

# Novinky v primárních imunodeficittech

Ondřej Vladyka\*, Katarína Simonová\*, Martin Orlický\*, Adam Klocperk

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

\*Tito autoři přispěli k vzniku článku stejnou měrou a sdílí první autorství. Jejich pořadí bylo určeno náhodně a může být referováno v libovolném pořadí.

Článek shrnuje klíčové novinky v oblasti primárních imunodeficitů, dnes preferenčně označovaných jako vrozené poruchy imunity (inborn errors of immunity, IEI). Vychází z aktuální klasifikace International Union of Immunological Societies (IUIS), která reflektuje rychlý nárůst popsaných jednotek a zdůrazňuje posun od „infekční“ perspektivy k širokému spektru projevů zahrnujících autoimunitu, alergii, autoinflamaci a malignitu. Na vybraných příkladech nově popsaných diagnóz ilustruje fenotypickou rozmanitost a diagnostické výzvy včetně nízké penetrance, mozaicismu a fenokopii podmíněných autoprotilátkami. Dále popisuje význam multidisciplinární a centralizované péče a roli mezinárodní spolupráce. Samostatně se věnuje zavedení novorozeneckého screeningu SCID v ČR a návazné časné kauzální léčbě (transplantace hematopoietických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), genová terapie, transplantace thymu). Závěrem představuje nové trendy v diagnostice (umělá inteligence, polygenní dědičnost) a zdůrazňuje potřebu kvalitní tranzitní péče při narůstajícím počtu dospělých pacientů s IEI.

**Klíčová slova:** imunodeficience, vrozené poruchy imunity, novinky, screening, tranzitní péče, diagnostika.

## Recent advances in primary immunodeficiencies

The article summarises key recent developments in the field of primary immunodeficiencies, now preferentially referred to as inborn errors of immunity (IEI). It is based on the current International Union of Immunological Societies (IUIS) classification, which reflects the rapidly increasing number of described entities, and highlights the shift from an “infection-centred” perspective to a broad spectrum of manifestations including autoimmunity, allergy, autoinflammation, and malignancies. Using selected examples of newly described conditions, it illustrates phenotypic diversity and diagnostic challenges, including incomplete penetrance, mosaicism, and phenocopies driven by autoantibodies. The article also discusses the importance of multidisciplinary, centralised care and the role of international collaboration. A dedicated section addresses the implementation of newborn screening for SCID in the Czech Republic and the subsequent benefits of early causal treatment (hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), gene therapy, thymus transplantation). Finally, it outlines emerging diagnostic trends (artificial intelligence, polygenic inheritance) and emphasises the need for high-quality transition of care as the number of adults living with IEI continues to grow.

**Key words:** immunodeficiencies, inborn errors of immunity, news, screening, transition care, diagnosis.

## Úvod

Primární imunodeficity představují rychle se rozvíjející podbor klinické imunologie. Mezinárodní klasifikace International Union of Immunological Societies (IUIS) v roce 2026 rozeznává 559 vrozených poruch imunitního systému, způsobených mutacemi v 508 různých

genech (1), což představuje nárůst o 69 onemocnění proti předchozí klasifikaci z roku 2022 (2) (Obr. 1).

Kromě objevu nových genů asociovaných se vznikem imunodeficitních onemocnění je etiologie imunopatologií v moderní době obohacena o nové genetické principy ovlivňující klinický obraz (např.

parciální penetrance, nenáhodné alelické exprese (3)) a o fenokopie vznikající na základě protilátek proti cytokinům (4–6).

S novými poznatky se též mění celá nomenklatura – velká část těchto onemocnění má dopad přesahující pouhou poruchu obrany proti patogenům. Důsledkem dysregulace imunitního systému je často dispozice k rozvoji autoimunitních, alergických nebo nádorových onemocnění, přesnějším a v současné době již preferovaným termínem pro tuto skupinu onemocnění jsou proto „vrozené poruchy imunity“ (inborn errors of immunity, IEIs).

Toto uvědomění šíře klinického fenotypu vrozených poruch imunity je v posledních letech reflektováno stupňujícím se důrazem na centralizaci péče a multidisciplinární přístup k pacientům. Díky brzké diagnostice podpořené i novorozeneckým screeningem těžké kombinované imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID) (7) a pokrokům v léčbě infekčních i dalších komplikací se stále větší část pacientů diagnostikovaných v dětském věku bude přesouvat do péče interních lékařů různých specializací. Díky širší dostupnosti diagnostických metod jsou pacienti diagnostikováni i v dospělém věku.

V tomto článku krátce představíme několik témat, která v posledních letech mění svět primárních imunodeficiencí, respektive již spíše vrozených poruch imunity.

## Nová klasifikace vrozených poruch imunity, primární atopická onemocnění, fenokopie

Nejaktuálnější pohled na vrozené poruchy imunity ilustruje jejich klasifikace, která v současnosti rozděluje onemocnění do deseti kategorií na základě části imunitního systému, která je patologicky ovlivněna. Jednotlivé kategorie současné klasifikace, jejich charakteristika, příklady nejznámějších či nejčastějších onemocnění a nejnovějších zástupců jednotlivých kategorií onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1.

