Geneticky podmíněné poruchy imunitního systému

Antonín Šípek
Studijní kruh: **2007**
Akademický rok. **2005/2006**

ÚVODEM

Genetické podmíněné choroby jsou způsobeny mutacemi v lidské DNA. Tyto mutace mohou mít různé následky. Z hlediska imunologie jsou zajímavé takové mutace, které způsobí poruchy syntézy proteinů, určitým způsobem se podílejících na funkci imunitního systému. Důsledky těchto mutací jsou různě závažné vrozené dysfunkce imunitního systému, označované jako primární imunodeficience. Imunodeficience je stav, kdy vlivem určité příčiny není imunitní systém jedince stoprocentně funkční a tento jedinec je náchylnější k infekčním onemocněním. Na rozdíl od sekundárních imunodeficiencí, u kterých je příčina choroby získána až v průběhu života jedince, je tedy u primárních deficiencí příčina přítomna již od samého počátku a závisí pouze na charakteru onemocnění, kdy a jak se projeví.

PŘÍČINY PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ

V současné době je již popsáno více než 100 primárních imunodeficiencí. Pokroky posledních let v molekulární diagnostice a v identifikaci genů pomohly definitivně lokalizovat zodpovědný gen a osvětlit mechanismus vzniku u řady chorob.
Většina těchto imunodeficiencí vykazuje recesivní typ dědičnosti; dominantní typ dědičnosti je známý, ale velmi vzácný. U některých velmi vzácných typů primárních imunodeficiencí byl zaznamenán pouze sporadický výskyt bez popsaného familiárního výskytu. Existují i typy s předpokládanou multifaktoriální dědičností, které tak stojí na rozhraní mezi primárními a sekundárními imunodeficiencemi. Relativně velké množství zodpovědných genů je lokalizováno na X chromosomu. To u člověka v praxi vede k tomu, že chlapci bývají až dvakrát častěji postiženi primárními imunodeficiencemi než dívky. Nicméně i u dívek – přenašeček se mohou některé klinické projevy příslušné imunodeficience manifestovat; jako u ostatních X-vázaných chorob, i zde toto závisí na tom, jak proběhl u konkrétní dívky proces lyonizace. Ostatní geny zodpovědné za vznik primárních imunodeficiencí jsou lokalizovány na autosomech.
Z příčin nelze opominout ani některé komplexní syndromy, mezi jejichž projevy patří i určité dysfunkce imunitního systému. Vzhledem k příčině jde o některé mikrodeleční syndromy či syndromy spontánní chromosomové nestability.

Primární imunodeficience snižují funkčnost imunitního systému, a tím i obranyschopnost organismu, který je tak náchylnější k rozličným patogenům.
Jak již bylo řečeno, příčinou těchto deficiencí je mutace v genetické informaci člověka. Dosazením do centrálního dogmatu molekulární genetiky pak získáme následující schéma (zjednodušené):

Mutovaná DNA → mRNA s nestandardní sekvencí → dysfunkční (eventuelně žádný) protein → poškozená funkce

Podle poškozené funkce, která může být součástí systému specifické i nespecifické imunity, jsou potom primární imunodeficience klasifikovány. Rozlišujeme:

- Protilátkové deficity
- Buněčné deficience
- Kombinované deficience
- Poruchy komplementového systému
- Poruchy apoptózy
- Poruchy fagocytózy
- Deficience jako součásti jiných typických syndromů
- Jiné (např. poruchy cytokinů a cytokinových receptorů)

Pro přesné pochopení projevu příslušné mutace je potřeba brát v úvahu komplexnost imunitního systému. Defekt jedné části imunitního systému se může projevit současným defektem i jiné části, jejíž syntéza není přímo mutací narušena. Například u některých kombinovaných imunodeficitů nenacházíme T-lymfocyty. B-lymfocyty se sice tvoří v normálním množství, ale bez možnosti interakce s T-lymfocyty je i jejich funkce narušena.

Z hlediska genetického poradenství a prenatální diagnostiky jsou zajímavé následující skutečnosti:

