated immunodeficiency in perspective. Clin Immunol 2016; 171: 12–17. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.07.025>.

26. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. J Clin Pathol 2003; 56(1): 12–16.

27. Plebani A, Soresina A, Rondelli R et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. Clin Immunol 2002; 104(3): 221–230.

28. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore) 2006; 85(4): 193–202. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000229482.27398.ad>.

29. Litzman J, Sevcikova I, Stikarovska D et al. IgA deficiency in Czech healthy individuals and selected patient groups. Internat Arch Allergy Immunol 2000; 123(2): 177–180. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000024438>.

30. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. Autoimmun Rev 2014; 13(2): 163–177. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.005>.

31. Rachid R, Bonilla FA The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(3): 628–634. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.047>.

32. Šrotová A, Litzman J, Rumlarová Š et al. Recidivující meningitidy a vrozený deficit komplementového systému. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2016; 65(4): 238–242.

33. Králícková P, Buresová E, Freiberger T et al. Hereditární angioedém – opomíjená diagnóza. Vnitř Lék 2010; 56(9): 927–931.

34. Hakl R. Současné možnosti léčby hereditárního angioedému. Vnitř Lék 2016; 62(9): 736–739.

35. Belada D, Smolej L, Stepánková P et al. Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with hyper-IgE syndrome: Successful treatment with risk-adapted rituximab-based immunochemotherapy. Leuk Res 2010; 34(9): e232-e234. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2010.01.024>.

36. Litzman J Hyper-IgE syndrom – další z primárních imunodeficitů, u něhož byla popsána genetická podstata. Alergie 2008; 10(1): 19–23.

37. Woellner C, Gertz EM, Schaeffer AA et al. Diagnostic criteria for the hyper IgE recurrent infection syndrome/Job's syndrome/STAT3 deficiency. [Abstracts of the 13th Meeting of the European Society for Immunology. October 16–19, 2008. ,s-Hertogenbosch, The Netherlands]. Clin Exp Immunol 2008; 154(Suppl 1): 154–155.

prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.
✉ **jiri.litzman@fnusa.cz**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 1. 7. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

Sekundární imunodeficience jako následek chronických onemocnění

Zita Chovancová

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

Souhrn
Sekundární imunodeficience (SID), tedy získané poruchy funkce imunitního systému, představují heterogenní skupinu onemocnění s rozmanitou etiologií. Většinou se jedná o kombinovanou poruchu humorálních i buněčných složek vrozeného i adaptivního imunitního systému. Jsou doménou především dospělého věku. Mezi nejdůležitější příčiny rozvoje SID patří diabetes mellitus, porucha funkce jater a ledvin, protein-energetická malnutrice, porucha slezinných funkcí a změny imunitního systému ve stáří. Nejčastěji se manifestuje zvýšenou frekvencí infekcí nebo přítomností neobvyklých komplikací běžných infekcí a občas také rozvojem oportunních infekcí. Základní diagnostika se opírá o vyšetření krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu leukocytů, biochemické vyšetření včetně stanovení koncentrace celkových bílkovin a albuminu a biochemické vyšetření moči k vyloučení ztrát bílkovin. Při podezření na rozvoj klinicky významné SID je indikováno vyšetření imunologické. Terapie SID se opírá zejména o léčbu nebo dobrou kompenzaci základního onemocnění. U pacientů s klinickými příznaky SID je možné terapeuticky zasáhnout pomocí profylaktické antibiotické léčby, vakcinace, substituční imunoglobulinové léčby, případně nasazení látek podporujících funkci imunitního systému.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hyposplenizmus – imunosenescence – malnutrice – porucha funkce jater – porucha funkce ledvin – sekundární imunodeficience

Secondary immunodeficiency as a consequence of chronic diseases

Summary
Secondary immunodeficiencies (SID) represents heterogeneous group of acquired impairment of immune system function with diverse etiology. It is mostly a combined disorder of both humoral and cellular component of the innate and adaptive immune response. SID occurs mainly in adulthood. Among the most important causes of SID development belong diabetes mellitus, impairment of liver and kidney functions, protein-energy malnutrition, splenic defects and immunosenescence. These deficiencies of immunity are clinically manifested by an increased frequency or unusual complications of common infections and occasionally by the occurrence of opportunistic infections. Diagnostic procedure is based on blood count and differential leukocyte count, biochemical examination, including determination of total protein and albumin concentrations, and biochemical urine analysis to eliminate protein losses. If clinically significant secondary defect of the immune system is suspected, immunological examination is indicated. Patients with clinical symptoms of SID can be treated with prophylactic antibiotic therapy, vaccination, substitution immunoglobulin therapy, or by immune system modifiers.

Key words: diabetes mellitus – hyposplenism – immunosenescence – liver function impairment – malnutrition – renal function impairment – secondary immunodeficiency

Úvod

Sekundární imunodeficience (SID) představuje stav získané poruchy funkce imunitního systému, který nevzniká na dědičném podkladě, jako je to v případě primárních imunodeficiencí (PID). Tyto získané poruchy funkce imunitního systému se rozvíjejí v důsledku celkové změny organizmu působením vnějších i vnitřních vlivů, v důsledku základního onemocnění nebo jeho léčby. Představují značně heterogenní skupinu onemocnění s rozmanitou etiologií. Na rozdíl od PID se vyskytují poměrně často, a to zejména v dospělé populaci, přičemž většinou mívají méně závažný průběh s výjimkou SID v důsledku infekce HIV a léčby některých maligních onemocnění. SID sice můžeme dělit dle porušené složky imunitního systému podobně jako PID na protilátkové, buněčné, kombinované, fagocytární nebo komplementové, nicméně většinou jsou porušeny humorální i buněčné složky imunitního systému současně. Stavů, které

mohou vést k sekundárnímu porušení funkce imunitního systému, je celá řada (tab. 1). V tomto sdělení se však zaměříme na nejdůležitější chronická onemocnění a stavy, které mohou být příčinou rozvoje SID, na což je třeba v rámci péče o tyto pacienty pomýšlet.

SID při metabolických onemocněních

Diabetes mellitus

Pacienti s diabetes mellitus (DM) trpí na zvýšenou frekvenci infekcí, přičemž některé z nich mají oproti běžné populaci také horší průběh [1]. Podílet se na tom může řada faktorů (porucha imunitního systému, zvýšená adherence mikroorganizmů k buňkám u pacientů s DM, přítomnost mikroangiopatie a makroangiopatie, neuropatie či iatrogenní příčiny). Hyperglykemické prostředí u těchto pacientů podporuje zvýšenou virulenci některých patogenů, zejména *Candida albicans*. Na svém povrchu totiž exprimuje povrchový protein, který vykazuje značnou podobnost s receptorem pro komplementovým faktor C3b (CR3). Tento receptor se váže na opsonizační C3b složku komplementu, a soutěží tak s vazbou receptorů fagocytujících buněk, což vede k útlumu komplementem mediované fagocytózy [2]. Glykosurie podporuje růst bakterií kmene *Escherichia coli*, což se podílí na zvýšení počtu infekcí močových cest pacientů s DM [3].

Tab. 1. Přehled nejčastějších příčin sekundárních imunodeficiencí

chronická onemocnění
metabolické choroby (diabetes mellitus, chronická uremie)
infekce (virové hepatitidy, parvovirus, infekce HIV)
nádorová onemocnění (leukemie, lymfomy, myelom)
zánětlivé procesy (chronická onemocnění gastrointestinálního traktu a jater)
imunopatologické stavy (autoimunitní onemocnění), chronický stres
karenční stavy
malnutrice a malabsorpce
deficit některých vitaminů a stopových prvků
karence proteinů (nefrotický syndrom, exsudativní enteropatie, těžké popáleniny, krvácení)
iatrogenní stavy
léčba (systémová kortikoterapie, imunosupresivní terapie, chemoterapie, radioterapie, biologická léčba)
chirurgické zákroky (závažné operace, splenektomie)
věkový faktor
novorozenecké období a senium
faktory prostředí
UV záření
radiace
hypoxie

U pacientů s DM byly popsány některé změny parametrů imunitního systému, které se však pravděpodobně nepodílejí významně na jejich zvýšené nemocnosti. Pacienti s DM mají vrozeně sníženou koncentraci C4 složky komplementu [4]. Byly u nich popsány též zvýšené klidové koncentrace TNFα, IL6 a IL8 [1].

Polymorfonukleární leukocyty vykazují u některých pacientů sníženou fagocytární kapacitu v porovnání s buňkami zdravých kontrol, která pozitivně koreluje s kompenzací diabetu [1]. U některých pacientů s DM bylo nalezeno snížení koncentrace zinku v séru, jiné klinické studie však podobné nálezy nepotvrdily [1]. Zdá se tedy, že u pacientů s DM hrají významnější roli, spíše než dílčí poruchy vrozené nebo získané imunitní odpovědi, faktory zvyšující virulenci organizmu vycházející ze základního onemocnění.

Porucha funkce ledvin

Progresivní ztráta renálních funkcí je spojena s poškozením buněčné složky imunitního systému, která se někdy označuje jako s uremií asociovaná imunodeficience. Pacienti s konečným stadiem chronických renálních onemocnění (End-Stage Renal Disease – ESRD) mají sníženou odpovídavost na očkování a jsou zvýšeně náchylní k infekcím a k rozvoji nádorového bujení, a to zejména v případě malignit asociovaných s viry [5]. U pacientů s ESRD se vyskytuje „celkově prozánětlivé prostředí", které může ovlivňovat funkci imunitního systému mechanizmem předčasného stárnutí imunitního systému [6]. Při zvyšující se uremii vzrůstá v periferní krvi i počet neutrofilů, které jsou bazálně aktivovány, nicméně mají snížené fagocytární funkce a zabíjecí schopnosti. Pacienti s ESDR mají také vyšší počty cirkulujících prozánětlivých monocytů, které bývají dávány do souvislosti s rozvojem aterosklerózy a vaskulární kalcifikace. Porušená funkce makrofágů se může podílet na snížené schopnosti odstraňování bakterií [7]. Absolutní počty NK-buněk jsou u těchto pacientů snížené a jejich počet koreluje se závažností poruchy glomerulární filtrace. Také velikost a funkce dendritických buněk je negativně ovlivněna uremií, nicméně přesný mechanizmus jejího působení není znám [8]. Pacienti s ESDR mají snížený počet T-lymfocytů a B-lymfocytů, a to zejména jejich naivních forem. Tyto buňky vykazují známky aktivace, ale zároveň taky sníženou proliferaci po stimulaci polyklonálními mitogeny [6]. Celkově vzato se zdá být pravděpodobné, že SID je u těchto pacientů způsobena zejména poruchou funkce dendritických buněk a T-lymfocytů.

Porucha funkce jater

Játra jsou většinou považována za významný orgán z hlediska metabolických, nutričních a detoxifikačních aktivit organizmu, nicméně je dobré si uvědomit, že hrají velmi důležitou roli také ve vrozené a adaptivní imunitní odpovědi. Z procesů řadících se do vrozené imunitní odpovědi se jedná zejména o tvorbu proteinů akutní fáze (mimo jiné např. C-reaktivního proteinu, manózu vázajícího lektinu a dále C3, C4 a C9 složek komplementu), fa-

gocytózu jaterními makrofágy (tzv. Kupfferovými buňkami), nespecifickou pinocytózu nepotřebných molekul a zabíjení buněk přirozenými zabíječi – NK-buňkami (Natural Killers cells/buňky). V rámci adaptivních mechanizmů dochází v játrech k odstraňování aktivovaných T-lymfocytů, indukci tolerance na potravou přijaté antigeny či autoantigeny, k extratymové proliferaci T-lymfocytů a v neposlední řadě k odstraňování celé řady signalizačních a efektorových molekul [9]. Játra se tedy podílejí na rozvoji systémové odpovědi na lokálně probíhající zánětlivé procesy odstraňováním nepotřebných částic a solubilních molekul z cirkulace a zabíjením nádorových buněk. Jsou také hlavním místem extratymového vývoje T-lymfocytů, což je důležité zejména proto, že tymus, ve kterém tyto procesy probíhají po narození a v dětství, během života involvuje [10].

Poruchy jaterní struktury nebo funkce mohou mít tedy za následek významnou sekundární poruchu funkce imunitního systému. V důsledku různých chronických onemocnění jater totiž dochází k postupnému zániku hepatocytů a jejich náhradě vazivovou tkání, což vede k rozvoji jaterní cirhózy. Ta je bez závislosti na etiologické příčině jejího rozvoje komplikována dysfunkcí imunitního systému asociovanou s cirhózou, která se projevuje zvýšenou náchylností k infekcím. Ta vzniká jednak porušenou funkcí jater poškozením jaterního retikuloendotelového systému (snížení odstraňování antigenů z krve) a dále porušenou tvorbou proteinů v játrech (faktorů komplementu, solubilních receptorů rozpoznávajících vzory a proteinů akutní fáze), čímž dochází k snížení opsonizace bakterií a porušení mechanizmů vrozené imunitní odpovědi [11]. V rámci systémových změn při jaterní cirhóze dochází k poškození cirkulujících buněk imunitního systému (neutrofilů, monocytů, NK-buněk, T-lymfocytů a B-lymfocytů), ale také střevních buněk imunitního systému (zánět střeva, poškození střevních bariér) [11]. Pacienti s alkoholickou cirhózou jater mají zvýšené koncentrace sérových IgG a IgA imunoglobulinů v důsledku zvýšené tvorby B-buněčných diferenciačních faktorů pro IgG a IgA, ale nikoli IgM imunoglobuliny [12]. Postupný rozvoj cirhózy vede k poruše funkcí jater a stimulaci imunitního systému díky signálům přes tzv. s patogenem nebo nebezpečím asociované molekulární vzory (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs a Damage/Danger-Associated Molecular Patterns – DAMPs). To vede k poruše regulační a efektorové funkce imunitního systému. Ve fázi kompenzované cirhózy bez translokace bakterií z gastrointestinálního traktu (GIT) dochází při nekróze hepatocytů k aktivaci signálů DAMPs a následně k rozvoji sterilního systémového zánětu. Při dekompenzaci cirhózy se dostávají do jater bakteriální produkty ze střeva (endotoxiny), které dále aktivují imunitní systém (zvyšuje se sérová koncentrace proinflamatorních cytokinů a povrchová exprese aktivačních markerů na imunitních buňkách). V tomto okamžiku převažuje prozánětlivý stav v důsledku opakované signalizace pomocí PAMPs a snížení tvorby protizánětlivých cytokinů a negativních zpětnovazebných mechanizmů (např. tvorba IL10). Ve stadiu dekompenzované cirhózy se objevuje zhoršující se imunodeficience v důsledku ztráty kontrolní funkce imunitního systému a poru-

Tab. 2. Přehled nejčastějších příčin enteropatie se ztrátou proteinů (PLE). Upraveno podle [14]

erozivní postižení GIT	neerozivní postižení GIT	zvýšený intersticiální tlak
zánětlivá střevní onemocnění	celiakie	střevní lymfangiektázie
nádory GIT	hypertrofické gastropatie	městnavé srdeční selhání
léčba pomocí NSA	eozinofilní gastroenteritida	konstriktivní perikarditida
erozivní gastropatie	lymfocytární gastritida	vrozená srdeční onemocnění
akutní reakce štěpu proti hostiteli	onemocnění pojiva	operace dle Fontana
pseudomembranózní enterokolitida	syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě	gastropatie při portální hypertenzi
střevní lymfomy	amyloidóza	obstrukce venózního odtoku z jater
ulcerativní jejunoileitida	mikroskopická kolitida	enterolymfatická fistula
sarkoidóza	tropická sprue	mezenterická venózní trombóza
	Whippleova choroba	sklerozující mezenteritida
	parazitární onemocnění	mezenterální tuberkulóza
	virová gastroenteritida	sarkoidóza
		nádorová onemocnění postihující mezenterické lymfatické uzliny a cesty
		chronická pankreatitida s pseudocystami
		kongenitální malformace lymfatických cest
		retroperitoneální fibróza

NSA – nesteroidní antiflogistika

chy jeho funkce. V terminálním stadiu je imunitní systém vyčerpán. A i když pokračuje neustálý antigenní tlak přes PAMPs-molekuly, převládá již imunodeficitní stav v důsledku postižení vrozené i adaptivní imunitní odpovědi [11].

SID v důsledku ztráty proteinů

Protože imunoglobuliny jsou biochemicky glykoproteiny, tak také stavy charakterizované zvýšenou ztrátou proteinů mohou vést k projevům sekundární protilátkové imunodeficience. Patří mezi ně poruchy ledvin nebo GIT doprovázené ztrátou proteinů, těžké popáleniny či významná ztráta krve.

Průnik **bílkovin do moči** je dán velikostí jejich molekuly. Bílkoviny s molekulovou hmotností větší než albumin (69 kD), pronikají do moči velmi omezeně, přičemž se snižující se molekulovou hmotností a efektivním průměrem molekuly se filtrace těchto částic významně zvyšuje. V glomerulech volně filtrované nízkomolekulární proteiny jsou účinně resorbovány a následně katabolizovány v proximálním tubulu, proto jsou jejich koncentrace v moči minimální. Mezi proteiny ztrácené tzv. fyziologickou proteinurii patří i IgG a sekreční IgA (do 10–15 mg/24 hod) a volné lehké řetězce imunoglobulinů (do 10–15 mg/24 hod). Přítomnost vyšší koncentrace IgG v moči svědčí pro glomerulární neselektivní proteinurii. Je ukazatelem těžšího glomerulárního poškození, zánětlivé syntézy v intersticiu ledviny nebo postrenální proteinurie [13].

Enteropatie se ztrátou proteinů (Protein-Losing Enteropathy – PLE) patří mezi vzácná onemocnění charakterizována ztrátou sérových proteinů a jejich únikem do gastrointestinálního traktu, což vede k rozvoji hypoproteinemie [14]. Příčiny rozvoje PLE jsou velmi rozmanité (tab. 2). Výrazné ztráty proteinů epitelem zažívacího traktu jsou způsobeny buď únikem proteinů přes poškozenou sliznici, nebo obstrukcí lymfatických cest, což vede k přímému prosakování na proteiny bohaté lymfy. Ztrátou jsou postiženy zejména proteiny, pro které je charakteristické pomalejší obnovování a delší poločas rozpadu. Bylo prokázáno, že pacienti s PLE mají velmi nízké sérové koncentrace celkových sérových bílkovin, albuminu a celkových IgG imunoglobulinů, nicméně navzdory hypoproteinemii mají zachovalé koncentrace proteinu vázajícího retinol a prealbuminu, které mají kratší poločas rozpadu [15].

SID u pacientů bez sleziny

Slezina představuje důležitý imunoaktivní orgán, který se podílí pomocí slezinných makrofágů na odstraňování nepotřebných buněk nebo bakteriálních nebo parazitárních antigenů nacházejících se přímo v krevním řečišti. Zatímco játra se podílejí zejména na odstraňování dobře opsonizovaných bakterií, slezina vychytává méně opsonizované bakterie, mezi které patří zejména obalené mikroorganizmy. Slezina je také hlavním místem tvorby imunoglobulinů ve třídě IgM, na které se podílí zejména B-lymfocyty marginální zóny. Koncentrace IgM imuno-

Tab. 3. Nejčastější stavy vedoucí k hyposplenizmu nebo slezinné atrofii. Upraveno podle [44,45]

vrozené poruchy
zdraví nebo předčasně narození novorozenci
izolovaná kongenitální hyposplenie
Ivemarkův syndrom
autoimunitní polyendokrinní syndrom I. typu
hypoparatyreoidizmus
Stormorkenův syndrom
gastrointestinální onemocnění
celiakie
dermatitis herpetiformis Duhring
zánětlivá střevní onemocnění (zejména ulcerózní kolitida)
Whippleova choroba
střevní lymfangiektázie
idiopatická chronická ulcerativní enteritida
jaterní onemocnění
aktivní chronická hepatitida
primární biliární cirhóza
jaterní cirhóza
portální hypertenze
alkoholizmus a alkoholická hepatopatie
hematoonkologická onemocnění
srpkovitá anémie a další hemoglobinopatie
akutní leukemie
chronická myeloproliferativní onemocnění
Fanconiho syndrom
maligní histiocytóza
transplantace kostní dřeně
chronická reakce štěpu proti hostiteli
autoimunitní onemocnění
systémový lupus erythematodes
revmatoidní artritida
glomerulonefritida
granulomatóza s polyangiitidou
Goodpastureův syndrom
Sjögrenův syndrom
tyreoiditida
sarkoidóza
polyarteriitis nodosa
infekční onemocnění
HIV
AIDS
pneumokoková meningitida
malárie
iatrogenní formy
užívání metyldopy
vysoké dávky kortikosteroidů
celková parenterální výživa
ozáření sleziny
poruchy cirkulace ve slezině
trombóza slezinné arterie nebo vény
trombóza truncus coeliacus
další příčiny
amyloidóza

AIDS – syndrom získané imunodeficience **APECED** – autoimunitní polyendokrinní syndrom/Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy **HIV** – infekce virem lidské imunodeficience/Human Immunodeficiency Virus

globulinů po splenektomii se snižuje [16]. Slezina je také hlavním místem tvorby tuftsinu a properdinu, což jsou dva důležité opsoniny. Tuftsin je tetrapeptid vznikající ve slezině enzymatickým odštěpením z Fc domény těžkého řetězce IgG, a významně stimuluje fagocytární a baktericidní aktivitu neutrofilních granulocytů a makrofágů [17]. K funkčnímu hyposplenizmu může vést celá řada onemocnění a jiných patologických stavů (tab. 3). Pacienti s vrozenou nebo získanou poruchou funkce sleziny jsou náchylní k infekcím způsobeným obalenými a některými dalšími patogeny, jako je *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typu b, meningokok, salmonela a další enterobakterie nebo také virus chřipky. Infekce opouzdřenými patogeny mohou u těchto pacientů vést k progresivní septikemii s mortalitou, která se při sepsi pohybuje mezi 50–70 % [18]. Tento stav je označován jako OPSI syndrom (Overwhelming Post-Splenectomy Infection/postsplenektomický septický syndrom) a byl poprvé popsán počátkem 50. let minulého století [19]. Celoživotní riziko rozvoje tohoto syndromu se odhaduje na 5 %, přičemž z toho 30 % infekcí se projeví v 1. roce po splenektomii a 50 % během prvních 2 let po splenektomii [20]. Proto je v rámci preventivních opatření vhodné tyto pacienty naočkovat vakcínou proti pneumokokům, hemofilům, meningokokům a viru chřipky [21]. Pokud se u těchto pacientů objeví horečka, je vhodné nasadit bezodkladně antibiotika, z nichž jsou doporučována amoxicilin/klavulanát (1 g každých 6–8 hod), cefuroxim/axetil (500 mg každých 6–8 hod) nebo moxifloxacin (400 mg každých 24 hod) [21,22]. Jistou formou ochrany těchto pacientů by mohlo být též vytvoření národního registru, protože se ukázalo, že u takto dlouhodobě systematicky sledovaných pacientů dochází k signifikantnímu snížení rizika rozvoje infekcí opouzdřenými bakteriemi vzhledem k lepší preventivní i jiné péči o ně [23].

SID u malnutrice

Malnutrice neboli podvýživa je definována jako porucha výživy způsobená neadekvátním nebo nedostatečných příjmem základních energetických substrátů vzhledem k potřebě organizmu. Protein-energetický typ malnutrice je způsoben vyváženým nedostatkem potravy a jsou při něm zachovány normální hladiny plazmatických proteinů. Oproti tomu proteinový typ malnutrice je charakterizovaný nedostatečným přísunem bílkovin ve stravě, což se projevuje poklesem plazmatických hladin albuminu a transferinu, poklesem absolutního počtu lymfocytů a poruchou buněčné imunity [24]. Neadekvátní výživa tedy ovlivňuje negativně funkci imunitního systému, a to obecně nejvíce v dětském věku a ve stáří. Protože podvýživa v dětském věku je především doménou rozvojových zemí, v našich podmínkách je nejdůležitější myslet na podvýživu u starších osob.

Dle rozsáhlé retrospektivní studie zabývající se stavem imunitního systému u dětí bylo prokázáno, že se změny imunitního systému v důsledku malnutrice týkají vrozené (porušená funkce epiteliálních bariér kůže a gastrointestinálního traktu, snížená granulocytární mikrobicidní aktivita, menší počet cirkulujících dendritických buněk, snížený počet komplementových proteinů při zachovalém počtu leukocytů a proteinů akutní fáze) i získané imunitní odpovědi (snížení koncentrace solubilního IgA v slinách a slzách, atrofie lymfoidních orgánů, snížení odpovědi opožděné přecitlivělosti, menší počet cirkulujících B-lymfocytů, převaha Th2 asociovaných cytokinů a snížení lymfocytární odpovědi na fytohemaglutinin při zachovalém počtu lymfocytů a cirkulujících imunoglobulinů v periferní krvi) [25].

Prevalence proteinového typu malnutrice se zvyšuje s věkem a činí 5–30 % u starších osob žijících doma, 16–70 % žijících v nějakém sociálním zařízení a 20–60 % u hospitalizovaných pacientů [24]. Podvýživa zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientů a zhoršuje průběh jejich chronických onemocnění. Porucha funkce imunitního systému je silně závislá na tíži protein-energetické malnutrice a koreluje též s frekvencí infekcí a mortalitou [26]. Je nutné si uvědomit, že k poruše imunitního systému ve vyšším věku dochází i v důsledků vlastního stárnutím organizmu (viz dále). Proto je třeba odlišit změny, které souvisejí s imunosenescencí, a nelze jim tedy účinně předcházet, od změn, které souvisejí s nedostatkem nutričních faktorů. Na poruše funkce imunitního systému ve stáří se totiž podílí deficit některých makronutričních (zejména proteinů) a mikronutričních faktorů (zejména vitaminu B_6, zinku, kyseliny listové nebo vitaminu E) a jejich suplementace ve stravě může pomoci zlepšit funkci imunitního systému [26]. Ukázalo se, že pokud byli pacienti ve věku nad 65 let, normální výživové parametry (tedy koncentraci sérového albuminu > 39 g/l, normální koncentraci zinku, selenu, kyseliny listové a vitaminů C, E, B_6 a B_{12} a navíc hladiny CRP < 30 mg/l), byla proliferace lymfocytů a produkce IL2 srovnatelná s mladými dospělými lidmi ve věku 20–30 let [27]. Úspěšnost úpravy nutričního stavu těchto pacientů závisí na míře stresu, kterému jsou pacienti vystaveni, ať už je jeho příčina jakákoli. Stresový stav vede k aktivaci monocyto-makrofágového systému s produkcí prozánětlivých cytokinů (IL1, IL6, TNF a dalších), které se mimo jiné podílí na dalším spotřebovávání nutričních rezerv, což je ve starším věku dále prohlubuje malnutrici pacientů [26].

SID v seniu

Stárnutí je ireverzibilní proces, který se společně se všemi orgány lidského těla týká také imunitního systému. Imunosenescence je zodpovědná za postupné s věkem se prohlubující snížení funkce imunitního systému, která se projevuje zhoršenou obranyschopností proti patogenům z vnějšího prostředí, sníženou odpovídavostí na očkování a zvýšenou incidencí autoimunitních fenoménů a nádorových onemocnění [28]. Stárnutí imunitního systému se týká mechanizmů vrozené i získané imunity (tab. 4).

Infekční onemocnění představují jen malou část komplexního problému stáří a stárnutí, nicméně patří mezi významné příčiny úmrtí těchto pacientů. Nejzávažnějšími z nich jsou pneumonie, sepse, infekční komplikace

diabetes mellitus nebo tuberkulóza. Charakteristika infekčních onemocnění ve stáří se odlišuje v několika směrech. Infekce jsou ve stáří způsobeny oproti mladšímu věku jinými etiologickými agens, často se jedná o nozokomiální původce, projevují se atypickým klinickým obrazem nebo se častěji vyskytují postinfekční komplikace. Klinická i laboratorní manifestace infekcí nemusí být ve vyšším věku výrazná. Často chybí typické klinické (horečka) nebo laboratorní (leukocytóza, posun doleva v diferenciálním rozpočtu leukocytů nebo elevace C-reaktivního proteinu) známky svědčící pro závažnou bakteriální infekci [29]. Častým příznakem infekčních onemocnění ve stáří je naopak manifestace v jiném než postiženém orgánu. Např. u geriatrických pacientů s neuropsychickou symptomatologií (dezorientace, agresivita) je nutno pátrat po přítomnosti infekčního onemocnění. Někdy na něj upozorní jen nespecifické příznaky, jako je nechutenství, únava, pády nebo pobolívání těla [30].