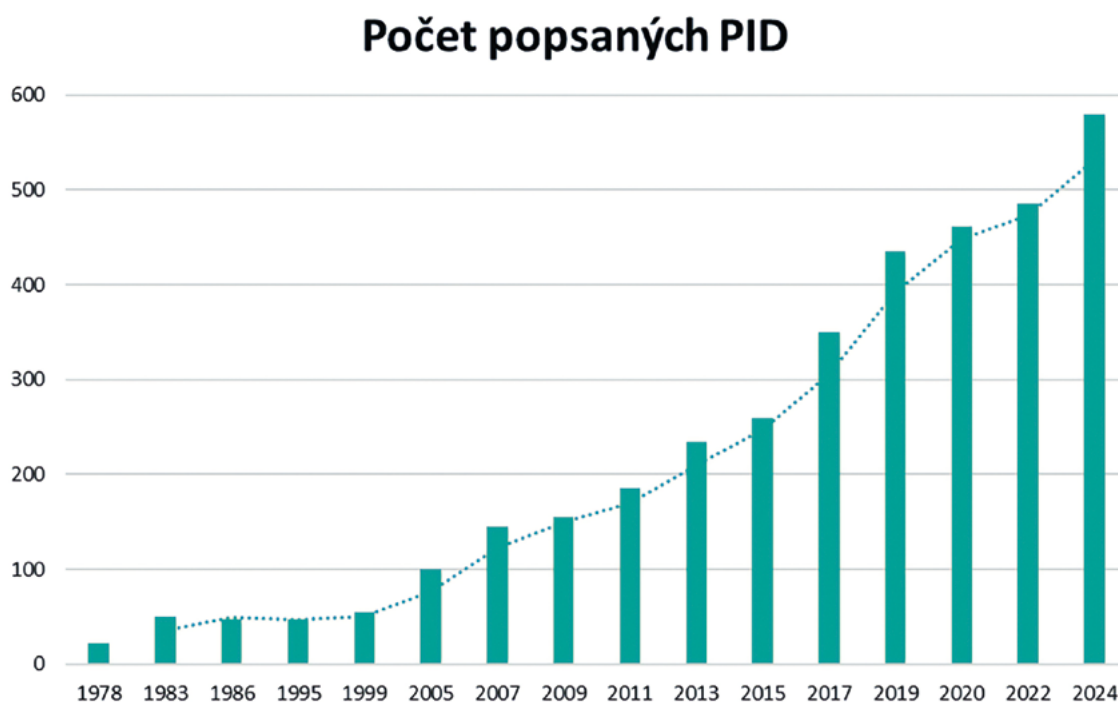
## Nová onemocnění

V posledním období dochází k rychlému nárůstu množství známých vrozených poruch imunity. Pacienti s poruchou imunitního systému mohou žít velmi dlouhou dobu bez jasné diagnózy a nově objevené kauzální mutace dávají naději na diagnostiku pacientů vyšetřených v minulosti. Jednou z častých vlastností nově popisovaných vrozených poruch imunity je právě atypická kombinace příznaků plynoucích z dysregulace imunitního systému, například u nově vznikajících kategorií tzv. primárních atopických onemocnění nebo monogeně podmíněných autoimunitních onemocnění, včetně systémového lupusu erythematoses (SLE). Tyto kategorie zahrnují vzácné případy alergií nebo autoimunit způsobených dysregulací na podkladě mutací konkrétních genů ovlivňujících rovnováhu imunitního systému, čímž se překrývají s kategorií IEI. Další vlastností je složitá genetická diagnostika způsobená nízkou penetrancí, variabilitou závažnosti onemocnění způsobenou variabilní mírou exprese nebo mozaicismem. Tato onemocnění mohou napodobovat již známé syndromy. Proto je možné zachytit tyto vrozené poruchy i v dospělém věku, zvláště u pacientů s podezřením na geneticky podmíněné onemocnění, ale s negativním výsledkem molekulárně genetického vyšetření v minulosti. Správná diagnóza pak může napomoci využití optimální cílené léčby. Níže popsaná onemocnění zdaleka nejsou úplným výčtem nově objevených chorob.

### Kombinované imunodeficiency – IRF4 deficiencie

Deficit IRF4 (interferon regulatory factor 4) je vzácný kombinovaný imunodeficit. Mírná forma tohoto onemocnění byla původně popsána u rodiny s infekcí *Tropheryma whipplei*. Těžká forma je autozomálně recesivní onemocnění projevující se kombinovaným deficitem T-lymfocytů a B lymfocytů. Důsledkem jsou opakované infekce s těžkým průběhem včetně oportunních infekcí (9).