- U řady primárních imunodeficiencí známe přesně zodpovědný gen, jeho lokalizaci a sekvenci. Můžeme tak přesně identifikovat mutaci a potvrdit diagnózu pomocí metod přímé DNA diagnostiky.
- Díky známému typu dědičnosti můžeme na základě rodinné anamnézy odhadnout případná rizika pomocí genealogické metody. Pro upřesnění odhadu můžeme využít i metod nepřímé DNA diagnostiky (RFLP).
- U autosomálně recesivně dědičných primárních imunodeficiencí je třeba dbát zvýšeného rizika pro sňatky příbuzných jedinců a pro sňatky v populačních izolátech.
- U X-vázaných primárních imunodeficiencí je nutné počítat s odlišným výskytem u chlapců a dívek. Stanovení pohlaví plodu tak může mít velký význam pro zodpovězení otázky, zda narozené dítě bude trpět příslušnou imunodeficiencí.
- Kordocentéza je velmi přínosná metoda pro prenatální diagnostiku primárních imunodeficiencí, protože ze získané pupečníkové krve můžeme nejen izolovat DNA pro DNA diagnostiku (pro tento účel se zpravidla volí jiné invazivní metody, které lze použít s menším rizikem a dříve – AMC, CVS), ale získáme i buněčné elementy plodu, které lze vyšetřit po fenotypové stránce.
- I u diagnostiky primárních imunodeficiencí je budoucnost v rutinním používáním DNA čipů, díky kterým bude možné provést test (nejen) na řadu různých typů imunodeficiencí naráz.

DIAGNOSTIKA PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ

Jelikož jsou primární imunodeficience vrozené vývojové vady, je jejich příčina přítomna od narození. Projevy některých imunodeficiencí tak mohou být rozpoznány již ve velmi raném dětství. Nástup příznaků je u různých typů imunodeficiencí různý – těžké kombinované poruchy se projeví velmi časně a razantně, zatímco některé poruchy komplementu a fagocytózy mohou zůstat neodhaleny až do dospělosti. U protilátkových deficitů je nástup projevů opožděn díky období, kdy je novorozenec stále chráněn mateřskými protilátkami.
Komplexní syndromy (spojené s poruchou imunitního systému) jsou často diagnostikovány na základě svých dalších projevů, které se imunitního systému netýkají.

Pokud se v rodině již příslušná imunodeficience vyskytuje, bývá diagnóza známa a u narozeného dítěte mohou být rovnou provedeny příslušné testy (pokud prenatální diagnostika nebyla z nějakého důvodu provedena, nebo nepřinesla uspokojivé výsledky). U případů nových mutací se nemůžeme opřít o rodinnou anamnézu, a proto je třeba provést komplexní vyšetření.
Obecně slouží jako podněty pro vyšetření časté a opakované infekce, děti často neprospívají a jsou menšího vzrůstu než jejich zdraví vrstevníci. Dalším příznakem je opakovaně komplikovaný průběh infekčních onemocnění, která relativně špatně odpovídají na standardní terapii.

Metody vyšetření jsou různé, zahrnují vyšetření diferenciálního krevního obrazu, stanovení koncentrace jednotlivých typů imunoglobulinů nebo složek komplementu v séru či funkční testy imunokompetentních buněk. Přínosná jsou i mikrobiologická vyšetření, kdy průkaz určitého konkrétního mikroorganismu může být důležitým vodítkem ke stanovení konečné diagnózy.
Velké možnosti pro diagnózu primárních imunodeficiencí nabízí DNA diagnostika, kdy můžeme pomocí hybridizačních sond jednoznačně potvrdit některou ze známých mutací a definitivně stanovit diagnózu. U neznámých mutací přichází v úvahu i zjištění sekvence určitých genů.

Včasná a správná diagnostika imunodeficiencí je důležitá kvůli včasnému nasazení léčby a kvůli správnému přístupu k očkování postižené osoby.
Pro osobu s imunodeficiencí může být podání vakcíny nebezpečné, zejména pokud jde o živou vakcínu. Proto je podání veškerých živých vakcín u osob s vrozenými imunodeficiencemi kontraindikováno. U nás jde zejména o BCG vakcínu proti tuberkulóze, která je podávána již krátce po narození (od čtvrtého dne). Vzhledem k tomu je to právě reakce na tuto vakcínu, která může upozornit na imunodeficienci. U dětí z rodin, kde je možné díky rodinné anamnéze některou z primárních imunodeficiencí očekávat, je vhodné s užitím BCG vakcíny vyčkat do provedení příslušných diagnostických testů.
Další v ČR běžně užívané živé vakcíny jsou vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (TRIVIVAC vakcína) či poliomyelitidě.
Kontraindikace ostatních vakcín je závislá na typu primární imunodeficience. U některých typů imunodeficience je naopak vhodné doplnit základní o některá nadstandardní očkování.

