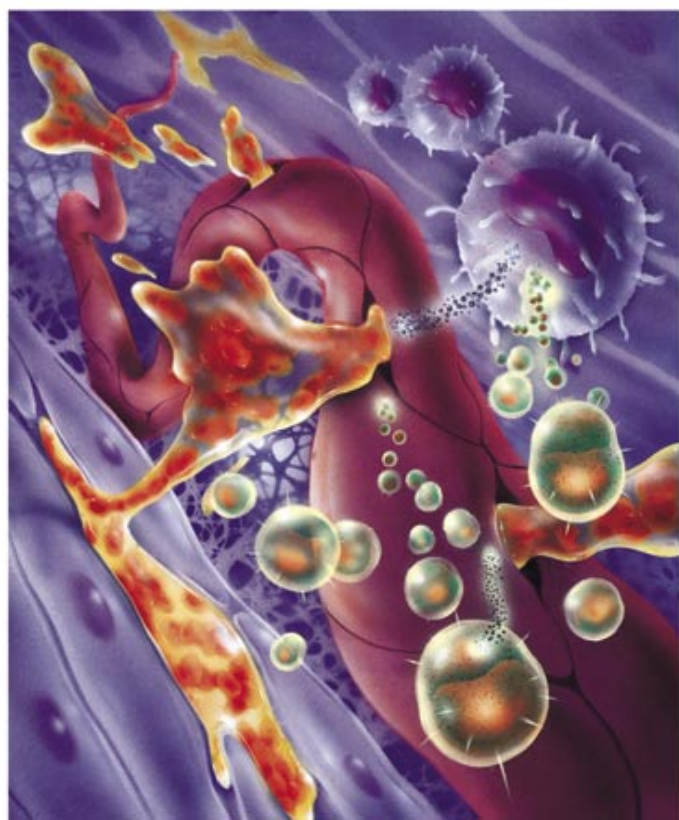


Jiřina Bartůňková, Anna Šedivá, Aleř Janda

IMUNODEFICIENCE

2., PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

IMUNODEFICIENCE

2., přepracované a doplněné vydání

Hlavní autorka:

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

Autorský kolektiv:

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

Prof. MUDr. Anna Šedivá, CSc.

MUDr. Aleš Janda

Recenzenti:

Prof. MUDr. Terezie Fučíková, DrSc.

Prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.

Práce vznikla částečně v rámci řešení

VZ MSM 0021620812 a VZ MZ ČR 00064203.

© Grada Publishing, a.s., 2007

Obrázky dodali autoři.

Cover Photo © profimedia.cz, 2007

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2765. publikaci

Odpovědná redaktorka Blažena Posekaná

Sazba a zlom Blažena Posekaná

Počet stran 256 + 4 strany barevné přílohy

2. vydání, Praha 2007

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplynávají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-1980-1 (tištěná verze)

ISBN-978-80-247-6299-9 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

SEZNAM ZKRATEK	11
PŘEDMLUVA K DRUHÉMU VYDÁNÍ	19
ÚVOD	21
1 FYZIOLOGIE IMUNITNÍHO SYSTÉMU	25
1.1 Lymfatické orgány a tkáň	25
1.1.1 Centrální lymfatické orgány	25
1.1.2 Periferní lymfatické orgány	29
1.2 Nespecifické složky imunity	30
1.2.1 Humorální složky	30
1.2.1.1 Komplement	31
1.2.1.2 Lektin vázající manózu a další humorální faktory	32
1.2.1.3 Přírozené protilátky	33
1.2.2 Buněčné složky	33
1.2.2.1 Fagocyty	33
1.2.2.2 NK buňky	38
1.3 Specifické složky imunity	39
1.3.1 Humorální složky	39
1.4 Buněčné složky	42
1.4.1 Rozpoznání antigenu	42
1.4.2 Subpopulace lymfocytů T	44
1.5 Komunikace mezi složkami imunity	46
1.5.1 Adhezivní molekuly	46
1.5.2 Cytokiny	47
1.6 Ontogeneze imunitního systému	50
1.6.1 Prenatální vývoj imunity	50
1.6.1.1 Specifická imunita	51
1.6.1.2 Nespecifická imunita	52
1.6.2 Postnatální vývoj imunity	53
1.6.2.1 Specifická imunita	53
1.6.2.2 Nespecifická imunita	55
1.7 Zpracování a prezentace antigenu	56
1.7.1 Zpracování a prezentace exogenních antigenů	56
1.7.2 Zpracování a prezentace endogenních antigenů	58
1.7.3 Prezentace antigenu nezávislá na HLA	58
1.8 Regulace imunitní reakce	58
Literatura	60