**Obr. 1.** Počet popsaných primárních imunodeficiencí. Data z výročních publikací IUIS (1–2)



**Tab. 1.** Klasifikace primárních imunodeficiencí. Data převzata a doplněna z (8)

Skupina onemocnění	Charakteristika	Příklady	Nová onemocnění
<b>Kombinované imunodefice</b>	Závažné vrozené poruchy T- a B-lymfocytů vedoucí k život ohrožujícím infekcím zejména v raném dětství	RAG deficece ADA deficece APDS (syndrom aktivované PI3 kinázy)	IRF4 multimorfni FOXI3 haploinsuficece
<b>Imunodeficity spojené se syndromickými rysy</b>	Imunitní deficit spojen s vrozenými malformacemi neimunologických orgánových systémů	Syndrom delece 22q11.2 (DiGeorgeův syndrom) Ataxia teleangiectasia Nijmegen breakage syndrom Hyper-IgE syndromy (HIES)	STAT6 GOF Rothmund–Thomsonův syndrom
<b>Převážně protilátkové deficity</b>	Snížená nebo chybějící schopnost tvorby repertoáru protilátek způsobující časté bakteriální infekce dýchacích cest a středního ucha a projevy autoimunitních a alergických onemocnění	CVID Selektivní IgA deficece X-vázaná agamaglobulinemie	PI4KA deficece PAX5 deficece
<b>Choroby spojené s dysregulací imunity</b>	Pestrá skupina charakterizovaná zejména neschopností regulace či ukončení zánětu, vedoucí k rozvoji autoimunitních, lymfoproliferačních a zánětlivých komplikací	Autoimunitní lymfoproliferační syndrom (ALPS) Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza (fHLH) CTLA-4 deficece	TLR7 GOF TRAF3 haploinsuficece CBLB deficece
<b>Vrozené defekty funkce nebo počtu fagocytujících buněk</b>	Poruchy ovlivňující počet, migraci a funkci granulocytů a monocytů spojené s opakovanými bakteriálními a plísňovými infekcemi	Chronická granulomatóza (CGD) Kostmannův syndrom Shwachman-Diamondův syndrom	CCR2 deficece DBF4 deficece
<b>Poruchy vrozené imunity s poruchami rezistence ke specifickým infekcím</b>	Poruchy receptorů, signálních molekul a cytokinů spojené se sníženou rezistencí k virovým, bakteriálním nebo mykotickým infekcím	Herpetická encefalitida Chronická mukokutánní kandidóza MSMD	TLR4 deficece MIS-C
<b>Autoinflamatorní onemocnění</b>	Onemocnění spojená s opakovanou nekontrolovanou zánětlivou stimulací, často spojená s cyklickými horečkami a zvýšenými zánětlivými laboratorními parametry	FMF TRAPS HIDS	PMVK insuficece OTULIN haploinsuficece RELA interferonopatie
<b>Deficity komplementu</b>	Neschopnost aktivace komplementu se projevuje opakovanými bakteriálními infekcemi nebo jako monogenní SLE, spontánní aktivace komplementu naopak angioedémem	HAE (deficit C1 inhibitoru) MASP2 deficit Deficity jednotlivých složek komplementu	—
<b>Selhání kostní dřeně</b>	Imunodeficece způsobeny poruchou hematopoézy, často doprovázeny multiorgánovým postižením	Fanconioho anémie Dyskeratosis congenita	RAD50 deficece (Nijmegen breakage syndrome-like disorder)
<b>Fenokopie poruch imunity spojené s autoprotilátkami nebo somatickými mutacemi</b>	Skupina onemocnění s projevy imunodeficece bez prokázané germinální mutace způsobených tvorbou autoprotilátek nebo somatickou mutací	ALPS-SFAS Chronická mukokutánní kandidóza	somatická varianta JAK1 (AD GOF) proti látky proti IL-27

GOF – gain of function; SLE – systémový lupus erythematosus; FMF – familiární středomořská horečka; LOF – loss of function; AD – autozomálně dominantní; CVID – běžná variabilní imunodeficece; HIDS – hyper IgD syndrom; TRAPS – autoinflamatorní syndrom spojený s poruchou receptoru pro TNF- $\alpha$ ; MIS-C – multisystémový zánětlivý syndrom u dětí asociovaný s onemocněním covid-19

### Syndromické imunodeficece – STAT6 GOF

Zvýšená exprese STAT6 byla popsána jako jedno z primárních atopických onemocnění. Tato skupina nemocí se vyznačuje dysregulací imunitního systému se silnou tendencí k Th2 odpovědi – pacienti s tímto onemocněním mají typicky kombinaci několika obtížně léčitelných atopických onemocnění, nejčastěji asthma bronchiale, intersticiální plicní chorobu, atopickou dermatitidu, eozinofilní ezofagitidu a potravinové alergie s vysokým rizikem anafylaxe. Snížená Th1 odpověď pak způsobuje opakované virové infekce a postižení kůže a sliznic alergickým zánětem predisponuje k lokalizovaným bakteriálním infekcím, které

ale zpravidla nejsou generalizované. Asi u poloviny pacientů se též vyskytuje nízký vzrůst. Onemocnění dobře reaguje na léčbu inhibitory Janus kináz (JAK), které příznivě ovlivňují hyperaktivovanou STAT6 dráhu, kdy dojde nejen ke zlepšení alergických projevů, ale i k normalizaci paměťových Th1 lymfocytů (10).

### Deficity vrozené imunity – TLR7 GOF

Gen TLR7 byl v roce 2022 popsán jako kauzální pro monogenní SLE, čímž se přidal k dalším přibližně 30 genům zodpovědným za vznik tohoto onemocnění (11). Gen se nachází na chromozomu X a jeho gain-of-function

mutace (tedy mutace způsobující nepřetržitou aktivaci jeho produktu) způsobuje zvýšenou zánětlivou signalizaci. Vzhledem k lokalizaci na chromozomu X je onemocnění častější u žen. Tyto mutace jsou též spojené s autoimunitními onemocněními centrálního nervového systému (CNS) (12).

### Autoinflamatorní onemocnění – RELA interferonopatie

Produkt genu RELA, protein p65, je součástí signalizačního NF- $\kappa$ B komplexu. Některé z jeho mutací vedou k imunodeficitu projevujícím se chronickým ulcerujícím poškozením sliznic napodobujícím Behçetovu chorobu, jiné vedou ke zvýšené produkci interferonů I. typu a jsou spojeny se vznikem horeček a autoimunitních cytopenií, juvenilní idiopatické artritidy, SLE nebo zánětlivých střevních onemocnění (13).

### Protilátkové imunodeficience – PI4KA deficience

Nově popsany deficit PI4KA je charakterizovaný hypogamaglobulinemií se sníženým počtem B-lymfocytů, zároveň však závažným postižením gastrointestinálního traktu (GIT) a CNS, a to ve formě cerebelární atrofie s ataxií, ložisky demyelinizace způsobující parézu končetin, epileptickými záchvaty a různě závažnou mentální retardací, které jsou zpravidla přítomny již od narození (14).