MOŽNOSTI TERAPIE

U genetických chorob jako jsou primární imunodeficience neexistuje pravá kauzální terapie. Ta by spočívala v cílené opravě mutovaného genu. Pokroky v genové terapii dávají naději pro budoucnost; současné metody genové terapie však nejčastěji využívají retrovirových nosičů, které insertují sekvenci do genomu víceméně náhodně.
U X-vázané SCID (těžké kombinované imunodeficience) byla jako u první lidské choroby provedena genová terapie. Nicméně u některých takto léčených pacientů došlo k následnému rozvoji leukémie, pravděpodobně díky narušení tumor-supresorových genů retrovirovými nosiči. Kvůli těmto komplikacím není prozatím možné uvedení této terapie do běžné praxe.
S určitými úspěchy se setkala i experimentální léčba genovou terapií u deficience ADA (adenosindeaminasy).

Nejrozšířenější léčbou u těžkých primárních deficiencí tak zůstává transplantace kmenových buněk kostní dřeně. Tato metoda je náročná zejména kvůli zajištění vhodného dárce s co největší shodou v HLA antigenech. Jako dárci jsou preferováni rodinní příslušníci, zejména stejného pohlaví. Nalezení nepříbuzného dárce je velmi náročné a navíc nelze očekávat uspokojivou shodu v minor HLA antigenech.
Jelikož jde o transplantaci imunoaktivní tkáně, je třeba počítat s rizikem GVH reakce (GHVR = graft versus host reaction - reakce štěpu proti hostiteli).

Substituční léčba zahrnuje intravenózní podávání imunoglobulinů; existují i terapie založené na substituci defektního enzymu, jak je tomu třeba u deficience ADA.

Vhodnou součástí terapie bývá preventivní podávání antibiotik, případně i virostatik či antimykotik. Podle typu imunodeficience pak lze uvažovat některé nadstandardní vakcinace. Pokud pacienta ohrožují autoimunitní projevy choroby, přichází na řadu i imunosupresivní terapie.

PŘEHLED PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ*

Podtržené imunodeficience jsou podrobněji rozebrány v další kapitole. Čísla uvedená u názvu choroby odpovídají označení choroby v McKusickově katalogu lidských genů a dědičných chorob 4), 5).

1. **Protilátkové imunodeficience**
   a) Agamaglobulinemie
   b) CVID (běžný variabilní imunodeficit)
   c) Hyper IgD syndrom
   d) Hyper IgM syndrom
   e) IgA deficit
   f) IGKC (deficit lehkého řetězce kappa)
   g) Protilátkový deficit s normálními hladinami imunoglobulinů
   h) Přechodná hypogamaglobulinemie kojenců
   i) Selektivní defekt podtříd IgG, IgE, IgA
2. **Kombinované a buněčné imunodeficience**
   a) Autoimunitní polyendokrinopatie
   b) CD-4 lymfopenie
   c) CID (kombinovaná imunodeficience)
   d) Chronická mukokutánní kandidóza
   e) Omennův syndrom
   f) Poruchy exprese HLA I. třídy
   g) Poruchy exprese HLA II. třídy
   h) Retikulární dysgenese
   i) SCID (těžká kombinovaná imunodeficience)
   j) Wiskott-Aldrichův syndrom
   k) X-vázaný lymfoproliferativní syndrom
   l) ZAP-70 deficit
3. **Imunodeficience způsobené poruchami fagocytózy**
   a) Aktinová dysfunkce
   b) CGD (chronická granulomatóza)
   c) Cyklická neutropenie
   d) Defekt G6PD
   e) Defekt katepsinu C
   f) Defekt myeloperoxidasy
   g) Defekt specifických granul
   h) Deficit glutathion syntetasy
   i) Glykogenosy
   j) Griscelliho syndrom
   k) Chédiak-Higashiho syndrom
   l) Jobův syndrom
   m) Juvenilní periodontitida
   n) LAD I
   o) LAD II
   p) LAD-like
   q) Lyzosomální střádající nemoci
   r) Osteopetrosa
   s) Schwachmanův syndrom
   t) Těžká vrozená neutropenie (Kostmannův syndrom)
4. **Imunodeficience způsobené poruchami komplementu**
   a) C1 deficit
   b) C2 deficit
   c) C3 deficit
   d) C4 deficit
   e) C5 deficit
   f) C6 deficit
   g) C7 deficit
   h) C8 deficit
   i) C9 deficit
   j) Deficit C4 vázajícího proteinu
   k) Deficit faktoru B
   l) Deficit faktoru D
   m) Deficit faktoru H
   n) Deficit faktoru I
   o) Deficit lektinu vázajícího manosu (MBL)
   p) Deficit properdinu (faktor C)
   q) Hereditární angioedém
5. **Imunodeficience způsobené poruchami apoptózy**
   a) Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom
6. **Imunodeficience spojené s defektní produkcí IFN**
   a) Defekt IL-12 p40
   b) Defekt receptoru pro IL-12, β1
   c) Defekty receptorů pro IFNγ (typ 1 a typ 2)
7. **Imunodeficience jako součást syndromů chromosomální nestability**
   a) Ataxia-teleangiectasia
   b) Bloomův syndrom
   c) Nijmeegen-breakage
8. **Imunodeficience jako součást mikrodelečních syndromů**
   a) DiGeorgův syndrom

