

Healthcare Systems (JARDIN) (23). V roce 2024 byl zmapován stav péče o tyto pacienty, včetně pacientů s primárními imunodeficiencemi, v České republice, a byly definovány hlavní cíle, jak tuto péči zlepšit. Projekt pokračuje, nicméně jeho pokračování je existenčně závislé na dlouhodobé stabilní podpoře ze strany poskytovatelů zdravotnické péče a jejich plátců.

## Novorozenecký screening vrozených poruch imunity, genová terapie

V roce 2024 se Česká republika zařadila mezi nejvyspělejší státy světa, v nichž je na celostátní úrovni zaveden novorozenecký screening těžké kombinované imunodeficiency (SCID), který probíhá automaticky ze suché kapky krve odebrané třetí den života dítěte (7, 24). Zavedení screeningu navázalo na 2letý pilotní program v letech 2022–2023, jehož se účastnilo > 90 % všech rodiček. Podezření na těžkou vrozenou poruchu imunity je vysloveno na základě nízké koncentrace excizních kroužků DNA, které vznikají při tvorbě T-lymfocytů, tzv. T-cell receptor excision circle (TREC), která je v kapce stanovována polymerázovou řetězovou reakcí (polymerase chain reaction, PCR).

Novorození pacienti s podezřením na poruchu imunity jsou referováni ze screeningové laboratoře do klinických center ve Fakultní nemocnici Motol a Homolka a ve Fakultní nemocnici Brno, kde je absence či snížení T lymfocytů v periferní krvi potvrzena či vyvrácena pomocí průtokové cytometrie, obvykle do 3 týdnů věku dítěte (více viz předchozí publikace) (7, 25). Definitivní určení diagnózy probíhá genetickým vyšetřením panelu > 500 genů asociovaných s vrozenými poruchami imunity, které je možné v urgentních případech provést i v horizontu 1–2 týdnů. V některých státech je genetické vyšetření dokonce předřazeno návštěvě klinického pracoviště a vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií (26, 27), což nicméně může v závislosti na systému zdravotní péče přinášet vyšší finanční zátěž i nejasnosti ve vyhodnocování genetických nálezů.

Brzká diagnóza umožňuje nastavení adekvátních protiinfekčních režimových opatření, antibiotické a další farmakologické profylaxe, ale zejména časnou kauzální terapii – zpravidla transplantaci kostní dřeně, vzácněji transplantaci thymu či genovou terapii. Celosvětová data jednoznačně ukazují, že transplantace do 4 měsíců věku při absenci chronických infekčních onemocnění dramaticky zlepšuje přežití transplantovaných pacientů (28).

Kromě již dobře zavedené transplantace kostní dřeně je pro specifická onemocnění (například SCID na podkladě deficitu adenosin deaminázy) v dnešní době již dobře dostupná i genová terapie, která umožňuje autotransplantaci vektorem korigovaných kmenových buněk, a tím eliminuje nutnost hledání vhodného dárce (29).

Transplantace thymu je jedinou vhodnou kauzální terapií pro pacienty s kongenitální athymií, způsobenou například syndromem delece 22q11.2 (dříve tzv. DiGeorgeův syndrom) či jinými monogenními onemocněními (30, 31) a nabízí pacientům velmi dobrou dlouhodobou prognózu. In vitro tvorba umělých thymických organoidů umožňuje rozlišení, zda porucha T-lymfocytů vychází z kostní dřeně či z dysfunkce thymu i u pacientů, u nichž genetické vyšetření neodhalí jednoznačnou příčinu (32, 33).

Kromě těžké kombinované imunodeficiency a jiných závažných poruch T-buněčné imunity je díky paralelnímu stanovení kappa-deleting recombination excision circles (KRECs) ze suché kapky možno zachytit i poruchy B-lymfocytů, jako jsou například X-vázaná agamaglobulinemie (X-linked agamaglobulinemia, XLA), dříve Brutonova agamaglobulinemie) a další. Ač u pacientů s XLA není vzhledem k nejednoznačné přínosnému poměru přínosů a rizik v tuto chvíli transplantace kostní dřeně kauzální terapií volby, i tak u nich brzká diagnostika navazující na novorozenecký screening a z ní vyplývající brzké zahájení imunoglobulinové substituce významně snižuje infekční morbiditu a zvyšuje kvalitu života (34).

## Nové trendy v diagnostice primárních imunodeficiencí – AI, monoalelická exprese, polygenní dědičnost

Časná identifikace pacientů s těžkým kombinovaným imunodeficientem či X-vázanou agamaglobulinemií metodou novorozeneckého screeningu však neumožňuje detekci funkčních imunodeficitů, poruch vrozené imunity, imunodysregulací, autoinflamací ani dalších onemocnění, která tvoří většinu imunodeficitních. Stejně tak ze své povahy nemá šanci pomoci s diagnostikou pacientů narozených před rokem 2024. V souboru více než 500 onemocnění tak často dochází k diagnostickým prodlevám řady let, které mohou vést k nevratným poškozením orgánů (35).

V posledních letech však až do klinického využití dozrávají projekty využívající velké jazykové modely, strojové učení a umělou inteligenci k podpoře diagnostiky vrozených poruch imunity. Na populační úrovni umožňují pomocí analýzy elektronických zdravotnických záznamů a výkazů péče zdravotním pojišťovnám identifikaci vysoko-rizikových pacientů, kteří by mohli trpět vrozenou poruchou imunity – např. projekt SPIRIT Analyzer či PheNet v USA (36, 37) či PIDCAP ve Španělsku (38, 39). Ošetřující lékaři identifikovaných vysokorizikových pacientů jsou upozorněni na možnost, že jejich pacienti trpí poruchou imunity a je jim doporučeno imunologické vyšetření ve specializovaném centru.

Nástroje umělé inteligence mohou pomáhat i v diferenciální diagnostice vrozených poruch imunity s vysokou mírou přesnosti > 88 % (40). Kvalita výstupních dat je však zásadním způsobem závislá na kvalitě dat vstupních a výstupy musí být posuzovány zkušenými imunology. Síla umělé inteligence v práci s velkými daty se ukazuje i v analýze genetických dat, jako například při predikci patogenicity variant (41).

Přes tyto pokroky pronásledují diagnostiku primárních imunodeficiencí od samotného počátku nejednoznačné genetické nálezy. Jedná se zejména o nálezy variant nejasného významu a o heterozygotní nosičství mutací v genech asociovaných s autozomálně recesivní dědičností, kdy by pacient s klinickými obtížemi měl být jen nosičem. V těchto situacích se však ukazuje, že zdravá a mutovaná alela nemusí být v buňkách pacientů s podezřením na ICI exprimovány vyváženě. Naopak v roce 2025 byla popsána nenáhodná monoalelická exprese jako příčina penetrance onemocnění i u „nosičů“ mutací v imunologických genech – v leukocytech postižených jedinců byla dominantně exprimována právě mutovaná alela, což vedlo k manifestaci onemocnění, u něž by jinak přítomnost i jedné zdravé alely měla mutaci vyvážit a zajistit fyziologickou funkci (3).

I v absenci monogenní příčiny onemocnění se stále častěji diskutuje možnost polygenní dědičnosti, a to nejen u běžné variabilní imuno-