### Poruchy fagocytů – CCR2 deficience

CCR2 je chemokinový receptor, který zajišťuje migraci fagocytů do tkání, včetně plicního parenchymu. Při jeho poruše absence makrofágů v plicích vede ke vzniku orgánově specifického imunodeficitu spojeného s poruchou surfaktantu, který za normálních okolností plicní makrofágy odstraňuje. Časté jsou u tohoto onemocnění atypické pneumonie způsobené typickými původci *Mycobacterium* spp. (včetně BCG u očkovaných jedinců), *Nocardia* spp. a *Cryptococcus* spp. (15).

### Onemocnění způsobená somatickými mutacemi

Za zmínku stojí syndromy způsobené somatickými mutacemi, které se vyskytují jen v části buněk pacienta jako tzv. mozaika, a jsou proto obtížněji geneticky diagnostikovatelné. Z této kategorie onemocnění je typickým příkladem VEXAS, způsobený mutacemi v genu UBA1 v hematopoetických kmenových buňkách, vedoucí k autoinflamatornímu onemocnění s neutrofilní dermatózou a často též k myelodysplastickému syndromu a selhání kostní dřeně (16, 17)4el.

### Onemocnění spojená s poruchou rezistence ke specifickým infekcím

V této skupině onemocnění přibýlo 10 nových diagnóz spojených s infekcemi způsobenými mykobakteriemi nebo viry. Tato onemocnění jsou autozomálně recesivní a jsou spojena s poruchou rozpoznání patogenů vrozenou imunitou. Za zmínku zde stojí mutace OAS1 (18), která je spojena s multisystémovým zánětlivým syndromem dětí (MIS-C) v reakci na onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2.

## Multidisciplinární péče, mezinárodní spolupráce, národní centralizace

Fenotypická šíře projevů vrozených poruch imunity, která je demonstrována výše jejich klasifikací, vyplývá z hluboké a komplexní integrace

imunitního systému do naprosté většiny procesů v lidském těle. Klinicky relevantním výsledkem však je nutnost sdílené dispenzarizace pacientů u celé řady specialistů.

Z nejčastějších spolupracujících oborů je nutno zmínit klinickou genetiku, neboť genetická vyšetření jsou v dnešní době považována za zlatý standard a podmínku diagnostiky většiny vrozených poruch imunity. Nedílnou součástí péče o pacienty je spolupráce s pneumology, protože dýchací cesty jsou nejčastější lokalizací infekčních komplikací primárních imunodeficiencí a někteří pacienti kromě bronchiektázií jako následku opakovaných infekcí mohou rozvinout i autoimunitní zánětlivé procesy postihující plicní intersticiem. Atypicky probíhající infekce, infekce atypickými patogeny a možnosti antimikrobiální terapie jsou diskutovány se specialisty na infekční nemoci a klinickou mikrobiologií. Často konzultovanými kolegy jsou revmatologové, a to zejména u pacientů s autoinflamatorními onemocněními, která jsou v dnešní době u těžších pacientů často léčena biologiky, a u imunodysregulační manifestující hemofagocytující lymfohistiocytózou. Kauzální terapie nejzávažnějších imunodeficiencí transplantací kostní dřeně probíhá v péči transplantologů na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka v Praze, kteří jsou zároveň nepostradatelní pro diferenciální diagnostiku a léčbu lymfoproliferativních a jiných nádorových onemocnění, jimiž pacienti s vrozenými poruchami imunity trpívají. Vzhledem k absenci lůžkových imunologických oddělení v České republice jsou pacienti při exacerbacích základních onemocnění hospitalizováni na lůžkách pediatrických, interních či jiných odborných specializací a jejich výše ilustrovaná komplexita vyžaduje vysoce odborný přístup.

Unikátní kapitolou je pak péče o pacienty se syndromickými rysy, jejichž fenotyp běžně zasahuje do neurologie, logopedie, ortopedie, spondylochirurgie, endokrinologie, psychologie a psychiatrie, nutričního lékařství, vyžaduje spolupráci rodiny s oddělením sociální péče a dalšími odbornostmi.

V dnešní době je proto stále více kladen důraz na centralizaci péče o pacienty s vrozenými poruchami imunity do velkých, zpravidla fakultních nemocnic, a tvorbu multidisciplinárních týmů lékařů a nelékařských pracovníků se zkušenostmi v péči o tyto komplikované pacienty (19). Tento přístup zkvalitňuje péči, podporuje klinická rozhodnutí o zkušenosti a nejlepší praxi napříč obory a v neposlední řadě facilituje vzdělávání zdravotnických pracovníků (20). V některých pracovištích jsou navíc zaváděny menší pracovní týmy pro konkrétní onemocnění či jejich skupiny, která mohou fungovat jako suprakonziliární pracoviště ve spolupráci s regionálními dispenzarizujícími ambulancemi a klinikami. Příkladem může být vznik Centra vrozených thymických vad při Fakultní nemocnici Motol a Homolka (fnmotol.cz/thymus).

Nastavení efektivního propojení péče o pacienty se vzácnými onemocněními včetně primárních imunodeficiencí napříč republikou je cílem projektu s názvem „Návrh systému komplexní sdílené zdravotně-sociální péče o pacienty se vzácnými onemocněními“ (SYPOVO) (21, 22), který je podpořen Evropskými referenčními sítěmi (European Reference Networks, ERN) sdružujícími pracoviště pečující o pacienty se vzácnými onemocněními napříč Evropskou unií, specificky pak programem s názvem „Joint Action on Integration of ERNs into National

Healthcare Systems (JARDIN) (23). V roce 2024 byl zmapován stav péče o tyto pacienty, včetně pacientů s primárními imunodeficiencemi, v České republice, a byly definovány hlavní cíle, jak tuto péči zlepšit. Projekt pokračuje, nicméně jeho pokračování je existenčně závislé na dlouhodobé stabilní podpoře ze strany poskytovatelů zdravotnické péče a jejich plátců.