* Převzato a upraveno dle 1)

VYBRANÉ PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCE

Brutonova agamaglubulinemie (+300300)

(X-vázaná agamaglobulinemie, X-vázaná hypogamaglobulinemie, XLA)

Brutonova agamaglubulinemie byla první popsanou genetickou imunodeficiencí (Bruton, 1952). Jako abnormální produkt byla identifikována proteinkinasa **BTK** (**B**ruton **t**yrosine **k**inase), která je ve velkém množství exprimována v prekurzorech T lymfocytů. Za normálního stavu dochází při vývoji B-lymfocytů nejprve k přeskupení genů pro těžký řetězec imunoglobulinu, které je následováno přeskupením genů pro lehké řetězce. Ukazuje se, že pokud je BTK mutována, končí vývoj přeskupením genu pro těžký řetězec imunoglobulinu. Lehké řetězce se nesyntetizují a molekuly imunoglobulinů nemohou být zkompletovány. BTK kinasa je odpovědná za přenos biosignálu z receptorů B-lymfocytů (a jejich prekurzorů) k efektorovým mechanismům.

Nemoc se začíná plně projevovat až po 6. měsíci věku, neboť do té doby je novorozenec alespoň částečně chráněn mateřskými imunoglobuliny. Projevy zahrnují především opakované bakteriální infekce dýchacího systému (bronchitidy, otitidy, pharyngitidy, sinusitidy…); téměř vždy zúčastněnými patogeny jsou *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* nebo *Staphylococcus aureus*. Velká je i náchylnost k virovým infekcím, způsobovaných například enteroviry (polioviry, echoviry, coxsackieviry).

Klasickým nálezem je zřetelné snížení (či úplná absence) B-lymfocytů, plazmatických buněk a všech tříd imunoglobulinů v periferní krvi. Hladiny T-lymfocytů jsou normální nebo zvýšené.

Kritickým úsekem u této choroby je část dlouhého raménka X chromosomu – **Xq21.3-q22**. Existují různé alelické varianty; u některých je popsána asociace s dalšími projevy, například hluchotou, deficitem růstového hormonu nebo různým neurologickým postižením.

Léčba zahrnuje substituční terapii imunoglobuliny, případně profylaktické podávání antibiotik či virostatik.

Agamaglobulinemie, autosomálně recesivně dědičná (#601495)

(NeBrutonovská agamaglobulinemie)

Existují i vzácné, autosomálně dědičné varianty agamaglobulinemie, které mohou postihovat ve větší míře i dívky. Fenotypově se však projevují jako klasická X-vázaná agamaglobulinemie. Autosomálně recesivně dědičné formy mohou být způsobeny mutací v genu pro těžký řetězec μ IgM (**IGHM**, lokalizace **14q32.33**), v genu pro λ5 lehký řetězec (**IGLL1**, lokalizace **22q11.21**) nebo v genu pro adaptovaný protein **BLNK** (lokalizace **10q23.2**), jehož aktivita je spojena s BTK kinasou.

Byla popsána i autosomálně dominantně dědičná forma, způsobená narušením **LRRC8** genu (**L**eucine-**r**ich **r**epeat-**c**ontaining protein **8**; lokalizace **9q34.13**) balancovanou tanslokací 9. a 20. chromosomu.

Běžná kombinovaná imunodeficience (#240500)

(CVID, Běžná kombinovaná hypogamaglobulinemie)

Běžná kombinovaná imunodeficience neboli **CVID** (**C**ommon **v**ariable **i**mmuno**d**eficiency) je označení pro heterogenní skupinu imunodeficiencí. Etiologie není jednotná, jednotícím hlediskem je však pro různé CVID fenotyp podobný Brutonově agamaglobulinemii. Oproti Brutonově agamaglubulinemii je však celkový průběh u CVID méně závažný a nástup onemocnění je oddálen až do období mezi 1. a 5. rokem života, mezi 16. a 20. rokem života nebo až po 30. roku života (nástup onemocnění může nastat prakticky kdykoli). U pacientů nacházíme snížené hladiny imunoglobulinů (většinou všech typů) a normální či jen mírně sníženou hladinu B-lymfocytů. Počet T-lymfocytů může být snížený a mohou vykazovat určité funkční defekty. Relativně častou komplikací je výskyt granulomů v různých částech organismu. Může se vyvinout i maligní transformace. Někteří pacienti vykazují i poruchy autoimunitního rázu.
Přesná příčina onemocnění není doposud známa. Kromě genetických faktorů se do značné míry uplatňuje i vliv zevního prostředí. Genů, mutovaných u pacientů s CVID, je více. Mutace byly objeveny například v úseku III. třídy hlavního histokompatibilního komplexu (**MHC III**, **6p21.3**). Další kandidátské geny jsou například: **BTK** (**Xq21.3-q22**), **SH2D1A** (**Xq25**), **CD40LG** (**Xq26**), **CD40** (**20q12-q13.2**), **AID** (**12p13**) či **TNFRSF13B** (**17p11.2**).

