

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 očkováných 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