2	PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE	61
2.1	Definice imunodeficiencí a jejich klasifikace	61
2.2	Genetika imunodeficiencí	61
2.3	Diagnostika primárních imunodeficiencí	92
2.3.1	Rodinná anamnéza	93
2.3.2	Osobní anamnéza a klinické příznaky	93
2.3.3	Laboratorní diagnostika	96
2.3.3.1	Běžná laboratorní vyšetření	96
2.3.3.2	Základní imunologické vyšetření	97
2.3.3.3	Specializovaná laboratorní vyšetření	99
2.3.3.4	Doplňující vyšetření	99
2.3.4	Prenatální diagnostika	100
2.4	Léčebné možnosti	101
2.4.1	Substituční a antimikrobiální terapie	101
2.4.2	Transplantace kmenových buněk	103
2.4.3	Genová terapie	105
2.4.4	Očkování imunodeficitních pacientů	106
2.4.5	Psychoterapie, výživa a režimová opatření	106
2.4.6	Posudkové hledisko	107
2.5	Humorální imunodeficience	108
2.5.1	Brutonova agamaglobulinemie	109
2.5.2	Autozomálně recesivně dědičné agamaglobulinemie (ARA)	110
2.5.3	Selektivní deficit IgA (IGAD)	110
2.5.4	Selektivní deficity podtříd imunoglobulinů G (IGGSD)	112
2.5.5	Selektivní deficity specifických protilátek (SAD)	112
2.5.6	Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství (THI)	112
2.5.7	Běžná variabilní imunodeficience – CVID	113
2.5.8	Deficience transkobalaminu II (TCII)	116
2.5.9	Syndrom hyperimmunoglobulinemie IgM (HIM)	116
2.5.10	Syndrom hyperimmunoglobulinemie IgE (HIES)	118
2.5.11	Syndrom hyperimmunoglobulinemie IgD (HDS)	118
2.6	Buněčné a kombinované imunodeficience	119
2.6.1	Těžké kombinované defekty imunity (SCID)	119
2.6.1.1	SCID T-B ⁺	121
2.6.1.2	SCID T-B ⁻	121
2.6.1.3	Omennův syndrom	121
2.6.2	Kombinované defekty imunity	122
2.6.2.1	Skupina aktivačních poruch lymfocytů T	122
2.6.2.2	Idiopatická CD4 lymfopenie (ICD4L)	122
2.6.2.3	Deficit CD16	123
2.6.2.4	Poruchy v antigenní prezentaci	123
2.6.3	Hemofagocytující syndromy	124
2.6.3.1	Chédiakův-Higashiho syndrom (CHS)	
	a Griscelliho choroba (GD)	125

2.6.3.2	Familiární hemofagocytyující lymfohistiocytóza (FHL)	125
2.6.3.3	Lymfoproliferativní syndrom vázaný na chromozom X (XLP)	125
2.6.4	Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS)	126
2.6.5	DiGeorgeův syndrom (DGS)	128
2.6.6	Mukokutánní kandidóza (CMCC)	129
2.6.7	Nově definované imunodeficiencie	130
2.7	Poruchy fagocytózy	130
2.7.1	Těžká kongenitální neutropenie	130
2.7.2	Cyklická neutropenie	131
2.7.3	Chronická granulomatózní choroba (CGD)	131
2.7.4	Defekty dalších enzymů	133
2.7.5	Defekt adhezivních molekul (LAD I)	133
2.7.6	Defekt adhezivních molekul (LAD II)	135
2.7.7	Poruchy obranyschopnosti vůči mykobakteriím	135
2.8	Poruchy komplementového systému a MBL	136
2.8.1	Defekty klasické cesty komplementu	136
2.8.1.1	Deficit C1q, r, s	137
2.8.1.2	Deficit C2	137
2.8.1.3	Deficit C3	137
2.8.1.4	Deficit C4	137
2.8.1.5	Deficit C5	138
2.8.1.6	Deficit C6	138
2.8.1.7	Deficit C7	138
2.8.1.8	Deficit C8	138
2.8.1.9	Deficit C9	138
2.8.2	Poruchy v alternativní cestě komplementu	138
2.8.3	Hereditární angioedém	139
2.8.4	Defekty dalších regulačních molekul komplementové kaskády	139
2.8.5	Defekt lektinu vázajícího manózu (MBL)	139
2.8.6	Léčba komplementových poruch	140
2.9	Syndromy se zvýšenou lomivostí chromozomů	140
2.9.1	Ataxia teleangiectasia (AT)	140
2.9.2	Syndrom Nijmegen breakage	141
2.9.3	Bloomův syndrom	142
2.9.4	Imunodeficiencie spojená s centromerickou nestabilitou a faciálním dysmorfismem (ICF)	142
2.10	Defekty v apoptóze lymfocytů	142
2.10.1	Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS)	142
	Literatura	145
	Internetové adresy	146

3 SEKUNDÁRNÍ IMUNODEFICIENCE 149

3.1	Poruchy centrálních a periferních lymfatických orgánů	150
3.1.1	Dřeňová dysfunkce	150
3.1.1.1	Příčiny	150
3.1.1.2	Patogeneze imunodeficiency a klinický obraz	153
3.1.1.3	Terapie a prevence	154
3.1.2	Získané poruchy thymu	156
3.1.2.1	Příčiny a klinický obraz	156
3.1.2.2	Patogeneze imunodeficiency	158
3.1.2.3	Terapie	158
3.1.3	Imunodeficiency po splenektomii a při hyposplenizmu	159
3.1.3.1	Příčiny a klinický obraz	159
3.1.3.2	Patogeneze imunodeficiency	160
3.1.3.3	Terapie a prevence	161
3.2	Získané poruchy počtu a funkce periferních leukocytů	162
3.2.1	Poruchy granulocytů v důsledku autoimunitních mechanismů	163
3.2.1.1	Choroby asociované s výskytem autoprotilátek proti PMN	164
3.2.1.2	Patogeneze imunodeficiency	165
3.2.2	Poruchy lymfocytů v důsledku autoimunitních mechanismů	168
3.2.2.1	Choroby asociované s výskytem autoprotilátek proti lymfocytům	168
3.2.2.2	Patogeneze imunodeficiency	168
3.2.3	Poruchy leukocytů v důsledku přítomnosti sérových faktorů jiných než autoprotilátky	170
3.2.4	Terapie	171
3.3	Sekundární protilátkové imunodeficiency	172
3.3.1	Příčiny a patogeneze	172
3.3.2	Klinický obraz	174
3.3.3	Terapie	174
3.4	Metabolické choroby	175
3.4.1	Chronická renální insuficiency	175
3.4.2	Příčiny a klinický obraz	175
3.4.2.1	Patogeneze imunodeficiency	176
3.4.2.2	Terapie	178
3.4.3	Jaterní dysfunkce	179
3.4.3.1	Klinický obraz a patogeneze imunodeficiency	180
3.4.3.2	Prevence a terapie	180
3.4.4	Diabetes mellitus	181
3.4.4.1	Patogeneze imunodeficiency	181
3.4.4.2	Terapie	182
3.4.5	Malnutrice a hypovitaminózy	183