Selektivní deficit IgA (%137100)

(Deficit imunoglobulinu IgA)

Jedná se o jednu z nejčastějších imunodeficiencí, nicméně stejně jako v případě CVID není její příčina přesně známa. Genetická složka je pravděpodobně jako v případě CVID zastoupena mutací v úseku pro III. třídu HLA (**6p21.3**). Vzácně může být příčinou i mutace přímo v genu pro těžký řetězec IgA (**IGHA1**, lokalizace **14q32.33** nebo **IGHA2**, lokalizace **14q32.33**). Vzniklý defekt nastává již na úrovni kmenových buněk. Choroba může vykazovat dědičnost autosomálně recesivního typu, i zde však může být značný vliv vnějších faktorů na nástup choroby. Přesné rozlišení CVID a selektivního IgA deficitu může být někdy obtížné.
Nemoc se projevuje snížením sérových IgA pod hladinu 0,5 g/l a současnou absencí sekrečních IgA. Jelikož deficit IgA ve slizniční imunitě může být do jisté míry nahrazen sekrečním IgM nebo IgG, nemusí se onemocnění vždy plně manifestovat. Projevy pak zahrnují různé opakované infekce horních cest dýchacích. Nejvýraznější výskyt infekcí bývá v dětství. Dále nemocní vykazují vyšší náchylnost ke vzniku autoimunitních onemocnění.

Syndrom hyperimunoglobulinemie IgM, typ 1 (#308230)

(Hyper-IgM imunodeficit X-vázaný, HIGM1, XHIM)

Jde o X-vázanou imunodeficienci, způsobenou mutací v genu pro antigenní ligand CD40 (**CD40LG**, lokalizace **Xq26**). Tento ligand je zásadně důležitý pro interakci T a B-lymfocytů před zahájením izotypového přesmyku z tvorby IgM na ostatní třídy imuglobulinů. Studie ukázaly, že defektní jsou T-lymfocyty, neboť B-lymfocyty nosiček (heterozygotních žen) jsou správně stimulovány i pomocí malého množství nedefektních T-lymfocytů.
Manifestace zahrnuje vysoké hladiny IgM a absenci ostatních imunoglobulinových tříd (IgG, IgA). Kromě protilátkového deficitu je zde přítomen i deficit buněčný – díky defektním T-lymfocytům a autoimunitně vznikající neutropenii (sklon ke vzniku autoimunitních onemocnění). Projevy zahrnují náchylnost k různým bakteriálním a virovým infekcí, včetně infekcí oportunních (typické jsou například průjmy způsobené *Cryptosporidium parvum*).

Syndrom hyperimunoglobulinemie IgM, typ 2 (#605258)
(HIGM2)

Kromě nejčastější X-vázané formy způsobené mutací v genu pro CD40 ligand existuje ještě několik vzácných forem IgM hyperglobulinémie. Základní klinické příznaky (vysoká hladina IgM a žádná nebo nízká hladina ostatních Ig) jsou u všech forem stejné.
Tato forma je způsobená mutací **AICDA** genu (**A**ctivation-**i**nduced **c**ytidine **d**eaminase, lokalizace **12p13**). Narozdíl od HIGM1 formy je zde pravděpodobně defekt v B-lymfocytech a pacienti nemají sklon k oportunním infekcím. Dědičnost je autosomálně recesivní.

Syndrom hyperimunoglobulinemie IgM, typ 3 (#606843)
(HIGM3)

Tato forma je způsobena mutací v genu pro antigen **CD40** (lokalizace **20q12-q13.2**). Dědí se autosomálně recesivně. Narušen je tak stejný pochod jako u HIGM1, nedochází k izotypovému přesmyku a nastávají obdobné klinické projevy.

Syndrom hyperimunoglobulinemie IgM, typ 4 (608184)
(HIGM4)

O této formě víme zatím nejméně. Projevy jsou podobné jako u HIGM2 – aktivita AICDA je však zachována a celkový průběh je lehčí (zachována částečná produkce IgG). Pravděpodobně půjde o poruchy regulace izotypového přesmyku nebo defekty reperačních mechanismů DNA.

