

tu (především faktorů I, H, B, trombomodulinu, C3). Většina mutací je heterozygotních a rodinný výskyt je hlášen až u 20% pacientů (14).

Deficit C1 inhibitoru (množství, porušená funkce) je příčinou hereeditárního angioedému. Patofyziologicky je indukován bradykininem. Je charakterizován tvorbou nebolestivých, nesvědčivých otoků podkoží a sliznic. Otoky se rozvíjejí během několika hodin, přetrvávají obvykle déle než 12 hod, často 2–3 dny a poté spontánně vymizí. Nejčastěji postihují podkoží v oblasti obličeje, končetin a genitálu. Jsou bělavého charakteru a nesvědí. Postižení gastrointestinálního traktu vede k vyčerpávajícím, krutým, křečovitým bolestem, které bývají provázeny zvracením a vodnatými průjmy. Otok laryngu, uvuly, měkkého patra či jazyka mohou končit bez adekvátní pomoci úmrtím (15).

## Laboratorní diagnostika komplementového systému

Jako screeningové vyšetření funkční aktivity slouží hemolytické testy pro klasickou dráhu (CH50, CH100) a/nebo alternativní dráhu (AH50, AH100). V současné době je stále více využívána alternativa ve formě imunoenzymatického průkazu aktivace všech 3 drah pomocí specifické protilátky namířené proti komplexu C5b-9. Při zjištění snížené funkce některé dráhy lze přikročit ke stanovení sérové koncentrace jednotlivých klíčových složek (nejčastěji C2, C3, C4, C5 a MBL). K definitivní diagnóze vrozeného deficitu je nutno přistoupit ke genetickému vyšetření.

Zvláštní postavení má vyšetření sérové koncentrace a funkce C1-inhibitoru (podezření na hereditární angioedém), průkaz membránových proteinů vázaných GPI kotvou průtokovou cytometrií: CD59 – protektin, CD55 – DAF (v diagnostice paroxysmální noční hemoglobinurie), průkaz autoprotilátek proti C3 složce, tzv. nefritickému faktoru (membranoproliferativní glomerulonefritida), autoprotilátek proti C1q podjednotce (SLE, získaný bradykininem indukovaný angioedém) (1).

## Kazuistika 1

49letý muž byl doporučen na naši kliniku plicním lékařem pro perzistující kašel k vyloučení alergického podílu na obtížích nemocného.

Rodinná anamnéza byla zcela bez pozoruhodností. Nemocný trpěl v předškolním věku četnými otitidami, pro které byla provedena v 5 letech adenotomie s následným ústupem obtíží. Ve 12 a 15 letech prodělal úraz kotníku a následně kolenního kloubu. Obě události byly komplikovány rozvojem osteomyelitidy. Cílená antibiotická léčba vedla ke zhojení bez trvalých následků. Ve 22 letech, v době konání základní vojenské služby, prodělal meningitidu komplikovanou vznikem hluchoty levého ucha s občasnými poruchami rovnováhy. Bližší informace o kauzálním infekčním agens nebyly dostupné. V mladší dospělosti udával četnější výskyt zánětů průdušek a ve 33 letech prodělal pneumonii, opět bez nálezu příčinného patogenu.

Vyšetření alergologem a klinickým imunologem vyhledal pro perzistující suchý kašel bez dušnosti či pískotů. Udal řadu let trvající mírnou rinitidu celoročního charakteru se zhoršováním v jarních měsících. Z dalších anamnestických dat vyplynulo, že ve 34 letech prodělal biliární pankreatitidu. V době vyšetření byl léčen pro diabetes mellitus 2. typu a vertebrogenní algický syndrom.

Alergologické vyšetření vyloučilo astma bronchiale. V kožních prick testech reagoval pozitivně na břízovitě (indurace 10 mm) a *Dermatophagoides farinae* (6 mm). Indikovaná impedance jícnu odhalila extraezofageální reflux.

Laboratorní vyšetření zjistilo ve 2 nezávislých měřeních významně sníženou aktivitu komplementu klasickou – 5% (referenční rozmezí 40–150%) a lektinovou cestou – 5% (10–150%). Sérová koncentrace C4 složky komplementu byla v normě, koncentrace složky C2 byla detekována při dolní hranici normy 0,010 g/l (0,010–0,30). Doporučené genetické vyšetření prokázalo homozygotní mutaci genu pro C2 složku komplementu, delecí 28 bp na rozhraní 6. exonu a 6. intronu (NM\_000063, c. 841-849+19del28), která vede k poruše sestřihu pre-mRNA, vynechání exonu 6 z výsledného transkriptu a poruše syntézy C2, a která byla popsána jako příčina deficience C2 složky komplementu 1. typu (16).

V oblasti humorální imunity nebyl zjištěn deficit. Sérové koncentrace celkového IgG, podtříd IgG, celkového IgA a IgM a dále i koncentrace specifických protilátek proti tetanickému toxoidu i kapsulárnímu pneumokokovému antigenu nevybočovaly z referenčních rozmezí.

Stav byl uzavřen jako vrozený deficit C2 složky komplementu, perzistující alergická rinitida s vazbou na roztoče a jarní stromy. Jako kofaktor kašle byla podezřívána refluxní choroba jícnu, což následně potvrdila provedená impedance jícnu.

Byla zahájena léčba antihistaminiky, nosními steroidy, blokátory protonové pumpy, včetně režimových opatření. Pro zjištěný deficit komplementu bylo nemocnému doporučeno podstoupit preventivní vakcinaci konjugovanými vakcínami proti pneumokokům a meningokokům. Dlouhodobou antibiotickou profylaxi odmítl pro nízkou nemocnost v posledních letech.

## Kazuistika 2

35letý muž byl doporučen k imunologickému vyšetření pro recidivující infekce horních cest dýchacích provázené zvýšenou únavou a bolestmi dolních končetin. Oba jeho rodiče ani sestra neprodělali žádnou závažnou infekci, matka byla sledována po operaci pro meningeom. Nemocný udal, že v předškolním věku prodělal jednu ataku nekomplikované meningitidy, bližší okolnosti mu však nebyly známy. Na zvýšenou nemocnost si začal stěžovat až ve 23 letech po nástupu do zaměstnání (dělník a později řidič v autobusové dopravě). Vstupní vyšetření ve spádové alergologické ambulanci neprokázalo v té době senzibilizaci na inhalační alergeny. Laboratorní vyšetření zjistilo lehce sníženou sérovou koncentraci IgG 5,01 g/l (referenční rozmezí 7,3–19,5). Sérové koncentrace IgA a IgM byly v rámci referenčního rozmezí, nebyl zjištěn deficit podtříd IgG. Ve 30 letech provedené nové alergologické vyšetření prokázalo pozitivitu kožních testů s vazbou na roztoče, podpořenou lehce zvýšenou hodnotou specifického IgE proti *Dermatophagoides farinae* 0,64 U/ml (norma do 0,35) a *Dermatophagoides pteronyssinus* 1,52 U/ml (norma do 0,35). Léčba byla rozšířena o celoroční užívání antihistaminik.

Následné vyšetření imunologem na našem pracovišti potvrdilo známé snížení hodnoty IgG 5,6 g/l (7,3–19,5) se současnou hraniční koncentrací podtříd IgG1 3,0 g/l (3,1–8,8) a IgG4 pod detekovatelnou dolní hranicí 0,07 g/l, hodnoty specifických protilátek proti polysa-