## Novorozenecký screening vrozených poruch imunity, genová terapie

V roce 2024 se Česká republika zařadila mezi nejvyspělejší státy světa, v nichž je na celostátní úrovni zaveden novorozenecký screening těžké kombinované imunodeficiency (SCID), který probíhá automaticky ze suché kapky krve odebrané třetí den života dítěte (7, 24). Zavedení screeningu navázalo na 2letý pilotní program v letech 2022–2023, jehož se účastnilo > 90 % všech rodiček. Podezření na těžkou vrozenou poruchu imunity je vysloveno na základě nízké koncentrace excizních kroužků DNA, které vznikají při tvorbě T-lymfocytů, tzv. T-cell receptor excision circle (TREC), která je v kapce stanovována polymerázovou řetězovou reakcí (polymerase chain reaction, PCR).

Novorození pacienti s podezřením na poruchu imunity jsou referováni ze screeningové laboratoře do klinických center ve Fakultní nemocnici Motol a Homolka a ve Fakultní nemocnici Brno, kde je absence či snížení T lymfocytů v periferní krvi potvrzena či vyvrácena pomocí průtokové cytometrie, obvykle do 3 týdnů věku dítěte (více viz předchozí publikace) (7, 25). Definitivní určení diagnózy probíhá genetickým vyšetřením panelu > 500 genů asociovaných s vrozenými poruchami imunity, které je možné v urgentních případech provést i v horizontu 1–2 týdnů. V některých státech je genetické vyšetření dokonce předřazeno návštěvě klinického pracoviště a vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií (26, 27), což nicméně může v závislosti na systému zdravotní péče přinášet vyšší finanční zátěž i nejasnosti ve vyhodnocování genetických nálezů.

Brzká diagnóza umožňuje nastavení adekvátních protiinfekčních režimových opatření, antibiotické a další farmakologické profylaxe, ale zejména časnou kauzální terapii – zpravidla transplantaci kostní dřeně, vzácněji transplantaci thymu či genovou terapii. Celosvětová data jednoznačně ukazují, že transplantace do 4 měsíců věku při absenci chronických infekčních onemocnění dramaticky zlepšuje přežití transplantovaných pacientů (28).

Kromě již dobře zavedené transplantace kostní dřeně je pro specifická onemocnění (například SCID na podkladě deficitu adenosin deaminázy) v dnešní době již dobře dostupná i genová terapie, která umožňuje autotransplantaci vektorem korigovaných kmenových buněk, a tím eliminuje nutnost hledání vhodného dárce (29).

Transplantace thymu je jedinou vhodnou kauzální terapií pro pacienty s kongenitální athymíí, způsobenou například syndromem delece 22q11.2 (dříve tzv. DiGeorgeův syndrom) či jinými monogenními onemocněními (30, 31) a nabízí pacientům velmi dobrou dlouhodobou prognózu. In vitro tvorba umělých thymických organoidů umožňuje rozlišení, zda porucha T-lymfocytů vychází z kostní dřeně či z dysfunkce thymu i u pacientů, u nichž genetické vyšetření neodhalí jednoznačnou příčinu (32, 33).

Kromě těžké kombinované imunodeficiency a jiných závažných poruch T-buněčné imunity je díky paralelnímu stanovení kappa-deleting recombination excision circles (KRECs) ze suché kapky možno zachytit i poruchy B-lymfocytů, jako jsou například X-vázaná agamaglobulinemie (X-linked agamaglobulinemia, XLA), dříve Brutonova agamaglobulinemie) a další. Ač u pacientů s XLA není vzhledem k nejednoznačné přírodnému poměru přínosů a rizik v tuto chvíli transplantace kostní dřeně kauzální terapií volby, i tak u nich brzká diagnostika navazující na novorozenecký screening a z ní vyplývající brzké zahájení imunoglobulinové substituce významně snižuje infekční morbiditu a zvyšuje kvalitu života (34).

## Nové trendy v diagnostice primárních imunodeficiencí – AI, monoalelická exprese, polygenní dědičnost

Časná identifikace pacientů s těžkým kombinovaným imunodeficientem či X-vázanou agamaglobulinemií metodou novorozeneckého screeningu však neumožňuje detekci funkčních imunodeficitů, poruch vrozené imunity, imunodysregulací, autoinflamací ani dalších onemocnění, která tvoří většinu imunodeficitních. Stejně tak ze své povahy nemá šanci pomoci s diagnostikou pacientů narozených před rokem 2024. V souboru více než 500 onemocnění tak často dochází k diagnostickým prodlevám řady let, které mohou vést k nevratným poškozením orgánů (35).

V posledních letech však až do klinického využití dozrávají projekty využívající velké jazykové modely, strojové učení a umělou inteligenci k podpoře diagnostiky vrozených poruch imunity. Na populační úrovni umožňují pomocí analýzy elektronických zdravotnických záznamů a výkazů péče zdravotním pojišťovnám identifikaci vysoko-rizikových pacientů, kteří by mohli trpět vrozenou poruchou imunity – např. projekt SPIRIT Analyzer či PheNet v USA (36, 37) či PIDCAP ve Španělsku (38, 39). Ošetřující lékaři identifikovaných vysokorizikových pacientů jsou upozorněni na možnost, že jejich pacienti trpí poruchou imunity a je jim doporučeno imunologické vyšetření ve specializovaném centru.