Syndrom hyperimunoglobulinemie IgM, typ 5 (#608106)
(HIGM5)

Tato forma je způsobena mutací UNG genu (**u**racil-D**N**A **g**lycosylase, lokalizace **12q23-q24.1**). I zde nacházíme defekt v izotypovém přesmyku a fenotyp nejvíce odpovídající HIGM2 formě.

Kombinovaná imunodeficience (CID)

Kombinované imunodeficience (**CID** – **C**ombined **i**mmunodeficiency) jsou heterogenní skupinou primárních imunodeficiencí. Od SCID se CID liší zachovanou přítomností T-lymfocytů (ty jsou přesto přítomny jen ve snížených hladinách). Hlavními projevy jsou chronické infekce respiračního a urogenitálního traktu. Časté jsou i infekce kůže a chronické průjmy. Ačkoli je celkový průběh lehčí než u SCID, stále se jedná o chorobu se závažnou prognózou a mnoho pacientů umírá v dětském věku (přežívají však déle než pacienti se SCID)

Deficit purin nukleosid fosforylasy (+164050)
(PNP deficit)

Purin nukleosid fosforylasa je enzym, který se, podobně jako ADA (viz dále), zúčastňuje metabolismu purinů. Gen kódující **PNP** je lokalizován v oblasti **14q13.1**. Dědičnost je autosomálně recesivní. Narozdíl od deficitu ADA nepozorujeme u pacientů skeletální abnormality, vyskytují se však potíže neurologické a autoimunitní choroby.

Defekt alfa řetězce Il-2 receptoru (#606367)
(IL2RA deficit, CD25 deficit)

Toto onemocnění je způsobenu mutací v genu pro alfa řetězec receptoru pro interleukin-2 (**IL2RA**, lokalizace **10p15-p14**). U postiženého byla pozorována normální hladina B-lymfocytů, avšak zvýšená hladina T-lymfocytů (ovšem bez CD25), které infiltrovaly ve značné míře různé tkáně (což bylo doprovázeno atrofií těchto tkání). Potvrzena byla náchylnost k mnoha různým infekčním onemocněním.

X-vázaná kombinovaná imunodeficience (#312863)
(CID X-vázaný, CIDX)

Tato forma je způsobena mutací v genu pro gama řetězec receptoru interleukinu-2 (**IL2RG**, lokalizace **Xq13.1**). Stejnou mutací je způsobena jedna z forem SCID (viz dále) – tento typ choroby se však v mnohém liší. Počty B-lymfocytů a NK buněk jsou v normálu, zatímco počty CD4+ a CD8+ T-lymfocytů jsou sníženy (ovšem buňky jsou přítomny). Hladiny imunoglobulinů jsou v normálu. Průběh onemocnění je méně závažný než u příslušného typu SCID, postižení pacienti byli ve věku od 1,5 do 34 let. Zůstává však výrazná citlivost vůči infekčním onemocněním, především respiračního traktu.

Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID)

Těžké kombinované imunodeficience (**SCID** – **S**evere **C**ombined **I**mmunodeficiency **D**iseases) jsou nejzávažnější z primárních imunodeficiencí. Představují skupinu heterogenních genetických onemocnění, která postihují buněčnou i protilátkovou složku imunitního systému. Postižení jedinci jsou extrémně citliví vůči široké škále patogenů (zejména intracelulárních), včetně oportunních mikroorganismů (např. *Candida albicans, Pneumocystis carinii*…). Závažnou komplikací může být očkování pacienta živou vakcínou (BCG vakcína). Těžké, chronické infekce jsou tak prvním a nejzávažnějším projevem těchto chorob, které bez adekvátní léčby (v současné době jde pouze o transplantaci kostní dřeně; genová terapie je stále ve stadiu experimentů) končí smrtí do jednoho roku věku. Přes shodné projevy je příčina u jednotlivých typů těžké kombinované imunodeficience různá, způsobená různými mutacemi lidského genomu. Nicméně 50-60% mutací je lokalizováno na X chromosomu, což způsobuje znatelně vyšší procentuální zastoupení chlapců mezi pacienty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí.

SCID T-, B-, NK+ (#601457)

Tato forma těžké kombinované imunodeficience je charakteristická absencí T i B lymfocytů a přítomností NK buněk (T-B-NK+). Onemocnění je autosomálně recesivně dědičné, způsobené mutací RAG1 (RAG1 – **R**ecombination **a**ctivating **g**ene-**1**; lokalizace **11p13**) či RAG2 (RAG2 – **R**ecombination **a**ctivating **g**ene-**2**; lokalizace **11p13**) genu. Rekombinázy produkované těmito geny aktivují proces V(D)J rekombinace (přeskupování genových segmentů V, J případně i D) a jsou tedy zodpovědné za tvorbu TCR (**T c**ell **r**eceptor) a BCR (**B c**ell **r**eceptor) receptorů.