Mechanizmy vrozené imunity (makrofágy a polymorfonukleární leukocyty) se nezdají být věkem významně ovlivněny [26]. Počet neutrofilů a makrofágů se nemění, počty NK-buněk bývají dokonce vyšší, nicméně funkce těchto buněk (chemotaxe, fagocytóza, cytotoxicita, tvorba cytokinů a chemokinů, proliferace a exprese receptorů) se s věkem snižuje [31]. Zvýšená náchylnost k infekcím ve vyšším věku může být dána sníženou tvorbou IFNγ [32]. Produkce prozánětlivých cytokinů je ve vyšším věku zachována (IL1) nebo i zvýšena (TNFα, IL6) [33]. Homeostáza organizmu je ve stáří vychýlena směrem k prozánětlivému fenotypu. Protože je T-lymfocytární odpověď na signály pocházející z buněk a molekul vrozeného imunitního systému snížena, musí makrofágy k docílení jejich aktivace produkovat více cytokinů, a to vede k navození proinflamatorního prostředí [26]. Během senescence také dochází ke snížení počtu pomocných i cytotoxických T-lymfocytů a vychýlení rovnováhy mezi Th1 a Th2 lymfocyty ve směru Th2 buněk. Pacienti vyššího věku na rozdíl od mladých a dospělých tvoří méně naivních T-lymfocytů a B-lymfocytů a mají více jejich paměťových forem [34]. Změny v počtu lymfocytárních subpopulací nastávají jednak v důsledku involuce tymu, při níž probíhá tymová výchova, a vzestupu proliferace naivních T-lymfocytů do stadia paměťových buněk v periferii, ale také v důsledku útlumu kostní dřeně, která tvoří méně B-buněčných prekurzorů [35–37]. Převaha Th2 lymfocytů ve stáří může vysvětlit, proč nedochází za normálních okolností k poklesu koncentrace imunoglobulinů, i když jejich afinita během života klesá a vzrůstá tvorba autoprotilátek [38]. To může být dáno také tím, že postupně během života dochází ke snižování počtu $CD5^-$ B-lymfocytům, které tvoří protilátky proti cizorodým antigenům, ve prospěch $CD5^+$ B-lymfocytů, které jsou častěji asociovány s produkcí autoprotilátek [39].

Popsané změny však mají na funkci T-lymfocytů zřejmě jen malý vliv [26]. Jejich proliferace je srovnatelná s lidmi v produktivním věku, jen její vrchol nastupuje o něco později (3.–4. den vs 2.–3. den) [40]. Pokles T-buněčných funkcí se objevuje až u velmi starých přiměřeně věku zdravých lidí (> 90 let). Na zvýšené náchylnosti pacientů k infekcím ve vyšším věku by se mohl podílet zejména pokles počtu cytotoxických T-lymfocytů, protože právě tyto buňky jsou hlavní efektorové buňky podílející se přímo na likvidaci infikovaných buněk lidského těla. Pokles T-buněčných efektorových funkcí se významně podílí na zhoršené odpovídavosti na patogeny, očkování a vyšší náchylnosti k rozvoji nádorových onemocnění [41].

Během posledních několika desetiletí bylo zkoumáno propojení mezi T-buněčnými a metabolickými signalizačními drahami [42] a má se za to, že imunosenescence by mohla být způsobena změnami nebo poruchami v tomto propojení [43]. Zajímavým pohledem, který propojuje problematiku výživy, věku a imunitního systému, je názor vycházející z nedávných výzkumů, že stárnutí významně ovlivňuje dopad výživy na funkci imunitního systému [43].

Tab. 4. Změny imunitního systému ve stáří. Upraveno podle [35]

vrozený imunitní systém
porušená fagocytóza a chemotaxe
defektní apoptotická funkce neutrofilů
porušená fagocytóza, cytokinová produkce, tvorba superoxidových radikálů a antigenní prezentace
porušený cytolitický potenciál a tvorba cytokinů a chemokinů
snížení CD1 exprese na NKT-buňkách
získaný imunitní systém
snížený vývoj T-lymfocytů (atrofie tymu)
snížení počtu naivních a zvýšení počtu paměťových a efektorových buněk pomocných (Th) a cytotoxických (Tc) T-lymfocytů
pokles v proliferaci a cytotoxicitě Tc-lymfocytů
pokles funkce Th-lymfocytů (snížená tvorba podtypů lymfocytů Th1 a Th2)
snížený vývoj B-lymfocytů
snížení počtu naivních B-lymfocytů
snížení B-buněčné odpovídavosti na nové antigeny
snížená rozličnost B-buněčných repertoárů u starších osob

Diagnostika sekundárních imunodeficiencí

V rámci základního vyšetření pacientů s podezřením na sekundární postižení funkce imunitního systému před odesláním k vyšetření specialistovi by mělo být provedeno vyšetření krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu leukocytů, základní biochemické vyšetření včetně stanovení koncentrace celkových bílkovin a albuminu, ale také biochemické vyšetření moče k vyloučení ztrát bílkovin močí. V případě nálezu neutropenie v diferenciálním rozpočtu leukocytů je vhodné pacienta odeslat na vyšetření hematologické. Pokud je podezření na rozvoj klinicky významné sekundární imunodeficience, pak je

indikováno vyšetření imunologické. Klinicky se SID projevují recidivujícími infekcemi (zejména pacienti, kteří prodělali sinusitidu, otitidu, pneumonii nebo meningitidu), které nereagují adekvátně na běžně užívanou terapii. Diagnostika SID je u specialisty kromě anamnézy založena na laboratorních vyšetřeních, ve kterých se zjišťuje koncentrace humorálních složek imunitního systému a počet imunokompetentních buněk.

Léčba sekundárních imunodeficiencí

Terapie SID se opírá zejména o léčbu nebo dobrou kompenzaci základního onemocnění. U pacientů s klinickými příznaky sekundární imunodeficience je možno nasadit profylaktickou antibiotickou léčbu. Obecně není doporučováno aplikování živých vakcíny a při používání polysacharidových vakcín je vhodné volit vakcíny konjugované. U některých pacientů se závažným poklesem koncentrace celkových IgG imunoglobulinů a klinickými příznaky imunodeficience je vhodná substituční imunoglobulinová léčba. Efekt užívání bakteriálních imunomodulátorů je sporný, nicméně každopádně by tyto preparáty neměly být podávány v případě, že k rozvoji sekundární imunodeficience vedlo autoimunitní onemocnění nebo pacient nějakým autoimunitním onemocněním trpí.

Závěr

Sekundární imunodeficience různé závažnosti jsou doménou především dospělého věku. Postihují zejména starší pacienty s různými základními interními diagnózami, jejichž průběh mohou negativně ovlivnit. Tíže sekundárního porušení funkce imunitního systému závisí především na kompenzaci základního onemocnění. Pokud se u pacientů vyskytují klinické příznaky typické pro poruchu funkce imunitního systému, je vhodné je léčit a sledovat cestou klinického imunologa.

Literatura

1. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 26(3–4): 259–265. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574–695X.1999.tb01397.x>.

2. Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and Candida albicans. Diabetes 1990; 39(3): 271–275.

3. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W et al. Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic Escherichia coli: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. J Med Microbiol 1999; 48(6): 535–539. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1099/00222615–48–6–535>.

4. Uko G, Christiansen FT, Dawkins RL et al. Low serum C4 concentrations in insulin dependent diabetes mellitus. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 286(6379): 1748–1749.

5. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet 1999; 354(9173): 93–99.

6. Betjes MG, Langerak AW, van der Spek A et al. Premature aging of circulating T cells in patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2011; 80(2): 208–217. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.110>.

7. Girndt M, Ulrich C, Kaul H et al. Uremia-associated immune defect: the IL-10-CRP axis. Kidney Int Suppl 2003; (84): S76-S79. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523–1755.63.s84.14.x>.

8. Kim JU, Kim M, Kim S et al. Dendritic Cell Dysfunction in Patients with End-stage Renal Disease. Immune Netw 2017; 17(3): 152–162. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4110/in.2017.17.3.152>.

9. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. Hepatology 2006; 43(2 Suppl 1): S54-S62. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21060>.

10. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. Cell Mol Immunol 2016; 13(3): 267–276. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2016.3>.

11. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014; 61(6): 1385–1396. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>.

12. Girón JA, Alvarez-Mon M, Menéndez-Caro JL et al. Increased spontaneous and lymphokine-conditioned IgA and IgG synthesis by B cells from alcoholic cirrhotic patients. Hepatology 1992; 16(3): 664–670.

13. Snyder S, John JS. Workup for proteinuria. Prim Care 2014; 41(4): 719–735. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2014.08.010>.

14. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. Am J Gastroenterol 2010; 105(1): 43–49, quiz 50. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.561>.

15. Takeda H, Ishihama K, Fukui T et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. Hepatogastroenterology 2003; 50(54): 1963–1965.

16. William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. Hematology 2007; 12(1): 1–13.

17. Siebert A, Gensicka-Kowalewska M, Cholewinski G et al. Tuftsin – Properties and Analogs. Curr Med Chem 2017; 24(34): 3711–3727. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867324666170725140826>.

18. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(2 Suppl 2): S195-S203. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.040>.

19. King H, Shumacker HB. Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. Ann Surg 1952; 136(2): 239–242.

20. Price VE, Dutta S, Blanchette VS et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. Pediatr Blood Cancer 2006; 46(5): 597–603. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20477>.

21. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58(3): 309–318. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit816>. Erratum in Clin Infect Dis 2014; 59(1): 144.

22. Kim HS, Kriegel G, Aronson MD. Improving the preventive care of asplenic patients. Am J Med 2012; 125(5): 454–456. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.009>.

23. Arnott A, Jones P, Franklin LJ et al. A registry for patients with asplenia/hyposplenism reduces the risk of infections with encapsulated organisms. Clin Infect Dis 2018; 67(4): 557–561. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy141>.

24. Guyonnet S, Rolland Y. Screening for Malnutrition in Older People. Clin Geriatr Med 2015; 31(3): 429–437. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2015.04.009>.

25. Rytter MJ, Kolte L, Briend A et al. The immune system in children with malnutrition – a systematic review. PLoS One 2014; 9(8): e105017. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105017>.

26. Lesourd B. Nutritional factors and immunological ageing. Proc Nutr Soc 2006; 65(3): 319–325.

27. Ahluwalia N, Mastro AM, Ball R et al. Cytokine production by stimulated mononuclear cells did not change with aging in apparently healthy, well-nourished women. Mech Ageing Dev 2001; 122(12): 1269–1279.

28. Dewan SK, Zheng SB, Xia SJ et al. Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections. Chin Med J (Engl) 2012; 125(18): 3325–3331.

29. Wasserman M, Levinstein M, Keller E et al. Utility of fever, white blood cells, and differential count in predicting bacterial infections in the elderly. J Am Geriatr Soc 1989; 37(6): 537–543.

30. Norman DC. Clinical Features of Infection in Older Adults. Clin Geriatr Med 2016; 32(3): 433–441. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2016.02.005>.

31. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE et al. Innate immunity and aging. Exp Gerontol 2008; 43(8): 718–728. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2008.05.016>.

32. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. Mech Ageing Dev 1998; 102(2–3): 199–209.

33. Goronzy JJ, Li G, Yu M et al. Signaling pathways in aged T cells – a reflection of T cell differentiation, cell senescence and host environment. Semin Immunol 2012; 24(5): 365–372. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.003>.

34. Saule P, Trauet J, Dutriez V et al. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: central and effector memory cells in CD4(+) versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8(+) compartment. Mech Ageing Dev 2006; 127(3): 274–281. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2005.11.001>.

35. Maijó M, Clements SJ, Ivory K et al. Nutrition, diet and immunosenescence. Mech Ageing Dev 2014; 136–137: 116–128. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2013.12.003>.

36. Dunn-Walters DK. The ageing human B cell repertoire: a failure of selection? Clin Exp Immunol 2016; 183(1): 50–56. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12700>.

37. Nikolich-Zugich J. Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. Nat Rev Immunol 2008; 8(7): 512–522. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2318>.

38. Arreaza EE, Gibbons JJ, Siskind GW et al. Lower antibody response to tetanus toxoid associated with higher auto-anti-idiotypic antibody in old compared with young humans. Clin Exp Immunol 1993; 92(1): 169–173.

39. Weksler ME. Immune senescence: deficiency or dysregulation. Nutr Rev 1995; 53(4 Pt 2): S3-S7.

40. Mazari L, Lesourd BM. Nutritional influences on immune response in healthy aged persons. Mech Ageing Dev 1998; 104(1): 25–40.

41. Hakim FT, Gress RE. Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. Tissue Antigens 2007; 70(3): 179–189. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399–0039.2007.00891.x>.

42. Pollizzi KN, Powell JD. Integrating canonical and metabolic signalling programmes in the regulation of T cell responses. Nat Rev Immunol 2014; 14(7): 435–446. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3701>.

43. Yaqoob P. Ageing alters the impact of nutrition on immune function. Proc Nutr Soc 2017; 76(3): 347–351. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665116000781>.

44. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet 2011; 378(9785): 86–97. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(10)61493–6>.

45. Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. Am Fam Physician 2001; 63(3): 499–506, 508.

MUDr. Zita Chovancová, Ph.D.
✉ **zita.chovancova@fnusa.cz**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

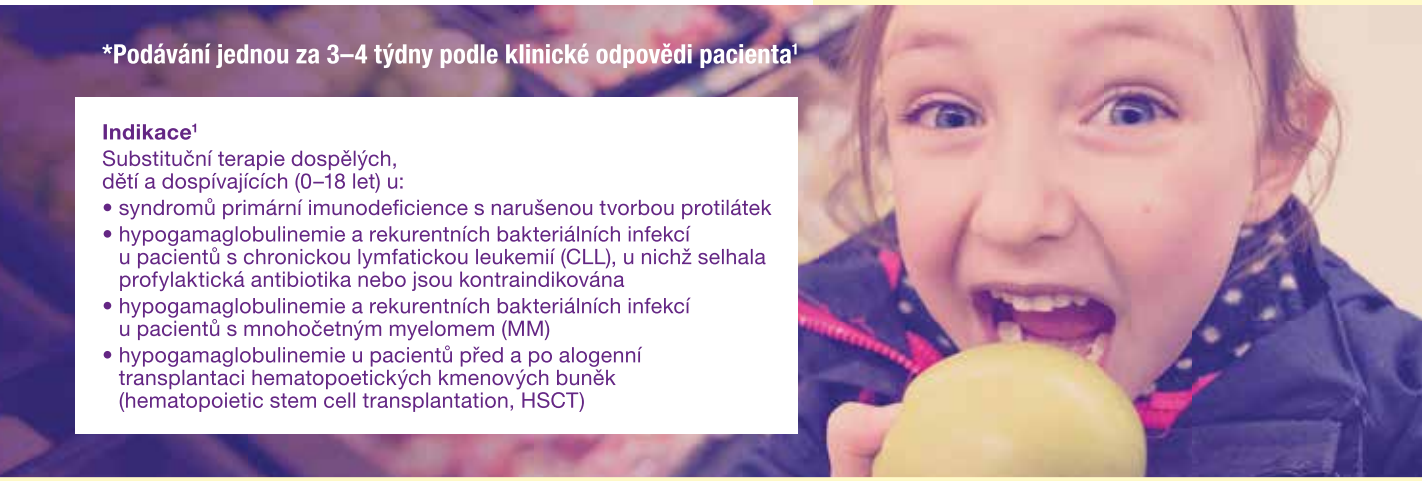
Doručeno do redakce 16. 8. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

PODÁVEJTE 1x MĚSÍČNĚ*

ŽIJTE KAŽDÝ DEN![1,2]

HyQvia

Normální lidský imunoglobulin (10%)
Rekombinantní lidská hyaluronidáza



*Podávání jednou za 3–4 týdny podle klinické odpovědi pacienta[1]

Indikace[1]
Substituční terapie dospělých, dětí a dospívajících (0–18 let) u:

- syndromů primární imunodeficience s narušenou tvorbou protilátek
- hypogamaglobulinemie a rekurentních bakteriálních infekcí u pacientů s chronickou lymfatickou leukemií (CLL), u nichž selhala profylaktická antibiotika nebo jsou kontraindikována
- hypogamaglobulinemie a rekurentních bakteriálních infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem (MM)
- hypogamaglobulinemie u pacientů před a po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

FACILITOVANÁ SUBKUTÁNNÍ Ig TERAPIE (fSCIg) PRO LÉČBU PID U DOSPĚLÝCH A PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ[1,2]

*S MOŽNOSTÍ APLIKACE DOMA[1], POUZE JEDNOU MĚSÍČNĚ**

Tato vyobrazení zobrazují hypotetické pacienty, sociální média a zkušenosti s léčbou a jejich účelem není představovat zkušenost PID pacienta s léčbou přípravkem **HyQvia**. Vyobrazení nemusejí odrážet typické příznaky a zkušenost skutečného pacienta s PID.

*** Podávání jednou za 3–4 týdny podle klinické odpovědi pacienta[1]**

Zkrácené informace o léčivém přípravku HyQvia 100 mg/ml – infuzní roztok k subkutánnímu podání
Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Složení: Jedna injekční lahvička immunoglobulinum humanum normale (IG 10%) a jedna injekční lahvička hyaluronidasum humanum biosyntheticum (rHuPH20). Léčivá látka: Jeden ml obsahuje 100 mg normálního lidského imunoglobulinu (o čistotě alespoň 98 % IgG). Maximální obsah IgA je 140 mikrogramů/ml. Pomocné látky: Rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20) je purifikovaný glykoprotein o 447 aminokyselinách produkovaný buňkami vaječníku čínského křečíka (CHO) technologií rekombinantní DNA. *Injekční lahvička normálního lidského imunoglobulinu (IG 10%):* Glycin, voda pro injekci. *Injekční lahvička rekombinantní lidské hyaluronidázy (rHuPH20):* Chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, lidský albumin, dinatriumedetát (EDTA), chlorid vápenatý, hydroxid sodný (pro úpravu pH), kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), voda pro injekci. **Indikace:** Substituční terapie dospělých, dětí a dospívajících (0–18 let) u syndromů primární imunodeficience s narušenou tvorbou protilátek, u hypogamaglobulinemie a rekurentních bakteriálních infekcí u pacientů s chronickou lymfatickou leukemií (CLL), u nichž selhala profylaktická antibiotika nebo jsou kontraindikována, u hypogamaglobulinemie a rekurentních bakteriálních infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem (MM) a u hypogamaglobulinemie u pacientů před a po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). **Dávkování a způsob podání:** Substituční terapie by měla být zahájena a monitorována lékařem zkušeným v léčbě imunodeficience. Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci. Při substituční terapii je dávka u každého pacienta individuální, závisí na konkrétní farmakokinetice a klinické odpovědi. Následující dávkovací režimy jsou pouze orientační. *Pacienti dosud neléčení imunoglobulíny:* Dávka potřebná k dosažení minimální hladiny 6 g/l v rovnovážném stavu je řádově 0,4–0,8 g/kg/měsíc. Dávkovací interval k udržení hladin v rovnovážném stavu se liší v rozmezí 2–4 týdnů. Kumulativní měsíční dávka IG 10% by měla být rozdělena do jednotýdenních, dvoutýdenních atd. dávek podle naplánovaných léčebných intervalů přípravkem HyQvia. *Pacienti dříve léčení imunoglobulinem podávaným intravenózně:* Léčivý přípravek by měl být podáván ve stejné dávce a se stejnou četností jako jejich předchozí intravenózní imunoglobulinová léčba. Pokud byli dříve pacienti na 3týdenním dávkovacím režimu, zvýšení intervalu na 4 týdny lze dosáhnout podáváním stejných týdenních ekvivalentů. *Pacienti dříve léčení subkutánně podávaným imunoglobulinem:* Úvodní dávka přípravku HyQvia je stejná jako u subkutánní léčby, lze ji však přizpůsobit 3 až 4týdennímu intervalu. První infuze přípravku HyQvia by měla být podána jeden týden po poslední léčbě předchozím imunoglobulinem. *Pediatrická populace:* Dávkování u dětí a dospívajících (0–18 let) se neliší od dávkování u dospělých, neboť dávkování v každé indikaci je dáno tělesnou hmotností a upravuje se podle klinického výsledku výše zmíněného onemocnění. *Způsob podání:* pouze k subkutánnímu podání, nepodávejte intravenózně. Přípravek HyQvia je tvořen dvěma injekčními lahvičkami. Každá injekční lahvička IG 10% je dodávána s odpovídajícím množstvím rekombinantní lidské hyaluronidázy, viz informace v SPC. **Kontraindikace:** HyQvia se nesmí podávat intravenózně ani intramuskulárně. Hypersenzitivita na léčivou látku (IgG) nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na lidské imunoglobuliny, zejména ve velmi vzácných případech deficitu IgA, kdy má pacient proti IgA protilátky. Známá systémová hypersenzitivita na hyaluronidázu nebo rekombinantní lidskou hyaluronidázu. **Upozornění:** Pokud je přípravek HyQvia náhodně aplikován do žíly, může u pacienta vyvolat šok. Používejte doporučené rychlosti infuze. Pacienty je nutné důsledně sledovat v průběhu celé infuze, a to především pacienty začínající s léčbou. Určité nežádoucí účinky se mohou objevovat častěji u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo (ve vzácných případech) jej mění nebo pokud uběhla dlouhá doba od předchozí infuze. V případě nežádoucích účinků je nutné buď snížit rychlost podávání infuze, nebo ji úplně zastavit. V případě šoku okamžitě ukončete infuzi a zahajte u pacienta léčbu šoku. *Hypersenzitivita na IG 10%:* Pravé reakce přecitlivělosti jsou vzácné. Může k nim docházet především u pacientů s protilátkami proti IgA, které je třeba léčit se zvýšenou opatrností. *Hypersenzitivita na rekombinantní lidskou hyaluronidázu:* Jakékoli podezření na reakci podobnou alergické nebo anafylaktické reakci po podání rekombinantní lidské hyaluronidázy vyžaduje okamžité přerušení infuze a – podle konkrétní potřeby – zahájení standardního léčebného postupu. *Imunogenicita rekombinantní lidské hyaluronidázy:* U pacientů léčených přípravkem HyQvia v klinických studiích byl hlášen vznik jiných než neutralizačních protilátek proti rekombinantní lidské hyaluronidáze. *Tromboembolismus:* S použitím imunoglobulinů byly spojeny arteriální a venózní tromboembolické příhody, včetně infarktu myokardu, mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Před použitím imunoglobulinů musí být pacienti dostatečně hydratováni. U pacientů s preexistujícími rizikovými faktory výskytu tromboembolické příhody je třeba postupovat s opatrností. *Hemolytická anémie.* Imunoglobulinové přípravky obsahují protilátky proti krevním skupinám (např. A, B, D), které se mohou chovat jako hemolyziny. *Syndrom aseptické meningitidy (AMS):* Ve spojení s intravenózní a subkutánní imunoglobulinovou léčbou byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. AMS se může častěji objevovat ve spojitosti s vysokou dávkou (2 g/kg) intravenózní imunoglobulinovou léčbou. *Důležité informace o některých složkách přípravku HyQvia:* Přípravek HyQvia neobsahuje cukry. Složka IG 10% obsahuje stopová množství sodíku. Rekombinantní lidská hyaluronidáza obsahuje 4,03 mg sodíku na ml, s maximální denní dávkou přibližně 120 mg. *Interference se sérologickými testy:* Po imunoglobulinové infuzi může mít přechodný vzestup různých pasivně přenášených protilátek v krvi pacienta za následek zavádějící pozitivní výsledky sérologických testů. *Přenosná agens:* Normální lidský imunoglobulin a lidský sérový albumin (stabilizátor rekombinantní lidské hyaluronidázy) se vyrábějí z lidské plazmy. Standardní opatření zabraňující přenosu infekce zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a určité výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze riziko přenosu infekce zcela vyloučit. Důrazně se doporučuje zaznamenat při každém podání přípravku HyQvia pacientovi název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně přiřadit k pacientovi číslo použité šarže. *Pediatrická populace:* Uvedená upozornění a opatření platí jako pro dospělé, tak pro děti. *Fertilita, těhotenství a kojení:* Bezpečnost léčivého přípravku při podávání těhotným ženám nebyla stanovena v kontrolovaných klinických hodnoceních, a proto by se měl tento přípravek podávat těhotným ženám a kojícím matkám pouze s opatrností. Klinické zkušenosti s imunoglobuliny nenaznačují, že by IG 10% měl negativní vliv na fertilitu. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (NÚ) přípravku HyQvia jsou lokální reakce. Nejčastěji hlášenými systémovými NÚ byly bolest hlavy, únava a pyrexie. Většina NÚ byla mírná až středně závažná. *Normální lidský imunoglobulin:* Příležitostně se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třesavka, bolest hlavy, závratě, horečka, zvracení, alergické reakce, nevolnost, artralgie, nízký krevní tlak a středně závažná bolest dolní poloviny zad. Často se mohou vyskytnout lokální reakce v místech infuze: zduření, bolestivost, erytém, indurace, lokální zahřátí, svědění, zhmoždění a vyrážka. *Rekombinantní lidská hyaluronidáza:* Nejčastější NÚ uváděné během postmarketingového užívání rekombinantní lidské hyaluronidázy v podobném složení podávané subkutánně za účelem disperze a absorpce subkutánně aplikovaných tekutin nebo léčivých přípravků byly mírné lokální reakce v místě infuze jako např. erytém a bolest. V souvislosti s aplikací velkého objemu subkutánních tekutin byl nejčastěji hlášen otok. NÚ hlášené v klinických studiích s frekvencí velmi časté (≥1/10) byly lokální reakce (celkové) a bolest v místě infuze (včetně diskomfortu, citlivosti, bolesti třísla). **Významné interakce:** Aplikace imunoglobulinu může na dobu nejméně 6 týdnů a nejvýše 3 měsíců narušit účinnost živých atenuovaných virových vakcín. V případě spalniček může toto narušení účinnosti trvat až 1 rok. Proto je potřeba u pacientů očkovaných vakcínou proti spalničkám zkontrolovat stav protilátek. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A1221 Vídeň, Rakousko. **Registrační čísla:** 2,5g/25ml EU/1/13/840/001, 5g/50ml EU/1/13/840/002, 10g/100ml EU/1/13/840/003, 20g/200ml EU/1/13/840/004, 30g/300ml EU/1/13/840/005. **Poslední revize SPC:** 07/2018. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky společnosti Shire emailem na drugsafety@shire.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku **HyQvia**, červenec 2018. **2.** Wasserman R. L. *et al. J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (4): 951–957.

©2018 Shire. Všechna práva vyhrazena. **HyQvia** je zapsaná ochranná známka společnosti Baxalta Incorporated, 100% nepřímo vlastněné dceřiné firmy společnosti Shire plc. SHIRE a logo Shire jsou zapsané obchodní známky společnosti Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited nebo propojených osob.

SHIRE CZECH s.r.o., SHIRE je součást společnosti Takeda, Národní 135/14, 110 00 Praha 1, Czech Republic, Tel.: 225 379 700

C-APROM/CZ//0240

Léčba humorálních imunodeficiencí

Jiří Litzman

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

Souhrn
Základem léčby nemocných s různými formami hypogamaglobulinemií, primárních, ale i sekundárních, je imunoglobulinová substituce. Současné imunoglobulinové preparáty obsahují vysoce purifikovaný IgG od lidských dárců. Léky jsou nyní podávány téměř výhradně intravenózní nebo subkutánní cestou. Léčba musí být výrazně individualizovaná. Snahou je podat takové dávky imunoglobulinového preparátů, aby se zabránilo vzniku častých a zejména závažných infekcí, především respiračního traktu. Alternativou, ale i doplňkem imunoglobulinové léčby může být antibiotická profylaxe.