Nástroje umělé inteligence mohou pomáhat i v diferenciální diagnostice vrozených poruch imunity s vysokou mírou přesnosti > 88 % (40). Kvalita výstupních dat je však zásadním způsobem závislá na kvalitě dat vstupních a výstupy musí být posuzovány zkušenými imunology. Síla umělé inteligence v práci s velkými daty se ukazuje i v analýze genetických dat, jako například při predikci patogenicity variant (41).

Přes tyto pokroky pronásledují diagnostiku primárních imunodeficiencí od samotného počátku nejednoznačné genetické nálezy. Jedná se zejména o nálezy variant nejasného významu a o heterozygotní nosičství mutací v genech asociovaných s autozomálně recesivní dědičností, kdy by pacient s klinickými obtížemi měl být jen nosičem. V těchto situacích se však ukazuje, že zdravá a mutovaná alela nemusí být v buňkách pacientů s podezřením na ICI exprimovány vyváženě. Naopak v roce 2025 byla popsána nenáhodná monoalelická exprese jako příčina penetrance onemocnění i u „nosičů“ mutací v imunologických genech – v leukocytech postižených jedinců byla dominantně exprimována právě mutovaná alela, což vedlo k manifestaci onemocnění, u něž by jinak přítomnost i jedné zdravé alely měla mutaci vyvážit a zajistit fyziologickou funkci (3).

I v absenci monogenní příčiny onemocnění se stále častěji diskutuje možnost polygenní dědičnosti, a to nejen u běžné variabilní imuno-

deficience (42, 43). Základní myšlenkou je akumulace variant s vlivem na funkce genů v jedné biologické cestě, a to například v diferenciaci B lymfocytů, které kumulativně způsobí klinicky manifestní deficit (44). Ačkoliv současné genetické analytické procesy zatím nejsou schopny takové souvislosti identifikovat, na jejich zlepšování se intenzivně pracuje.

## Zvyšující se význam tranzitní péče

Primární imunodeficity se často manifestují již v dětském věku a vyžadují dlouhodobou, mnohdy celoživotní specializovanou péči. Významný pokrok v diagnostických a terapeutických možnostech, zejména v oblasti imunoglobulinové substituční léčby a profylaxe infekčních onemocnění, přispěl k výraznému zlepšení prognózy a přežívání těchto pacientů. Díky tomu se stále rostoucí počet pacientů dožívá dospělosti, což klade zvýšené nároky na kvalitu a organizaci přechodu z pediatrické do dospělé péče (45).

Problematické předávání pacientů z pediatrického sledování do péče lékařů pečujících o dospělé pacienty se věnuje tzv. tranzitní péče, která by měla být multidisciplinární, individualizovaná a zahájena s dostatečným časovým předstihem, ideálně již v časně adolescenci. Klíčovou roli zde hraje úzká spolupráce mezi pediatrickým a dospělým imunologem, praktickým lékařem, specializovanými zdravotními sestrami a v indikovaných případech také psychologem či sociálním pracovníkem. Doporučuje se, aby pacient absolvoval několik společných návštěv u pediatrického a dospělého specialisty, což umožňuje plynulý přechod a přenos znalostí o zdravotním stavu pacienta. Vzhledem k častému výskytu komorbidit je nezbytná rovněž koordinace péče s dalšími odbornými specialisty. S ohledem na heterogenitu primárních imunodeficitů musí být přechodový proces vždy přizpůsoben individuálním potřebám pacienta (46).

Adolescence je obdobím významných biologických, psychických a sociálních změn, které mohou negativně ovlivnit schopnost pacienta převzít odpovědnost za vlastní zdravotní stav. Systematická edukace pacienta, zaměřená na porozumění vlastní diagnóze, léčebnému režimu, rozpoznávání varovných příznaků a rozvoj komunikačních dovedností potřebných pro samostatný kontakt se zdravotnickým systémem, je proto nezbytnou součástí tohoto procesu (47).

V klinické praxi představuje zavedení standardizovaných postupů tranzitní péče o pacienty s primárním imunodeficitem zásadní nástroj pro zajištění kontinuity péče, podporu samostatnosti a prevenci zhoršení zdravotního stavu v období přechodu do dospělé péče, což se následně odráží ve zlepšení dlouhodobých klinických výsledků, adherence k léčbě a kvality života v dospělosti.

Významnou terapeutickou výzvou u pacientů s primárními poruchami imunity je heterogenita a dynamický vývoj základního onemocnění v průběhu života. Klinický fenotyp manifestující se v dětském věku se může v dospělosti významně lišit, což klade zvýšené nároky na dlouhodobé sledování a individualizovaný terapeutický přístup. Typickým příkladem jsou pacienti se syndromem delece 22q11.2 (dříve DiGeorgeův syndrom), u nichž může docházet k parciální regresi imunodeficitu, zatímco do popředí klinického obrazu vystupují jiné komplikace, zejména autoimunitní onemocnění, alergické projevy a psychiatrická morbidita. Některé přidružené komplikace, jako hypo-

paratyreóza, skolióza či vrozené srdeční vady, však přetrvávají napříč věkovými obdobími a vyžadují kontinuální monitoraci a terapii (48, 49).