SCID citlivý vůči ionizačnímu záření (#602450)

(SCID T-, B-, NK+ citlivý vůči ionizačnímu záření, RS-SCID, Athabaskan SCID)

Tato, relativně nedávno popsaná, forma těžké kombinované imunodeficience je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, způsobené mutací genu Artemis (lokalizace **10p**; produktem je DCLRE1C – **D**NA **c**ross **l**ink **re**pair protein **1C**). Buňky (zejména fibroblasty a kmenové buňky kostní dřeně) pacientů s touto mutací vykazují zvýšenou citlivost vůči ionizačnímu záření. Důvodem je neschopnost opravovat přerušení dvoušroubovice DNA (takovéto přerušení nastává i u V(D)J rekombinace, kdy dochází k sestřihu DNA).

SCID způsobený deficiencí adenosindeaminasy (#308380)

(SCID T-, B-, NK- způsobený deficiencí ADA)

Jde o autosomálně recesivně dědičnou formu, kterou nacházíme přibližně u 15% pacientů s diagnózou SCID (a u přibližně třetiny pacientů s autosomálně recesivně dědičnou formou SCID). Adenosindeaminasa (**ADA**) je enzym zúčastňující se metabolizmu purinů, který je kódován genem v oblasti **20q13.11**. Přesný mechanismus působení není doposud znám, předpokládá se, že vznikající alternativní metabolity (2-deoxyadenosin a jeho deriváty) působí toxicky na vyvíjející se lymfocyty, především na T typ. Hlavním a nejzávažnějším projevem je tak těžká lymfopenie. Další asociované projevy zahrnují různé kostní deformity, především abnormality hrudního koše a různé defekty osteochondrálních spojení.

Častější je forma s časným nástupem, ale známe i formy s opožděným nebo dokonce pozdním nástupem, u kterých může být aktivita ADA i částečně zachována.

SCID X-vázaný (#300400)
(SCIDX1, SCID T-, B+, NK-)

U této nejčastější X-vázané formy SCID nacházíme mutaci v genu pro gama řetězec receptoru interleukinu-2. Tento gen je označován jako **IL2RG** a je lokalizován do oblasti **Xq13.1**. Ukázalo se, že tento řetězec je společný i pro receptory dalších interleukinů (jmenovitě IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 a IL-21). Nejzávažnějším se ukazuje defekt v receptoru pro Il-7, jelikož tento interleukin je u člověka důležitý pro vývoj buněk lymfocytové řady, zejména však prekurzorů T-lymfocytů. Následkem je minimální počet T-lymfocytů, a ačkoli je počet B-lymfocytů většinou normální, je jejich funkce omezena právě díky absenci lymfocytů T.

SCID způsobený deficiencí JAK3 kinasy (#600802)
(SCID T-, B+, NK-)

Tato forma SCID je fenotypově velmi podobná předcházející X-vázané formě (nízké nebo dokonce žádné T a NK buňky, B buňky přítomny). Na rozdíl od ní je však tato forma autosomálně recesivně dědičná a způsobená mutací **JAK3** genu (**19p13.1**), kódujícího Janusovu kinasu 3. Tento enzym je proteinkinasa, která je zodpovědná za přenos a realizaci biosignálu po navázání patřičné signální molekuly na receptor, jehož součástí je i gama řetězec cytokinových receptorů (právě s ním je asociována aktivita JAK3 kinasy, což vysvětluje fenotypovou shodu této formy s výše popsanou mutací IL2RG genu).

SCID T-, B+, NK+ (#608971)

Jde o autosomálně recesivně dědičnou formu SCID, která se od dvou výše uvedených variant liší zachovanou přítomností NK buněk. Může být způsobena mutací v různých genech – např. mutací genu pro receptor interleukinu-7 (**IL-7R**, lokalizace **5q17**), pro CD45 antigen (**LCA,** lokalizace **1q31-q32**) a pro CD3 delta (**CD3D**, lokalizace **11q23**) či CD3 epsilon antigen (**CD3E**, lokalizace **11q23**).