	3.4.5.1	Klinický obraz a patogeneze imunodeficiency	183
	3.4.5.2	Prevence a terapie	185
3.5		Imunodeficiency v souvislosti s léčebnými postupy	185
	3.5.1	Imunodeficiency po transplantaci kmenových buněk	186
	3.5.1.1	Klinický obraz	187
	3.5.1.2	Patogeneze imunodeficiency	188
	3.5.1.3	Rekonstituce imunitních funkcí po HSCT	189
	3.5.1.4	Terapie	190
	3.5.2	Imunodeficiency při imunosupresivní a cytostatické terapii	192
	3.5.2.1	Patogeneze	192
	3.5.2.2	Účinek kortikosteroidů	193
	3.5.2.3	Účinek imunosupresiv zasahujících do metabolismu DNA	193
	3.5.2.4	Účinek imunosupresiv selektivně inhibujících buněčné složky imunity	195
	3.5.2.5	Terapie a prevence	196
3.6		Imunodeficiency v chirurgických oborech a v intenzivní medicíně	197
	3.6.1	Patogeneze	198
	3.6.2	Diagnostika a monitorování imunitní dysregulace	201
	3.6.3	Terapie a prevence	203
3.7		Imunodeficiency navozené infekčními činiteli	205
	3.7.1	Syndrom získané imunodeficiency	205
	3.7.1.1	Patogeneze	206
	3.7.1.2	Terapie a prevence	208
	3.7.2	Jiné imunodeficiency navozené viry	210
	3.7.2.1	Patogeneze	210
	3.7.2.2	Terapie a prevence	213
	3.7.3	Imunodeficiency při bakteriálních a dalších infekčních chorobách	213
	3.7.3.1	Patogeneze a klinický obraz infekce <i>H. pylori</i>	214
	3.7.3.2	Terapie a prevence	216
	3.7.3.3	Patogeneze a klinický obraz infekce borreliemi	217
	3.7.3.4	Prevence a terapie	219
3.8		Imunitní systém a stres	219
	3.8.1	Akutní stres	220
	3.8.2	Chronický stres	221
	3.8.3	Chronický únavový syndrom	223
	3.8.3.1	Příčiny a patogeneze	223
	3.8.3.2	Terapie a prevence	224
3.9		Imunita a nádorová onemocnění	225
	3.9.1	Nádorové antigeny	226
	3.9.1.1	Nádorové antigeny specifické pro nádory (TSA)	226
	3.9.1.2	Antigeny asociované s nádory (TAA)	227
	3.9.2	Protinádorové imunitní mechanismy	228

3.9.3	Mechanismy obrany nádorů vůči imunitnímu systému . . .	228
3.9.4	Imunodeficiencie při nádorových onemocněních	229
3.9.4.1	Patogeneze imunodeficiencie při nádorových chorobách	229
3.9.4.2	Prevence a terapie	230
	Literatura	234
ZÁVĚR		241
REJSTŘÍK		243

SEZNAM ZKRATEK

Ab	protilátka (antibody)
ACTB	cytoplazmatický β -aktin
ADA	adenosin deamináza
ADCC	buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
AFP	α -fetoprotein
Ag	antigen
AGM	aorto-genitální rýha – mesonefros, oblast první embryonální krvetvorby
AICDA	deficit AID
AID	na aktivaci závislá cytidinová deamináza (activation-induced cytidine deaminase)
AIDS	syndrom získané imunodeficiency (acquired immune deficiency syndrome)
ALPS	autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (autoimmune lymphoproliferative syndrome)
ANC	absolutní počet neutrofilů (absolute neutrophil count)
ANCA	antineutrofilní cytoplazmatické protilátky (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
APC	buňka předkládající antigen (antigen-presenting cell)
APECED	autoimunitní polyendokrinopatie spojená s kandidózou a ekto-dermální dystrofií (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy)
ARDS	syndrom respirační tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome)
AT	syndrom ataxie-teleangiektazie
ATM	ataxie-teleangiektazie protein
ATP	adenosintrifosfát (adenosin-tri-phosphate)
BabA2	adhezín vázající antigeny krevních skupin (blood group antigen binding adhesin)
BAFF	aktivační molekula lymfocytů B (B cell activating factor)
BCG	bacillus Calmetteův-Guérinův
BCR	receptor lymfocytů B (B cell receptor)
BLM	Bloomův syndrom
BLNK	adaptorový protein lymfocytů B (B cell linker protein)
BPI	protein zvyšující baktericidii a permeabilitu (bactericidal permeability increasing protein)
BTHS	Barthův syndrom
Btk	Brutonova tyrosin kináza (Bruton tyrosin kinase)

