

U pacientů s poruchami v systému komplementu pozorujeme zvýšený sklon k závažným infekcím, vyvolaným převážně opouzdřenými bakteriemi, autoimunitní projevy, zejména charakteru systémového lupusu erythematodes (SLE), nebo se mohou rozvíjet specifická onemocnění vznikající v důsledku poruchy některých regulačních složek (2, 7). Klinický obraz závisí na konkrétní postižené složce, ale u vrozených poruch bývají tyto projevy zpravidla více vyjádřené nežli u poruch získaných. Ačkoli k manifestaci vrozených poruch komplementu obvykle dochází již v dětství, v řadě případů se na ně nemyslí, a proto je třeba tuto diagnózu zvažovat i u dospělých pacientů. Přehled vrozených poruch komplementu viz tabulka 1.

Vrozené poruchy komplementu spojené s vyšší vnímavostí k infekcím

Deficience naprosté většiny komponent komplementového systému je sdružena s vyšší vnímavostí k infekcím opouzdřenými bakteriemi. Oproti tomu infekce virové, mykotické či parazitární jsou u těchto pacientů méně časté, pravděpodobně v důsledku kompenzace komplementového deficitu jinými složkami imunity. Velmi častými patogeny jsou *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b (2, 7).

Nejvyšší incidence meningokokových infekcí pozorujeme u dětí mladších dvou let (pravděpodobně v souvislosti nedostatečnou protilátkovou odpovědí) a ve věku 15–25 let (pravděpodobně v asociaci s deficitem komplementovými) (2). K tomuto typu infekce disponují především deficitem terminálních složek (C5–C9), složky C3 a složek alternativní cesty, jako je properdin, faktor B, D, I a H (2).

Pacienti s poruchou terminálních složek komplementu mají 1 000–10 000× vyšší riziko neisseriové infekce než běžná populace, ale nepozorujeme u nich vyšší výskyt jiných invazivních bakteriálních onemocnění (2). Infekce mohou být rekurentní, ale zpravidla mají mírnější průběh a nižší mortalitu (2, 5). Obvykle se jedná o infekce meningokokové, ale popsána byla i diseminovaná onemocnění gonokoková (5). Dědičnost deficitů složek C5–C9 je autozomálně recesivní a jiné komplikace než infekční u nich nejsou běžné. Jedná se o onemocnění velmi vzácná, vyskytující se s vyšší frekvencí pouze v některých populacích (5, 7). Například deficit složky C9 je velmi často popisován v japonské populaci a může být i asymptomatický, protože i komplex C5b–C8 je schopen s nižší účinností lyzovat atakované buňky (5, 7).

Meningokokové infekce jsou také hlavním projevem deficience properdinu (2, 5). Properdin je pozitivním regulátorem alternativní cesty a má stabilizační účinek na alternativní C3 konvertázu (5). Jeho deficit lze klasifikovat do tří typů. Typ I je charakterizovaný úplnou absencí properdinu v séru v důsledku porušené tvorby či sekrece, typ II velmi nízkou hladinou (< 10 %) v důsledku zvýšené degradace při abnormální oligomerizaci a typ III vykazuje normální hladinou proteinu, který je ovšem dysfunkční (2, 5). Dědičnost deficitu je X-vázaná a postihuje tedy především jedince mužského pohlaví (5, 7). Kromě neisseriových infekcí mohou pacienti trpět i na otitidy a pneumonie vyvolané opouzdřenými mikroorganismy (7). Deficity faktoru B a D jsou velmi vzácné (jednotky případů) a také u nich byly popisovány především infekce *Neisseria meningitidis* (5, 7). U pacienta s deficitem faktoru D však byly popsány

i rekurentní infekce gonokokové a u některých pacientů s deficitem faktoru B infekce pneumokokové (2, 5). Deficity C3 složky komplementu, faktoru H a I kromě infekcí meningokokových disponují také k těžkým infekcím charakteru sepse, pneumonie či osteomyelitidy, které mohou být rekurentní a vznikají již v časném věku (2).

Infekční komplikace jsou méně časté u pacientů s deficitem klasické cesty (složky C1, C2 a C4). Obvykle se jedná o infekce pneumokokové, zatímco meningokokové jsou u nich vzácné (2, 5).

Poruchy lektinové cesty bývají asociovány nejen s častějšími infekcemi opouzdřenými bakteriemi, ale také virovými, protozoárními či mykotickými (2). Zvýšená náchylnost k pneumokokovým infekcím byla popsána u deficitu fikolinu-3 a MASP-2, ale tato vnímavost nebyla zjištěna u všech identifikovaných pacientů (2, 5). Některé polymorfismy v genech pro fikolin-3 a MASP-2 by však mohly být spojeny s vyšší vnímavostí k lepre, Chagasově chorobě či hepatitidě C (2).

V bělošské populaci se relativně často vyskytuje deficit MBL (asi 5–7 % populace), nicméně jeho klinický význam je velmi diskutovaný a tento deficit není zařazen do oficiální klasifikace vrozených poruch imunity navržené IUIS (International Union of Immunological Societies) (2,9). Deficit pravděpodobně nabývá na významu u velmi malých dětí, kde ještě nejsou plně vyvinuty mechanismy adaptivní imunity, a jedinců imunokompromitovaných (2). U některých pacientů s MBL deficitem byly popsány závažnější průběhy sepse, rekurentní respirační infekty či infekce HSV nebo těžší průběh malárie (5). Vliv MBL deficitu však může být i protektivní, například u tuberkulózy či CHOPN (2, 11).

Vrozené poruchy komplementu spojené s autoimunitními chorobami

Vyšší vnímavost k autoimunitám se popisuje především u pacientů s poruchou iniciálních komponent klasické cesty, tedy složek C1, C2 a C4. Nejčastěji se jedná o projevy charakteru SLE, ale také se může manifestovat jako Henochova-Schönleinova purpura, dermatomyositis, glomerulonefritidy či juvenilní revmatoidní artritida (2, 5, 7).

C1 složka komplementu je tvořena jednou molekulou C1q, dvěma molekulami C1r a dvěma molekulami C1s. Homozygotní deficit se vyskytuje nejčastěji u složky C1q, kde bylo popsáno asi 70 případů, nejčastěji u dětí konsanguinních párů. U postižených jedinců se až v 90 % případů rozvíjí SLE, ale kromě toho mohou trpět také na rekurentní bakteriální infekce. Deficience serinových proteáz C1r a C1s byly popsány asi u 10 pacientů. Také se projevují zvýšeným rizikem rozvoje SLE, zejména s renálním a kožním postižením (2, 5, 7, 11).

Deficit C2 patří mezi častější vrozené poruchy komplementu a jeho prevalence v evropské populaci je odhadována na 1:20 000. Autoimunitní projevy nacházíme však jen asi u 10–42 % pacientů, přičemž nejčastěji se jedná o onemocnění charakteru SLE postihující zejména ženy. Heterozygotní jedinci bývají asymptomatictí (4, 5, 7, 11).

Složka C4 má dva izotypy kódované dvěma vysoce polymorfními geny C4A a C4B lokalizovanými na 6. chromozomu v oblasti kódující MHC III. třídy. U 50–65 % populace jsou přítomny dva geny pro C4A a dva pro C4B. Ostatní jedinci mají 1 nebo více genů duplikovaných nebo chybí. Jedinec tak může mít 1–8 funkčních genů. Úplný deficit C4 složky komplementu je proto vzácný (popsáno asi 30 případů).