Klíčová slova: antibiotická profylaxe – imunoglobulinová substituční léčba – protilátkový imunodeficit

Treatment of antibody immunodeficiency

Summary
The basis of treatment of patients with hypogammaglobulinemia, primary or secondary, is immunoglobulin replacement. Current immunoglobulin derivates contain highly purified IgG from healthy human donors. Intravenous or subcutaneous route are almost exclusively used at present. The treatment must be individualized. Adequate doses of immunoglobulin derivates must be administered to avoid frequent and severe infections of the respiratory tract. Antibiotic prophylaxis may be alternative and complementary treatment to immunoglobulin substitution.

Key words: antibiotic prophylaxis – antibody immunodeficiency – immunoglobulin replacement treatment

Úvod

Defekty tvorby protilátek jsou nejčastějšími symptomatickými primárními imunodeficity, jsou i častými imunodeficity sekundárními.

Mezi primárními protilátkovými imunodeficity s klinickou manifestací stojí na prvním místě běžná variabilní imunodeficience (Common Variable ImmunoDeficiency – CVID) s odhadovanou prevalencí 1 : 20 000 obyvatel, následovaná X-vázanou (Brutonovou) agamaglobulinemií s odhadovanou frekvencí 1 : 100 000 novorozených chlapců. Ostatní typy primárních hypogamaglobulinemií (jiné vrozené agamaglobulinemie, hyper-IgM syndromy, deficity tvorby specifických protilátek) jsou již relativně řídké, i když se s nimi můžeme setkat.

Stále je velmi špatně zmapován výskyt hypogamaglobulinemií sekundárních. S klinicky manifestními protilátkovými imunodeficity se můžeme setkat u nemocných s chronickou lymfocytární leukemií (CLL), B-lymfocytárními lymfomy, myelomem. V současné době výrazně narůstá počet nemocných se sekundární hypogamaglobulinemií po imunosupresivní nebo onkologické léčbě, zejména zaměřené na B-lymfocyty (rituximab). Samostatnou skupinou jsou hypogamaglobulinemie ztrátového původu, např. při nefrotickém syndromu, ale i při ztrátách gastrointestinálním systémem nebo kůží [1]. Problémem sekundárních hypogamaglobulinemií je velmi variabilní laboratorní i klinická manifestace, tím obtížnější je rozhodnutí o nutnosti léčby různě vyjádřeného imunodeficitu.

Z hlediska klinické manifestace se protilátkové deficience projevují především respiračními infekcemi, ty mohou být častější než v běžné populaci. Hlavním příznakem je ale jejich tendence ke komplikacím (pneumonie, sinusitidy), špatná odpovídavost na léčbu, tendence k chronicitě. Typickými patogeny jsou opouzdřené bakterie (*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*). Naproti tomu frekvence virových infekcí není u těchto pacientů výrazněji zvýšena. Výjimkou jsou závažné enterovirové infekce, např. meningoencefalitidy, které se mohou objevit u nedostatečně léčených hypogamaglobulinemiků. U CVID je důležité si uvědomit, že klinická (i laboratorní) manifestace se může objevit v jakémkoliv věku pacienta, včetně seniorského, tj. neplatí, že se všechny primární hypogamaglobulinemie musí projevit v časném dětství. Především u CVID nacházíme řadu dalších komplikací – gastrointestinálních, plicních, na nichž se může podílet jak infekční, tak i zánětlivá nebo autoimunitní etiologie [2–4].

U řady nemocných s různými formami hypogamaglobulinemií je problematické již samo rozhodnutí, je-li

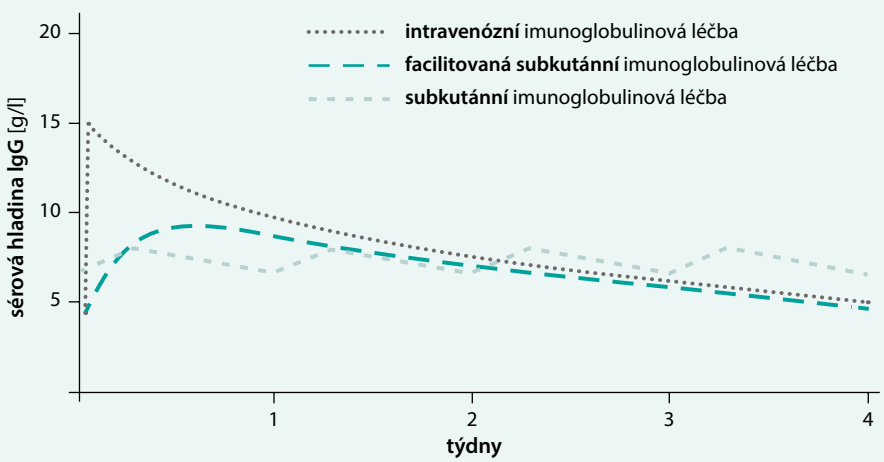
nutné zahajovat léčbu nebo je-li možné zahájení zatím odložit. Situace je relativně jednoduchá u nemocných s diagnózou jasně definovaných primárních agamaglobulinemií typu X-vázané agamaglobulinemie, u nichž potvrzuje diagnózu molekulárně genetické vyšetření. Obdobná situace je u většiny nemocných s CVID, pokud splňují diagnostická kritéria. Je třeba říci, že těchto kritérií je několik, poslední jsou kritéria ICON (International Consensus Document: Common Variable Immunodeficiency Disorders) [2]. Obtížnější je rozhodování o zahájení substituční imunoglobulinové léčby u těch nemocných, u nichž není diagnóza zcela jasná. Jedná se o nemocné s lehčími formami hypogamaglobulinemií, obvykle s mírnou klinickou manifestací, které není možné jednoznačně zařadit do žádné z klasických forem primárních hypogamaglobulinemií [5]. Do této skupiny patří i řada sekundárních hypogamaglobulinemií při porušené tvorbě protilátek, např. při CLL nebo po biologické léčbě. U těchto nemocných je potřeba vždy zvažovat 3 základní aspekty – klinickou manifestaci humorálního imunodeficitu, sérovou hladinu IgG a odpověď po vakcinaci proteinovým antigenem (tetanický toxoid) a polysacharidovým antigenem [6], v současné době je dostupná pouze vakcinace proti *Salmonela typhi*. Je třeba říci, že většina doporučení týkajících se zahájení imunoglobulinové léčby u nemocných s ne jasně definovanou diagnózou je poměrně vágních. Podle doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) je z hlediska sérové hladiny IgG možno za vysoce indikovaný k substituční léčbě považovat pokles IgG < 2,0 g/l, běžně však terapii zvažujeme již při poklesu IgG < 5 g/l [7]. Z hlediska klinického stavu pacienta indikaci imunoglobulinové léčby podporuje anamnéza častých, ale zejména komplikovaných respiračních infekcí, změny na HRCT plic, ale i výskyt autoimunitní trombocytopenické purpury nebo dalších autoimunitních komplikací. Léčba může být indikována i u nemocného s „normální“ hladinou IgG s výraznou klinickou manifestací humorálního imunodeficitu a poruchou specifické imunitní protilátkové odpovědi. V případě sekundárních humorálních imunodeficiencí je potřeba zvážit sérovou hladinu imunoglobulinů, zejména IgG, závažnost klinicky vyjádřené humorální imunodeficience a předpokládaný přínos substituční terapie. I u těchto nemocných by mělo proběhnout testování specifické imunitní odpovědi [8].

Formy imunoglobulinové léčby

Imunoglobulinové preparáty jsou získávány z dárcovské plazmy, jedna šarže musí obsahovat imunoglobuliny od nejméně 1 000 dárců (běžně je ale těchto dárců výrazně více). To zajišťuje, že obsažené specifické protilátky jsou namířeny proti širokému spektru patogenů, na druhé straně nemusí odrážet aktuální místní a časovou epidemiologickou situaci (např. přítomnost protilátek proti epidemickému viru chřipky). Většina současných preparátů obsahuje téměř výhradně intaktní monomerní molekuly IgG, ostatní třídy imunoglobulinů jsou přítomny jen ve stopách, zejména IgA je aktivně odstraňován. Preparáty dále obsahují stabilizátory, které mohou do určité míry limitovat jejich použití [9,10].

Historicky nejstarší byly preparáty používané k intramuskulárnímu (a někdy i subkutánnímu) podání. Tyto preparáty používané v 50.-80. letech minulého století ale obsahovaly velké množství agregátů IgG, což vedlo k častým vedlejším reakcím. Jejich podání do cévního oběhu mohlo vyvolat závažnou anafylaktoidní reakci způsobenou aktivací komplementového systému uvedenými agregáty IgG. V současné době je intramuskulární léčba používána málo, někdy u lehkých forem hypogamaglobulinemií, uvedené agregáty v používaných preparátech přítomny nejsou. Limitací této léčby je v současné době zejména malá dávka, kterou je možno podat. Aplikace jsou doprovázeny lokální bolestivostí.

Graf. Znázornění průběhu sérové hladiny IgG při intravenózní, subkutánní a facilitované subkutánní imunoglobulinové léčbě



Intravenózní imunoglobulinová léčba

Tato léčba byla zavedena v 70. a 80. letech minulého století. Umožňuje podávat dostatečně vysoké substituční dávky. Interval podávání bývá obvykle 3–4 týdny. V našich podmínkách bývají infuze podávány ve zdravotnických zařízeních, v některých státech (Velká Británie, Holandsko) je však využívána i domácí intravenózní léčba. Současné preparáty vyvolávají velmi zřídka závažnější vedlejší reakce. Přesto může být léčba u některých pacientů doprovázena třesavkou, může se objevit nauzea nebo bolesti v zádech. Tyto komplikace se objevují spíše při prvních infuzích nebo u nemocných s probíhajícími infekcemi. Obtíže obvykle ustoupí po zpomalení infuze nebo po podání antipyretik. Po skončení infuze se objevuje únava, někdy bolesti hlavy. I tyto obtíže se s postupující délkou léčby zmírňují. Závažné komplikace typu anafylaktické (anafylaktoidní) reakce, syndromů z hyperviskozity, ledvinného selhání, aseptické meningitidy jsou velmi vzácné [11,12].

Subkutánní imunoglobulinová léčba

Subkutánní imunoglobulinové deriváty postupně vytlačují preparáty intravenózní. Jejich širší celosvětové použití se datuje zejména od začátku tohoto tisíciletí. U dospělých pacientů je možné do jednoho místa podávat 20 ml subkutánního preparátu, někteří pacienti tolerují i dávky vyšší. Subkutánní infuze jsou podávány obvykle 1–2krát týdně, což vede k výrazně stabilnější plazmatické hladině IgG (graf). Nevýhodou subkutánní léčby je relativně nízká biologická dostupnost – asi 65% [13]. Při podání stejné celkové měsíční dávky je sérová hladina IgG při subkutánní léčbě vyšší než předinfuzní sérové hladiny IgG při intravenózní imunoglobulinové léčbě [14].

Subkutánní imunoglobulinové preparáty je možno podávat buď programovatelnou injekční pumpou, nebo si je pacient sám aplikuje přímo „z ruky“ (tzv. rapid-push léčba) [15].

Nově zaváděnou variantou subkutánní léčby je tzv. **facilitovaná subkutánní infuze** [9,16]. Podání se skládá ze 2 po sobě následujících infuzí – jako první je do podkoží podána hyaluronidáza, která rozloží kyselinu hyaluronovou, a tím zvýší propustnost podkoží. Následně je podáván imunoglobulinový preparát. Vzhledem k uvedenému výraznému zvýšení propustnosti podkoží je do jednoho místa možné aplikovat až 60 ml imunoglobulinového preparátu, tj. během jedné infuze je možné podat stejnou dávku jako je běžná měsíční dávka intravenózního imunoglobulinu. Biologická dostupnost při tomto podávání je asi 93% [17].

Vzhledem k tomu, že subkutánní léčba je podávána doma, je potřeba pacienty adekvátně zaškolit. Domácí léčba vyžaduje spolehlivého pacienta (nebo rodiče, partnera) schopného zvládnout metodiku podávání, principy dezinfekce a ovládání infuzní pumpy [18]. Na druhé straně je subkutánní léčba často vnímána pacienty nebo jejich rodiči jako zlepšení kvality života [19,20].

Různé aspekty imunoglobulinové léčby

Subkutánní i intravenózní léčba jsou považovány za stejně účinné, obě mají své výhody i nevýhody. Výhodou intravenózní léčby je především její méně časté podávání, u subkutánní léčby je důležitá možnost domácí léčby i méně časté systémové vedlejší reakce. Stejně i cena za 1 g IgG je na českém trhu prakticky totožná. Na výběr konkrétního způsobu léčby má, kromě medicínských aspektů, významný vliv rozhodnutí pacienta. Ten sám musí zvážit, který způsob je pro něj nejvýhodnější.

Vzhledem k tomu, že imunoglobulinové deriváty jsou připravovány z lidské plazmy, nelze pominout otázku nebezpečí přenosu infekčních agens. Současné preparáty jsou získávány z dostatečně testované plazmy, následně jsou ošetřeny několikastupňovou virovou inaktivací, ta eliminuje možnosti přenosu známých virů. Dříve byly popsány přenosy viru hepatitidy C [21]. Přenos viru HIV nebo hepatitidy B nebyl nikdy spolehlivě doložen. Obdobná situace je i v případě prionů, i když v tomto případě panuje určitá nejistota o účinnosti eliminace tohoto velmi rezistentního infekčního agens.

Dávky imunoglobulinové léčby

Názory na velikost podávané imunoglobulinové dávky se liší, vyvíjejí se. Je třeba říci, že se kromě medicínského hlediska musí zvažovat i aspekty ekonomické. Na rozdíl od běžných léků při této substituční léčbě platí, jistě s určitým omezením, že vyšší dávky jsou pro pacienta přínosnější než dávky nižší, přitom při běžném dávkování není možno mluvit o nějaké toxické dávce. Současná doporučení zdůrazňují výraznou individualizaci léčby [22]. Cílem by mělo být dosažení stavu, při kterém pacient netrpí závažnými infekčními komplikacemi, neobjevují se u něj pneumonie ani častější exacerbace bronchitidy a zmírňují se i další klinické projevy imunodeficience [23]. Je nutné připustit, že dosažení takového stavu u pacientů s pokročilým onemocněním je někdy téměř nemožné. Přes tuto zdůrazňovanou individualizaci existují doporučení, kterými je možno se řídit.

Léčbu obvykle zahajujeme podáním saturační dávky imunoglobulinu, obvykle se jedná o 600–800 mg IgG/kg váhy podaných v několika rozdělených dávkách během několika dnů až týdnů. V případě intravenózní i subkutánní léčby bývá iniciální dávka obvykle malá (u dospělého pacienta nejčastěji 1–5 g IgG). Pokud nedojde k žádné vedlejší reakci, je možno v dalších dnech dávku postupně zvyšovat, až se dostaneme na dlouhodobou udržovací dávku. Rychlost zvyšování je individuální v závislosti na případných vedlejších reakcích při iniciálních dávkách. Udržovací dávka je u hypogamaglobulinemika bez závažnějších infekčních komplikací zhruba 400 mg IgG/kg váhy/3–4 týdny u intravenózní léčby a 100 mg IgG/kg váhy/týden u léčby subkutánní. Je vhodné udržovat předinfuzní hladinu IgG > 6 g/l. U nemocných s komplikovaným průběhem mohou být dávky i více než dvojnásobné, předinfuzní hladiny IgG by měly být v mezích „normálních“ referenčních hodnot dané věkové skupiny. Naopak u nemocných s lehkou hypogamaglobulinemií

nebo u hypogamaglobulinemií sekundárních je často možno podávat nižší saturační i udržovací dávky.

Důležitým aspektem je rychlost podané intravenózní infuze. Ta by měla začínat velmi pomalým podáváním, prvních 3–5 min používáme rychlost asi 10 kapek/min, poté je možno zrychlovat. Při prvních infuzích podáváme celou dávku během asi 3 hod. Pokud léčbu pacient dobře toleruje, je možné postupné zvyšování rychlosti. V praxi našeho ústavu léčíme nemocné, jimž je možno celou měsíční substituční dávku podat během 60 min.

Obdobně u subkutánní infuze se u nových pacientů používá rychlost 15 ml/hod, při dobré snášenlivosti je možné rychlost zvýšit až na 35 ml/hod.

Občas se objevuje otázka, jestli je možné infuze podávat i u nemocných s akutním febrilním onemocněním. Na našem ústavu tolerujeme zvýšení axilární teploty do hodnoty 37,5 °C, přitom pouze snižujeme rychlost podávání, pacient dostane profylakticky antipyretikum, případně i 100 mg hydrokortizonu intravenózně. Pro případ vysoké teploty jsou pacienti předem informováni, aby se z aplikace infuze omluvili. Podání imunoglobulinu je pak odloženo do doby ústupu febrilního onemocnění. V případě subkutánních infuzí tolerujeme teplotu do hodnoty 38,0 °C a opět doporučujeme podání antipyretik. Vždy ale vše závisí i na dalších případných příznacích a komplikacích pacienta, stejně jako na historii předchozích vedlejších reakcí.

Monitorování imunoglobulinové léčby

Subkutánní léčba je podávána doma po adekvátním zaškolení a zvládnutí aplikační techniky, intravenózní léčba je v našich podmínkách podávána ve zdravotnických zařízeních. Každý pacient s primární hypogamaglobulinemií by měl být pravidelně, nejméně 1krát za rok, sledován v centru se zaměřením na diagnostiku a léčbu nemocných s primárními imunodeficiencemi. V případě sekundárních hypogamaglobulinemií by měl být sledován ve specializovaných centrech v závislosti na své primární diagnóze.

Před zahájením léčby by měl být pacient vyšetřen na přítomnost infekce hepatitidou B, C a HIV. Dále je indikováno vyšetření krevního obrazu a základní biochemické vyšetření, především jaterních testů a testů funkce ledvin. Během léčby by měly být předinfuzní hladiny IgG u nemocných s dobře nastavenou léčbou sledovány nejméně jednou za 3–6 měsíců, stejně jako krevní obraz a jaterní testy. V závislosti na klinickém stavu nemocného by měly být monitorovány plicní funkce, prováděno HRCT plic, ultrasonografické vyšetření břicha. Frekvence těchto a dalších kontrol závisí na klinickém stavu nemocného [7].

Antibiotická profylaxe

Profylaktické podávání antibiotik může u některých nemocných nahrazovat imunoglobulinovou substituci. V tomto případě se obvykle jedná o klinicky méně závažně postižené pacienty a antibiotickou profylaxi lze chápat jako lacinější a pro pacienta nezřídka příjemnější alternativu.

Poměrně často však antibiotická profylaxe imunoglobulinovou léčbu doplňuje, zejména u nemocných, u nichž efekt imunoglobulinové substituce není dostatečný [24].

Léčba může být sezonní v období podzim-jaro, častěji se ale jedná o profylaxi celoroční. Využíván bývá nejčastěji azitromycin (u dospělých 250–500 mg 3krát týdně) anebo kotrimoxazol (480 mg 1krát denně nebo 960 mg 3krát týdně). Výhoda azitromycinu je v protizánětlivém působení, kotrimoxazol minimálně ovlivňuje střevní flóru. Existují i další schémata využívající střídání různých antibiotik v měsíčních intervalech, ta však v současných doporučeních ustoupila do pozadí.

V souvislosti s antibiotiky je dobré upozornit, že antibiotickou léčbu u imunodeficitních pacientů indikujeme častěji než u běžných imunokompetentních pacientů. Vše závisí na celkovém stavu pacienta, jeho komorbiditách. Při závažnějších onemocněních typu viróz vybavujeme nemocné antibiotiky (např. amoxycilin – kyselina klavulanová, cefuroxim, azitromycin), aby je v případě nelepšícího se stavu včas použili [6].

Léčba dalších komplikací

Součástí terapie je samozřejmě i terapie dalších komplikací, které hypogamaglobulinemie doprovázejí. Nejčastěji se jedná o bronchodilatační a protizánětlivou léčbu nutnou vzhledem k CHOPN těchto nemocných. V důsledku poruchy vstřebávání železa je často nutná suplementace tímto prvkem. Obtížná je terapie zánětlivých komplikací typu granulomů nebo intersticiální pneumonitidy [25] a zejména gastrointestinálních komplikací.

Závěr

Terapie pacientů s poruchami tvorby protilátek je často velmi náročná. Léčba nemocných s primárními hypogamaglobulinemiemi je většinou celoživotní, u sekundárních hypogamaglobulinemií trvá obvykle léta, může být i celoživotní. To vyžaduje velmi dobrou spolupráci lékaře s pacientem. Přes adekvátní léčbu se u části nemocných rozvíjejí komplikující onemocnění – především se jedná a postižení bronchů (CHOPN, bronchiektázie) nebo plic (lymfocytární pneumonitida, granulomy, fibrotické změny) nebo o postižení gastrointestinálního systému (průjmy, malnutrice). Pacienti (především s CVID) jsou ohroženi rozvojem malignit, zejména lymfatického systému nebo žaludečním karcinomem. Je třeba zdůraznit, že řada komplikací (gastrointestinálních, malignit, ale i plicních) není probíhající imunoglobulinovou léčbou ovlivnitelná. Efekt léčby je především ve snížení počtu infekcí dýchacích cest, zejména jejich komplikovaných forem (pneumonie, sinusitidy), zpomalení progrese CHOPN.

Imunoglobulinová léčba je ekonomicky velmi náročná a má řadu úskalí. Je proto vysoce žádoucí koncentrovat léčbu hypogamaglobulinemiků, zejména primárních, do center s dostatečnou zkušeností v uvedené oblasti. Tato centra ale potřebují i ekonomickou podporu, která umožní hrazení této finančně náročné léčby tak, aby se

pacientům dostávalo adekvátní péče nejen po stránce imunoglobulinové substituce, ale i včasného vyhledávání a léčby dalších komplikací.

Podpořeno projektem 15–28732A AZV MZ ČR.

Literatura

1. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015; 15(6): 505–513. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000215>.

2. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4(1): 38–59. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>.

3. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol 2009; 145(6): 709–727. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365–2141.2009.07669.x>.

4. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134(1): 116–126. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>.

5. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2013; 174(2): 203–211. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12178>.

6. Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. Clin Exp Immunol 2017; 188(3): 333–341. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12915>.

7. [Výbor České společnosti alergologie a klinické imunologie, Pracovní skupina pro primární imunodeficience]. Návrh standardu imunoglobulinové léčby nemocných s protilátkovými imunodeficiencemi. Alergie 2016; 18(1): 29–30.

8. Hoffman TW, van Kessel DA, van Velzen-Blad H et al. Antibody replacement therapy in primary antibody deficiencies and iatrogenic hypogammaglobulinemia. Expert Rev Clin Immunol 2015; 11(8): 921–933. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2015.1049599>.

9. Králíčková P. Současné formy imunoglobulinové substituční léčby. Alergie 2016; 18(2): 129–132.

10. Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N et al. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? Expert Rev Clin Immunol 2015; 11(11): 1229–1243. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2015.1079485>.

11. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Hoepelman IM, Ellerbroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. Int J Antimicrob Agents 2011; 37(5): 396–404. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.027>.

12. Šutová I, Chovancová Z, Litzman J. Nežádoucí účinky imunoglobulinové léčby. Alergie 2018; 20(2): 123–128.

13. Berger M, Jolles S, Orange JS et al. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. J Clin Immunol 2013; 33(5): 984–990. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875–013–9876–3>.

14. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. Eur J Med Res 2010; 15(6): 238–245.

15. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 111(1): 51–55. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.04.015>.

16. Milota T, Šedivá A. Nové možnosti a perspektivy imunoglobulinové terapie. Alergie 2016; 18(4): 248–252.

17. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2012; 130(4): 951–957. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.021>.

18. Litzman J. Návrh standardu domácí imunoglobulinové léčby u pacientů s protilátkovým imunodeficitem. Alergie 2006; 8(1): 61–62.

19. Fasth A, Nyström J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. J Clin Immunol 2008; 28(4): 370–378. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875–008–9180–9>.

20. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W et al. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. J Clin Immunol 2006; 26(4): 400–405. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875–006–9031–5>.

21. Healey C, Chapel H. Intravenous immunoglobulin and hepatitis C virus: the British episode. Clin Ther 1996; 18: (Suppl B): 93–95.

22. Gelfand EW, Ochs HD, Shearer WT. Controversies in IgG replacement therapy in patients with antibody deficiency diseases. J Allergy Clin Immunol 2013; 131(4): 1001–1005. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.028>.

23. Lucas M, Lee M, Lortan J et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(6): 1354–1360. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.040>.

24. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1(6): 573–582. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.013>.

25. Doubková M, Moulis M, Skřičková J. Intersticiální Plicní procesy a granulomatózy asociované s běžným variabilním imunodeficitem. Vnitř Lék 2015; 61(2): 119–124.

prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.
✉ **jiri.litzman@fnusa.cz**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 1. 7. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

Nežádoucí účinky imunoglobulinové léčby

Iva Šutová, Zita Chovancová, Jiří Litzman

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

Souhrn
Imunoglobulinové preparáty jsou plazmatické deriváty obsahující protilátky ve třídě IgG proti širokému spektru antigenů. Jsou podávány intravenózně nebo subkutánně v indikacích substitučních nebo imunomodulačních. Jejich podávání však s sebou také nese riziko nežádoucích reakcí, mezi které patří zejména třesavka, horečka, bolesti hlavy, nauzea, malátnost, bolest svalů, ale i závažnější systémové reakce. Až 1/3 těchto reakcí vzniká v průběhu první aplikace a jejich četnost a tíže závisí na dávce, rychlosti aplikace, způsobu podávání, ale také na komorbiditách léčeného pacienta. Důležitým rizikovým faktorem pro vznik nežádoucích účinků v průběhu aplikace imunoglobulinového preparátu je zejména akutní infekce. Léčba nežádoucích reakcí je obvykle symptomatická.

Klíčová slova: anafylaxe – intravenózní imunoglobuliny – nežádoucí reakce – subkutánní imunoglobuliny

Adverse effects of immunoglobulin therapy

Summary
Immunoglobulin products contain specific antibodies in IgG class which are directed against wide range of pathogens. These products are obtained from plasma of healthy donors. Immunoglobulin derivates can be administrated by intravenous or subcutaneous route in substitution or immunomodulation indications. The administration can be accompanied by a risk of adverse events. The most common are pyretic reactions, chills, headache, nausea, malaise and muscle pain, nevertheless also severe systemic reactions can occur. Almost one third of the reactions appear during the first administration. The number and severity of reactions depends on administered dose, speed and the application way. Pre-existing comorbidities of the patients and presence of acute infection are also an important risk factors for adverse reactions. Therapy of side effects is mostly symptomatic.

Key words: adverse events – anaphylaxis – intravenous immunoglobulins – subcutaneous immunoglobulins

Úvod

Imunoglobuliny k terapeutickému použití představují gamaglobulinovou frakci plazmy, která obsahuje polyklonální protilátky ve třídě IgG namířené proti širokému spektru infekčních agens a dalších antigenů, se kterými se běžná populace dostává do kontaktu. Imunoglobulinový preparát byl v rámci substitučního podání poprvé aplikován subkutánně v 50. letech minulého století agamaglobulinemickému chlapci, který trpěl na recidivující závažné pneumokokové infekce [1], postupně se ale přešlo na podávání intramuskulární. V 80. letech minulého století se rozšířily imunoglobulinové preparáty pro intravenózní použití. Následně byl objeven také jejich imunomodulační potenciál [2], který byl objeven spíše náhodně při léčbě agamaglobulinemika se současnou trombocytopenií [3]. V dnešní době je tato léčba používána jak v indikaci substituční k prevenci infekčních komplikací u pacientů s primárními i sekundárními protilátkovými imunodeficiencemi, tak v indikaci imunomodulační u některých autoimunitních a inflamatorních onemocněních (tab. 1) [4].

