

nadměrnou aktivací komplementu, angiopatickými trombotickými komplikacemi a časně nastupující protein-loosing enteropatií, označovaným jako CHAPLE syndrom (2).

**Deficience CD59** (protektinu) představuje velmi vzácnou vrozenou poruchu v systému komplementu, která se projevuje chronickou hemolýzou, opakovanými mozkovými příhodami a zánětlivou demyelinizující polyneuropatií (2, 16). Funkce molekuly CD59 je inhibiční, tlumí polymeraci molekul C9, a tím brání vytvoření lytického póru (3). Bylo popsáno více mutací v genu pro CD59, které mohou vést k tomuto onemocnění, dědičnost je však vždy autozomálně recesivní (2,5).

Molekuly CD59 a CD56 jsou do buněčné membrány ukotveny glykofosfatidylinozitolovou (GPI) kotvou. Získaná mutace v genu pro tuto kotvu (PIG-A) v hematopoetických buňkách kostní dřene vede k absenci obou výše zmiňovaných molekul na povrchu krevních elementů a tím k jejich zvýšené náchylnosti k lýze komplementem. Takto podmíněné onemocnění je označováno jako **paroxysmální noční hemoglobinurie** (PNH). Mezi jeho základní projevy patří intravaskulární hemolýza a trombotické komplikace (5, 7).

Také jednu z forem **LAD** (leukocyte-adhesion deficienci) **syndromu**, konkrétně typ 1, lze zařadit mezi poruchy komplementu. Je totiž podmíněna mutací v genu pro komplementový receptor 3 (CR3, CD11b/CD18). Onemocnění je velmi vzácné, autozomálně recesivně dědičné a projevuje se závažnými bakteriálními infekcemi kůže a sliznic, které začínají již krátce po narození. Chybějící protein je totiž důležitý pro adhezi, migraci a C3 dependentní fagocytózu (2, 7).

## Získané poruchy komplementového systému

Sekundární (získané) poruchy v systému komplementu vznikají jako důsledek jiného základního onemocnění a jsou běžnější než deficience vrozené. Bývají obvykle pouze parciální, s méně vyjádřeným klinickým obrazem, ale na druhou stranu mohou postihovat současně více složek. K jejich rozvoji dochází nejčastěji v důsledku konzumpce při nadměrné tvorbě imunokomplexů nebo působením autoprotilátek, vzácněji potom při nedostatečné syntéze či zvýšených ztrátách (8).

Typickým příkladem onemocnění spojeným s **konzupcí složek komplementu** je SLE. Nízké hodnoty C3 a C4 složky detekujeme asi u 50 % pacientů s touto chorobou (8). Tyto nálezy jsou důsledkem nadměrné aktivity klasické cesty komplementu imunitními komplexy. Jen asi u 3–5 % pacientů dochází k přednostní aktivaci cesty alternativní. Za této situace kromě snížení C3 a C4 detekujeme i nízkou hladinu faktoru B. Nízké hladiny složek komplementu korelují se závažnějším průběhem choroby a jejich návrat do normálních hodnot po terapii je příznivým prognostickým ukazatelem. Do jaké míry však hypokomplementémie u pacientů s SLE přispívá k vyšší vnímavosti k bakteriálním infekcím, zatím není jasné. Předmětem výzkumu je možnost měřit depozita fragmentů složek komplementu (C3d a C4d) na povrchu hematopoetických buněk nebo produktů štěpení (C3a, C5a, Bb, solubilní C5b–C9) v periferní krvi za účelem hodnocení aktivity choroby (17). K hypokomplementémii může obdobnými mechanismy jako u SLE vést i antifosfolipidový syndrom, celá řada nefritid, kryoglobulinemie a další vaskulitidy, IgG4 asociovaná nemoc, autoimunitní hemolytická anemie a také některé chronické infekce, jako je hepatitida B a C, nebo infekce parvovirové a flavivirové s vysokou virovou náloží (8, 19).

Ke konzupci a funkčnímu deficitu složek komplementu mohou přispívat i **autoprotilátky**. Příkladem takového onemocnění může být získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru (AAE-C1-INH). Obdobně jako hereditární forma se manifestuje otoky v různých lokalitách v důsledku nadprodukce bradykininu (8, 19). AAE-C1-INH je ve většině případů asociován s lymfoproliferativními chorobami, jako jsou non-Hodgkinské lymfomy (zpravidla s nízkým stupněm malignity) a monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). Asi u 70 % pacientů detekujeme protilátky proti C1-INH, které mohou být neutralizační. Další teorie vysvětluje patogenезi nadměrnou aktivací klasické komplementové kaskády nádorovou tkání nebo autoprotilátkami, což následně vede ke konzupci C1 INH (20). Autoprotilátky proti C3 složce komplementu (C3 nefritický faktor) nebo C4 složce (C4 nefritický faktor) způsobují nekontrolovanou aktivaci komplementového systému a konzupci C3 složky. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě a prodloužení biologického poločasu C3 konvertáz. Pacienti zpravidla trpí membranoproliferativní glomerulonefritidou vznikající v dětství, lipodystrofií a zvýšenou náchylností k infekcím opouzdřenými bakteriemi (8, 11). Anti-C1q protilátky prokazujeme u 100 % pacientů s urtikariální hypokomplementemickou vaskulitidou a asi u 30 % pacientů s SLE, kde jejich výskyt koreluje s renálním postižením (11, 20).

**Nízká produkce složek komplementu** jaterními buňkami je podstatně méně častou příčinou deficitu komplementového systému. Pro vznik hypokomplementemie musí být jaterní onemocnění už hodně pokročilé, a proto je pro monitoraci syntetické funkce jater vhodné použít jiné ukazatele (8).

**Hypokomplementémie v důsledku ztrát** může doprovázet některé velmi těžké formy nefrotického syndromu. Významné jsou zejména ztráty faktoru D, protože se jedná o nejmenší komponentu s molekulovou hmotností 25 000. Klinický význam těchto ztrát však zatím nebyl prokázán (8).

## Vyšetření při podezření na poruchu v systému komplementu

Na možnou poruchu v komplementovém systému je třeba pomyslet zejména při některých varovných znacích, mezi které patří meningokoková meningitida u jedinců starších 5 let, opakované a těžké infekce opouzdřenými mikroorganismy, autoimunitní choroby (zejména SLE), angioedémy bez kopřivky, zánětlivá onemocnění postihující ledviny nebo oko a neobvyklé infekce (např. epiglottitida navzdory vakcinaci proti *Haemophilus influenzae* typu b) (5, 21).

Základní laboratorní vyšetření zahrnuje vyšetření koncentrace jednotlivých složek a vyšetření funkční. V našich podmínkách lze stanovit koncentrace složek C1q, C2, C3, C4, C5, C1 INH a MBL, vyšetření ostatních komponent není v rutinních laboratořích běžně dostupné. Při hodnocení patologických nálezů je třeba mít na paměti, že snížená koncentrace složek komplementu, zvláště pokud se týká více komponent současně, bývá často sekundární, obvykle v souvislosti se zvýšenou konzupcí. V takových případech zpravidla prokazujeme i zvýšení cirkulujících imunokomplexů (CIK). Snížení více složek také může být zapříčiněno špatným nakládáním se vzorkem, deficitem regulačních faktorů či přítomností autoprotilátek (5, 7).

Pro vyšetření funkce jsou již mnoho let využívány testy založené na hemolýze vyšetřující aktivaci klasické cesty (CH50) nebo alterna-