C1 INH	inhibitor C1 složky komplementu
CALLA (CD10)	společný antigen akutní lymfoblastické leukemie (common acute lymphoblastic leukemia antigen)
CARD	protein obsahující doménu interagující s kaspázou (caspase recruitment domain-containing protein)
CATCH22	mikrodelece chromozomu 22 (DiGeorgeův syndrom) (cleft palate, abnormal facies, thymic aplasia/hypoplasia, heart malformation, hypocalcemia)
CD	diferenciační antigen (cluster of differentiation)
CEA	karcinoembryonální antigen
CID	kombinovaná imunodeficiency (combined immunodeficiency)
CFU	jednotka tvořící kolonie (colony forming unit)
CGD	chronická granulomatózní choroba (chronic granulomatous disease)
CH50	celková hemolytická aktivita komplementu (50%)
CH100	celková hemolytická aktivita komplementu (100%)
CHH	syndrom hypoplastických chrupavek a vlasů (cartilage-hair hypoplasia syndrome)
CHS	Chédiakův-Higashiho syndrom
CINCA	chronický neurologický kožní a kloubní syndrom kojeneckého věku (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome)
CMCC	chronická mukokutánní kandidóza
CMV	cytomegalovirus
CNS	centrální nervový systém
CR	komplementový receptor (complement receptor)
CRP	C-reaktivní protein (C-reactive protein)
CSF	faktor stimulující růst kolonií (colony-stimulating factor)
CSF3R	receptor faktoru stimulující kolonie granulocytů
CSR	izotypový přesmyk imunoglobulinových genů (class-switch recombination)
CTL	cytotoxický lymfocyt T (cytotoxic T lymphocyte)
CTSC	katapsin C
CTLA-4	molekula původně popsána na cytotoxických lymfocytech (cytotoxic-T-lymphocyte antigen)
CVID	běžná variabilní imunodeficiency (common variable immunodeficiency)
DAF (CD55)	komplementová regulační molekula (decay accelerating factor)
DC	dendritická buňka (dendritic cell)
DDP	gen kódující peptid pro hluchotu a dystonii (deafness dystonia peptide)
DGS	diGeorgeův syndrom

DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
EBNA	nukleární antigen EB viru (Epstein-Barr nuclear antigen)
EBV	virus Epsteina a Barrové (Epstein-Barr virus)
EDA-ID	anhidrotická ektodermální dysplazie spojená s imunodeficitem
ELA	elastáza
ESID	Evropská společnost pro imunodeficienci (European Society for Immunodeficiencies)
EV	epidermodysplasia verruciformis
FISH	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace (fluorescent <i>in situ</i> hybridization)
FHL	familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza
FMF	familiární středozevní horečka (familiar mediterranean fever)
FMLP	chemotaktický tetrapeptid (formyl-methionyl-leucyl-alanin)
G	granulocyty
G6PD	glukózo-6-fosfát dehydrogenáza
G6PT	glukózo-6-fosfát translokáza
G-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů (granulocyte-colony stimulating factor)
GD	Griscelliho nemoc (Griscelli disease)
GFI1	protein podléhající se na regulaci buněčného cyklu (growth factor independent)
GM-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (granulocyte-monocyte colony stimulating factor)
gp	glykoprotein
GPI	glykofosfatidylinositol (struktura kotvící některé molekuly)
GS	Goodův syndrom
GTP	guanosintrifosfát
GVH (R)	reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host)
GVL	reakce štěpu proti leukemii (graft-versus-leukemia)
GVM	reakce štěpu proti nádoru (graft-versus-malignancy)
HAART	vysoce účinná antiretrovirová terapie (highly active antiretroviral therapy)
HHS	Hoyeraalův-Hreidarssonův syndrom
HHV-6	lidský herpes virus 6 (human herpesvirus 6)
HIES	hyper-IgE syndrom
HIGM	hyper-IgM syndrom
HIV	virus lidské imunodeficiencie (human immune deficiency virus)
HLA	hlavní komplex lidských histokompatibilních antigenů (human leukocyte antigen complex)
HPS	syndrom Heřmanského-Pudláka
HPV	lidský papillomavirus
HSC	hematopoetická kmenová buňka (haematopoetic stem cell)

HSCT	transplantace hemopoetických kmenových buněk (haematopoietic stem cell transplantation)
hsp	proteiny tepelného šoku (heat shock proteins)
IBD	zánětlivá choroba střev (inflammatory bowel disease)
ICAM	mezibuněčná adhezivní molekula (intercellular adhesive molecule)
ICD4L	idiopatická CD4 lymfopenie
ICF	imunodeficit spojený s centromerickou nestabilitou a faciálním dysmorfizmem
ICOS	gen kódující kostimulační molekulu na lymfocytech T (inducible T cell costimulator gene)
IDDM	diabetes závislý na inzulinu (insulin-dependent diabetes mellitus)
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin
IgA	imunoglobulin A
IgD	imunoglobulin D
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
IGGSD	deficit podtříd IgG
IL	interleukin
IPEX	syndrom imunitní dysregulace, polyendokrinopatie a enteropatie vázaný na chromozom X (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome)
IRAK	IL-1R asociované kinázy
JAK	Janusova kináza
JPD	juvenilní periodontitida
K	keratinocyty
kD	kiloDalton (mezinárodní jednotka velikosti proteinů)
KIR	stimulační receptory NK buněk (killer-cell immunoglobulinlike receptors)
L	lymfocyty
LAD	syndrom defektní adhezivity leukocytů (leukocyte adhesion deficiency syndrome)
LAK	buňky – zabíječi aktivované lymfokinem (lymphokine activated killers)
LCA	společný lymfocytární antigen (leukocyte common antigen)
LFA	adhezivní molekula ze skupiny integrinů (leukocyte-function-associated antigen)
LKM	protilátky proti mikrozomům jater a ledvin (liver-kidney microsomes antibodies)
LMP-1	latentní membránový protein 1