Lidské polyvalentní imunoglobulinové deriváty se získávají z plazmy přibližně 3 000–10 000 dárců [5], aby byla zajištěna dostatečná diverzita obsažených protilátek [6]. Výsledný produkt vzniká purifikací, stabilizací a virovou inaktivací. Imunoglobulinové preparáty obsahují 95–98 % intaktního IgG, v menší míře jsou zastoupeny také další plazmatické proteiny, přičemž koncentrace IgA a IgM imunoglobulinů by měla být minimální [7]. Mechanizmus imunomodulační imunoglobulinové léčby je komplexní. Zahrnuje ovlivnění exprese a funkce Fc receptorů, zasahuje do aktivace komplementového a cytokinového systému, regulace buněčného růstu a podílí se na aktivaci, diferenciaci a efektorové funkci dendritických buněk, T-lymfocytů a B-lymfocytů [8].

Imunoglobulinové preparáty jsou pacientům podávány buď intravenózně, nebo subkutánně [9]. Dávkování těchto preparátů se liší v závislosti na indikaci a způsobu jejich podávání. Při substituční léčbě se v rámci intravenózní aplikace (IntraVenous ImmunoGlobulin – IVIG) podává 0,3–0,8 g/kg imunoglobulinového preparátu o 5–12% koncentraci IgG každé 2–4 týdny [9,10]; v rámci

subkutánní aplikace (SubCutaneous ImmunoGlobulin – SCIG) se aplikuje 0,05–0,2 g/kg imunoglobulinového preparátu o 10–20% koncentraci IgG 1–2krát týdně [11]. K docílení imunomodulačního či protizánětlivého efektu je třeba vyšších dávek, jednotlivá dávka pak dosahuje až 2 g/kg/den a je podávána buď v jednotlivé dávce, nebo po dobu 2–5 dní v měsíci [2–5].

Podobně jako u jiných léčebných přípravků, také podávání imunoglobulinových preparátů může být doprovázeno celou řadou nežádoucích účinků, které se liší podle způsobu aplikace a podané dávky. Tyto reakce mohou vznikat v důsledku faktorů na straně pacienta nebo na straně použitého preparátu [12]. Nežádoucí reakce po aplikaci imunoglobulinů můžeme dělit podle rozsahu (systémové a lokální), podle doby jejich rozvoje (časné, opožděné a pozdní) nebo podle závažnosti (lehké, středně těžké a těžké). Výše uvedené dělení však není striktní, jednotlivé nežádoucí reakce se mezi sebou mohou prolínat.

Nežádoucí reakce po podání intravenózních imunoglobulinů

Nejčastějšími komplikacemi intravenózní imunoglobulinové léčby jsou systémové reakce, které mohou postihovat jeden nebo více orgánových systémů, zatímco lokální nežádoucí účinky v místě aplikace se při intravenózním podávání vyskytují poměrně vzácně [13]. Publikované incidence nežádoucích reakcí se značně liší (1–81 % pacientů nebo infuzí), nejčastěji je udáváno, že se vyskytují u 20–40 % léčených pacientů nebo při 5–15 % z celkového množství podaných infuzí, přičemž převažují systémové reakce lehkého průběhu [14–18].

Na rozvoj nežádoucích reakcí u pacientů mají vliv rizikové faktory buď ze strany pacienta, nebo použitého preparátu. Patogeneticky se na rozvoji nežádoucích účinků podílí tvorba imunokomplexů, aktivace komplementového systému imunoglobulinovými agregáty, velká bakteriální antigenní nálož u pacienta nebo přítomnost vazoaktivních substancí jako kontaminant imunoglobulinových preparátů [7]. Bylo prokázáno, že četnost vedlejších účinků imunoglobulinové terapie přímo úměrně závisí na rychlosti a dávce infuze IVIG [19]. U pacientů léčených imunomodulačními dávkami IVIG jsou mnohem častěji než u pacientů s primárními imunodeficiencemi vídány komplikace charakteru akutního renálního selhání, neurodegenerativních příhod, tromboembolických (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hluboká žilní trombóza, plicní embolizace) či hemolytických komplikací v důsledku přítomnosti izohemaglutininů [20,21]. Nežádoucí reakce se častěji vyskytují také u preparátů starší generace, preparátů s vyšším obsahem kontaminujících látek či při změně preparátu IVIG [7]. Nejvíce nežádoucích reakcí je pozorováno při zahajování infuzní terapie, nebo uplynul-li delší interval od poslední aplikace [13]. Přítomnost interkurentní infekce je nezanedbatelným rizikovým faktorem díky vysoké antigenní náloži, se kterou se musí organizmus vypořádat [22]. Vznik nežádoucích reakcí potencují také preexistující orgánová onemocnění, hyperviskózní stavy, terapie estrogeny nebo vyšší věk pacientů (tab. 2).

Nežádoucí reakce po podání intravenózních imunoglobulinů můžeme dělit dle rozsahu, doby nástupu obtíží nebo závažnosti klinických projevů. Časné systémové

Tab. 2. Rizikové faktory nežádoucích reakcí ze strany pacienta. Upraveno podle [4]

kardiovaskulární nemocnění
diabetes mellitus
hyperlipidemie
hypertenze
předešlá *nebo* akutní trombóza
kouření
léčba estrogeny
dehydratace
věk > 65 let
imobilita
paraproteinemie
hyperviskozita

Tab. 1. Terapeutické indikace imunoglobulinové léčby dle americké asociace US Food and Drug Administration (FDA). Upraveno podle [4]

substituční léčba	primární imunodeficience s porušenou tvorbou protilátek
	prevence bakteriálních infekcí u pacientů s hypogamaglobulinemií a chronickou B-lymfocytární leukemií, u kterých selhala léčba profylaktickými antibiotiky
	prevence infekcí, pneumonie a akutní GVHD u pacientů po transplantaci kostní dřeně
	redukce vážných bakteriálních infekcí u dětí s infekcí HIV
imunomodulační léčba	zvýšení počtu trombocytů jako prevence krvácení u pacientů s ITP
	prevence rozvoje arteriálních aneuryzmat u pacientů s Kawasakiho chorobou
	léčba CIDP a MMN

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie/Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy **GVHD** – graft-versus-host-disease **HIV** – virus lidské imunitní nedostatečnosti/Human Immunodeficiency Virus **ITP** – imunitní trombocytopenická purpura **MMN** – multifokální motorická neuropatie

reakce tvoří až 60 % všech nežádoucích reakcí [17,18,23–25]. Objevují se do 6 hod od aplikace IVIG a jejich průběh je většinou mírný. Naproti tomu závažné časné systémové reakce typu anafylaxe jsou vídány jen vzácně. Opožděné reakce vznikají v rozmezí od 6 hod do 1 týdne po aplikaci a představují až 40 % vedlejších reakcí. Necelé 1 % tvoří reakce pozdní, které se objevují za více než týden od aplikace IVIG (tab. 3) [13]. Podle závažnosti klasifikujeme systémové reakce na lehké, středně těžké a těžké [23]. Lehké nežádoucí reakce se vyskytují u 5–25 % pacientů, velmi často doprovází zahajování IVIG terapie. Mezi nejčastější z nich patří pyretické reakce (zvýšená teplota, zimnice, třesavka), které se mnohem častěji objevují při intravenózním než subkutánním podání a dochází k nim v závislosti na použitém preparátu v 7–21 % případů [4,26]. Mezi další lehké nežádoucí reakce patří bolesti hlavy, svalů a kloubů, únava, malátnost, zvracení a svalové křeče [7,23].

Středně těžké reakce zahrnují symptomy výše uvedené, probíhají však intenzivněji a mnohdy vyžadují přerušení probíhající infuze. Za vzácné závažné nežádoucí účinky (u méně než 1 % pacientů) je považován rozvoj anafylaxe s urtikarií, bolest na hrudi, dušnost se spastickými poslechovými fenomény, anxieta a kolaps oběhového systému. Obvykle se objevuje krátce po začátku podávání infuze, a to zejména u pacientů, kteří jsou schopni tvořit autoprotilátky (např. protilátky proti IgA, tzv. anti-IgA protilátky) [13]. Anafylaktoidní reakce, která je způsobena non-IgE mechanizmy, se objevuje zpravidla do několika hodin od zahájení infuze a podobně jako anafylaxe s sebou nese potenciální riziko ohrožení života [13].

Lokální nežádoucí účinky v místě aplikace charakteru bolesti, krvácení nebo tvorby hematomu se při intravenózním podávání vyskytují vzácně [13].

Nežádoucí reakce po podání subkutánních imunoglobulinů

Nejčastější komplikací subkutánního způsobu podávání imunoglobulinové terapie jsou reakce lokální. Až u 75 % pacientů se vyskytuje bolestivost, zarudnutí, otok a zduření v místě aplikace subkutánního preparátu, tyto příznaky většinou do 48 hod spontánně odezní [27]. Frekvence výskytu nežádoucích reakcí závisí na zvoleném místě aplikace, na délce podávání infuze a také na použitém objemu a koncentraci subkutánního preparátu.

Systémové reakce po subkutánním podávání vznikají ve srovnání s intravenózní aplikací imunoglobulinových preparátů vzácněji a mají mírnější průběh [28,29]. Počet systémových nežádoucích účinků při léčbě subkutánními imunoglobuliny se dle studie Gardulfa et al blíží 1 % (za systémovou reakci je považována jakákoli celková reakce, např. i bolest hlavy) [30]. Infuze hyaluronidázou facilitovaného SCIG s sebou nese díky schopnosti absorbovat větší objem preparátu více rizik pro vznik systémových komplikací než klasická terapie SCIG [26]. Mezi nejčastější systémové projevy patří nauzea, horečka a průjem [31]. Vzácněji byly pozorovány i trombotické a hemolytické reakce, obvykle v souvislosti s vyššími dávkami SCIG [26]. Anafylaktická reakce jako komplikace subkutánní léčby dosud popsána nebyla [32,33].

Bližší charakteristika některých vybraných nežádoucích reakcí

Pozitivita protilátek anti-IgA

Systémové reakce po aplikaci krevního nebo plazmatického derivátu patří mezi možné komplikace u některých pacientů s velmi nízkými hladinami IgA. Na jednu stranu jsou tyto reakce dávány do souvislosti s přítomností IgG nebo IgE anti-IgA protilátek [35,36], na druhou stranu jiné studie tuto patogenetickou souvislost neprokázaly [37,38]. Na rozvoji nežádoucích reakcí se může u pacientů s anti-IgA protilátkami podílet jejich specificita, množství IgA v gamaglobulinovém preparátu a také způsob podávání. Ukázalo se, že přítomnost IgG anti-IgA protilátek může způsobit reakci podobnou sérové nemoci [34]. Anafylaxe se častěji objevuje u pacientů s hypogamaglobulinemií zapříčiněnou deficitem v syntéze gamaglobulinů než u pacientů se ztrátami imunoglobulinů ledvinami či gastrointestinálním traktem. U X-vázané (Brutonovy) agamaglobulinemie (XLA) je anafylaxe raritní záležitostí vzhledem k chybějící schopnosti tvorby IgE i IgG anti-IgA protilátek. Nepřítomnost IgA v séru anebo předešlá anafylaxe však nejsou kontraindikací k podávání IVIG, je ale vhodné používat preparáty s velmi nízkým obsahem IgA. Všechny imunoglobulinové preparáty však obsahují v různém zastoupení malé množství IgA a jsou obvykle dobře tolerovány [39]. Role anti-IgA autoprotilátek v rozvoji anafylaxe u IgA deficitních pacientů tedy zatím není zcela objasněna a zůstává kontroverzní [40].

Tab. 3. Dělení nejčastějších nežádoucích účinků po podání intravenózních imunoglobulinových preparátů dle rozsahu a doby jejich rozvoje. Upraveno podle [13]

systémové	časné	třesavka, horečka, bolesti hlavy, nauzea, malátnost a bolest svalů, anafylaxe
	opožděné	přetrvávající bolest hlavy, aseptická meningitida, renální selhání, tromboembolické příhody, hemolýza
	pozdní	tromboembolické příhody, TRALI, nekrotizující enterokolitida, ileitida, ekzém, alopecie, erythema multiforme, dyshidróza, SDRIFE
lokální		bolest, krvácení, tvorba hematomu v místě aplikace

SDRIFE – symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém/Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema
TRALI – transfuzí vyvolané plicní postižení/Transfusion-Related Acute Lung Injury

Renální postižení

Aplikace vysokých dávek IVIG zvyšuje riziko vzniku renálních komplikací, které nastávají obvykle během 7 dní od infuze na podkladě akutní tubulární nekrózy. Rizikovou populací jsou pacienti s diabetem a preexistující renální insuficiencí, zvláště obsahoval-li preparát jako stabilizátor sacharózu [41].

Aseptická meningitida

První případ aseptické meningitidy byl popsán v roce 1988 [42]. Symptomy se rozvíjí obvykle do 24 hod od zahájení terapie a trvají po dobu 3–5 dní. Projevují se bolestmi hlavy, meningeálními příznaky, fotofobií a méně často horečkou. Lumbální punkce prokazuje elevaci IgG a pleocytózu. Rizikovým faktorem pro vznik aseptické meningitidy je migréna [43] a vysokodávkovaná IVIG terapie [17].

Kardiovaskulární komplikace

Do skupiny kardiovaskulárních komplikací je řazena myokardiální ischemie a tromboembolické příhody, zejména hluboká žilní trombóza, okluze v. centralis retinae, plicní embolizace a mozkový infarkt [16]. Rizikovým faktorem je zvýšená krevní viskozita, která je běžně přítomna při dehydrataci. IVIG sám o sobě obsahuje velké množství proteinů a jeho prokoagulační potenciál může být zvýrazněn obsahem prokoagulačních faktorů jako kontaminant IVIG [44,45]. Predisponujícím faktorem je řada preexistujících onemocnění – diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertenze, ateroskleróza, kardiální onemocnění nebo periferní vaskulární onemocnění.

Riziko přenosu infekčních onemocnění

V minulosti, na rozdíl od současné doby, docházelo v důsledku aplikace imunoglobulinových preparátů k přenosu viru hepatitidy C (HCV). Virus HCV byl objeven koncem 80. let 20. století. A v následujících letech propukla epidemie virové hepatitidy C, která byla způsobena přenosem HCV viru imunoglobulinovým preparátem pro intravenózní použití v důsledku selhání postupů virové inaktivace při výrobním procesu. Četnost výskytu HCV infekce byla tehdy poměrně vysoká. Multicentrické studie, ve které byl zkoumán soubor 1 243 pacientů s primárními imunodeficiencemi léčenými různými imunoglobulinovými preparáty [46], udala u léčených pacientů 8,3% incidenci HCV infekce (u 6 % pacientů byla prokázána pozitivita RNA HCV, 40 % nemocných mělo rychlou progresi stavu, 30 % bylo asymptomatických a u 10 % došlo ke spontánnímu vymizení viru HCV). Horší prognózu měli pacienti s diagnózou CVID než s diagnózou XLA. Epidemie přenosu tohoto virového onemocnění vedly k posílení metod virové inaktivace zařazením dalších kroků inaktivačního procesu do výroby těchto preparátů, čímž byla v roce 1994 obnovena virová bezpečnost [4], která přetrvává dodnes. Případy přenosu hepatitidy B [46] nebo HIV infekce ve spojení s IVIG terapií nebyly v literatuře dosud zaznamenány [7] a podobně nebyl popsán ani přenos degenerativního onemocnění mozku způsobeného priony [47].

Terapeutické zvládnutí nežádoucích účinků

Lokální nežádoucí účinky obvykle samovolně odezní po přerušení infuzní terapie. Při lehkých celkových reakcích obvykle postačuje přerušení infuze na 15–30 min, středně těžké reakce vyžadují zastavení infuze. U těžkých systémových reakcí (zejména v případě rozvoje anafylaxe) je nezbytná intenzivní péče o pacienta včetně podání adrenalinu [51].

Nežádoucím reakcím lze předcházet několika způsoby. Nejjednodušším nefarmakologickým opatřením je důsledná perorální či parenterální hydratace pacienta před podáním, anebo po skončení infuze [13]. Pokud se i přes to objeví nežádoucí účinky, je přistoupeno k prevenci farmakologické, léčba je zvolena podle symptomů pacienta a může být aplikována perorálně či intravenózně. Využívají se léky ze skupiny analgetik-antipyretik (např. paracetamol 500 mg per os nebo kyselina acetylsalicylová 500 mg intravenózně), nesteroidních antiflogistik (např. ibuprofen v dávce 10 mg/kg), antihistaminik 2. generace nebo kortikosteroidních preparátů (např. hydrokortizon v dávce 25–100 mg a prednizon v dávce 5–20 mg u dětí; hydrokortizon 100–200 mg a prednizon 20–40 mg u dospělých) [18]. Mezi další symptomatickou léčbu patří prometazin při nevolnosti a zvracení, diazepam při svalových křečích a antimigrenotika při protrahovaných bolestech hlavy [13].

Snížením rychlosti infuze, navýšením počtu aplikačních míst a jejich střídáním, nebo snížením infundovaného objemu do jednoho aplikačního místa se většinou podaří omezit četnost vzniku nežádoucích reakcí při subkutánním podávání imunoglobulinových preparátů. Nejsou-li tato opatření účinná, je doporučena změna za jiný subkutánní imunoglobulinový preparát [52].

Závěr

Imunoglobulinová terapie nabízí v současnosti široké spektrum využití. Nežádoucí účinky se častěji vyskytují u pacientů v indikacích imunomodulačních, kdy jsou podávány vyšší dávky imunoglobulinů než u pacientů v indikacích substitučních. Intravenózní aplikace s sebou nese riziko vzniku převážně systémových reakcí, při subkutánním podávání převažují reakce lokální. Přestože je většina systémových nežádoucích reakcí lehkého nebo středně těžkého průběhu, mohou nastat i reakce závažné (až charakteru anafylaktického šoku), na jejichž terapeutické zvládnutí musí být ošetřující lékař vždy připraven.

Literatura

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics 1952; 9(6): 722–728.

2. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. Immunol Allergy Clin North Am 2008; 28: 737–764, viii. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.06.004>.

3. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981; 1(8232): 1228–1231.

4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(3S): S1-S46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>.

5. Gelfand EW. Critical decisions in selecting an intravenous immunoglobulin product. J Infus Nurs 2005; 28(6): 366–374.

6. Simon HU, Späth PJ. IVIG – mechanisms of action. Allergy 2003; 58(7): 543–552.

7. Ballow M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. Immunol Res 2007; 38(1–3): 122–132.

8. Negi VS, Elluru S, Sibéril S et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. J Clin Immunol 2007; 27(3): 233–245. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875–007–9088–9>.

9. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2008; 28: 413–437, x. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.008>.

10. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101(2): 114–121; quiz 122–123, 78. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S1081–1206(10)60197–4>.

11. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. Immunol Allergy Clin North Am 2008; 28(4): 803–819. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.06.006>.

12. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoon MH et al. Managing patients with side effects and adverse events to immunoglobulin therapy. Expert Rev Clin Pharmacol 2016; 9(1): 91–102. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2016.1105131>.

13. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. Transfus Med Rev 2013; 27(3): 171–178. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmrv.2013.05.004>.

14. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. Clin Exp Immunol 1994; 97(Suppl 1): SS79–83.

15. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. Drug Saf 1999; 21(3): 171–185. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00002018–199921030–00003>.

16. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev 2003; 17(4): 241–251.

17. Orbach H, Katz U, Sherer Y et al. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol 2005; 29(3): 173–184. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1385/CRIAI:29:3:173>.

18. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. J Allergy Clin Immunol 2008; 122(6): 1238–1239. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.033>.

19. Bichuetti-Silva DC, Furlan FP, Nobre FA et al. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. Int Immunopharmacol 2014; 23(2): 442–446. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2014.09.015>.

20. Berard R, Whittemore B, Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. Pediatr Rheumatol Online J 2012; 10(1): 10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1546–0096–10–10>.

21. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol 2008; 122(1): 210–212. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.044>.

22. Pautard B, Hachulla E, Bagot d'Arc M et al. Intravenous immunoglobulin (Endobulin) clinical tolerance: prospective therapeutic follow-up of 142 adults and children. Rev Med Interne 2003; 24(8): 505–513.

23. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM et al. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2003; 133(2): 247–251.

24. Singh-Grewal D, Kemp A, Wong M. A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions. Arch Dis Child 2006; 91(8): 651–654. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.078733>.

25. Schroeder HW, Dougherty CJ. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. Infection 2012; 40(6): 601–611. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010–012–0323–9>.

26. Bonilla FA. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. Allergy Asthma Proc 2016; 37(6): 426–431.

27. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. BioDrugs 2007; 21(2): 105–116. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00063030–200721020–00005>.

28. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1(6): 558–566. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.012>.

29. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. Acta Paediatr 2007; 96(10): 1474–1478. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651–2227.2007.00485.x>.

30. Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet 1991; 338(8760): 162–166.

31. Vultaggio A, Azzari C, Milito C et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency in routine clinical practice: the VISPO prospective multicenter study. Clin Drug Investig 2015; 35(3): 179–185. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40261–015–0270–1>.

32. Welch MJ, Stiehm ER. Slow subcutaneous immunoglobulin therapy in a patient with reactions to intramuscular immunoglobulin. J Clin Immunol 1983; 3(3): 285–286.

33. Sundin U, Nava S, Hammarström L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. Clin Exp Immunol 1998; 112(2): 341–346.

34. de Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ. IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. J Clin Immunol 2000; 20(1): 77–82.

35. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. N Engl J Med 1986; 314(9): 560–564. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198602273140907>.

36. Barandun S, Kistler P, Jeunet F et al. Intravenous administration of human gamma-globulin. Vox Sang 1962; 7: 157–174.

37. Koistinen J, Heikkilä M, Leikola J. Gammaglobulin treatment and anti-IgA antibodies in IgA-deficient patients. Br Med J 1978; 2(6142): 923–924.

38. Ferreira A, García Rodriguez MC, Fontán G. Follow-up of anti-IgA antibodies in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. Vox Sang 1989; 56(4): 218–222.

39. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S et al. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. J Clin Immunol 1993; 13(4): 272–278.

40. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(3): 628–634.

41. [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy – United States, 1985–1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48(24): 518–521.

42. Kato E, Shindo S, Eto Y et al. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. JAMA 1988; 259(22): 3269–3271.

43. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern Med 1994; 121(4): 259–262.

44. Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. Neurology 2003; 60(11): 1736–1737.

45. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol 2000; 65(1): 30–34.

46. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M et al. European surveillance of immunoglobulin safety -results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. Clin Immunol 2002; 104(3): 231–236.

47. Helbert MR, Bangs C, Bishop M et al. No evidence of asymptomatic variant CJD infection in immunodeficiency patients treated with UK-sourced immunoglobulin. Vox Sang 2016; 110(3): 282–284. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12358>.

48. Bjøro K, Frøland SS, Yun Z et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. N Engl J Med 1994; 331(24): 1607–1611. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199412153312402>.

49. Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ et al. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. A cohort study. JAMA 1996; 276(19): 1563–1567.

50. Rossi G, Tucci A, Cariani E et al. Outbreak of hepatitis C virus infection in patients with hematologic disorders treated with intravenous immunoglobulins: different prognosis according to the immune status. Blood 1997; 90(3): 1309–1314.

51. Katz U, Achiron A, Sherer Y et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. Autoimmun Rev 2007; 6(4): 257–259. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.08.011>.

52. Jolles S, Orange JS, Gardulf A et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol 2015; 179(2): 146–160. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12485>.

MUDr. Iva Šutová
✉ iva.sutova@fnusa.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 16. 3. 3018

Otištěno s laskavým svolením nakladatelství, šéfredaktora a redakční rady časopisu Alergie. Původně otištěno v časopise Alergie 2018; 20: 123–128.

Současné trendy v imunosupresivní léčbě

Marta Sobotková, Jiřina Bartůňková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn
Imunosupresiva představují skupinu látek používaných k potlačení funkce imunitního systému. Uplatňují se zejména v léčbě autoimunitních a jiných chronických zánětlivých onemocnění a k potlačení imunitní reakce příjemce proti dárcovským antigenům po transplantacích. V současnosti máme k dispozici široké spektrum imunosupresiv s různými mechanizmy účinku. Tento článek přináší přehled léků aktuálně registrovaných v České republice jako imunosupresiva a zamýšlí se rovněž nad možnými dalšími směry vývoje v rámci této farmakoterapeutické skupiny.

Klíčová slova: biologická léčba – fúzní proteiny – imunosuprese – kinázové inhibitory – monoklonální protilátky – tolerance

Current trends in immunosuppressive treatment

Summary
Immunosuppressive agents represent a class of drugs that inhibits activity of the immune system. They are mostly used in autoimmune diseases and other inflammatory conditions treatment and in prevention of recipient´s immune response to donors antigens in transplantations. There is a broad spectrum of different immunosuppressive drugs with various mechanisms of action. This article provides an overview of drugs currently registered as immunosuppressive agents in the Czech Republic and provides some insights what we might expect regarding this group of drugs in the future.

Key words: biologic treatment – fusion proteins – immunosuppression – kinase inhibitors – monoclonal antibodies – tolerance

Úvod

Jako imunosupresiva označujeme léky, které potlačují funkce imunitního systému. Používáme je v případech, v nichž příliš intenzivní imunitní reakce organizmus poškozují, jako je tomu u autoimunitních a dalších chronických zánětlivých chorob, nebo potřebujeme utlumit normálně fungující imunitní systém, jak se děje u pacientů po transplantacích [1].

Současná imunosupresiva většinou působí nespecificky. To znamená, že kromě autoreaktivních či aloreaktivních lymfocytů potlačují funkce dalších složek imunity včetně lymfocytů normálních. To vede k utlumení fyziologických imunitních reakcí, které nás chrání před patogeny ze zevního prostředí a zajišťují odstraňování starých a poškozených buněk. Proto je nejčastější obecnou komplikací imunosupresivní léčby zvýšené riziko onemocnění infekčních a nádorových [2].

Z tohoto hlediska je velkým pokrokem tzv. **biologická léčba**. Ačkoli se stále jedná o imunosupresivní terapii nespecifickou, je díky cílenému působení zpravidla spojena s menšími riziky vedlejších účinků. Pravděpodobně nejpřesnější definice vymezuje biologická léčiva jako farmaka, při jejichž výrobě jsou používány živé organizmy nebo jejich produkty a jejichž mechanizmus účinku spočívá v cíleném ovlivnění molekul nebo dějů zúčastněných v určitých biologických procesech. Podle této definice mezi biologická léčiva používaná v imunosupresivní indikaci zpravidla zahrnujeme monoklonální protilátky, fúzní proteiny a analoga cytokinů. Někteří autoři mezi ně počítají i kinázové inhibitory, což jsou ovšem léky s malou molekulou vyráběné synteticky. Jelikož mají biologická léčiva zpravidla poměrně složitou strukturu, mohou být citlivá na modifikace ve výrobním procesu. Z tohoto důvodu pro analogické léky, zaváděné na trh po vypršení původního patentu další farmaceutickou společností, nepoužíváme označení generika, ale biosimilární léčiva. V anglické literatuře se pak setkáme s pojmy jako biosimilars, follow on biologics nebo subsequent entry biologics [3].

V současnosti máme k dispozici široké spektrum imunosupresiv s různou chemickou strukturou i mechanizmem účinku (tab. 1). Podle ATC (anatomicko-terapeuticko-chemické) klasifikace jsou řazena do skupiny L04 [4].

