

U pacientů s podezřením na zachycení vyšetřovaného onemocnění následuje podrobnější imunologické vyšetření z čerstvých krevních vzorků, které zajišťuje Ústav imunologie Fakultní nemocnice v Motole a Pediatrická klinika Fakultní nemocnice Brno ve spolupráci s Ústavem klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně (19). Dle předběžných výsledků zveřejněných na webových stránkách Národního screeningového centra (<https://nsc.uzis.cz>) bylo v časovém období od ledna 2022 do prosince 2023 provedeno 178 639 screeningových vyšetření, kterými bylo odhaleno 21 novorozenců s diagnózou SMA, 1 novorozenec s diagnózou SCID a dalších 17 novorozenců s jinou poruchou funkce imunitního systému (např. XLA, ARAG, DGS a další) (20). Nedílnou součástí celého projektu je mezioborová spolupráce biochemiků, genetiků, imunologů a dalších klinických lékařů.

Zavedením novorozeneckého screeningu je naprostá většina kojenců s diagnózou SCID odhalena časně po narození namísto klasické prezentace infekčními komplikacemi v prvních měsících života, což vede k jejich časné léčbě, a tím pádem lepším klinickým výsledkům. Navíc vyšetření pomocí TRECs a KRECs neodhalí pouze většinu forem SCID, ale také celou řadu méně závažných poruch funkce imunitního systému, které by byly dle povahy své závažnosti odhaleny až s různě dlouhým diagnostickým zpožděním. Na druhou stranu screeningové vyšetření pomocí TRECs a KRECs nemusí zachytit celou škálu vrozených poruch imunity. Obecně se jedná o vrozené poruchy imunitního systému, které mají lehce snížené nebo normální počty lymfocytů, ale také některé formy SCID nebo hypogamaglobulinemii, které mohou být mírnější nebo se mohou rozvinout až později během života.

Novinky v symptomatických možnostech léčby pacientů s PID/IEIs

Díky rozšiřujícímu se povědomí o patogenezi PID/IEIs se zvyšuje množství léčiv, která lze k terapii těchto onemocnění využít. Kromě základních symptomatických terapeutických přístupů k pacientům s diagnózou PID/IEIs, kam patří antimikrobiální léčba, imunoglobulinová substituční léčba nebo případně enzymová substituční léčba, se v poslední době dostává do popředí zejména biologická terapie pomocí monoklonálních protilátek a tzv. malých molekul. Jejich výhodou je schopnost zacílit na některou ze složek imunitní dráhy nebo molekulární defekt, čímž se zvyšuje jejich schopnost kontrolovat klinické příznaky daného onemocnění za současného snížení množství nežádoucích účinků. Tyto léčiva se využívají zejména u podskupiny PID/IEIs, která se označuje jako primární imunodeficiencie s imunitní dysregulací (PIRDs) (21). Z hlediska klinického obrazu je pro ně kromě zvýšené náchylnosti k infekcím charakteristická především přítomnost autoimunitních, lymfoproliferativních, autoinflamatorních, těžkých atopických nebo maligních komplikací (21). Ideální vybalancování léčby těchto pacientů je mnohdy obtížné, protože imunosupresivní terapie ovlivňující příznaky dysregulace imunitního systému je na druhou stranu spojena s rizikem rozvoje infekčních komplikací.

V dnešní době se u pacientů s PID/IEIs používá nebo je zkoušena celá řada moderních léčiv. První skupinou jsou monoklonální protilátky (mAb) působící jako antagonisté různých cytokinů nebo jejich receptorů, kam patří antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru alfa anti-TNF-alfa

(adalimumab, infliximab, etanercept), cytokinu IL-1 (anakinra, canakinumab), receptoru pro IL-4 (dupilumab), cytokinu IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), IL-6 (tocilizumab), IL12/23 (ustekinumab) a interferonu gamma IFN-gamma (emapalumab). Další skupinou jsou mAb namířené proti různým buňkám nebo jejich produktům, jako je mAb proti molekule CD20 cílící na B lymfocyty (rituximab), mAb namířená proti imunoglobulinu IgE (omalizumab) nebo mAb namířená proti C5 složce komplementu (eculizumab). Mezi tzv. inhibitory malých molekul se řadí analoga molekuly CTLA-4 (abatacept) a inhibitory Janusových kináz JAK (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib). Skupinu kinázových inhibitorů tvoří mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus, temsirolimus) a inhibitory fosfatidylinositol 3-kinázy PI3K (leniolisib). Do poslední skupiny léčiv patří imunostimulační látky, a to rekombinantní cytokin IFN-gamma (22).

Příkladem jednoho z nejvíce zastoupených prototypických onemocnění patřících do skupiny PIRDs, u kterého se nabízí užívání těchto moderních léčiv, je běžná variabilní imunodeficience (CVID) (23). Jedná se o nejčastější symptomatickou vrozenou poruchu tvorby protilátek, kde se kromě zvýšené náchylnosti k infekčním komplikacím objevují také důsledky přítomnosti imunodysregulace v podobně rozvoje granulomatózně-lymfocytárního intersticiálního plicního onemocnění (GLILD), CVID enteropatie nebo jaterního postižení. Mezi léčiva s potenciálem ovlivnit tyto komplikace patří mTOR inhibitory (sirolimus), JAK inhibitory (tofacitinib), mAb anti-IL-12/23 (ustekinumab), mAb namířené proti faktoru aktivujícímu B lymfocyty BAFF (belimumab) nebo analoga molekuly CTLA-4 (abatacept) (23). Dalším příkladem jsou onemocnění, která byla původně vzhledem k podobným klinickým a laboratorním rysům řazena do diagnózy CVID a jejich oddělení došlo až po odhalení genetické příčiny těchto fenotypů. Jedná se o CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) haploinsuficienci a LRBA (lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein) deficienci. CTLA-4 představuje protein exprimovaný na povrchu T lymfocytů, který hraje klíčovou roli v negativní regulaci jejich aktivity, čímž zabraňuje nadměrné imunitní reakci. U těchto onemocnění se vyskytuje snížené množství molekuly CTLA-4 nebo její porušený intracelulární transport. Proto se k jejich léčbě využívá CTLA-4 fúzní protein (abatacept, belatacept), který se skládá z Fc fragmentu lidské IgG1 molekuly připojené k extracelulární doméně CTLA-4 (21). Inhibitory Janusových kináz (JAK inhibitory) jsou skupinou léčiv, která se používají k modulaci imunitního systému a hrají tak klíčovou roli v léčbě různých autoimunitních a zánětlivých onemocnění (24). Janusovy kinázy představují skupinu enzymů, které přenášejí signály z povrchu buněk do jejich jádra prostřednictvím tzv. JAK-STAT signalizační dráhy. Tato dráha je důležitá pro aktivaci různých imunitních buněk a regulaci produkce cytokinů (24). Jednotlivé složky této dráhy (JAK1–3, STAT1–6 a TYK2) mohou být postiženy „gain-of-function“ (GOF) nebo „lost-of-function“ (LOF) mutací, což vede k rozvoji imunitní dysregulace a autoimunitní manifestace. Blokování JAK-STAT signalizační dráhy pomocí JAK inhibitorů (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib) může snížit nadměrnou imunitní aktivaci, která je často spojena s autoimunitními a zánětlivými stavy (25). JAK inhibitory byly úspěšně použity v léčbě autozomálně dominantního hyper-IgE syndromu (AD-HIES) způsobeného STAT3 GOF mutací, chronické mukokutánní kandidózy