LOD	logarithm-of-odds
LPS	lipopolysacharid
LRRC8	protein bohatý na leucin, důležitý v aktivaci B-buněk (leucine-rich repeat-containing protein 8)
LTF	laktotransferin
LTB 4	leukotrien B4
LTNP	HIV infikované osoby s dlouhodobou asymptomatickou fází (long-term non-progressor)
LYST	protein regulující putování lyzozomů (lysosomal trafficking regulator)
M	monocyty
M0	makrofágy
MAC	komplex složek komplementu atakující membránu a vyvolávající lýzu (membrane attack complex)
MALT	slizniční imunitní systém (mucosa-associated lymphoid tissue)
MAMP	struktury charakteristické pro mikroorganismy (microbe-associated molecular pattern)
MASP	serinová proteáza spojená s MBL (MBL-associated serine protease)
MBL	lektin vázající manózu (mannose-binding lectin)
MCP	membránový kofaktorový protein (membrane cofactor protein)
MHCI/IIID	deficit molekul HLA I. nebo II. třídy
MIP-1 α , β	chemotaktický faktor pro monocyty (macrophage inflammatory protein 1 alpha, beta)
MOF	multiorgánové selhání (multiorgane failure)
MPO	myeloperoxidáza
mRNA	informační ribonukleová kyselina (messenger ribonucleic acid)
MUD	identický nepříbuzenský dárc (u transplantací) (matched-unrelated donor)
MWS	Muckleův-Wellsův syndrom
N	neutrofil; normální
NADPH	nicotinamid adenin dinukleotid fosfát (nicotinamid adenin dinucleotide phosphate)
NBS	Nijmegen breakage syndrom
NBT	nitrotetrazoliová modř (nitro-blue tetrazolium chlorid)
NHEJ	spojování nehomologních konců DNA při rekombinaci imunoglobulinových genů (non-homologous-end-joining)
NHL	non-Hodgkinův lymfom
NK	přirozený zabíječ (natural killer)
NOMID	multisystémový zánětlivý syndrom novorozeneckého věku (neonatal multisystem inflammatory disease)

NRAMP	makrofágový protein spojený s přirozenou rezistencí (natural resistance-associated macrophage protein)
NS	Nethertonův syndrom
NSI	varianta viru HIV neindukující tvorbu syncycií (non-syncytium inducing)
O	osteoklasty
OPSI	postsplenektomická sepse (overwhelming postsplenectomy sepsis)
PAF	faktor aktivující krevní destičky (platelet-activating factor)
PAGID	Panamerická společnost pro imunodeficit (Panamerican group for immunodeficiency)
PAI	ostrůvek patogenicity (bakteriální struktura) (pathogenicity island)
PAPA	syndrom spojený s pyogenní sterilní artritidou, pyoderma gangrenosum a akné (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome)
PCP	pneumonie způsobená <i>Pneumocystis carinii</i> (<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia)
PCR	řetězová polymerázová reakce (polymerase-chain reaction)
PCT	procalcitonin
PEG-ADA	polyetylen glykol adenosindeamináza
PGE	prostaglandin
PMN	polymorfonukleární buňky (leukocyty) (polymorfonuclear cell)
PNP	purinová nukleosidová fosforyláza
PRCA	čistá aplazie červené řady (pure red cell aplasia)
RANTES	chemotaktický faktor (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)
RFLP	polymorfismus délek restrikčních fragmentů (restriction fragment length polymorphism)
rHuG-CSF	lidský rekombinantní faktor stimulující kolonie granulocytů (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor)
RSV	respirační syncyciální virus (respiratory syncytial virus)
SAD	deficit specifických protilátek (specific antibody deficit)
SAP	protein aktivující molekulu SLAM (SLAM-activating protein)
SCID	těžká kombinovaná imunodeficiency (severe combined immunodeficiency)
SCN	těžká kongenitální neutropenie (severe congenital neutropenia)
SGD	deficit specifických granul (specific granules deficiency)
SHM	somatická hypermutace variabilní oblasti imunoglobulinových genů
SI	varianta viru HIV indukující tvorbu syncycií (syncytium inducing)
SIGAD	selektivní deficit IgA

SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
SLE	systémový lupus erythematodes (systemic lupus erythematodes)
STAT	přenašeč signálu a aktivátor transkripce (signal transducer and activator of transcription)
syk	protein tyrozin-kináza
TAA	antigeny asociované s nádorem (tumor associated antigens)
TACI	aktivační molekula B lymfocytů (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor)
TAP 1,2	proteinový transportér (transporter associated with antigen processing)
Tc	cytotoxický lymfocyt T (cytotoxic T cell)
TCII	transkobalamin II
TCR	receptor lymfocytu T (T-cell receptor)
TdT	koncová deoxyribonukleotidová transferáza (terminal deoxy-nucleotidyl transferase)
TGF	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
Th	pomocný lymfocyt T (helper T cell)
THI	přechodná hypogamabulinemie kojenců (transient hypogam-maglobulinemia of infants)
TIL	lymfocyty infiltrující nádory (tumor-infiltrating lymphocytes)
TKD	transplantace kostní dřeně
TLR	Toll-like receptor
TNF	faktor nekrotizující nádory (tumor necrosis factor)
Tr, T _{reg}	regulační lymfocyt T (regulator T cell)
TRAIL	apoptózu indukující ligand podobný TNF (tumor necrosis fac-tor-related apoptosis-inducing ligand)
TRAIL-R	receptor pro TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand-re-ceptor)
TRAPS	periodické horečky spojené s defektem receptoru pro TNF (TNF-receptor-associated periodic syndrome)
TSA	specifické nádorové antigeny (tumor specific antigens)
TSH	hormon stimulující thyroideu (thyreoid stimulating hormon)
VacA	vakuolizující cytotoxin, struktura <i>H. pylori</i>
VCAM	cévní adhezivní molekula (vascular cell adhesion molecule)
VNTR	odlišný počet tandemových repetitivních sekvencí (variable num-ber of tandem repeats)
WAS	Wiskottův-Aldrichův syndrom
WASP	protein Wiskottova-Aldrichova syndromu (Wiskott-Aldrich syn-drom protein)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