Současná imunosupresiva v historických souvislostech

Historie imunosupresivní léčby se začala psát v roce 1948, v němž americký lékař Philip Showalter Hench

poprvé aplikoval kortizon pacientce postižené revmatoidní artritidou. Po několika dnech terapie byla původně imobilní pacientka schopna chůze. Účinnost následně ověřil ještě na 15 dalších pacientech a s velkým ohlasem zveřejnil. Za svůj přelomový objev byl společně se svými kolegy již roku 1950 odměněn Nobelovou cenou [5]. **Glukokortikoidy** dodnes představují základní lék používaný v terapii širokého spektra autoimunitních a jiných chronických zánětlivých onemocnění. Kromě perorálního a parenterálního způsobu podání jsou aplikovány i lokálně na kůži a sliznice nebo intraartikulárně. Mechanizmus jejich imunosupresivního účinku spočívá v inhibici transkripčních faktorů NF-κB a AP1, čímž tlumí tvorbu celé řady prozánětlivých cytokinů, expresi fosfolipázy A i aktivitu NO-syntetázy, expresi adhezivních molekul a hlavního histokompatibilního komplexu glykoproteinů II. třídy (Major Histocompatibility Complex – MHC), uvolňování histaminu z bazofilů a ve vyšších koncentracích také indukují apoptózu lymfocytů. Jejich působení tedy ovlivňuje jak mechanizmy specifické, tak nespecifické imunity [1].

Imunosupresiva zasahující do metabolizmu DNA se objevila na konci 50. a začátkem 60. let 20. století. Tyto látky byly původně zpravidla vyvíjeny k léčbě nádorových onemocnění, ale řada z nich našla své místo v léčbě chorob autoimunitních a v transplantologii. Jedním z nich byl v 50. letech minulého století **cyklofosfamid**, který byl vynalezen jako méně toxický derivát dusíkatého yperitu. V organizmu se metabolizuje na aktivní metabolity, které mají schopnost alkylovat DNA. Jedná se o poměrně toxické imunosupresivum, a proto je jeho použití v současnosti rezervováno pro závažnější a rychle progredující formy autoimunitních onemocnění, jako jsou např. ANCA asociované vaskulitidy a závažnější formy lupusové nefritidy [1,4,6]. Na přelomu 40. a 50. let minulého století byla také objevena antifolika – antimetabolity kyseliny listové, které interferují se syntézou purinů, kyseliny tymidylové a tymidinu [1]. Hlavním představitelem imunosupresiv z této skupiny je v současnosti **metotrexát**. Ačkoli první studie zaměřené na použití antifolik v léčbě revmatoidní a psoriatické artritidy proběhly již roku 1951, pro léčbu psoriatické artritidy byl metotrexát registrován americkou FDA (Food and Drug Administration) až v roce 1972 a pro léčbu revmatoidní artritidy dokonce až roku 1988. Tato skutečnost je poměrně překvapivá vzhledem k tomu, že metotrexát je v současnosti v léčbě revmatoidní artritidy lékem první linie [6,7]. Na přelomu 50. a 60. let 20. století byl vyvinut antimetabolit purinových nukleových bází **azatioprin**. Právě díky němu se roku 1962 podařila první úspěšná transplantace kadaverózní ledviny od nepříbuzného dárce [8]. V současnosti se azatioprin kromě transplantologie uplatňuje v léčbě širokého spektra autoimunitních onemocnění, např. revmatoidní a psoriatické artritidy, systémového lupus erythematodes (SLE), autoimunitní hepatitidy a celé řady dalších [4,6]. Dalším analogem purinových bází registrovaným jako imunosupresivum je **kladribin**, který byl dosud používán zejména v onkologii, ale nově je schválen i pro léčbu vysoce aktivních forem relabující roztroušené sklerózy [4]. Se syntézou purinových bází interferuje i **mykofenolát mofetil**, který je v organizmu metabolizován na kyselinu mykofenolovou. Jedná se o ireverzibilní inhibitor inozinmonofosfátdehydrogenázy, který po svém uvedení na trh roku 1994 prakticky nahradil azatioprin v transplantačních imunosupresivních režimech. Kromě transplantologie je zkoušen i u některých autoimunitních onemocnění. Zejména se osvědčil v léčbě lupusové nefritidy [4,9,10]. Nejnovějšími farmaky, která zasahují do metabolizmu DNA, jsou **leflunomid** a jeho aktivní metabolit **terifluno-**

Tab. 1. Rozdělení imunosupresiv podle mechanizmu účinku. Upraveno podle [4], údaje platné k 19. 6. 2018

mechanizmus účinku		imunosupresivum
ovlivnění genové exprese		glukokortikoidy
ovlivnění metabolizmu DNA	alkylační agens	cyklofosfamid
	inhibice syntézy purinů	azatioprin, kladribin, mykofenolát
	inhibice syntézy pyrimidinů	leflunomid, teriflunomid
	antifolika	metotrexát
vazba na imunofliliny	kalcineurinové inhibitory	cyklosporin, takrolimus, pimekrolimus
	inhibitory mTOR	sirolimus, everolimus
kinázové inhibitory		nintedanib, tofacitinib, baricitinib
imunoglobuliny	polyklonální	IVIG, ATG
	monoklonální	tab. 2
fúzní proteiny a analoga cytokinů		abatacept, belatacept, etanercept
analoga cytokinů		anakinra
další		apremilast, fingolimod, pirfenidon, talidomid, lenalidomid, pomalidomid

ATG – antitymocytární globulin **IVIG** – polyklonální polyspecifické intravenózní imunoglobuliny/IntraVenous ImmunoGlobulin **mTOR** – mammalian Target Of Rapamycine

mid. Leflunomid byl FDA registrován roku 1998 k léčbě psoriatické a revmatoidní artritidy a teriflunomid roku 2012 pro léčbu roztroušené sklerózy. Fungují jako inhibitory enzymu dihydroorotátdehydrogenázy, který je nutný pro syntézu pirimidinů de novo [4,11].

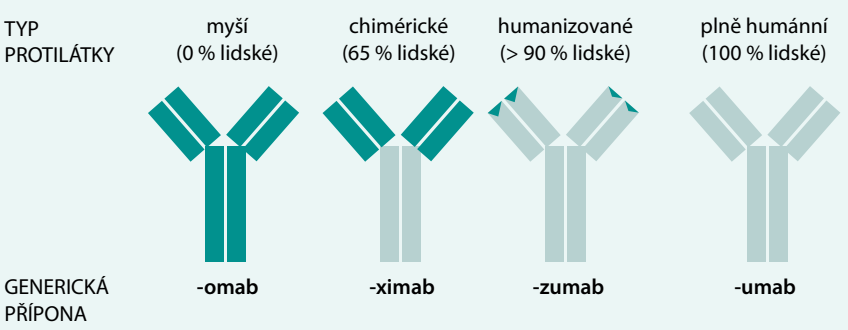
Antilymfocytární a antitymocytární globuliny

V 60. letech 20. století vstoupily na trh i antilymfocytární a antitymocytární globuliny. Antilymfocytární globuliny byly původně získávány se séra koní imunizovaných extraktem z lymfatických tkání, ale později byla k jejich výrobě používána i jiná zvířata. V současnosti je v ČR registrován pouze globulin antitymocytární, získávaný imunizací králíků extraktem z lidského tymu. Jedná se tedy o heterologní imunoglobuliny namířené proti lidským T-lymfocytům. Ačkoli zprvu byly tyto látky používány jako adjuvantní imunosupresiva v běžných transplantačních režimech, od roku 1984 se uplatňují zejména v léčbě a prevenci akutní rejekce [1,12].

Kalcineurinové inhibitory

Velký zlom pro transplantologii nastal v 70. letech 20. století s příchodem cyklosporinu. **Cyklosporin** byl objeven jako produkt půdní houby *Tolypocladium inflatum* při výzkumu látek použitelných jako antibiotika. Záhy však u něj byl popsán imunosupresivní potenciál, který byl v době svého objevu díky přednostnímu ovlivnění T-lymfocytů zcela unikátní. Cyklosporin se tak velmi rychle stal klíčovým lékem používaným v imunosupresivních potransplantačních režimech. Není bez zajímavosti, že tehdejší Československo bylo 2. státem na světě, který začal cyklosporin produkovat. Cyklosporin je v transplantologii široce používán dodnes a kromě toho našel využití v léčbě autoimunitních onemocnění, jako jsou např. revmatoidní artritida, SLE (zejména při renálním postižení), psoriáza a těžké formy atopické dermatitidy [3,13]. Objev cyklosporinu dal současně vzniknout i nové skupině imunosupresiv – tzv. kalcineurinovým inhibitorům (nebo obecněji léčivům vážícím se na imunofiliny, označovaným také jako antibiotická imunosupresiva). Imunofiliny představují širokou rodinu ubikviterně se vyskytujících proteinů schopných vázat různé látky včetně imunosupresiv. Podílejí se na celé řadě buněčných procesů, zejména aktivačních a signálních drahách buňky. Z hlediska aktuálně používaných farmak jsou důležitými představiteli imunofilinů zejména cyklofiliny, vážící cyklosporin, a FK506 vážící proteiny (FKBP), které váží sirolimus a takrolimus a jejich analoga. Imunofilin s navázaným léčivem následně inhibuje buď kalcineurin (kalcineurinové inhibitory) nebo enzym mammalian Target Of Rapamycine (mTOR, inhibitory mTOR). Kalcineurin hraje zásadní roli ve zprostředkování buněčné signalizace z receptoru T-lymfocytů pro antigen (TCR). Jeho aktivace je důležitá hlavně pro transkripci genů pro cytokiny, ale reguluje i transport proteinů a iontů, moduluje enzymatickou aktivitu a hraje úlohu i v apoptóze. Kromě cyklosporinu řadíme mezi kalcineurinové inhibitory i takrolimus (FK506), objevený v roce 1987, a pimekrolimus, uvedený na trh roku 2001. Zatímco systémově podávaný **takrolimus** našel uplatnění v transplantologii a je zkoušen v léčbě některých autoimunitních chorob, jeho lokální forma je určena k terapii atopické dermatitidy. Ve stejné indikaci je ve formě krému používán i **pimekrolimus**. Enzym mTOR se podílí na regulaci funkce celé řady proteinů a důsledkem jeho inhibice je zablokování přechodu buňky z G1 do S fáze. Inhibitory mTOR ovlivňují především pozdější stadia aktivace T-lymfocytů a inhibují proliferaci buněk indukovanou cytokiny. Prvním představitelem léků z této skupiny byl **sirolimus** (rapamycin), který byl poprvé izolován a popsán v roce 1975 jako produkt půdní houby *Streptomyces hygroscopicus* původem z Velikonočních ostrovů. Právě z jejich domorodého označení Rapa Nui, byl odvozen název rapamycin. V současnosti sirolimus využíváme především v transplantologii, ale stenty napuštěné touto látkou lze použít i k prevenci restenóz po balónkových angioplastikách. Novější látkou z této skupiny je **everolimus**, používaný především k profylaxi orgánové rejekce po transplantacích solidních orgánů. Kalcineurinové inhibitory a inhibitory mTOR působí synergicky a tohoto efektu se s úspěchem klinicky využívá [3,13]. Inhibitory mTOR jsou díky svému antiproliferativnímu účinku používány i v onkologii. Další zajímavou látkou s imunosupresivním potenciálem, která byla objevena při zkoumání produktů půdních hub, je **gusperimus**. Jeho mechanizmus účinku se však

Schéma. Typy terapeutických monoklonálních protilátek. Upraveno podle [3]



od výše uvedených látek liší a nebyl dosud přesně objasněn. Předpokládá se, že by po vazbě na některé heat shock proteiny mohl inhibovat transkripční faktor NF-κB, a díky tomu tlumit funkce T-lymfocytů i B-lymfocytů, dendritických buněk i monocytů. V České republice byl gusperimus přechodně registrován k terapii rejekce po transplantacích ledvin a později dovážen ve specifickém léčebném programu k terapii rezistentních forem granulomatózy s polyangiitidou (GPA, dříve Wegenerova granulomatóza) [3,13,14].

Polyklonální intravenózní imunoglobuliny

V 80. letech 20. století byl objeven imunosupresivní potenciál polyklonálních imunoglobulinů a na trh vstoupily první monoklonální protilátky. **Polyklonální intravenózní imunoglobuliny** poprvé v imunosupresivní indikaci s úspěchem použil švýcarský lékař Paul Imbach v roce 1980 u 12letého chlapce s refrakterní idiopatickou trombocytopenickou purpurou, lymfopenií, sekundární hypogamaglobulinemií a opakovanými infekty. Ani po více než 30 letech však není přesně znám mechanizmus jejich imunosupresivního působení. Zvažována je např. blokáda Fc receptoru fagocytů, obnovení idiotypové a anti-idiotypové sítě, suprese nebo neutralizace cytokinů, blokáda adhezivních molekul, inhibice vazby komplementu na cílové tkáně a indukce apoptózy. V současnosti jsou určeny k léčbě diagnóz jako idiopatická trombocytopenická purpura, syndrom Guillaina-Barrého, Kawasakiho

Tab. 2. Přehled monoklonálních protilátek registrovaných v ČR jako imunosupresiva. Upraveno podle [4], údaje platné k 19. 6. 2018

generický název	složení	imunosupresivní indikace
adalimumab	humánní IgG1 monoklonální protilátka proti TNFα	revmatoidní a psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, juvenilní idiopatická artritida, axiální spondylartritida, hydradenitis suppurativa, uveitidy
alemtuzumab	humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka se specificitou proti CD52	relabující-remitující roztroušená skleróza
basiliximab	chimerická myší/lidská monoklonální protilátka třídy IgG1 proti CD25.	profylaxe orgánové rejekce
belimumab	lidská monoklonální protilátka IgG1 proti B lymfocytárnímu stimulátoru (BLyS)	systémový lupus erythematodes
brodalumab	lidská IgG2 monoklonální protilátka proti receptoru pro IL17	psoriáza
certolizumab pegol	rekombinantní humanizovaný Fab fragment protilátky proti TNFα, konjugovaný s polyetylenglykolem	revmatoidní a psoriatická artritida a axiální spondylartritida
ekulizumab	humanizovaní IgG2/4 monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu	paroxysmální noční hemoglobinurie, atypický hemolyticko-uremický syndrom, myasthenia gravis
golimumab	lidská IgG1 monoklonální protilátka proti TNFα	psoriatická a revmatoidní artritida, axiální spondylartritida, ulcerózní kolitida, juvenilní idiopatická artritida
guselkumab	lidská IgG1 monoklonální protilátka proti IL23	psoriáza
infliximab	chimérická lidská/myší monoklonální IgG1 protilátka proti TNFα	revmatoidní a psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylartritida
ixekizumab	humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti IL17A	psoriáza a psoriatická artritida
kanakinumab	lidská IgG1 monoklonální protilátka namířená proti IL1β	syndromy periodických horeček, Stillova choroba a dnavá artritida
natalizumab	humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti α-4-integrinu	roztroušená skleróza
okrelizumab	humanizovaná monoklonální protilátky proti znaku CD20	roztroušená skleróza
rituximab	chimérická myší/lidská IgG1 monoklonální protilátka namířená proti znaku CD20	revmatoidní artritida, mikroskopická polyangiitida a granulomatóza s polyangiitidou
sarilumab	lidská IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru pro IL6	revmatoidní artritida
sekukinumab	lidská IgG1 monoklonální protilátka proti IL17A	psoriáza a psoriatická artritida, ankylozující spondylartritida
tocilizumab	humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti receptoru pro IL6	revmatoidní a juvenilní idiopatická artritida
ustekinumab	lidská IgG1κ monoklonální protilátka proti interleukinům12 a 23	Crohnova choroba
vedolizumab	humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti α4β7 integrinu	Crohnova choroba a ulcerózní kolitida

CD – Cluster of Differenciation **IgG** – imunoglobulin G **IL** – interleukin **TNF** – tumor nekrotizující faktor/Tumor Necrosis Factor

choroba a multifokální motorická neuropatie. Kromě toho se s úspěchem používají např. k léčbě roztroušené sklerózy, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie nebo rejekce po transplantacích [3,15].

Monoklonální protilátky

V 80. letech se objevily také první terapeutické monoklonální protilátky. Označujeme tak imunoglobuliny produkované jedním klonem B-lymfocytů. Tento jednotný původ určuje i jejich shodné vlastnosti a antigenní specifitu. První monoklonální protilátky připravili hybridomovou technologií Cézar Millstein a Georges J. F. Köhler v roce 1974 a roku 1984 byli za tento objev odměněni Nobelovou cenou. Hybridomy jsou hybridní buňky vzniklé fúzí buněk získaných ze sleziny senzibilizovaných myší s nesmrtelnými buňkami myelomovými. Protilátky, které produkují, jsou cizorodé myší proteiny. Po jejich podání pacientům docházelo k tvorbě protilátek označovaných jako HAMA (Human Anti-Mouse Antibodies). Tyto protilátky nejen blokují funkci monoklonální protilátky a urychlují její eliminaci z organizmu, ale mohou vést i k závažné alergické reakci. Proto byly snahy o jejich maximální „humanizaci". Problém řeší metody genového inženýrství, které kombinují myší a lidskou DNA tak, že ponechávají myší DNA kódující úseky zajišťující antigenní specificitu a kombinují ji s genem pro lidský imunoglobulin. Vzniklý gen je vložen do vhodné savčí buňky, která pak produkuje příslušnou protilátku. Tak byly získány protilátky chimérické, které jsou humánní z 65 % a myšího původu u nich jsou jen Fab fragmenty, a humanizované, které obsahují lidského proteinu více než 90 % a myšího původu jsou u nich jen oblasti reagující s antigenními epitopy. V současnosti však máme k dispozici i řadu protilátek plně humánních. Původ protilátky lze určit i podle generické přípony jejího názvu. Koncovka -omab odpovídá monoklonálním protilátkám myšího původu, příponu -ximab mají protilátky chimérické, -zumab humanizované a -umab plně humánní (schéma) [3,16]. Mechanizmus účinku monoklonálních protilátek spočívá ve vazbě na konkrétní cílovou strukturu, což může mít různé důsledky. Nejčastěji vazba na buněčný povrch vede k likvidaci cílové buňky. Za efektorový mechanizmus zodpovídá Fc fragment monoklonální protilátky a děje se tak prostřednictvím fagocytózy, na protilátkách závislé cytotoxické reakci (ADCC) nebo aktivací komplementu. Pokud je cílovým antigenem solubilní molekula, dochází k její neutralizaci. Při vazbě na receptor na buněčném povrchu dochází k zablokování signální cesty, která je s touto molekulou spojena. Zvažována je i možnost tvorby antiidiotypových protilátek nebo indukce apoptózy po navázání protilátky na buněčný povrch [3,16]. První terapeuticky používanou monoklonální protilátkou byl muromonab (OKT3), schválený k užití v humánní medicíně FDA roku 1985. Byl cílený proti CD3 znaku T-lymfocytů a určený k léčbě akutní rejekce po transplantacích [17]. První zmínky o testování monoklonálních protilátek v léčbě autoimunitních chorob pochází z roku 1992. Jednalo se o protilátku namířenou proti znaku CD52 s názvem Campath a testovanou na pacientech s revmatoidní artritidou [3]. Dnes je již k dispozici celá řada dalších monoklonálních protilátek s různou antigenní specifitou. Jejich zavedení do praxe znamenalo zásadní převrat nejen v transplantologii a léčbě autoimunitních onemocnění, ale také v onkologii, a jejich použití se rozšiřuje i na léčbu chorob infekčních. V současnosti se také jedná o nejrychleji se rozrůstající skupinu imunosupresiv. Z hlediska imunosupresivního působení monoklonálních protilátek je nezbytné správně zvolit cílovou strukturu, proti které má být namířena. Vzhledem k tomu, že u autoimunitních chorob i v transplantologii potřebujeme aktivitu imunitního systému utlumit, cíleny jsou především buňky a další struktury zapojené do mechanizmu zánětu. Přehled terapeutických monoklonálních protilátek aktuálně (k 19. 6. 2018) registrovaných v ČR jako imunosupresiva nabízí tab. 2.

Biologická léčiva

Monoklonální protilátky společně s fúzními proteiny a analogy cytokinů (antagonisty receptorů) zpravidla řadíme mezi tzv. biologická léčiva (definice viz Úvod). **Fúzní proteiny** jsou bílkoviny vzniklé spojením 2 a více genů. V praxi bývá výsledná struktura tvořená Fc fragmentem imunoglobulinu a další komponentou, která cíleně ovlivňuje konkrétní děje v organizmu. Prvním fúzním proteinem registrovaným jako imunosupresivum byl etanercept, který FDA schválila k léčbě revmatoidní artritidy roku 1998. Ačkoli spektrum fúzních proteinů registrovaných jako imunosupresiva zatím zdaleka

Tab. 3. Přehled biologických léčiv podle mechanizmu účinku. Údaje platné k 19. 6. 2018

cílová struktura (signalizační dráha)	název léčiva
CD20	okrelizumab, rituximab
CD52	alemtuzumab
IL1	anakinra, kanakinumab
IL2	basiliximab
IL6	sarilumab, tocilizumab
IL12 a IL23	ustekinumab
IL17	brodalumab, ixekizumab, sekukinumab
IL23	guselkumab
TNFα	adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab
BLyS	belimumab
adhezivní molekuly	natalizumab, vedolizumab
složky komplementu	ekulizumab
kostimulační molekuly	abatacetpt, belatacept

BLyS – B-Lymphocyte Stimulator **CD** – Cluster of Differenciation
CTLA – Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein **IL** – interleukin
TNF – tumor nekrotizující faktor/Tumor Necrosis Factor

není tak široké, jako je tomu u monoklonálních protilátek, nepochybně můžeme očekávat, že se jejich počet bude rozšiřovat (tab. 1) [3,13,18]. **Analoga cytokinů** fungují jako antagonisté příslušných receptorů a dosud jediným registrovaným imunosupresivem fungujícím na tomto principu je anakinra. Jedná se rekombinantní neglykosylovanou formu IL1, která funguje jako antagonista receptoru pro IL1. Ačkoli je oficiálně registrován i pro léčbu revmatoidní a juvenilní idiopatické artritidy, v praxi je používán zejména v terapii některých vzácných autoinflamatorních onemocnění [3,4,13]. Přehled biologických léků podle mechanizmu účinku je uveden v tab. 3.

Nová imunosupresiva

Po roce 2010 se objevila nová imunosupresiva s novými mechanizmy účinku. Pro léčbu roztroušené sklerózy byl významný právě rok 2010, kdy FDA schválila preparát **fingolimod** jako první perorálně podávaný preparát určený k léčbě této diagnózy. Jedná se o látku, která se po své metabolizaci v organizmu váže na receptor pro sfingosin-1-fosfát (S1P) lokalizovaný na lymfocytech, brání jejich migraci z lymfatických uzlin, a tím snižuje infiltraci CNS patogenními lymfocyty. Předpokládá se také působení prostřednictvím interakce s S1P na nervových buňkách [4,19]. Roku 2011 EMA (European Medicines Agency) registrovala pro léčbu idiopatické plicní fibrózy **pirfenidon**, látku, která tlumí fibrogenezi. Pirfenidon totiž ne zcela přesně objasněným mechanizmem snižuje proliferaci fibroblastů a produkci prozánětlivých cytokinů a proteinů [4,20]. Portfolio léků určených k léčbě idiopatické plicní fibrózy později rozšířil i **nintedanib** schválený FDA roku 2014. Mechanizmus účinku spočívá v inhibici tyrozinkináz, zapojených zejména do signalizačních drah asociovaných s receptory pro vaskulární endoeliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), fibroblastový růstový faktor (Fibroblast Growth Factor – FGF) a destičkový růstový faktor (Platelet Derived Growth Factor – PDGF) [4,21]. Pro Evropské státy se jednalo o vůbec první kinázový inhibitor registrovaný jako imunosupresivum (schválení EMA roku 2015). Obecný mechanizmus účinku kinázových inhibitorů spočívá v inhibici proteinkináz, enzymů, zapojených do buněčné signalizace. Donedávna byla hlavní oblastí jejich použití zejména onkologie, která využívá více či méně specifických inhibitorů mutovaných kináz, které se uplatňují jako onkogeny. Nyní se jejich použití rozšiřuje i na onemocnění autoimunitní. Celosvětově prvním kinázovým inhibitorem registrovaným jako imunosupresivum byl **tofacitinib**, který FDA schválila pro léčbu revmatoidní artritidy roku 2012. Jedná se o inhibitor janusových kináz (JAK), zejména pak JAK1 a JAK3. Později byl pro léčbu stejné diagnózy registrován i další inhibitor JAK **baricitinib**, který tlumí aktivitu zejména JAK1 a JAK2. Oba výše zmiňované preparáty jsou určeny pro léčbu pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou, kteří nedostatečně reagují na konvenční léčbu [4]. V léčbě psoriatické artritidy a psoriázy je novinkou **apremilast** (schválení FDA i EMA roku 2014), který funguje jako inhibitor fosfodiesterázy 4. Moduluje zejména tvorbu TNFα, IL23, IL17 a dalších prozánětlivých cytokinů, a tlumí tak zánětlivou odpověď [4].

Budoucnost imunosupresivní léčby

Jakým směrem se bude v budoucnu ubírat imunosupresivní terapie, nelze zcela přesně odhadnout. Současný vývoj směřuje od neselektivních léčiv se širokým spektrem nežádoucích účinků, jako jsou glukokortikoidy nebo cyklofosfamid, k léčivům ovlivňujícím cíleně konkrétní struktury, jako jsou monoklonální protilátky nebo kinázové inhibitory. Kromě toho jsou vyvíjeny deriváty již existujících léčiv. Příkladem může být volkosporin, jenž představuje novou generaci kalcineurinových inhibitorů a zdá se být nadějným lékem pro transplantologii a léčbu některých autoimunitních onemocnění, jako je např. SLE či neinfekční uveitidy [22]. Dále můžeme zmínit ozanimod, který je po fingolimodu dalším antagonistou S1P receptorů a jeví se být slibným léčivem nejen pro terapii roztroušené sklerózy, ale i nespecifických střevních zánětů [23]. Objevují se i látky využívající zcela nové mechanizmy účinku. Příkladem může být laquinimod, jehož imunomodulační působení pravděpodobně spočívá zejména v ovlivnění mechanizmů nespecifické imunity, jako jsou např. toll-like receptory. Tato látka prokázala svou účinnost v léčbě roztroušené sklerózy a nadějnou se jeví i pro léčbu Crohnovy choroby [23,24]. Předpokládá se také rozšíření indikací léků již registrovaných. Např. pro ekulizumab, který byl původně registrován jen pro léčbu paroxyzmální noční hemoglobinurie a atypického hemolyticko-uremického syndromu, byla nově rozšířena indikace i pro léčbu myasthenia gravis, a mohl by být nadějnou látkou např. i pro léčbu akutní rejekce zprostředkované protilátkami a neuromyelitis optica [22,25]. Naopak řada původně nadějných látek je z trhu stažena. Příkladem je daklizumab, monoklonální protilátka proti receptoru pro IL2. Ten byl původně určen k profylaxi rejekce po transplantacích ledviny, ale po krátkodobém stažení z trhu byl později pod jiným názvem registrován k léčbě roztroušené sklerózy. V současnosti však byl opět stažen z trhu z důvodu rizika závažných nežádoucích účinků [24].

Všechna dosud zmiňovaná imunosupresiva působí nespecificky prostřednictvím celkové inhibice zánětu a netlumí pouze patogenní lymfocyty namířené proti autoantigenu či dárcovským antigenům (v případě transplantací). Díky tomu je jejich použití spojené s celou řadou nežádoucích účinků. Antigen specifická imunosuprese by z tohoto pohledu byla velmi lákavým způsobem léčby, protože nenavozuje snížení obranyschopnosti, ale pouze navozuje toleranci. Původně nadějné výsledky na zvířecích modelech se ovšem zatím příliš nedaří převést do klinické praxe [25]. Jediným registrovaným léčivem, které funguje na tomto principu, je glatiramer acetát, určený k léčbě roztroušené sklerózy. Jedná se o polymer složený ze 4 aminokyselin, který je analo-

gem bazického myelinového proteinu. Přesný mechanizmus jeho účinku není zcela objasněn, ale předpokládá se odklon od Th1 a Th17 odpovědi směrem k Th2 a indukce antigen specifických supresorových buněk [26].