Pacienti s primárními poruchami imunity vykazují zvýšené riziko vzniku maligních onemocnění, jejichž incidence se v průběhu jejich života postupně zvyšuje. Z patofyziologického hlediska se uplatňuje jak snížená schopnost imunitního systému rozpoznat a eliminovat nádorové buňky, tak intrinsické buněčné defekty vedoucí ke zvýšené náchylnosti k nekontrolované buněčné proliferaci. Jednotlivé typy imunodeficitů jsou asociovány se specifickým spektrem malignit, což vyžaduje individualizovaný diagnostický i terapeutický přístup. U pacientů s běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID) je popsán rozvoj non-Hodgkinského lymfomu či malignit gastrointestinálního traktu až u 20 % případů (50). Zvýšené riziko vzniku lymfomu bylo dokumentováno rovněž u pacientů se syndromem delece 22q11.2, u nichž byla zaznamenána také vyšší incidence nádorů štítné žlázy (45, 51). Syndromy s poruchou reparace DNA, u nichž jsou vzhledem ke zvýšené frekvenci spontánních zlomů DNA kontraindikovány diagnostické i terapeutické postupy využívající ionizující záření, mají proti populaci významně zvýšenou dispozici k rozvoji lymfomů, ale i solidních orgánových malignit, včetně melanomů (52, 53).

## Závěr

Vývoj pole vrozených poruch imunity pokračuje nezadržitelným tempem. Rozšiřující se genetická klasifikace, fenokopie podmíněné autoprotiilátkami a nově popsané mechanismy onemocnění posouvají vrozené poruchy imunity od čistě infekčních onemocnění k širokému spektru stavů zahrnujících autoimunitní, alergické, autoinflamatorní, lymfoproliferativní a maligní manifestace. Diagnózy IEI je proto třeba aktivně zvažovat nejen u pacientů s opakovanými či atypickými infekcemi, ale i u nevysvětlitelných zánětlivých, autoimunitních a alergických fenotypů, zejména při časném začátku obtíží, rodinné zátěži, neobvyklé kombinaci příznaků nebo refrakterním průběhu.

Díky proměnám diagnostiky a epidemiologie IEI, novorozeneckému screeningu SCID, širší dostupnosti průtokové cytometrie a genetického testování a díky pokrokům v léčbě se stále více pacientů dožívá dospělosti a přechází do péče dospělých imunologů a spolupracujících specialistů. Pro zdraví pacientů je proto klíčová kvalitní tranzitní péče a dlouhodobá dispenzarizace se zaměřením na prevenci kumulace orgánových poškození (zejména plic a GIT), včasnou identifikaci malignit, individualizaci očkování (včetně sezónního) a antiinfekční profylaxe a racionální volbu cílené imunomodulační léčby (včetně biologik a JAK inhibitorů). U vybraných onemocnění, zejména v dětském věku, je možno pomýšlet na kauzální léčbu (HSCT, transplantace thymu, genová terapie), jejíž přínos je největší při časně diagnóze. Velká část pacientů s IEI si však nese svoje onemocnění do dospělosti, čímž problematika IEI nabývá významu v oblasti interního lékařství.