WHIM	imunodeficit spojený s verukózou, hypogamaglobulinemií, zvýšenou náchylností k infekcím a retencí neutrofilů v kostní dřeni (Warts-Hypogammaglobulinemia-Infections-Myelokathexis)
WHN	transkripční faktor (winged helix nude)
XHIM	hyperimmunoglobulinemie třídy IgM vázaná na chromozom X (X-linked hyperimmunoglobulinaemia M)
XLA	agamaglobulinemie vázaná na chromozom X (X-linked agammaglobulinemia)
XLN	neutropenie vázaná na chromozom X (X-linked neutropenia)
XLP	lymfoproliferativní syndrom vázaný na chromozom X (X-linked lymphoproliferative syndrom)
XLT	trombocytopenie vázaná na chromozom X (X-linked thrombocytopenia)
XSCID	těžká kombinovaná imunodeficiency vázaná na chromozom X

PŘEDMLUVA K DRUHÉMU VYDÁNÍ

V roce 2002 vyšlo první vydání monografie Imunodeficiency, které se během dvou let zcela vyprodalo. Při úvaze, zda udělat dotisk, nebo reedici, jsme se rozhodli pro druhou variantu, neboť za dobu 4 let se nasbírala řada novinek v této oblasti klinické imunologie. Novinky se týkají především problematiky primárních imunodeficiencí – byla objevena molekulová podstata několika známých syndromů, byly popsány i zcela nové jednotky, tak jak v ruku v ruce postupuje základní výzkum a objevují se nové a nové molekuly. Z klinického hlediska se jedná, tak jako v případech většiny primárních imunodeficiencí, o raritní případy, se kterými se i specialista-imunolog setká za život jen ojediněle. Nicméně tyto případy přispívají k obecnému poznání funkce imunitního systému, proto považujeme za vhodné je zmínit v monografii zaměřené na imunodeficiency. Aby nevznikla disproporce mezi oblastí primárních imunodeficiencí (z klinického hlediska více okrajovou) a sekundárních imunodeficiencí (velmi početnou skupinou pacientů), novinky jsme soustředili především do rozsáhlé tabulky 7. V oblasti sekundárních imunodeficiencí nedošlo k zásadním ani převratným změnám – kapitoly jsou doplněny pouze o novější citace k uvedené problematice a některé drobné inovace.

K reedici jsem přizvala ke spoluautorství své kolegy z Ústavu imunologie, prof. MUDr. Annu Šedivou, CSc., která se primárními imunodeficiency zabývá dlouhodobě. Řešila tuto problematiku mj. i v evropském 5. rámcovém programu EU, a tím získala renomé na mezinárodní úrovni. Druhým spolupracovníkem je MUDr. Aleš Janda, který měl příležitost studovat primární imunodeficiency v rámci jednoročního postgraduálního studia na Oxfordské univerzitě v Anglii, a tak přispěl zejména k sumarizaci novinek v této oblasti shrnutých v tabulce 7.

Věříme, že doplněné 2. vydání bude užitečným průvodcem imunodeficiency pro všechny zájemce o tuto důležitou oblast moderní medicíny.

ÚVOD

Poruchy imunity ať již vrozené, nebo získané patří mezi medicínsky, společensky a ekonomicky velmi závažnou a náročnou problematiku. Stoupající trend výskytu těchto stavů vede k tomu, že prakticky každý lékař jakékoliv specializace se setkává s těmito pacienty. Jako imunodeficiencie se označují stavy, které vedou především k poruše jedné ze základních funkcí imunity, a to obranyschopnosti proti mikroorganizmům. Proto je nejčastějším klinickým projevem imunodeficiencie zvýšená náchylnost k infekčním chorobám. Nicméně poruchy imunitního systému mohou vést k velmi rozmanitým klinickým manifestacím podle toho, jaká složka imunity je postižena, ve kterém věku k postižení dojde, jaké je prostředí, ve kterém pacient žije, jakými jinými chorobami trpí. Pokud jde o vrozené imunodeficiencie, prvním ošetřujícím lékařem takového pacienta bývá pediatr, ale v závažných případech také lékaři jednotek intenzivní péče a jiní dětské specialisté. V dospělé medicíně se s imunodeficientními pacienty setkává jako první zejména praktický lékař, internista, pneumolog, otorinolaryngolog, infekcionista, mikrobiolog a další. Všichni tito odborníci jsou první, kdo vznese podezření na imunodeficienci. Je potom úlohou specialisty – klinického imunologa, aby stanovil správnou diagnózu, navrhl léčebný postup, pacienty dispenzarizoval a spolupracoval s příslušnými specialisty v léčbě těch komplikací, které mají orgánové projevy. Při diagnostice je důležitá i spolupráce s odborníky v genetice, molekulární biologii a dalšími pracovníky základního a aplikovaného výzkumu. Je-li imunodeficiencie výsledkem iatrogenního zásahu, pak není diagnóza imunodeficiencie obtížná – obvykle se o ní ví, ale v těchto případech je potřeba stanovit stupeň a závažnost imunodeficiencie a přijmout příslušná léčebná nebo preventivní opatření. Je to pak zase obvykle praktický lékař, který má tyto pacienty v péči ve spolupráci se specializovanými centry, a musí si vědět rady při zvládání průběžných problémů.

Tato kniha je průvodcem současnými poznatky v oblasti imunodeficiencí, je určena zejména praktickým lékařům a dále lékařům nejrůznějších specializací, kteří se mohou s imunodeficientními pacienty setkávat. Kniha má poskytnout všeobecný přehled o mechanismech imunity, základních jednotkách vrozených imunodeficiencí a stavech, které nejčastěji vedou k sekundárním imunodeficiencím. Oblast primárních imunodeficiencí je rychle se rozvíjející disciplinou, ve které se nejvíce kloubí poznatky základního výzkumu s klinickou praxí. Obvykle se jedná o relativně vzácná onemocnění, jejichž objasnění na molekulární úrovni přispívá k pochopení funkce imunitního systému. Úkolem co možná nej přesnější diagnostiky je nejen adekvátní péče o pacienta, ale také poskytnutí možnosti prenatální diagnostiky v postižených rodinách, aby k dalším případům narození dětí s těžkou imunodeficiencí nedocházelo. Oddíl primárních imunodeficiencí je částí, která zastarává velmi brzy. Každoročně se objasňuje molekulová podstata dalších vrozených imunodeficiencí a přibývají případy nových,

dosud nepopsaných poruch imunitních mechanismů. To je však problém spíše specialistů, klinických imunologů, aby si stále aktualizovali znalosti v této problematice. Pro lékaře ostatních odborností zůstanou celkem dlouho platit obecné poznatky o klinických projevech vrozených imunodeficiencí, které vedou k podezření na imunopatologický stav a nasměrování pacienta na specializované vyšetření.