Závěr

Imunosupresiva představují skupinu látek, které slouží k potlačení funkce imunitního systému. Jejich první použití spadá do období krátce po II. světové válce, kdy byly u pacientky s revmatoidní artritidou poprvé úspěšně použity kortikosteroidy. Později přišla další imunosupresiva a jejich zavedení do praxe bylo přínosem nejen pro léčbu autoimunitních onemocnění, ale umožnilo také rozvoj transplantologie. V současné době se již jedná o velkou skupinu léčiv s různou chemickou strukturou a širokým spektrem mechanizmů účinku, která se stále rozrůstá. Nově vyvíjená léčiva mají oproti starším látkám zpravidla cílenější způsob působení a výhodnější farmakokinetické vlastnosti. V současnosti velký úspěch i rozvoj zaznamenává především použití monoklonálních protilátek a dalších biologických léčiv, která cíleně ovlivňují konkrétní molekuly zapojené do mechanizmů zánětu. Zatím však stále nemáme v klinické praxi žádný lék, který by bez jakýchkoliv nežádoucích účinků vyléčil autoimunitní chorobu nebo navodil doživotní toleranci příjemců vůči dárcovským antigenům. Řešením by mohla být antigen specifická imunosupresivní léčba využívající různé mechanizmy navození tolerance. Bohužel, zatím se jedná o metodu čistě experimentální a na její širší zavedení do praxe si pravděpodobně budeme muset ještě nějakou dobu počkat.

Literatura

1. Hynie S. Speciální farmakologie. Díl VII/A. Protinádorová chemoterapeutika a imunomodulační látky. 2 vyd. Karolinum: Praha 2003: 104–130. ISBN 80–246–0656–9.

2. Bartůňková J, Šedivá A, Janda A. Imunodeficience. 2. vyd. Grada: Praha 2007: 192–197.ISBN 978–80–247–1980–1.

3. Pavelka K, Arenberger P, Lukáš M et al. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Grada: Praha 2014: 3–7. ISBN 978–80–247–5048–4.

4. Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z WWW: <www.sukl.cz>

5. Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1896–1965. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(5): 582–584.

6. Pavelka K, Rovenský J. Klinická revmatologie. Galén: Praha 2003: 773–828. ISBN 80–7262–174–2.

7. Pavelka K. Nová doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy. Postgraduální medicína 2017; 19(1): 6–12.

8. Murray JE. Nobel Prize Lecture: The first succesful transplant in man. Dostupné z WWW: <https://web.stanford.edu/dept/HPS/transplant/html/murray.html>. [cit. 14. 6. 2018]

9. Pellegrino B. Immunosuppression. Dostupné z WWW: <https://emedicine.medscape.com/article/432316-overviewServer>.

10. Matl I. Léčba lupusové nefritidy. Interní Med Praxi 2012; 14(5): 206–208.

11. Thon V. Teriflunomid v léčbě relabující-remitující formy roztroušené sklerózy – imunomodulační mechanismy. Neurol praxi 2016; 17(1): 52–54.

12. Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. Am J Nephrol 2013; 37(6): 586–601. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000351643>.

13. Sobotková M, Bartůňková J. Antibiotická imunosupresiva. Remedia 2008; 18(3): 233–241.

14. Perenyei M, Jayne DR, Floßmann O. Gusperimus: immunological mechanism and clinical applications. Rheumatology (Oxford) 2014; 53(10): 1732–1741. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket451>.

15. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review. Swiss Med Wkly 2012; 142:w13593. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2012.13593>.

16. Sobotková M, Bartůňková J. Monoklonální protilátky a další biologická léčiva užívaná v imunosupresivní léčbě. Remedia 2008; 18(5): 356–364.

17. Smith SL. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review. J Transpl Coord 1996; 6(3): 109–119.

18. Czajkowsky DM, Hu J, Shao Z et al. Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. EMBO Mol Med 2012; 4(10): 1015–1028. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201201379>.

19. Havrdová E. Fingolimod. Remedia 2011; 21(4): 297–303.

20. Vašáková M. Pirfenidon v léčbě idiopatické plicní fibrózy. Remedia 2015; 25(1): 61–66.

21. Šterclová M, Vašáková M. Nintedanib. Remedia 2016; 26(1): 39–42.

22. Hardinger KL, Brennan DC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. World J Transplant 2013; 3(4): 68–77. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v3.i4.68>.

23. White JR, Phillips F, Monaghan T et al. Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2018; 47(12): 1610–1622. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14669>.

24. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. CNS Drugs 2018; 32(3): 269–287. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263–018–0488–6>.

25. Paul F, Murphy O, Pardo S et al. Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses. Expert Opin Investig Drugs 2018; 27(3): 265–271. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2018.1443077>.

26. Miller SD, Turley DM, Podojil JR. Antigen-specific tolerance strategies for the prevention and treatment of autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2007; 7(9): 665–677. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2153>.

MUDr. Marta Sobotková
✉ **Marta.Sobotkova@fnmotol.cz**

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 26. 6. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

Co dnes znamená alergologie pro internu a naopak

Petr Čáp

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn
Autor popisuje současný význam oboru alergologie a nabízí internistům aktualizovaný pohled zaměřený na oblasti, v nichž se tento obor dotýká vnitřního lékařství. Vybírá a zdůrazňuje důležité diagnostické a léčebné metody ve snaze poskytnout informaci využitelnou pro účely postgraduálního vzdělávání lékařů. Zdůrazňuje nesporný význam anamnézy pro diagnostiku alergií, nabízí některé méně známé a nedoceněné metody a hlavně přehled užitečný pro praxi internisty. Popisuje pokroky v léčbě alergenovou imunoterapií včetně možnosti chorobu modifikujícího účinku za určitých podmínek. Zmiňuje pokrok v dostupnosti tabletových vakcín a v závěru akcentuje velmi důležité aspekty život ohrožujících alergií.

Klíčová slova: alergenová imunoterapie – alergie – FENO (Fractional Exhaled Nitric Oxide)

The role of allergology in internal medicine today and vice versa

Summary
Author underlines recent growing importance of allergology as a medical discipline and offers a brief overview focused on the overlap between allergy and internal medicine. The important diagnostic and therapeutic methods are described to give an information useful for a postgraduate medical education in internal medicine. The analysis of individual case history especially in allergy is emphasized. Allergen immunotherapy is described as a very modern therapeutic method with a special respect to disease modifying effect under the definite conditions. The availability of new quick dissolving tablets as a vaccine are mentioned and finally some very important steps in the therapy of the life threatening allergies are highlighted.

Key words: allergen immunotherapy – allergy – FENO (Fractional Exhaled Nitric Oxide)

Úvod

Vyjádřit se k oblastem, v nichž se interna protíná s alergologií, se dá pojmout v rovině teoretické nebo praktické. Ta první by musela být obsáhlým pojednáním nad rámec zadání, ta druhá může být pro praxi internisty užitečná. Alergologie byla původně nástavbovým oborem vnitřního lékařství a z tohoto klinického pohledu byla celkem srozumitelná. Pokud ji chápeme v kontextu s imunologií jako AKI (alergologie a klinická imunologie) je to koncept progresivní, ale stejně obsáhlý a obtížně zvladatelný svým obrovským rozsahem jako interna samotná. Výtka, že alergologie nemá vlastní orgán, zmizela právě ve chvíli, kdy se historicky propojila s imunologií. Lékaři klasických oborů viděli alergologii původně jako podivnou, uměle vytvořenou disciplínu až efemérního charakteru, která nebyla vnímána rovnocenně s ostatními obory medicíny. Avšak tlak alergií v posledních dekádách natolik epidemiologicky vrostl, že dnes si její význam uvědomují i tradiční obory. Historicky vděčí česká alergologie za svůj vznik především pediatrům, kteří pod tlakem narůstajících alergií neúnavně razili cestu svébytné specializaci. Především díky nim není česká alergologie za světem v ničem opožděná [1–3]. Alergologie a klinická imunologie je samostatným medicínským oborem, nikoli však ve všech zemích EU. Odbornost AKI má své pravidelné akce včetně výročních evropských a národních sjezdů, pořádaných svými odbornými společnostmi, své mezinárodní i národní doporučené postupy, bílé knihy, souborná stanoviska, na které zájemce o AKI odkazuji včetně periodik Allergy a Alergie [4]. Specializace AKI má ve své odborné agendě alergie respirační, jako je alergická rýma a bronchiální astma, kožní včetně ekzémů (atopických a kontaktních) a urtik případně i s angioedémy, dále alergie potravinové a lékové s projevy v různých funkčně anatomických soustavách (kožní, respirační, GIT aj). Zabývá se také anafylaxí. Ta se týká nejen reakcí na hmyzí jedy, ale stále častěji i na potraviny, a to nejen u dětí. Nutno dodat, že alergologie je úzce propojená s imunologií, jejíž náplň je dnes obrovská a stále narůstá o nové poznatky. Interna je fascinující krásou své diferenciální diagnózy a syntetizujícím charakterem tohoto oboru. Má-li internista ještě zájem orientovat se navíc v alergologii, bude rád, když porozumí principiálním mechanizmům a pro rutinní praxi se vyzná v nabídce vyšetření a jejich interpretaci.

Anamnéza

Interna významně přispívá svým klinickým pojetím k obraně před zjednodušením oboru AKI jen na jeho věcnou technickou část. Klinická průprava na interně vybavuje alergologa určitou pokorou a opatrností. Internisté shromažďují v paměti kazuistiky s plejádou projevů a souvislostí a při diferenciální diagnóze mají automatické asociace čerpající z tohoto „podvědomého" archivu zkušeností. S potřebou interní klinické průpravy, na kterou teprve nasedá alergologie, se setkáme i v důležité komunikaci s pacientem v ambulanci. Tato zmínka je záměrná pro co nejsilnější důraz na **význam anamnestického rozboru** v alergologii. Je téměř svatou pravdou, že až 80 % diagnózy se dá postavit na cíleně získaných anamnestických údajích. Anamnestický rozbor u alergií vyžaduje přesný a důkladný přístup a pátrání po příčinné souvislosti má někdy až detektivní charakter (expozice alergizujícím noxám v práci, doma i cíleně mimo tyto oblasti). Tato nezbytná dovednost se smyslem pro detail je v alergologii naprosto zásadní. Medicína, tedy ani alergologie však není zcela exaktní věda a ne vše je možné změřit, zvážit a zobrazit. Etiologie alergie nemusí být vždy známá a mechanizmy jasné. Zde se opět interna potkává s alergologií: ne každá přehnaná a nepatřičná reakce organizmu je tou pravou alergií, tedy imunologicky zprostředkovanou. Může jít o různé intolerance. Gastroenterologové mnohdy hovoří o funkčních obtížích a v těch jsou styčné oblasti s alergologií časté. Ne vždy jde o potravinovou alergii. Příkladem je alergie na mléko, která z 90 % mizí do 3 let věku dítěte, na laktoglobulin a lakt-albumín a z 60 % na kasein. V dospělosti jde většinou o laktózovou intoleranci. Kromě této laktózové je častá rovněž intolerance histaminová s neschopností organizmu metabolizovat nadměrnou nabídku histaminu ve stravě. Je-li alergolog klinikem a neprovádí-li současně laboratorní analýzu, pak musí umět indikovat a interpretovat. Vlastní detaily laboratorní analýzy může nechat na laboratorních expertech, avšak měl by znát mechanizmy a principy laboratorních metod, se kterými pracují analogicky jako u metod zobrazovacích. Internista musí vědět, že zadopřední skiagram hrudníku má být automaticky doplněn bočnou projekcí. Měl by znát možnosti CT, NMR a ultrasonografického vyšetření, respektive v čem se zastoupí a v čem doplní. Někteří imunologové sami nedoceňují klinický význam alergologie, ale vnímají ji jen jako velmi úzkou součást imunologie a preferují koncept více méně teoreticko-laboratorně experimentálního pojetí oboru AKI. Tomuto zjednodušujícímu „technokratickému" chápání alergologie brání právě atestace z interny. Aktuální vzdělávací program v ČR pro atestující alergology pamatuje jak na klinickou, tak i na laboratorní průpravu. Alergolog imunolog musí být praktický a nemůže se ztrácet v imunoalergologických schématech a obrázcích ilustrujících mechanizmy fungování imunity, stejně jako se nemůže internista „utopit" v biochemických drahách. Toto složité předivo vztahů současná medicína není schopna zcela postihnout, proto je nezbytné nejen určité zjednodušení, ale vnímat stav také na úrovni klinické odezvy u pacienta. Omezit komunikaci s nemocným jen na sdělení výsledků významně odlišných od normy je degradační pojetí v duchu až veterinární medicíny. Není to přehnané tvrzení, protože je to naopak velmi časté. Pojišťovny tuto praxi vymezením nedostatku placeného času na pacienta v duchu tzv. tříminutové medicíny nepřímo podporují. Doktor alergolog imunolog, se základní atestací z interny nebo pediatrie, má klinické základy pod kůží a disponuje tak návyky, které praxí bez této atestační průpravy nelze nikdy dohnat. Tam, kde lékař bez internistického myšlení a zkušenosti, nedocení, respektive nestačí řešit klinický problém v širších souvislostech, pak deleguje další řešení na podobory interny nebo jiné specialisty. Praxe však nemůže být založena jen na úzké specializaci. Něco musí pokrýt i hranice mezioborové vzdělanosti a vnímání tohoto pomezí jako věci společné odpovědnosti, protože naši nemocní jsou často právě v tomto meziprostoru.

Alergologické kožní testy

Existenci protilátek IgE v organizmu je možné prokázat kožními testy in vivo nebo laboratorním vyšetřením krve ex vivo už před rozvojem alergických symptomů ve fázi klinicky němé **senzibilizace**. Pozitivní nález v kožních testech tedy hned alergii nepotvrzuje, nýbrž prokazuje senzibilizovaného jedince. Kožní testy se provádějí vpichovou metodou (tzv. pricky) na předloktí a mají velmi dobrou výpovědní hodnotu u vzdušných, většinou ubikvitérních alergenů, méně pak u potravinových (jen 30% senzitivita) případně lékových. Jsou rychle proveditelné a výsledek se odečítá za asi 20 min, protože jde o časnou alergickou reakci mediovanou protilátkami IgE. Celkové reakce u nich nehrozí. Je však nezbytný cílený dotaz, zda v posledním týdnu testovaný jedinec neužíval antihistaminika nebo systémové kortikosteroidy (KS), které by výsledek zkreslily. Do běžné sady se užívá asi 20 vzorků pylů. Výběr mnoha pylů v ovzduší se v testech redukuje na reprezentativní sadu, která představuje prakticky 90 % všech alergizujících pylů. Ta obsahuje 3 významné skupiny: pyly stromů časného jara, kde jednoznačně dominují břízovité, tedy bříza, líska a olše, dále traviny a obiloviny a nakonec dominantní plevele pozdního léta, tedy agresivní ambrozie a pelyněk. Ve vybraných vzorcích jsou dále dva z nejčastěji se vyskytujících druhů roztočů, *Dermatophagoides pteronyssinus* a *farinae*, z plísní alespoň *Alternaria* a ze zvířecích alergenů většinou pes a kočka jako testovací minimum. V případě pozitivity kožního testu na pyly je pravděpodobná souvislost mezi obtížemi a nálezem tehdy, pokud ta která skupina pylů koresponduje v nálezu s dobou kvetení. Ta je známá z pylového kalendáře a pylové informační služby [5]. Už méně zřejmé to je u roztočů z domácího prachu: může jít o souběh nesouvisejících věcí, nálezu v testech a obtížích nemocného. Anebo senzibilizace na roztoče může být jen jednou komponentou vodnaté rinitidy, která má vazomotorický charakter a svou povahou tedy patří mezi non-alergické

rinitidy. Na ty trpí někteří jedinci při častých změnách teplot. Spíše mimo respirační oblast (např. u lékových testů) se kromě prick-testů provádějí i testy intradermální. Tzv. **kožní epikutánní testy** provádí v ČR pouze dermatolog, a to na zádech pro jejich velký počet na velkou plochu. Cílem je odhalit kontaktní alergickou reakci na kovy, látky obsažené v kosmetice, např. parabeny, a celou řadu dalších chemikálií. Nanesou se v náplastích většinou v pondělí a v následujících dnech ve středu a pátek se pak odečte oddálená a pozdní reakce. Tento druh kožních testů se však neprovádí rutinně na všech dermatologických ambulancích a vyžadují značnou zkušenost. Časté jsou zde totiž nespecifické kožní iritace, které nejsou výrazem specifické reakce. Kromě vzdušných alergenů lze testovat i přecitlivělost na vzorky latexu nebo švába. U prvních se senzibilizace uskutečňuje inhalační cestou z oděrů pneumatik od silnice při nadměrné expozici vnímavých osob, u druhého je až 15 % naší populace senzibilizováno na alergizující komponenty těchto organizmů a jejich méně známých a drobnějších příbuzných brouků, třeba i rozpadlých, v mouce na haldách např. v pekárenských skladech [6,7]. Senzibilizace se děje z průmyslově vyráběného pečiva. Kožní testy poskytují širší informaci, než jen zda je dotyčný na příslušný vzorek „alergický" nebo nikoli. Kromě informace kvalitativní poskytuje i údaj kvantitativní: zda reakce je mírná, střední či silná v rozpětí milimetrů pupenu na milimetry zarudlého dvorce. Fakt, zda pacient vůbec reaguje na některý z testovaných vzorků, poskytuje zase informaci, zda nemocný je či není atopik. Tedy geneticky disponovaný jedinec se zvýšenou pohotovostí k alergické reakci I. typu, mediovanou IgE protilátkami. Kožní testy snadno a rychle odhalí, zda je pacient pouze polinotik nebo navíc citlivý na roztoče z domácího prachu, plísně či zvířecí alergeny. Senzibilizace může progredovat a původně **monosenzibilizovaný** pacient se v průběhu let senzibilizuje dalšími alergeny a **stává se polysenzibilizovaným**.

Provokační testy

U specifických provokačních testů s potravinami, lékovými vzorky či nazálními testy s roztoči je nespornou výhodou průkaz příčinné souvislosti, což běžný kožní test ani laboratorní vyšetření specifických IgE protilátek neposkytuje. V alergologické praxi jsou prováděny na vybraných pracovištích a vyžadují bezpečnostní zázemí, tedy dostupnost lůžek, respektive JIP nebo ARO. Podrobnější analýza by přesahovala zadání tohoto textu. Lze provést testy konjunktivální, nazální, bronchiální a orální [8–11]. V některých případech jsou nenahraditelné a bohužel vždy časově náročné. Kromě specifických provokačních testů se daleko častěji provádějí testy nespecifické bronchiální hypereaktivity (BHR) za účelem pozitivního průkazu BHR. Ušetří řadu dosud neléčených pacientů od neodůvodněné léčby inhalačními steroidy v případech, v nichž jinak vládne domnění, že jde o astma. V praxi je takovou častou situací např. chronický kašel ve snaze vyloučit astmatický původ [12]. Nespecifické bronchoprovokační testy se nyní provádějí prakticky výhradně metacholinem v ambulanci alergologa nebo pneumologa standardizovaně s dodávaným softwarem dle doporučených postupů. Specifické inhalační testy jsou z řady praktických důvodů spíše doménou pracovního lékařství.

Frakce vydechovaného oxidu dusnatého

Vyšetřování vydechovaného oxidu dusnatého (tzv. **FENO** – Fractional Exhaled Nitric Oxide) patří nepochybně do užitečné a velmi praktické výbavy alergologické ordinace. Je to diagnostická metoda reflektující neinfekční alergický zánět ve sliznici průdušek, což je dle současného paradigmatu základní rys alergického astmatu. Tato metoda nemůže sloužit k suverénní konfirmaci diagnózy, ale významně asistuje v diagnostice, v diferenciální diagnostice a je schopná poskytnout i predikci terapeutické odpovědi při záměru nasadit inhalační KS. Klinické využití FENO je tedy víceúčelové.

Charakteristika FENO a jeho využití:

- je doprovodný ukazatel eozinofilního zánětu, jeho zdrojem jsou buňky respiračního epitelu
- signalizuje alergenem spouštěné Th2 řízené prozánětlivé mechanizmy v bronchiální sliznici
- je vhodný ukazatel odpovědi na léčbu inhalačními kortikosteroidy

Těžiště využití FENO je především v jeho negativní prediktivní hodnotě!

Z pohledu klinické praxe je známo, že terapeutický test s farmaky pro stanovení diagnózy astmatu vyžaduje čas, zatímco FENO může být změřeno během několika sekund a může nás usměrnit v diferenciálně diagnostických úvahách. Užitečné může být diferenciální v diagnóze dušnosti nebo chronického kašle. Častým příkladem je neproduktivní dráždivý kašel u nekuřáka s negativním skiagramem hrudníku a normální spirometrií.

Z faktorů zkreslujících výsledek měření FENO je to hlavně kouření, které snižuje hodnoty až o desítky jednotek ppb (parts per billion). Pylová sezóna zase zvyšuje hodnoty FENO u sezónního alergika, jehož horní cesty dýchací jsou drážděny pylovými alergeny. Horní a dolní dýchací cesty jsou anatomicky i funkčně propojené, tedy u senzibilizovaných jedinců nepřekvapí odezva v dolním úseku, je-li horní intenzivně dážděn. Rozdíl mezi takovým pacientem a už astmatikem je kvantitativní. Hranice je neostrá, ale hodnoty kolem 100 ppb už reflektují většinou astma, zatímco u nálezů kolem 70 ppb bychom mohli být v definitivním hodnocení astmatu ještě rezervovaní. Tato metoda je asi 10 let využívaná v zahraničí i u nás. Recentní přístup vychází z doporučeného postupu z roku 2011 dle ATS [13]. Následně byla Mayo klinikou v USA vyhodnocena robustní data z metaanalýz zahrnujících 43 studií s úhrnným počtem 13 747 pacientů a publikována koncem roku 2017 [14]. Ucelené zpracování problematiky FENO, naposledy publikované kolektivem domácích autorů, bylo vydáno v roce 2014 [15].

Funkční vyšetření

Alergologická ordinace je nemyslitelná bez rutinního využití **klidové spirometrie**. Tento test by měl být automaticky doplněn testem bronchodilatačním, tehdy jsou-li hodnoty FEV_1 hraniční, tedy kolem 80 % náležitých hodnot. **Bronchodilatační test** by měl předcházet bronchokonstrikčnímu testu metacholinem, který testuje bronchiální hyperreaktivitu. Test bronchodilatační je neinvazivní, bronchokonstrikční je semiinvazivní. Zájemce o tuto problematiku odkazuji na recentní publikaci o BHR a na doporučené postupy [4,12]. Zde se prolíná nejen pneumologie, ale interna celá s alergologií zcela nepochybně. Dalšími použitelnými metodami zvláště u dětí jsou zátěžové testy volným během za standardních podmínek nebo na běhátku. Užitečná může být **rinomanometrie** objektivizující spíše semikvantitativně než zcela exaktně pacientem udávanou nosní blokádu [9]. Toto vyšetření může přispět k upřesnění úvah o nosní polypóze, které mají výraznou alergickou komponentu. Nesrovnatelně dokonalejší vyšetření CT vedlejších dutin nosních nelze provádět u každého, mimo jiné i pro značnou radiační zátěž.

Laboratorních vyšetření v alergologii

Laboratorní nabídka ukazatelů u alergických stavů není příliš pestrá. Internisté znají **protilátky izotypu IgE**. Jejich výpovědní hodnota je omezená. Tzv. **celková IgE** jsou mnohdy v mezích normy, zatímco pacient trpí evidentními projevy alergie. Naproti tomu **alergen specifická IgE** zaměřená na aeroalergeny, potraviny, léky, včelu, vosu a latex jsou užitečnější, avšak kromě úskalí v interpretaci nejsou levné. Vzhledem k tomu, že vyšetřovaných položek by u pacienta mohlo být i několik desítek, nelze přistupovat k tomuto vyšetření tak, že necíleně objednáme pokud možno co nejvíce položek a z toho pak sama vypadne kýžená diagnóza. Indikace vyžaduje cílený přístup s náležitým rozmyslem a důvodným podezřením. Detailní anamnestický rozbor je tou první a nejdůležitější cestou v procesu stanovení diagnózy alergie, včetně astmatu. Laboratorní vyšetření jsou konfirmujícím a užitečným doplňkem. Existují i další možnosti vyšetření, avšak jejich popis pro aktualizovaný rozhled internisty nemá nijak zásadní význam [16]. U laboratorního vyšetření specifických IgE protilátek jde o kvalitu a také kvantifikaci nálezu v příslušných jednotkách. Celková IgE svou mírou zvýšení někdy dobře odpovídají intenzitě postižení zejména u generalizovaných forem atopického ekzému.

Kromě internistům známých protilátek izotypu IgE disponuje alergologie v dnešní době i tzv. **komponentovou molekulární diagnostikou**. Užitečné je nepochybně i určení **eozinofilů v periferní krvi**. Z čistě praktického pohledu není potřeba každou hodnotu mírně nad 5 % v diferenciálním leukogramu považovat hned za závažnou patologii. Hodnoty nad 10 % v rozpočtu pozornost vyžadují vždy. Velmi vysoké hodnoty eozinofilie vedou internistu ke správné obavě nejen z lymfoproliferativního onemocnění, ale také vzácnější diagnóze nebezpečné vaskulitidy Churga-Straussové s někdy přítomnými eozinofilními infiltráty na plicích, eventuálně k parazitární etiologii.

Terapie alergických chorob

Vzhledem k zadání je nutno omezit se jen na několik poznámek. Pro internistu je důležitý především současný léčebný přístup k anafylaxi a informace o imunoterapii alergenem. V problematice astmatu se léčba v alergologii od pneumologické liší navíc objektivní identifikací alergizující noxy, neboť obejitím kontaktu s ní je umožněno kauzální řešení. Platí to jen tehdy, nejde-li o ubikvitérní vzdušný alergen. Internisté by dnes měli vědět, že alergolog disponuje uznávanou metodou **imunoterapie alergenem (AIT)**, jejíž účinnost a poměr rizika a přínosu je nesrovnatelně vyšší než tzv. desenzibilizace v letech minulých [17]. Došlo k vývoji nových galenických forem, zejména rychle rozpustných sublingválních tablet, snáze použitelných u dětí a výrazně zvyšujících adherenci pacientů k této léčbě. Dříve se pro tento účel používaly jen injekční formy alergenů, a pokud byly na trhu perorální kapky (na cukr pro děti). Ty původní se nevstřebávaly z dutiny ústní a jejich skutečná biologická dostupnost byla problematická. Výsledky byly proto nestandardní. U některých alergenových vakcín byl v poslední době doložen i **chorobu modifikující účinek**, což žádná jiná farmaka v alergologii neumějí. Přitom cena AIT není tak astronomická jako u biologické léčby a nemá její úskalí, a po jejím užití ani nebyl doložen rozvoj následné autoimunity. **Léčebná metoda AIT** se v praxi provádí řadu desetiletí. V minulých letech byl užíván výraz hyposenzibilizace a v posledních letech tzv. specifická imunoterapie. V zájmu větší výstižnosti a srozumitelnosti v pojmech se nyní mezinárodně ustálil výraz alergenová imunoterapie (AIT), což vyjadřuje imunologickou intervenci léčených alergenem, tj. standardizovanými extrakty roztočů nebo nejvíce alergizujících pylů (břízy, trávy a plevele). Další velmi důležitou indikací AIT je prokázaná celková alergická reakce na jed blanokřídlého hmyzu. Podání AIT má své vymezené indikace a kontraindikace [17]. Je známo, že AIT má mnohostranně příznivý vliv. Terapie AIT zmírňuje klinickou symptomatologii alergické rinitidy (AR), zabraňuje rozšíření i na jiné pylové alergeny a snižuje riziko rozvoje astmatu (asthma bronchiale – AB) [18–20]. Její mechanizmus účinku není zcela objasněn. Důležitá je aktivace tzv. T-regulačních lymfocytů navozujících postupně určitou toleranci k příslušnému alergenu, s účastí produkce protizánětlivého cytokinu IL10 a tvorbou blokujících protilátek izotypu IgG4. Vše ve výsledku vede k určité zpětnovazebné blokaci specifických IgE protilátek (cestou blokujících IgG4) a inhibici Th2 odpovědi. Zkušenosti s AIT jsou v ČR velmi bohaté u dětí i dospělých, s pyly i roztoči. V poslední době jsou k dispozici i studie s robustními daty nejen u AR, ale i o vlivu AIT na AB. Zájemce o hlubší ponor do velmi zajímavé oblasti nezbývá než odkázat na oborovou literaturu [17].