IEI tak představují modelový příklad onemocnění, u nichž správné rozpoznání a rychlé konzultace pacienta s týmem specializovaného centra zásadně mění prognózu. Důraz na centralizaci, multidisciplinární spolupráci a propojení regionální a vysoce specializované péče (včetně národních projektů a evropských sítí) je nezbytnou podmínkou, aby se moderní diagnostické a terapeutické možnosti promítly do reálného zlepšení výsledků pacientů v české klinické praxi.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Vznik článku byl podpořen granty NU23-05-00097 a NW26-05-00027 udělenými Ministerstvem zdravotnictví ČR. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *Journal of Human Immunology* [Internet]. 2025 May 5 [cited 2025 Apr 23];1(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.70962/jhi.20250002>.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022 Jun 24; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.
- Stewart O, Gruber C, Randolph HE, et al. Monoallelic expression can govern penetrance of inborn errors of immunity. *Nature*. 2025 Jan 1;1-12.
- Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021 Aug 19;6(62):eabl4340.
- Gervais A, Roviada F, Avanzini MA, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs underlie West Nile virus encephalitis in ~40% of patients. *J Exp Med*. [Internet]. 2023 Sep 4;220(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20230661>
- Griffin H, Ceron-Gutierrez L, Gharahdaghi N, et al. Neutralizing autoantibodies against interleukin-10 in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2024 Aug 1;391(5):434-41.
- Bloomfield M, Hlaváčková E, Schneiderová H, et al. Beyond TREC: Pivotal role of tandem TREC/KREC assay in Czech SCID NBS pilot programme. *Pediatr Allergy Immunol*. 2025 May 1;36(5):e70100.
- Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun*. 2025 May 5;1(1):e20250003.
- Bravo García-Morato M, Aracil Santos FJ, Briones AC, et al. New human combined immunodeficiency caused by interferon regulatory factor 4 (IRF4) deficiency inherited by uniparental isodisomy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May 1;141(5):1924-1927.e18.
- Sharma M, Leung D, Momenilandi M, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J Exp Med* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2026 Jan 24];220(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20221755>
- Brown GJ, Cañete PF, Wang H, et al. TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. *Nature*. 2022 May;605(7909):349-56.
- David C, Badonyi M, Kechiche R et al. Interface gain-of-function mutations in TLR7 cause systemic and neuro-inflammatory disease. *J Clin Immunol*. 2024 Feb 7;44(2):60.
- Moriya K, Nakano T, Honda Y, et al. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. *J Exp Med* [Internet]. 2023 Sep 4;220(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20212276>.
- Verdura E, Rodriguez-Palmero A, Vélez-Santamaria V, et al. Biallelic PI4KA variants cause a novel neurodevelopmental syndrome with hypomyelinating leukodystrophy. *Brain*. 2021 Oct 22;144(9):2659-69.
- Neehus A-L, Carey B, Landekic M, et al. Human inherited CCR2 deficiency underlies progressive polycystic lung disease. *Cell*. 2024 Jun 20;187(13):3460.
- Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-38.
- Sychrovská T, Stibůrková B, Pavelcová K, Mann H. Diagnostic performance of four proposed algorithms for suspected VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Dec 1;64(12):6420-1.
- Lee D, Le Pen J, Yatim A, et al. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Science*. 2023 Feb 10;379(6632):eabo3627.
- Henderson LA, Abraham RS, Ahmed A, et al. Multidisciplinary approach to treating complex immune dysregulation disorders: an adaptive model for institutional implementation. *Front Immunol*. 2025 Mar 7;16:1519955.
- Yazdanpanah N, Rezaei N. The multidisciplinary approach to diagnosing inborn errors of immunity: a comprehensive review of discipline-based manifestations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 Oct;20(10):1237-59.
- Informace k projektu SYPOVO [Internet]. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. 2023 [cited 2026 Jan 13]. Available from: <https://mzd.gov.cz/navrh-systemu-komplexni-sdilene-zdravotne-socialni-pece-o-pacienty-se-vzacnymi-onemocnenimi-sypovo/>
- Analýza současného stavu péče o pacienty se vzácnými onemocněními v ČR [Internet]. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. 2024 [cited 2026 Jan 13]. Available from: [https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2024/08/Analyticka-zprava\\_OBECNA-cast\\_SYPOVO-1.pdf](https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2024/08/Analyticka-zprava_OBECNA-cast_SYPOVO-1.pdf)
- Czech Republic JARDIN participating country [Internet]. JARDIN Joint Action. JARDIN-ERN; 2024 [cited 2026 Jan 13]. Available from: <https://jardin-ern.eu/country/czech-republic/>
- Blom M, Soomann M, Soler-Palacín P, et al. Newborn screening for SCID and severe T lymphocytopenia in Europe. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2024 Nov 6 [cited 2025 Jan 8]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2024.10.018>.
- Klocperk A, Bloomfield M, Schneiderová H, et al. Neonatal screening of severe combined immunodeficiency (SCID) in the Czech Republic. *Alergie*. 2024 Jan 6;2024(2):85-9.
- Strand J, Gul KA, Erichsen HC, et al. Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2020 Jul 9;11:1417.
- Blom M, Duintjer AJ, Pico-Knijnenburg I, et al. Next-generation sequencing and other second tier tests in newborn screening for (X-linked) agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2025 Nov 8;45(1):154.
- Thakar MS, Logan BR, Puck JM, et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet*. 2023 Jul 8;402(10396):129-40.
- Booth C, Masiuk K, Vazouras K, et al. Long-term safety and efficacy of gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2025 Oct 16;393(15):1486-97.
- Vladyka O, Simonová AK, Orlický M, et al. Advances in the management of patients with defects of thymic development. *Alergie* [Internet]. 2025;2025(4). Available from: [https://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/Alergie\\_2025/Alergie\\_4\\_2025/Alergie\\_4\\_2025\\_Vladyka\\_prehledny.pdf](https://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/Alergie_2025/Alergie_4_2025/Alergie_4_2025_Vladyka_prehledny.pdf)
- Kreins AY, Dhalla F, Flinn AM, et al. European Society for Immunodeficiencies guidelines for the management of patients with congenital athymia. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Dec 18;154(6):1391-408.
- Golwala ZM, Goncalves HS, Moirangthem RD, et al. Ex vivo T-lymphopoiesis assays assisting corrective treatment choice for genetically undefined T-lymphocytopenia. *Clin Immunol*. 2025 Feb 16;274(110453):110453.
- Bosticardo M, Pala F, Calzoni E, et al. Artificial thymic organoids represent a reliable tool to study T-cell differentiation in patients with severe T-cell lymphopenia. *Blood Adv*. 2020 Jun 23;4(12):2611-6.
- Blom M, Duintjer AJ, Jamee M, de Gier M, Bloomfield M, Klocperk A, et al. Self-reported clinical outcomes and quality of life in agammaglobulinemia: The importance of an early diagnosis. *J Clin Immunol*. 2025 Aug 25;45(1):125.
- Messelink MA, Berbers RM, van Montfrans JM, et al. Development of a primary care screening algorithm for the early detection of patients at risk of primary antibody deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023 May 27;19(1):44.
- Johnson R, Stephens AV, Mester R, et al. Electronic health record signatures identify undiagnosed patients with common variable immunodeficiency disease. *Sci Transl Med*. 2024 May;16(745):eade4510.
- Rider NL, Coffey M, Kurian A, et al. A validated artificial intelligence-based pipeline for population-wide primary immunodeficiency screening. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Jan;151(1):272-9.
- Rivière JG, Carot-Sans G, Piera-Jiménez J, de la Torre S, PIDCAP expert group, Cos X, et al. Development of an expert-based scoring system for early identification of patients with inborn errors of immunity in primary care settings – the PIDCAP project. *J Clin Immunol*. 2024 Oct 21;45(1):26.
- Soler-Palacín P, Rivière JG, Burns SO, Rider NL. New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies: from awareness to artificial intelligence. *Front Immunol*. 2025 Jul 10;16(1593897):1593897.
- Rider NL, Li Y, Chin AT, et al. Evaluating large language model performance to support the diagnosis and management of patients with primary immune disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Jul;156(1):81-7.
- Martin-Geary AC, Lecoquierre F, Walker S, et al. Using SpliceAI to triage splice-altering variants in 7,220 individuals with rare conditions highlights limitations of the pre-computed scores [Internet]. medRxiv. 2025. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2025.08.27.25334471>.
- Ameratunga R, Leung EY, Longhurst HJ, et al. Opinion: the evolving understanding of polygenic common variable immunodeficiency-like disorders. *Front Immunol*. 2025 Aug 28;16(1618482):1618482.

Další literatura u autora  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)