Zatímco primární imunodeficiency jsou problematikou, která je ve světovém písemnictví dobře zpracována a existuje řada podrobných monografií a přehledů, sekundární imunodeficiency nejsou vzhledem ke své heterogenitě tak oblíbeným předmětem literárního zpracování v celkovém přehledu, ale spíše jen prací se zaměřením na určitou oblast. Sekundární imunodeficiency jsou přitom velmi častá onemocnění, se kterými se setkávají lékaři nejrůznějších odborností. Nejčastější příčinou sekundární imunodeficiency ve světovém měřítku je podvýživa, na dalším místě pak infekce virem HIV. Imunodeficiency různé závažnosti mohou způsobovat i jiné infekce, a to jak virové (spalničky, chřipka), tak chronické bakteriální nebo parazitární (malárie). V případě infekcí je však situace složitější, leckdy je obtížné určit, zda chronická infekce vede k imunodeficitu, nebo zda je chronická infekce již výsledkem preexistující poruchy imunity. V každém případě se tyto dva faktory mohou prolínat a navzájem potencovat. V ekonomicky vyspělých zemích se na sekundárních imunodeficiencích podílejí velkou měrou iatrogenní zásahy – ozařování, imunosupresivní terapie po orgánových transplantacích, stavy po transplantaci kostní dřeně, cytostatická a imunosupresivní léčba. Jako imunodeficiency se mohou manifestovat i metabolické choroby, poruchy výživy a nádorová onemocnění. Ke zvýšené náchylnosti k infekcím vedou také poruchy přirozených bariér (popáleniny, poranění a toxická poškození kůže a sliznic, chronická zánětlivá onemocnění kůže a sliznic) a polytraumata. Poruchy imunity komplikují rozsáhlé chirurgické zákroky a postihují pacienty vyžadující z různých důvodů intenzivní a resuscitační péči.

U primárních imunodeficiencí se celkem osvědčilo dělení podle složky imunity, která je nejvíce postižena, na poruchy humorální a buněčné imunity. Na druhé straně je dělení sekundárních imunodeficiencí obtížnější a je možné z různých hledisek. Získané poruchy obvykle postihují více složek imunity najednou. Na výsledném obrazu imunodeficiency se často současně podílí několik faktorů – například u nádorových chorob je imunodeficiency výsledkem kombinace vlivu samotného základního onemocnění, k němuž přistupuje vliv chemoterapie nebo radioterapie, případně poruchy výživy. V tomto textu jsou uvedeny sekundární imunodeficiency v celcích, které jsou relevantní pro klinickou praxi v českých podmínkách. Není účelem publikace podat vyčerpávající rozbor dané problematiky, ale pouze prezentovat pohled imunologa. Nejvíce pozornosti je věnováno patogenezi imunodeficiency u jednotlivých stavů, která je východiskem pro adekvátní léčebné zásahy.

Monografie obsahuje úvodní stať o fyziologii imunitního systému. Ta má čtenáři posloužit k připomenutí a vysvětlení některých imunologických pojmů,

se kterými se v kapitolách o imunodeficiencích setká. Ani tato kapitola, ani další si nekladou nároky podat vyčerpávající přehled o dané problematice. V konkrétních situacích je pak třeba doplnit znalosti speciální literaturou zaměřenou na příslušnou oblast. Kniha může posloužit i pracovníkům základního výzkumu v oblasti imunologie. Choroby z poruch imunity jsou typickou oblastí, kde spolupráce základního a aplikovaného výzkumu s klinickou praxí může přinést obohacení diagnostických i terapeutických postupů, které vedou ke zlepšení péče o pacienty postižené poruchami imunity.

V knize jsou shrnuty i osobní poznatky z dlouholeté praxe v oboru klinické imunologie. Děkuji všem svým nejbližším spolupracovníkům, kolegům z jiných imunologických pracovišť, včetně zahraničních, kolegům z jiných oborů, ale i studentům a pacientům za podněty, které přispěly ke znalostem a zkušenostem shrnutým do této monografie.

Také druhé vydání věnuji, stejně jako předchozí, svým dvěma učitelům – prof. MUDr. Terezii Fučíkové, DrSc., a prof. MUDr. Ctiradu Johnovi, DrSc.

Za autory Jiřina Bartůňková

1 FYZIOLOGIE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Imunitní systém patří k základním homeostatickým mechanismům organismu. Základní vlastností imunitního systému je schopnost rozpoznat nebezpečný podnět od neškodného a adekvátně na tyto podněty reagovat. Škodliviny zevního i vnitřního původu jsou likvidovány, neškodné je tolerováno. Ohrožení zevního původu představují především patogenní mikroorganismy; vnitřní pak odumřelé, nádorově změněné či jinak poškozené buňky a tkáně vlastního organismu. Funkce imunitního systému zajišťuje kooperace mechanismů imunity přirozené – nespecifické, a adaptivní – specifické. Specifické složky imunity se vyznačují schopností učení a paměti.