Život ohrožující alergie

Anafylaktické reakce mohou u alergických osob dnes vznikat nejen po bodnutí hmyzem, ale i jako reakce na

potraviny a léky, a to samozřejmě ve většině případů mimo ordinace specialistů. Internisté jsou zvyklí zvládat akutní stavy. Přesto je užitečné zmínit, že anafylaktický šok je svou povahou **šokem distribučním**, proto je naprosto nezbytné současně s příslušnými farmaky parenterálně doplnit rychle mizející intravazální tekutiny, jinak hrozí rychlý rozvoj hypovolemie. Specifické léky samy o sobě stačit nemohou. Této časté chyby se dopouštějí nejen praktičtí lékaři v terénu. Avšak **největší chybou při zjevné anafylaxi a rozvíjející se šokové reakci je nepodat adrenalin**. To může mít i případné forenzní konsekvence. I RZP dnes už s sebou vozí předplněné stříkačky s adrenalinem v autoinjektorech pro jednorázové intramuskulární podání v urgentní situaci.

Závěr

Není možné zmínit všechny aspekty, v nichž se interna dotýká alergologie, a komentovat všechny styčné oblasti. Medicína se však nesmírně rychle vyvíjí a mění ve všech oborech. Proto by lékaři náročného a velmi potřebného oboru vnitřní lékařství měli mít aktualizovaný pohled na dnes již zavedenou disciplínu alergologie, která již dávno není doménou jen pediatrie nebo dokonce popelkou.

Literatura

1. Bergmann K, Ring J. History of Allergy. Karger AG (Switzerland) 2014. ISBN 978–3318021943.

2. Špičák V, Panzner P. Alergologie. Galén: Praha 2004. ISBN 80–7262–265-X.

3. Petrů P. Dětská alergologie. Mladá fronta: Praha 2012. ISBN 978–80–204–2584–3.

4. Informace dostupné z WWW: <http://www.eaaci.org/> a <http://www.csaki.cz/>.

5. Rybníček O. Česká pylová informační služba – 25 let činnosti. Alergie 2016; 18(2): 99–100.

6. Melkusová I, Panzner V, Gutová J et al. Švábi – opomíjení původci alergií a astmatu. Alergie 2001; 3(3): 186–190.

7. Novotná B. Alergie na latex. Alergie 1999; 1(2): 71–78.

8. Hanzálková Y, Krčmová I. Návrh doporučeného postupu při provádění nazálního provokačního testu. Alergie 2003; 5(4): 323–330.

9. Krčmová I. Rhinomanometrie a nazální provokační test. Cas Lek Cesk 2012; 151(6): 304–305.

10. Herknerová M, Čáp P. Nosní provokační testy. Alergie 2017; 19(2): 103–114.

11. Bělohlávková S. Doporučené postupy pro provádění expozičních testů s potravinami. Alergie 2018; 20(Suppl 1): 7–43.

12. Čáp P et al. Bronchiální hyperreaktivita a její souvislosti. Mladá fronta: Praha 2017. ISBN 978–80–204–4495–0.

13. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. [American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications]. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(5): 602–615. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.9120–11ST>.

14. Wang Z, Pianosi P, Keogh K et al. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Comparative Effectiveness Review No. 197 (Prepared by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center under Contract No. 290–2015–00013-I). AHRQ Publication No.17(18)-EHC030-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2017. Dostupné z WWW: <www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER197>.

15. Čáp P, Benčová A, Jeseňák M. Vyšetřování vydechovaného oxidu dusnatého u asthma bronchiale. Mladá fronta: Praha 2014. ISBN 978–80–204–3363–3.

16. Liška M. Vyšetřovací metody v alergologii. Postgrad Med 2012; 14(2): 122–128. Dostupné z WWW: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualnimedicina/vysetrovaci-metody-v-alergologii-463461>.

17. EAACI guidelines on allergen immunotherapy. Allergy 2018; 4: 744–816.

18. Petrů V. Specifická alergenová imunoterapie u alergií a astmatu. Med Praxi 2011; 8(10): 407–409.

19. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis (the PATstudy). J Allergy Clin Immunol 2002; 109(2): 251–256.

20. Čáp P. Sublinguální imunoterapie roztočovými tabletami u alergické rýmy a astmatu. Remedia 2017; 27(1): 78–83.

doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
✉ **Petr.cap@homolka.cz**

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha
www.homolka.cz

Doručeno do redakce 26. 6. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

BioVendor®

ALEX® – Allergy Explorer

Inteligentní způsob diagnostiky alergií

MULTIPLEX – Simultánní stanovení několika analytů (např. alergenů)

Allergy Explorer je první *in-vitro* multiplexový test, který umožňuje simultánní měření celkového IgE (tIgE) a specifického IgE (sIgE) vůči velkému množství alergenových extraktů a molekulárních alergenů. Díky výběru alergenů (extraktů či molekul) získáte u každého pacienta téměř kompletní klinický profil. ALEX vychází z patentované technologie, při které se jednotlivé alergeny imobilizují nejprve pro ten který alergen specifickým a optimalizovaným způsobem na nanočástice, které se následně nanesou jako spot na membránu. Vazebnost sIgE ze vzorku je pak optimální. Flexibilní analytický software je otevřený libovolným panelům alergenů na zakázku.

Analytický protokol ALEX obsahuje vysoce účinný inhibitor zkříženě reagujících uhlovodíkových determinantů (CCD) v průběhu inkubace séra, což vede k objasnění výsledků vašeho specifického IgE. To pomáhá lékařům snížit interpretační náročnost u CCD pozitivních pacientů a zvýšit specificitu výsledků testu.

K dispozici máte více než 150 alergenových extraktů a více než 100 molekulárních alergenů ze skupin:

- Pyly – trav, stromů, bylin
- Plísně a kvasinky
- Roztoči a švábi
- Srst a epitely
- Jedy blanokřídlého hmyzu
- Potraviny – cereálie a semena, vejce a mléko, ovoce, luštěniny a ořechy, mořské plody, koření, maso, zelenina a houby, ostatní

Výhradní distributor

BioVendor – Laboratorní medicína a.s., Karásek 1767/1, 621 00 Brno
Tel.: 549 124 111, fax: 549 211 465 · info@biovendor.cz · www.biovendor.cz

*Navštivte **www.biovendor.cz**, kde najdete více informací o produktech BioVendor.*

Anafylaktické příznaky a anafylaktický šok

Irena Krčmová, Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn
Anafylaktické příznaky a anafylaktický šok jsou závažné, rychle se rozvíjející a potencionálně fatální systémové reakce vznikající po kontaktu se spouštěčem s následným uvolněním řady substancí, které ovlivňují cévní permeabilitu, tonus hladkého svalstva cév a bronchů s aktivací systémové zánětlivé kaskády. Z hlediska patofyziologického se může jednat o imunologickou reakci, zprostředkovanou protilátkami typu IgE a následným masivním uvolněním biologicky aktivních mediátorů z mastocytů a bazofilů (IgE dependentní). Pokud je mastocyt/bazofil degranulován cestou přímou bez účasti IgE protilátek, jedná se o anafylaxi nealergickou (non IgE dependentní, starší název anafylaktoidní). Diagnóza anafylaxe je stanovena na podkladě klinických kritérií s ohledem na nutnost neprodleně zahájit terapii při život ohrožujícím stavu. Lékem první volby je v léčbě anafylaxe adrenalin, pro jeho podání neexistuje žádná kontraindikace. Včasné zajištění žilního vstupu je u pacienta zásadní, než se plně rozvine hypotenze.

Klíčová slova: anafylaxe – IgE dependentní anafylaxe – léčba anafylaxe – non IgE dependentní anafylaxe

Anaphylactic symptoms and anaphylactic shock

Summary
Anaphylactic symptoms and anaphylactic shock are serious, rapidly developing and potentially fatal systemic reactions occurring after contact with the trigger, followed by release of a number of substances that affect vascular permeability, smooth muscle tone of blood vessels and bronchi with activation of the systemic inflammatory cascade. From a pathophysiological point of view, it can be an IgE-mediated immune response followed by massive release of biologically active mediators from mast cells and basophils (IgE dependent). If the mastocyt/basophil is degranulated via a direct IgE-free pathway, it is non-allergic (non-IgE dependent, anaphylactoid anaphylaxis). The diagnosis of anaphylaxis is determined on the basis of clinical criteria, taking into account the need to initiate therapy in a life-threatening condition without delay. Adrenaline is the first-line drug in the treatment of anaphylaxis and there is no contraindication to its use. Early provision of venous intake is essential for the patient to develop hypotension.

Key words: anaphylaxis – IgE dependent anaphylaxis – non IgE dependent anaphylaxis – management of anaphylaxis

Úvod

Anafylaxe je těžká, život ohrožující generalizovaná nebo systémová hypersenzitivní reakce s rychlým nástupem klinických projevů, která může zapříčinit úmrtí. Její nejtěžší formou je anafylaktický šok. Z hlediska patofyziologického můžeme anafylaxi dělit na **IgE mediovanou** a **non IgE mediovanou**, v akutním stavu jsou však léčebné postupy zcela identické. U IgE mediované anafylaxe stoupá riziko s délkou a frekvencí expozice alergizujícím látkám, u druhého typu je vznik závažného stavu více nepředvídatelný. Anafylaxe patří z hlediska klasifikace šoků do skupiny šoků distribučních, při nichž dochází ke generalizované vazodilataci, úniku tekutin extravazálně se systémovou hypoperfuzí, hypoxií a k dysfunkci životně důležitých orgánů. Přesto má anafylaxe při rychlé a kvalitní léčebné péči ze všech typů šokových situací nejlepší prognózu [1,2].

Epidemiologie

Přesný výskyt a prevalence anafylaxe v Evropě je obtížné stanovit pro řadu faktorů. Současná definice anafylaxe je popisná a je obtížné ji užít v epidemiologických studiích [4]. Kódy Mezinárodní klasifikace nemocí (dle WHO – předchozí ICD-9 a současné ICD-10) se zaměřují pouze na anafylaktický šok a nezahrnují celou řadu spouštěčů. V datových systémech tak pravděpodobně nebudou zaznamenány všechny případy či budou uvedeny pod jinými alergickými diagnózami. Anafylaxe může mít neočekávaný nástup, může se lišit v závažnosti, ale může taktéž spontánně vymizet. Z uvedených důvodů je pravděpodobně anafylaxe poddiagnostikována a data jsou hlášena nedostatečně [3].

Výsledky 10 evropských studií uvádějí incidenci mezi 1,5–7,9 na 100 000 osob/rok. Studie z Velké Británie ukazují nárůst hospitalizací pro anafylaxi během posled-

ních 2 desetiletí. Na základě 3 evropských populačních studií se prevalence odhaduje na 0,3 %, celkově je míra úmrtnosti na anafylaxi nízká, pod 0,001 % [4].

Mezi klíčové spouštěče anafylaxí patří potraviny, léky, bodavý hmyz; bohužel až ve 20 % není příčina jasně identifikována. Spouštěče anafylaxe se liší dle věku a pohlaví, jsou rozdíly dle geografických faktorů či stravovacích zvyklostí. Např. potraviny jsou nejčastější příčinou anafylaxe u dětí, zejména u dětských astmatiků s alergickou vazbou na pyl. Hmyzí jedy a léky vyvolávají anafylaxi častěji u dospělých než u dětí. Ve srovnání s dospělými muži mají ženy vyšší frekvenci anafylaxe a konkrétně vyšší vazbu na rostlinné alergeny v potravinách a na nesteroidní protizánětlivé léky. Léky jsou nejčastější příčinou anafylaxe u hospitalizovaných pacientů, za anafylaktické příznaky v průběhu anestezie jsou často odpovědny neuromuskulární blokátory, zejména u žen [3].

Nejčastější příčiny anafylaktické reakce

Výčet spouštěcích příčin, které mohou vyvolat **anafylaxi zprostředkovanou IgE**, je široký a u některých z nich lze vyvolat taktéž reakci nezávislou na IgE protilátkách. Jmenujeme nejčastější zástupce:

- potraviny (ořechy, burské oříšky, ryby, měkkýši, mléčné a vaječné bílkoviny)
- β-laktamová antibiotika (v konjugátu s proteiny)
- jedy (blanokřídlý hmyz : včela, čmelák, vosa, sršeň)
- latex, dezinfekční látka etylenoxid (v konjugátu s proteiny)
- alergenové extrakty, vakcíny vyvinuté na základě ptačích zárodků
- inzulin, ACTH, parathormon, vazopresin, chymotrypsin, streptokináza, protamin
- heterologní séra
- seminální tekutina

Příčiny **non-IgE mediovaných reakcí** jsou jak ve svém spektru, tak v patogenetických mechanizmech rozličné. Uvádíme typy reakcí s příklady častých podnětů:

- **přímé uvolnění mediátorů anafylaxe** (opiáty, protamin, myorelaxancia, tiopental, lokální anestetika, radiokontrastní látky, manitol, dextrany)
- **aktivace komplementu** (aplikace krevních derivátů pacientovi s deficitem IgA, hemodialýza)
- **modulace metabolizmu kyseliny arachidonové** (kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika – nástup akutních příznaků je postupnější, asi do 30–60 min)
- **ostatní** (fyzická zátěž, chlad, idiopatická anafylaxe) [5–7]

Etiopatogeneze anafylaxe

IgE mediovaná anafylaxe

Mohutné uvolnění mediátorů z mastocytů a bazofilů je způsobeno imunologickou reakcí zprostředkovanou IgE při opakované expozici senzibilizovaných buněk. K aktivaci a degranulaci mastocytů a bazofilů dochází přes vysokoafinní receptor pro IgE – Fcε-RI. Multivalentní alergeny různého původu jsou schopny vazby na imunoglobuliny IgE, jež jsou navázány na receptory pro Fc fragment molekul imunoglobulinů (Fcε-RI). Vazbou alergenu na specifické IgE protilátky dochází k agregaci a přemostění sousedních receptorů. Přes transmembránový receptor je uskutečněn přenos signálu do buňky, což vede k okamžité degranulaci mastocytů a bazofilů s uvolněním preformovaných mediátorů a cytokinů do tkání (u bazofilů s převahou do krevního oběhu). Tyto změny jsou spojeny s přesunem kalcia z nitrobuněčných zásob. Uvolnění kalcia urychluje degranulaci a současně aktivuje transkripční faktory v jádře buňky. Dochází k nové tvorbě mediátorů, cytokinů s následnou exocytózou těchto látek do tkání.

Granula buněk obsahují zejména **histamin** – biogenní amin, který způsobuje bronchokonstrikci, zvýšenou sekreci hlenu v dýchacích cestách, vazodilataci a zvýšenou permeabilitu stěn venul. V časné fázi je uvolňován zejména mastocyty, následně více bazofily. Dalšími významnými preformovanými mediátory anafylaxe v mastocytových granulích je skupina proteázy (tryptáza, chymáza, katepsin G, karboxypeptidáza A, kininogenáza), z nichž zejména tryptáza má významnou úlohu. Existují 2 formy **tryptázy** – α a β, z nichž α-tryptáza je secernována konstitučně a β-tryptáza pouze při degranulaci mastocytů. V průběhu anafylaxe hodnota sérové β-tryptázy vrcholí do 60–90 min a přetrvává 6–12 hod po epizodě, což bývá využíváno v diagnostice. Tryptáza má řadu biologických účinků, některé se překrývají s účinky histaminu. Tryptáza je schopna inaktivovat vazoaktivní intestinální peptid (VIP), který má bronchodilatační účinek. Zvyšuje expresi adhezivních molekul a působí chemotakticky na eozinofily. Z řady proteáz je třeba jmenovat též **kininogenázu**, která napomáhá tvorbě vazoaktivního bradykininu. Bazické proteoglykany (heparin, chondroitinsulfát), které tvoří součást obsahu granul, mají schopnost stabilizace uvedených proteáz.

Přemostění IgE na povrchu mastocytů vede k aktivaci fosfolipázy A_2, která se soustřeďuje na jaderné membráně. Fosfolipáza A_2 je schopna uvolnit z membránových fosfolipidů kyselinu arachidonovou, která je dále metabolizována cyklooxygenázovou a 5-lipoxygenázovou cestou. Při metabolizaci cyklooxygenázou je hlavním produktem u mastocytů PGD_2, který působí bronchokonstrikčně, podílí se na cévní permeabilitě a vazodilataci, je schopen přímé aktivace eozinofilů. Metabolizací kyseliny arachidonové 5-lipoxygenázovou cestou jsou produkty u mastocytů a eozinofilů leukotrieny. Leukotrien B_4, zvyšuje expresi adhezivních molekul na leukocytech. Cysteinyl-leukotrieny LTC_4, LTD_4 a LTE_4 odpovídají za prolongovanou bronchokonstrikci, nárůst kapilární permeability, působí chemotakticky pro eozinofily a neutrofily. Dalším produktem, který vzniká při metabolizaci kyseliny arachidonové je faktor aktivující destičky (PAF) s obdobnými účinky předchozích metabolitů. K syntéze nově tvořených mediátorů dochází během několika minut po aktivaci buněk.

Rozvoj anafylaxe podporuje řada cytokinů produkovaných mastocyty a bazofily, jež patří převážně do spektra Th2 cytokinové odpovědi. Interleukiny 4 a 13 podporují tvorbu IgE protilátek. Interleukin 5 působí jako proliferační pro eozinofily – IL5. Je uvolňován faktor stimulující tvorbu granulocytů a monocytů (GM-CSF). TNFα zvyšuje expresi adhezivních molekul na endotelu a umožňuje vycestování eozinofilů a neutrofilů mimo cévní řečiště.

Z kaskádovitého účinku výše uvedených mediátorů je zřejmé, že mají bezprostřední klinický efekt – způsobují bronchokonstrikci, laryngální edém, kontrakce hladké svaloviny, zvýšenou permeabilitu cév a vazodilataci vedoucí k poklesu krevního tlaku se všemi důsledky.

Určitou roli sehrávají i faktory neurogenní [7,8].

Non IgE mediovaná anafylaxe

Aktivace komplementu a koagulačního systému může být příčinou reakce, při které vznikají tzv. anafylatoxiny C3a a C5a, které jsou schopny degranulovat mastocyty a bazofily. Současně se u nich předpokládá přímý účinek na specifické buněčné receptory s kontrakcí hladkých svalů a zvýšené cévní permeability. Typickým příkladem v praxi je substituční léčba intravenózními imunoglobuliny u pacientů s přítomností protilátek IgG proti IgA. Je uváděno, že až polovina nemocných s deficitem IgA tyto protilátky má. Bývají přítomny u polytransfundovaných pacientů. Nemusí se jednat pouze o IgG protilátky, terapeutické podání imunoglobulinů může být provázeno rizikem vzniku již preformovaných imunitních komplexů nebo agregátů molekuly IgG, které jsou schopny aktivace komplementu.

Aktivace komplementu může být spuštěna působením dialyzační membrány (kupramoniová celulóza). Tento materiál přímo uvolňuje C3a a C5a fragment a způsobí degranulaci bazofilů a mastocytů. Vývojově starší vysoce ionizující radiokontrastní látky jsou schopny měnit konformaci C3 a C4 a aktivovat komplementový systém. Účinek těchto látek je však kombinovaný, neboť díky své vysoké osmolalitě jsou též řazeny mezi přímé histaminoliberátory.

Některé terapeutické a diagnostické látky jsou schopny přímo působit na mastocyty/bazofily a okamžitě je degranulovat. Stav může nastat již při prvním podání farmaka. Přesný mechanizmus není znám, uvažuje se o vlivu vysoké nebo nízké osmolality látky. Mezi tuto skupinu jsou řazeny opiáty, RTG-kontrastní látky, myorelaxancia, dextran a jiné plazmatické expandery.

Kyselina acetylsalicylová a **nesteroidní antirevmatika** jsou schopny vyvolat u disponovaných jedinců systémovou reakci. Etiologicky se uvažuje o **modulaci metabolizmu kyseliny arachidonové** se snížením aktivity cyklooxygenázy a převážením 5-lipoxygenázové cesty s tvorbou cysteinyl-leukotrienů. K této skupině léků lze pravděpodobně přiřadit i potravinářské konzervační látky (benzoáty) a barviva (tartrazin), které však raritně způsobují systémovou anafylaxi.

Pokud i přes komplexní vyšetření není příčina a mechanizmus anafylaxe u pacienta objasněn, hovoříme o tzv. **idiopatické anafylaxi**. Někteří jedinci s neurčenou příčinou anafylaxe neodpovídají ani na dlouhodobé podávání perorálních kortikosteroidů ve vysokých dávkách. Jedná se o maligní typ idiopatické anafylaxe, která je stanovena jako diagnóza vylučovací. Jsou diskutovány možné patofyziologické cesty – autoimunita vůči IgE, nekontrolovaná degranulace buněk, porucha regulace histaminu. Lze očekávat, že se nebude jednat o jeden typ onemocnění [6–8].

Klinická manifestace a diagnostika anafylaxe

Podmínkou úspěšného zvládnutí reakce je rychlé a správné stanovení diagnózy. Anafylaxe nemá u akutního pacienta jasný diagnostický test s definovanou výpovědní hodnotou, diagnóza anafylaxe je čistě klinická. V tab. 1 jsou uvedeny systémy, ve kterých se anafylaktické příznaky projevují [7,9,10].

Příznaky anafylaxe se rozvíjejí v průběhu vteřin až minut. Některé reakce však nastávají až s odstupem 30 min i déle. Přibližně ve 20 % případů jsou popisovány opožděné nebo bifázické reakce s příznaky, které se objeví 8–12 hod po úvodní atace. Nelze vyloučit i následné příznaky s delším časovým odstupem v rozmezí 24–72 hod. Nástup anafylaxe začíná často kožními příznaky, následuje nauzea, usilovné dýchání, tíha na hrudi, bolesti břicha. Je nutné stále hodnotit stav vědomí, jehož zhoršení může signalizovat mozkovou hypoxii. Z hlediska vitálních funkcí jsou nejzávažnější respirační projevy (chrapot, stridor, kašel, pískoty,

Tab. 1. Klinické příznaky anafylaxe

pokožka	svědění, pocit horkosti, makulopapulární vyrážka, urtikarie až angioedém
oči	světloplachost, svědění až slzení, konjunktiválnní injekce
horní cesty dýchací	nosní kongesce, kýchání, chrapot, stridor, orofaryngeální či laryngeální edém, kašel
dolní cesty dýchací	zrychlené, usilovné dýchání, dušnost, stah průdušek, cyanóza, zástava dechu
kardiovaskulární systém	tachykardie, hypotenze, arytmie, infarkt myokardu, srdeční zástava
gastrointestinální systém	nauzea, zvracení, křečovité bolesti břicha, průjem
neurologický systém	bolesti hlavy, slabost, závratě, mdloby
pohlavní systém	děložní křeče

zrychlené a zkrácené dýchání) a kardiovaskulární příznaky (nástup hypotenze, tachykardie, srdečních arytmií). Smrt při anafylaxi nastává na podkladě generalizované obstrukce dýchacích cest a oběhového selhání [11].

Arteriální hypotenze je definována uvedenými hodnotami:

- **dospělí:** pokles systolického krevního tlaku (STK) < 90 mm Hg nebo pokles STK o 30 %
- **děti: 1 měsíc až 1 rok**: pokles STK < 70 mm Hg, **1 rok až 10 let**: pokles STK < 70 mm Hg + (2 × věk), **10 let až 17 let**: pokles STK < 90 mm Hg

Arteriální hypotenzi v diagnostice odpovídá klinická manifestace celkové hypotonie, synkopy (či mdlobám), inkontinence [12].

Anafylaxe je vysoce pravděpodobná, pokud je splněno jakékoliv z následujících 3 kritérií. Upraveno podle [1]

1. **akutní nástup příznaků** (několik minut až několik hodin) s **kožními, slizničními** projevy nebo obojí (např. generalizovaná kopřivka, pruritus, erytém, otok rtů, jazyka, uvuly) **a nejméně jeden z následujících**:
   a) **respirační příznaky** – např. dyspnoe, pískoty při bronchospazmu, stridor, snížené hodnoty PEF (Peak Expiratory Flow), hypoxemie
   b) **snížení hodnot TK** nebo s hypotenzí související příznaky – např. hypotonie (kolapsový stav) synkopa, inkontinence
2. **dva nebo více z následujících příznaků, které se objeví rychle po expozici** pro pacienta uvažovaným alergenem (několik minut až několik hodin):
   a) **kožní a slizniční příznaky** – např. generalizovaná kopřivka, pruritus, erytém, otok rtů, jazyka, uvuly
   b) **respirační příznaky** – např. dyspnoe, pískoty při bronchospazmu, stridor, snížené hodnoty PEF, hypoxemie
   c) **snížení hodnot TK** nebo s hypotenzí související příznaky – např. hypotonie (kolapsový stav) synkopa, inkontinence,
   d) **gastrointestinální příznaky** – např. křečovité bolesti břicha, zvracení
3. **snížená hodnota TK po expozici** pro pacienta známému alergenu (několik minut až několik hodin):
   a) **kojenci a děti:** nízký STK (specifický pro věk) nebo pokles STK o více než 30 %
   b) **dospělí:** STK < 90 mm Hg nebo snížení o výše než 30 % výchozí hodnoty STK pacienta

V akutním stavu směřujeme k rychlému terapeutickému řešení. Až následně bychom měli detailně rozebrat veškeré příčiny, včetně seznamu potravin, informace o bodnutí hmyzem a požití léků před akutní příhodou. Existují určité rizikové faktory a okolnosti pro rozvoj anafylaxe, které jsou pro konkrétního pacienta specifické. Souběžné nekontrolované astma je významným rizikovým faktorem anafylaxe až fatální anafylaxe [13,14]. Choroby žírných buněk (syndrom aktivace mastocytů, mastocytóza), zvýšené koncentrace sérové tryptázy, kardiovaskulární onemocnění jsou taktéž spojeny se zvýšeným rizikem těžké anafylaxe [15–17].

Specifický faktor představují alergeny. Pacienti s alergií na arašídy a stromové ořechy jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných příznaků. U pacientů s alergií na hmyzí jed se vyskytuje závažný průběh anafylaxe u starších osob, zejména s kardiovaskulárními onemocněními. Mezi rizikové faktory je uváděna léčba β-adrenergními blokátory nebo inhibitory angiotenzinkonvertujícího enzymu (ACE) [18,19].

Pro klinický popis a léčbu anafylaxe je vhodné klasifikovat její tíži. Jednoduché a recentní dělení je uvedeno v tab. 2 [20]. V 1. stupni jsou zařazeny reakce lokální, nesystémové, ve 2. stupni reakce závažnější, systémové, ale bez respiračních nebo oběhových projevů. Ve 3. stupni jsou těžké reakce s postižením dechu anebo oběhu. Adrenalin jako lék první volby je zásadní aplikovat ve stupni 2. a 3. [2].

Přídatným diagnostickým postupem je laboratorní diagnostika anafylaxe

Hlavním mediátorem anafylaxe, uvolňujícím se při degranulaci žírných buněk a bazofilů a hlavní měrou se podílejícím na klinické symptomatologii anafylaxe, je **histamin**. Nabízelo by se tudíž stanovení histaminu v séru pacienta. Histamin však podléhá rychlé metabolizaci, hladina histaminu v plazmě narůstá do 5–10 min po začátku anafylaxe a rychle klesá po již 30–60 min. Déle setrvávají jeho metabolity (metylhistamin) v moči, je uváděno až do 24 hod po nástupu ataky. Toto vyšetření se rutinně neprovádí.

Test, který je dostupný a někdy diagnosticky přínosný, je stanovení **tryptázy v séru**. Tryptáza je mediátor uvolňovaný z mastocytů. Tryptáza je vyšetřována pomocí fluoroimunoanalýzy a rozmezí u zdravých osob je uvá-

Tab. 2. Hodnocení tíže (stupně) anafylaktických příznaků

I. stupeň	**lokální reakce** (např. zarudnutí, svědění, otok dle vstupu alergenu)
II. stupeň	**lehká až středně těžká systémová reakce bez respiračních nebo oběhových příznaků:**
	kůže: urtikarie, angioedém, erytém, nebo GIT: bolest břicha, zvracení, průjem
	kůže: urtikarie, angioedém, erytém, plus GIT: bolest břicha, zvracení, průjem
III. stupeň	**těžká systémová anafylaktická reakce s respiračními a/nebo oběhovými příznaky:**
	respirační projevy: kašel, sípání, stridor nebo oběhové projevy: tachykardie, hypotenze
	závažné respirační projevy: dušnost, zapojení pomocných svalů anebo těžké oběhové projevy – šok
	resuscitace: zástava dechu anebo zástava oběhu

děno mezi 5,6–13,5 µg/l. Provedení 2 odběrů – při reakci a s odstupem 24 hod či později – zvyšuje při diagnostických rozpacích senzitivitu vyšetření [2,7,21].

Diferenciální diagnostika anafylaxe

Anafylaktický šok bychom měli však odlišit od **jiných cirkulačních kolapsů**. Nejčastěji bývá anafylaxe zaměňována s vazovagální synkopou, která je taktéž provázena hypotenzí. Její další příznaky jsou odlišné – chybí kopřivka, bývá sklon k bradykardii spíše než k tachykardii. Hyperventilace sice může vyvolat pocit dušnosti spojený s parestéziemi, není však přítomen bronchospazmus či jiné typické respirační projevy. Pokožka je chladná a bledá. Stav obvykle spontánně odeznívá ve vodorovné poloze s postupnou normalizací krevního tlaku.

Pokud vznikne krátké bezvědomí bez kožních příznaků, měli bychom uvažovat zejména v dětském věku o aspiraci cizího tělesa. U dospělých pacientů přichází v úvahu spíše infarkt myokardu, arytmie s náhlým hemodynamickým kolapsem či plicní embolizace.

Okamžité neurologické symptomy až s dramatickým nástupem bezvědomí mohou vzniknout při intravenózní aplikaci suspenzních preparátů, kdy dochází k mikroembolizaci do CNS. Rychlý vznik příznaků tak může imitovat anafylaxi.

Méně dramatická, ale s možnou záměnou za reakci IgE zprostředkovanou, může být Jarish-Herzheimerova reakce při intenzivní léčbě antibiotiky. Dochází ke vzniku výrazných exantémů v důsledku masivního uvolnění endotoxinů usmrcených bakterií. V následném osudu pacienta pak mohou být zbytečně vyloučena např. β-laktamová antibiotika z jeho terapie.

Napodobovat příznaky anafylaxe mohou ataky pocitu tepla a zčervenání. Anamnéza by vždy měla obsahovat současnou farmakoterapii pacienta. Některé léky a požité látky (jako niacin, nikotin, katecholaminy, ACE inhibitory, vankomycin, alkohol) mohou indukovat erytém.

Z dalších příčin provázených pocity horkosti a erytémem jsou gastrointestinální a tyreoidální tumory, karcinoid, feochromocytom, hyperglykemie, postmenopauzální návaly horkosti. Laboratorní analýza by měla být nápomocná ve zjištění kauzality.

Výrazným erytémem se mohou prezentovat též postprandiální syndromy, z nichž nejznámější je reakce způsobena glutamanem sodným („syndrom čínských restaurací"). Obdobné příznaky mohou nastat po požití látek s vyšším obsahem sulfitů.

Kožní projevy mohou nastupovat u cholinergní urtikarie, která se rozvíjí při vzestupu tělesné teploty zejména s vazbou na fyzickou zátěž a vzrušení. Systémová mastocytóza, kterou charakterizuje proliferace mastocytů v různých orgánech, je též provázena kožními příznaky. Projevy u této choroby nebývají osamoceny. Pacient trpí gastrointestinálním postižením a často nečekaně nastupující anafylaxí až s oběhovým selháním.

V rámci diferenciální diagnostiky přichází v úvahu taktéž hereditární angioedém, pro který jsou symptomy kožní (typické nesvědivé otoky) a slizniční (otok laryngu) s postižením břišních orgánů a imitací náhlé příhody břišní. Klinické projevy mohou být izolované, méně častý je výskyt více příznaků. Otok laryngu bývá vzácný, ale asfyxie se podílí na mortalitě až ve 30 %. Nežádoucí vedlejší účinky podobné projevům hereditárního angioedému mohou mít inhibitory angiotenzinkonvertujícího enzymu (ACE) s incidencí do 0,2 % [7].

Léčba anafylaxe

Lékařská ambulantní (terénní) pomoc spočívá v zajištění základních životně důležitých funkcí (ABC – Airway, Breathing, Circulation). Tak jako u jiných akutních stavů je zásadní zajištění průchodných dýchacích cest a zajištění oběhu, aplikaci farmak (viz níže), kyslíku, a v případě potřeby i pokračování resuscitačních postupů. Pacient je transportován na jednotku intenzivní péče nebo oddělení ARO nejbližší nemocnice. I po rychlém zvládnutí šokového stavu je nutno pacienta nejméně na 24 hod hospitalizovat pro možnost rizika pozdní reakce.

Způsob léčby není závislý vyvolávající příčině, ale na akutním stavu pacienta. Dle doporučení EAACI jsou léčebné postupy rozděleny do 3 postupných úrovní, v klinické praxi při akutním stavu se určitě úrovně léčby rychle prolínají [1].

Léčebná intervence 1. linie

Adrenalin je lékem první volby v léčbě anafylaxe a neexistuje žádná kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe. Jakmile je anafylaxe diagnostikována (anamnéza, klinická symptomatologie), je správně dávkovaná nitrosvalová aplikace adrenalinu zásadní včasnou léčbou. Lék by měl být podán včasně vždy i u pacientů s klinickými rysy anafylaktických příznaků, neboť nelze nikdy vyloučit rychlou progresi do systémové anafylaxe [10,22,23].

Adrenalin je silným stimulátorem α-adrenergních i β-adrenergních receptorů sympatiku.

Adrenalin působí na receptory α_1, čímž navodí periferní vazokonstrikci, omezí rozvoj hypotenze a sníží slizniční edém. Adrenalin zvyšuje krevní tlak přímým působením na myokard (receptory β_1) se zvýšením rychlosti a síly srdečních kontrakcí (účinek inotropní a chronotropní), čímž se omezí rozvoj hypotenze. Důležitým účinkem adrenalinu s působením na receptory β_2 je dilatace hladkých svalů, což je výhodné zejména u bronchospazmu s navozením bronchodilatace. Adrenalin snižuje uvolňování zánětlivých mediátorů.

Přínosy léčby převyšují vždy rizika, lék by měl být aplikován i u pacientů seniorského věku a u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Adrenalin by měl být podán intramuskulární injekcí do střední oblasti laterálního stehna. Bezpečnostní profil intramuskulárního adrenalinu je vynikající, přesto mohou pacienti zaznamenat přechodnou bledost, palpitace a bolesti hlavy [2,22,24].

Intramuskulární adrenalin (1 mg/ml) by měl být podáván v dávce 0,01 ml/kg tělesné hmotnosti do maximální

jednorázové celkové dávky 0,5 ml. Při použití autoinjektorů s obsahem adrenalinu by pacienti s hmotností mezi 7,5–25 kg měli dostat 0,15 mg dávku, pacienti s hmotností nad 25 kg by již měli mít aplikovanou dávku 0,3 mg. Dávka se může opakovat po nejméně 5minutovém intervalu v závislosti na klinickém stavu, pulzové frekvenci a výši krevního tlaku.

Infuzní aplikace adrenalinu by měla být omezena na pacienty, kteří nemohou být stabilizováni opakovanými dávkami intramuskulárního adrenalinu. Zejména při rozvoji respiračních nebo oběhových symptomů (laryngospazmus, arteriální hypotenze – šok) je nezbytné podat adrenalinu intravaskulárně bolusově 5–50 μg (50 μg = 0,5 ml 1 : 10 000) i. v. Další titrace dávky jsou aplikovány dle účinku v kontinuálním i.v. podání. Intravenózní adrenalin u pacientů může způsobit život ohrožující hypertenzi, ischemii myokardu a arytmie. Pacienti by měli být důsledně monitorováni.

Použití subkutánního nebo inhalovaného adrenalinu v léčbě anafylaxe se v současné době nedoporučuje, kromě jedné výjimky. Jedná se o laryngeální edém se stridorem, v tomto případě kromě intramuskulárního adrenalinu lze užít i nebulizovaný adrenalin (2–5 ml, 1 mg/ml) [1,25].

Léčebná intervence 2. linie

Druhá léčebná intervence spočívá v **odstranění spouštěče** (pokud vůbec lze).

Včasné **zajištění žilního vstupu** je u pacienta zásadní, než se plně rozvine hypotenze. Agresivní infuzní terapie (krystaloidní roztoky, 10–20 ml/kg) je důležitá zejména u nemocných při přetrvávající arteriální hypotenzi nereagující na podávání katecholaminů. Kyslík s vysokým průtokem by měl být aplikován maskou u všech pacientů s anafylaxí.

Inhalační β_2-agonisté s krátkodobým účinkem (např. salbutamol) mohou být podávány inhalačně k úlevě od příznaků bronchokonstrikce [1,14]. β_2-agonisté stimulují β receptory sympatiku s následnou bronchodilatací. Nejúčinnější je inhalační podání aerosolových forem pomocí nástavců. Aplikujeme 4 dávky, pokud není terapeutická odezva, dávky po několika minutách opakujeme. V rámci nemocničního léčení je výhodné podávat salbutamol v inhalaci přes nebulizér v dávce 2,5–3 mg naředěno ve 3 ml fyziologického roztoku. Při malé odpovídavosti na léčbu β_2-mimetiky byly v předchozích doporučeních uváděny v terapii **metylxantiny**, v současných doporučeních tato léková skupina z terapeutických intervencí mizí.

Důležitá je **poloha pacienta.** Pacienti s anafylaxí by měli být polohováni dle jejich klinických příznaků:

- s projevem dechové tísně je preferenční pozice vsedě,
- při cirkulační nestabilitě je vhodná ležící poloha se zvýšenými dolními končetinami k zachování krevního objem,
- pokud je přítomna gravidita, je preferována částečná poloha na levé straně se zvýšenými dolními končetinami,
- pokud je pacient v bezvědomí, je obvykle zvolena stabilizovaná poloha. Pacient s probíhající anafylaxí by se měl vyhnout náhlému přechodu do vzpřímené polohy [1,7,24].

Léčebná intervence 3. linie

Systémová antihistaminika se běžně používají při anafylaxi, ale jejich účinky byly dokumentovány pouze ve zmírnění kožních příznaků. Kombinace systémových H_1 a H_2 antihistaminik může přinést další výhody nad systémovými H_1 antihistaminikami. Nástup účinku antihistaminik je ve srovnání s adrenalinem pomalejší a jsou indikovány v dnešní době zejména proti rozvoji urtikarie. V našich podmínkách nejčastěji užívaným antihistaminikem je promethazin (Promethazin) nebo bisuleptin (Dithiaden). Dithiaden se podává dospělým v dávce 1 mg, tj. 2 ml pomalu intravenózně a v případě potřeby lze dávku navýšit až do 8 mg/24 hod. Dávka pro děti od 2 do 6 let je 0,5 mg (max. 3 mg/24 hod), děti od 7 do 14 let dostanou 1 mg (max. 6 mg/24 hod). Existují kazuistická sdělení o intravenózním podání antihistaminika s rizikovým nárůstem hypotenze, což může to souviset s rychlostí podávání [1,26].

Aplikace kortikosteroidů má význam až pro léčbu pozdní fáze anafylaxe. Předpokládá se, že mohou omezit prodloužení příznaků anafylaktické reakce (zejména bifazické reakce). Zejména jsou indikovány u pacientů s bronchiálním astmatem.

Účinek systémové aplikace kortikosteroidů začíná působit až po 4–6 hod po podání. Vzhledem k tomu, že v počátku šoku nejsme plně schopni rozpoznat další vývoj, je doporučeno je podat hned po aplikaci adrenalinu a antihistaminik. Iniciální intravenózní dávka je 1–2 mg/kg váhy metylprednisolonu i. v. à 6 hod (či Prednison 50 mg p. o. à 6 hod) nebo ekvivalent jiného kortikosteroidu (metylprednisolon 125 mg i. v. = Prednison 50 mg p. o.).

Tab. 3. Obsah protišokového balíčku

adrenalin v autoinjektoru	autoinjektor Epipen 0,3 mg pro dospělé, Epipen Junior 0,15 mg do 25 kg Emerade autoinjektor 0,15 mg, 0,3 mg, 0,5 mg
inhalační β_2-mimetikum v aerosolu	např. Ventolin aerosol
perorální nebo rektální kortikosteroid	např. Prednison forte, Medrol, Rectodelt
perorální antihistaminikum (forma kapek či tablet)	např. Zyrtec gtt., Xyzal tbl., Claritin tbl., Aerius tbl.
škrtidlo	
návod k použití a event. údaje o pacientovi	např. „legitimace alergika“

Kortikosteroidy snižují exsudaci plazmy, sekreci hlenu, snižují infiltraci tkání eozinofily, zvyšují vnímavost beta receptorů hladkých svalů dýchacích cest. Následně omezují progresi alergického zánětu.

Při léčbě pacientů s anafylaxí, kteří nereagují na adrenalin, zejména u pacientů na léčbě betablokátory, může být užitečné podání **glukagonu**. Dávkování glukagonu je uváděno 1–5 mg v infuzi na 5 min (děti 20–30 µg/kg do max. dávky 1 mg), v kontinuální infuzi 5–15 µg/min. Při progresi hypotenze jsou v léčbě nezbytné **vazopresory** (noradrenalin v infuzi 0,05–0,1 µg/kg/min, vasopressin 2–10 IU i. v. až do léčebného efektu – tj. střední arteriální tlak nad 60 mm Hg) [27].

V případě, že se **podařilo zvládnout šokový stav** a nemocný je stabilizován, musí být zajištěna na dobu minimálně 24 hod jeho observace na lůžkovém oddělení.

Následná péče

Před propuštěním z lékařské péče je nutno nemocného poučit a vybavit jej léky první pomoci včetně písemného návodu. Každý rizikový pacient by měl být vybaven tzv. protišokovým balíčkem, jehož součástí je adrenalin v autoinjektoru, kortikoid, antihistaminikum a inhalační β_2-sympatomimetikum (tab. 3). Preskripce adrenalinu v autoinjektoru dnes již není vázána na alergologa/imunologa, lék je zcela bez preskripčního omezení. Bohužel, z hlediska legislativních omezení, není možné autoinjektory s adrenalinem umístit volně do školních zařízení, jak je laickou veřejností občas požadováno.

Autoinjektorem s adrenalinem mají být vybaveni pacienti, kteří již anafylaxi prodělali nebo jsou ve vysokém riziku vzniku anafylaxe. Ve vysokém riziku jsou zejména pacienti s nestabilním a/nebo těžkým astmatem a současně s klinicky významnou potravinovou alergií (s výjimkou orálního alergického syndromu), zejména se senzibilizací na proanafylaktické potravinové komponenty.

Autoinjektor s obsahem 0,15 mg je určen pro děti vážící 7,5–25 kg, pacienti s hmotností nad 25 kg by měli užít autoinjektor s obsahem 0,3 mg. Pro použití autoinjektoru s obsahem adrenalinu 0,5 mg nejsou k dispozici dostatečná data – měl by být doporučován dospělým pacientům s obezitou (BMI nad 30,0 kg/m^2), u dospělých pacientů s anamnézou velmi závažné (až fatální) anafylaxe a u dospělých pacientů, u kterých byla u předchozí anafylaxe potřeba opakovaného použití dávky 0,3 mg [1,2,22,25].

Ač je plná dávka adrenalinu z autoinjektoru podána již během 3 s, přesto je doporučováno v místě intramuskulární aplikace (laterální strana stehenní) ponechat jehlu po dobu 10 s a následně místo vpichu adrenalinu masírovat [2,22]. Pacient by měl být o použití autoinjektoru řádně poučen, včetně praktického nácviku (edukační materiály, trenažér a zápis o nácviku do dokumentace). V České republice máme v současnosti k dispozici 2 typy adrenalinových autoinjektorů, Epipen a Emerade. Obsluha každého z nich se v detailech liší. Exspirační doba autoinjektorů je 18 měsíců a celoživotně je nezbytné dbát na jejich exspiraci vzhledem k degradaci adrenalinu.

S injekcí adrenalinu podáváme perorálně (u malých dětí možno rektálně) glukokortikoidy (např. 2 tbl Prednisonu 20 mg, event. Rectodelt čípek à 100 mg) a antihistaminikum. Rychlejší účinek má sublinguální aplikace v kapičkové formě. V případě vzniku astmatické dušnosti je nutná inhalace 4 dávek β_2-sympatomimetika (Ecosal Inhaler, Ventolin Inhaler N apod.). Nemocného v šoku je nutno uložit do Trendelenburgovy polohy se záklonem hlavy, uvolnit dýchací cesty a popřípadě zahájit kardiopulmonální resuscitaci [2,7].

Za určitých podmínek nemusí jedna aplikovaná dávka adrenalinu v autoinjektoru zajistit dostatečný účinek. Proto EMA (European Medicines Agency) a SÚKL doporučují předpis **dvou balení adrenalinového autoinjektoru**, které by měl mít pacient vždy u sebe.

Toto doporučení upřesňuje Evropská akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI) a uvádí situace vhodné k vybavení pacienta druhým autoinjektorem:

- předchozí téměř fatální anafylaxe
- předchozí užití více než jedné dávky adrenalinu
- pokud je dávka v jednom autoinjektoru příliš nízká z důvodu vyšší tělesné hmotnosti pacienta
- současná přítomnost nestabilního nebo středně těžkého až těžkého perzistujícího astmatu a klinicky významné potravinové alergie (s výjimkou orálního alergického syndromu)
- současná přítomnost onemocnění žírných buněk nebo zvýšení bazální hladiny tryptázy
- obtížná dostupnost lékařské péče, např. z geografických nebo jazykových důvodů

Uvedené doporučení je v souhlasu s doporučením České společnosti alergologie a klinické imunologie. V klinické praxi převažují pacienti s jedním autoinjektorem, pokud anafylaktické příznaky nebyly významně závažné. Rozhodnutí je vždy na ošetřujícím lékaři.

Možnosti prevence anafylaxe

K následné diagnostice a péči je důležité doporučit nemocného k alergologickému vyšetření. Soubor preventivních opatření obsahuje anamnestický rozbor před podáním farmak, eliminaci kontaktu s anafylaktogenními látkami, imunoprofylaxi (antihistaminika, u potravinové alergie perorální kromony) a u hmyzí alergie specifickou alergenovou imunoterapii. U anafylaktických reakcí, vyvolaných hmyzím jedem, je alergenová imunoterapie kauzálním postupem vitální indikací. Terapeutickou efektivitu prokázala pouze injekční forma standardizovaných alergenových vakcín, podávaná po dobu 3–5 let, i déle. Tento léčebný postup je prováděn na specializovaných pracovištích oboru alergologie a klinické imunologie. Účinnost alergenové imunoterapie hmyzím jedem je vysoká, u vos více než 90% a u včel v 75–80 % [28]. V oblasti potravinové alergie je schválena v USA orální alergenová imunoterapie v indikaci těžkých alergických reakcí na burské ořechy, v EU není zatím povolena [29].

Závěr

Anafylaxe je život ohrožující, urgentně nastupující, stav s často nepředvídatelným vznikem. Ve srovnání s obdobnými šokovými situacemi má dobrou prognózu, která závisí na rychlosti a kvalitě léčebné péče. Lékem první volby je včasně intramuskulárně podaný adrenalin, u anafylaxe neexistuje žádná kontraindikace jeho podání. Mezi chyby, které mohou stav pacienta v anafylaxi zhoršit, je dlouhý rozbor anamnézy a podcenění prvních symptomů, zbytečná laboratorní vyšetření, chyby ve farmakoterapii a nezajištění přístupu do oběhu.

V osudu rizikového pacienta bývá nedostatkem opomenutí následné péče a vybavení nemocného protišokovým balíčkem, který musí obsahovat adrenalinový autoinjektor, perorální (nebo u malých dětí rektální) kortikosteroid, perorální antihistaminikum, inhalační aerosolové β_2-mimetikum a návod k použití. S odstupem několika týdnů po příhodě je indikováno vyšetření pacienta u specialisty oboru alergologie a klinická imunologie.

Podpořeno Univerzitou Karlovou, Lékařskou fakultou v Hradci Králové. Projekt č. PROGRES Q40/10.

Literatura

1. Muraro A, Roberts, G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014; 69(8): 1026–1045. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1111/all.12437>.

2. Petrů V. Chyby a omyly v diagnostice a léčbě anafylaxe. Postgrad Med 2017; 19(3): 285–290.

3. Tanno LK, Ganem F, Demoly P et al. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. Allergy 2012; 67(6): 783–789. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398–9995.2012.02829.x>.

4. Panesar SS, Nwaru B, Hickstein L et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: protocol for a systematic review. Clin Transl Allergy 2013; 3(1): 9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2045–7022–3-9>.

5. Worm A, Moneret-Vautrin AM, Scherer K et al. First European data from the network of severe allergic reaction (NORA). Allergy 2014; 69(10): 1397–1404. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12475>.

6. Finkelman F, Khodoun M, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(6): 1674–1680. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.015>.

7. Petrů V, Krčmová I. Anafylaktická reakce. Maxdorf Jessenius: Praha 2006: 3–95. ISBN 80–7345–099–2.

8. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. Imunologie člověka. Garamon: Hradec Králové: 2016: 213–221. ISBN 978–80–86472–74–4.

9. Mehr S, Liew WK, Tey D et al. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2009; 39(9): 1390–1396. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365–2222.2009.03276.x>.

10. Park HJ, Kim SH. Factors associated with shock in anaphylaxis. Am J Emerg Med 2012; 30(9): 1674–1678. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.01.015>.

11. Simons FER, Clark S, Camargo CA Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. J Allergy Clin Immunol 2009; 124(2): 301–306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.050>.

12. Soar J, Perkins GD, Abbas G et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation 2010; 81(10): 1400–1433. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.015>.

13. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. J Allergy Clin Immunol 2007; 119(4): 1016–1018. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.622>.

14. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000; 30(8): 1144–1150.

15. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR et al. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. Arch Dis Child 2006; 91(2): 159–163. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2004.069914>.

16. Calvani M, Cardinale F, Martelli A et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22(8): 813–819. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399–3038.2011.01200.x>.

17. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF et al. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom databas review. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(5): 1098–1104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.009>.

18. Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C et al. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(1): 147–152. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.037>.

19. Moneret-Vautrin DA. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults. Facteurs de risque d'anaphylaxie alimentaire severe Role confirme de certaines classes de medicaments. Med Sci (Paris) 2010; 26(8–9): 719–723. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2010268–9719>.

20. Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reaction? Allergy 2016; 71(2): 135–136. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12765>.

21. De Schryver S, Halbrich M, Clarke A et al. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis. Temporal trends and associated factors. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(4): 1138–1142. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.001>.

22. Noimark L, Wales J, Du Toit G et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. Clin Exp Allergy 2012; 42(2): 284–292. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1111/j.1365–2222.2011.03912.x>.

23. Lieberman P. The 10-second rule and other myths about epinephrine and autoinjectors. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 107(3): 189–190. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.anai.2011.07.007>.

24. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5): 871–873. Dostupné z DOI: <http:// 10.1067/mai.2001.119409>.

25. Simons F, Ardusso L, Bilo M et al. 2012 Update: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12(4): 389–399. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e328355b7e4>.

26. Lin RY, Curry A, Pesola GR et al. Improved outcomes outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. Ann Emerg Med 2000; 36(5): 462–468. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mem.2000.109445>.

27. Thomas M. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. Emerg Med J 2005; 22(4): 272–273. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2005.023507>.

28. Váchová M., Panzner P. Diagnostika alergie na Hymenopter. Alergie 2017; 19(3): 173–180.

29. Gagné C. Peanut OIT Therapy Sees Success, Boosting Hope for FDA Approval. Allergic Living: Food Allergy News 2018. Dostupné z WWW: <https://www.allergicliving.com/2018/02/20/peanut-oit-therapy-sees-success-boosting-hope-for-fda-approval/>.

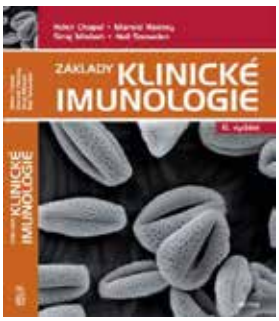
prim. MUDr. Irena Krčmová, CSc.
✉ **irena.krcmova@fnhk.cz**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 22. 11. 2018
Přijato po recenzi 26. 11. 2018

Helen Chapel et al. Základy klinické imunologie

Triton: Praha 2018. 360 stran. ISBN 978-80-7553-396-8



Základy klinické imunologie jsou klinicky orientovanou a didakticky propracovanou moderní učebnicí lékařské imunologie. Překlad aktualizovaného již 6. anglického vydání Základů klinické imunologie zcela prakticky zpřístupňuje široké odborné veřejnosti českých a slovenských lékařů a přírodovědců, jakož i studentům těchto disciplín klinickou imunologii a alergologii. Je výsledkem dlouhodobé odborné spolupráce s prof. Dr. Helen Chapel z Oxfordské univerzity a naplněním společného pedagogického úsilí a výukových principů. Poslední 6. anglické vydání Základů klinické imunologie, jež nyní vyšlo v českém jazyce, reflektuje rychlý rozvoj a vývoj oboru. Důraz je kladen na podstatu a praktičnost, čemuž napomáhá členění jednotlivých kapitol dle funkčních a orgánových celků, což zvyšuje přehlednost obsahu díla. Rozsáhlá problematika je studujícímu zpřístupněna didakticky takovým způsobem, aby mohl s porozuměním podstatě věci, s vizí a bez bariér sám dále sledovat a aplikovat nové, neustále se rozvíjející poznatky v praxi. Kvalitní a ucelený obsah knihy na 360 stranách s řadou přehledných grafických odkazů (barevných obrázků a tabulek) může být proto také základem a vhodnou osnovou pro lékaře a odborné pracovníky i v přípravě na atestaci. Důležitou součástí jednotlivých kapitol jsou též poučné kazuistiky, jež nekomplikovaným způsobem ozřejmují aplikaci a interpretaci jednotlivých klinických a laboratorních imunologických vyšetření v reálném životě a praxi.

prof. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.
✉ **vojtech.thon@fnusa.cz**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 15. 8. 2018

Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

únor 2019 | ročník 65 | číslo 2

vedoucí odborný redaktor
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin
prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP
prof. MUDr. Peter Ponťuch, CSc.
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

www.vnitrnilekarstvi.eu

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Čechoslovaca | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex
Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042–773X (tisková verze) | ISSN 1801–7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez suplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žádejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>
Toto číslo vychází: 28. 2. 2019

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2018

abbvie

ALEXION

ALFASIGMA

AMGEN Cardiovascular

aspen CZECH REPUBLIC

AstraZeneca

BAYER Bayer

Boehringer Ingelheim

Dr.Max

EGIS

GEDEON RICHTER

HERBACOS RECORDATI

KRKA

MSD

Mylan Better Health for a Better World

NOVARTIS

novotin

novo nordisk®

Pfizer

PRO.MED.CS Praha a.s.

Roche

SANOFI

SERVIER

STADA Arzneimittel

Roche s.r.o., Diagnostics Division