Poruchy ve funkcích imunitního systému mohou ve svých důsledcích vést u jedince ke snížené obranyschopnosti vůči infekcím, tedy k imunodeficienci, ale také k neadekvátní, přemrštěné reaktivitě projevující se jako alergie nebo autoimunita. U některých poruch imunity je také zvýšená náchylnost ke vzniku nádorových onemocnění. Různé projevy imunitní dysfunkce se u jednotlivce mohou kombinovat.

V následujícím přehledu je stručně podána fyziologie imunitního systému, zejména ve vztahu k imunodeficiencím.

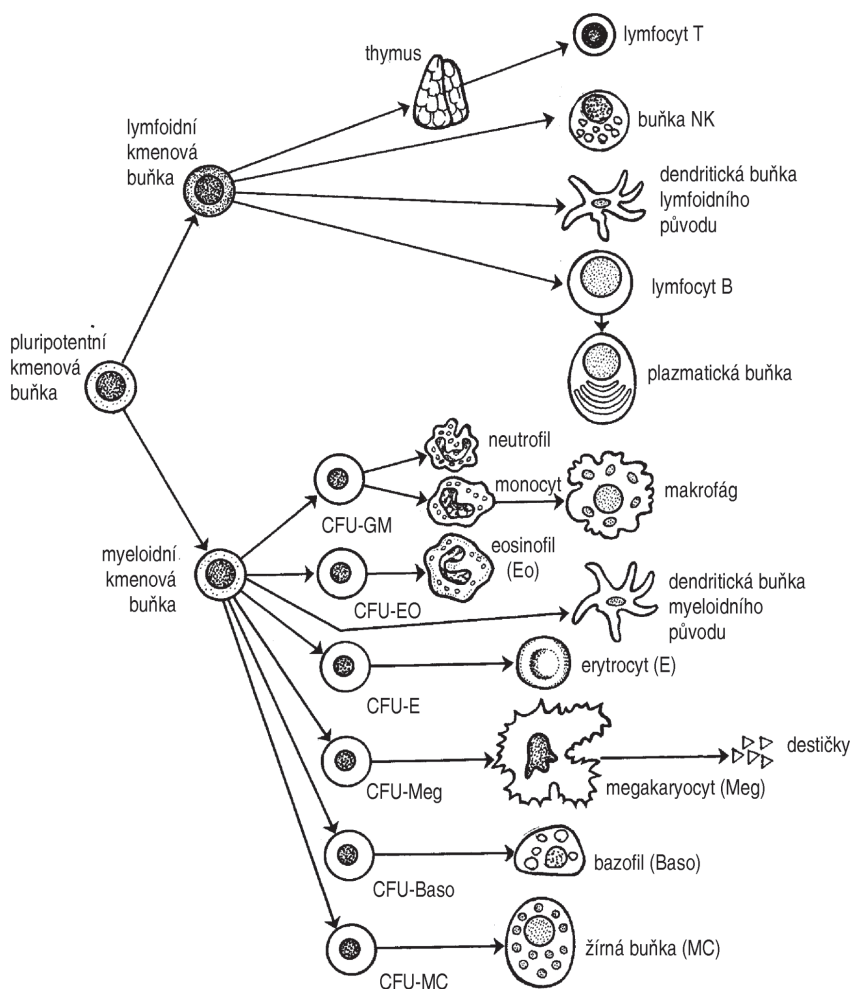
1.1 Lymfatické orgány a tkáně

Buňky imunitního systému spolu s pojivovými buňkami a dalšími strukturami tvoří anatomické a funkční celky – **lymfatické orgány a tkáně**.

1.1.1 Centrální lymfatické orgány

Centrální lymfatické orgány jsou **kostní dřev** a **thymus**. V nich probíhá množení, diferenciaci a zrání imunokompetentních buněk. V kostní dřevě vznikají všechny imunitní buňky ze společné hematopoetické **kmenové buňky** (HSC – hematopoietic stem cells). Ta se dále diferenciuje na **myeloidní** a **lymfoidní** prekursory, z nichž pak vznikají buňky myeloidní a lymfoidní linie (obr. 1). Diferenciaci až do konečných stádií jednotlivých buněčných typů probíhá v kostní dřevě, pouze lymfocyty T ji opouštějí ve stadiu prekursorů a jejich diferenciaci pak probíhá v thymu. Část lymfocytů T se diferenciuje extrathymicky, zejména ve slizniční střešní tkáni.

Tento zkratkový popis křetvorby má celou řadu ne zcela objasněných kroků. Nevyjasněná je například obnova kmenové buňky. Odhaduje se, že frekvence kmenových buněk v kostní dřevě je asi 10^{-4} . Arteficiálně se dají mobilizovat do periferního křevního oběhu po aplikaci cytotoxických léků (cyklofosfamid) nebo cytokinů (G-CSF). Kmenové buňky jsou heterogenní populací buněk s různým potenciálem diferenciaci do jednotlivých linií. Z nejprimitiv-



Obr. 1 *Diferenciace krvetvorné kmenové buňky*

CFU – jednotka tvorby kolonie (colony forming unit, prekursorové buňky, ze kterých se tvoří příslušná linie buněk). Z kmenové pluripotentní buňky vznikají myeloidní a lymfoidní prekursory, které se dále diferencují. Poznotek, že kmenová buňka se znakem CD34 může dát vznik celé krvetvorbě, umožnil léčbu závažných primárních imunodeficiencí a některých nádorových chorob transplantací kmenových buněk. Poruchy ve vývoji lymfoidní a myeloidní linie jsou příčinou vrozených imunodeficiencí.

nějšho stadia je buňka schopná diferenciace do všech linií, ale zároveň má schopnost zachovat si potenciál nediferencované kmenové buňky. To je pravděpodobně zajištěno tím, že při dělení pokračuje v diferenciaci jen jedna dceřiná