Retikulární dysgeneze (%267500)
(De Vaalova nemoc, hematopoetická hypoplasie)

Jde o jednu z nejvzácnějších forem těžké kombinované imunodeficience. Charakteristickým nálezem je vrozená agranulocytóza a lymfopenie spojená s hypoplasií thymu a lymfatických uzlin. Granulocyty a lymfocyty chybí v periferní krvi i kostní dřeni, postižení diferenciace je již na úrovni kmenových buněk (a postihuje myeloidní i lymfoidní řadu).
Choroba se dědí autosomálně recesivně, molekulární podstata však doposud není známa.

Omennův syndrom (#603554)
(Familiární retikuloendotelióza s eosinofilií, těžká kombinovaná imunodeficience s hypereosinofilií)

Omennův syndrom je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, způsobené mutacemi RAG1, RAG2 či Artemis genu. Syndrom je charakterizován infiltrací kůže a střevní sliznice (endotelu) aktivovanými T lymfocyty olygoklonálního charakteru. Mimo eosinofilii (kterou způsobují T lymfocyty pomocí IL-4 a IL-5 interleukinů) u nemocných pozorujeme různě rozsáhlé postižení kůže (erytrodermie), hepatosplenomegalii a urputné průjmy.

Wiskott-Aldrichův syndrom (#301000)

(WAS, imunodeficience s trombocytopenií a ekzémem)

Wiskott-Aldrichův syndrom je X vázané onemocnění charakterizované trombocytopenií, ekzémem a zvýšenou náchylností k infekčním chorobám. Odpovědný gen (WAS) byl lokalizován na X chromosom (úsek **Xp11.22-p11.23**). Protein kódovaný tímto genem (WASP – **W**iskott-**A**ldrich **s**yndrome **p**rotein) se pravděpodobně podílí na spojování membránových receptorů se součástmi cytoskeletu, přesný význam proteinu pro funkci trombocytů a lymfocytů nebyl doposud objasněn.
U pacientů (vzhledem k tomu, že jde o X-vázané onemocnění, jsou téměř všichni pacienti mužského pohlaví) se syndrom projevuje trombocytopenií (charakteristická je malá velikost trombocytů), která se projevuje zvýšenou krvácivostí. Dalším projevem je ekzém, který se objevuje již krátce po narození.
Počty T-lymfocytů jsou zpočátku normální, jejich počet však posléze klesá kvůli jejich zhoršené proliferační schopnosti. V séru prokazujeme snížené hladiny IgM, ovšem normální hladiny IgG. Hladiny IgA a IgE jsou paradoxně zvýšeny. Jsou popsány i autoimunitní reakce.
Prognóza není dobrá, smrt nastává nejčastěji na následky masivního krvácení nebo kvůli chronickým infekcím. Dochází i ke vzniku maligních nádorů z lymfatického systému.
Jedinou léčbou je transplantace kostní dřeně; splenektomie může pomoci při léčbě trombocytopenie.

X-vázaný lymfoproliferativní syndrom (#308240)

(Purtillův syndrom, Duncanova nemoc, Citlivost na EBV)

Jedná se o X-vázané dědičné onemocnění způsobené mutací genu **SH2D1A** (též zvaný SAP, lokalizace **Xq25**). Tato mutace vede k nekontrolovaným reakcím cytotoxických T-lymfocytů na virus Ebsteina-Barrové (EBV). Poškozena je funkce molekuly SLAM (**S**ignaling **l**ymphocyte **a**ctivation **m**olecule), která ovlivňuje spolupráci T a B-lymfocytů.
Postižení jedinci jsou zdraví až do prvního kontaktu s EBV, který může vyústit ve tři různé reakce:

1) infekční mononukleóza s těžkými, často fatálními následky (50% případů)
2) lymfoproliferativní syndrom (postihující především B-linii, 25% případů)
3) hypogamaglobulinémie (25% případů)

U jednoho pacienta se v průběhu času mohou vyskytnout i všechny tři stavy. Celková prognóza není příznivá, 70% chlapců umírá do 10 let života.

VYBRANÉ IMUNODEFICIENCE ZPŮSOBENÉ PORUCHAMI FAGOCYTÓZY

Chédiak-Higashiho syndrom (#214500)
(CHS)

Onemocnění je způsobeno mutací **LYST** genu (**lys**osomal **t**rafficking regulator, lokalizace **1q42.1-q42.2**). Jak již název napovídá, produkt toho genu se účastní na formování lyzosomů, především ovlivňuje složení jejich obsahu, které je v případě mutace genu defektní. Lyzosomy i melanosomy jsou zvětšené (někdy až do obřích rozměrů) a dysmorfické.
Postižení jedinci mají sníženou pigmentaci – kůže je světlá a vlasy mají světlý až stříbrný nádech. Přítomná je fotofobie a zvýšená citlivost na sluneční záření. Příčinou jsou defektní granula melanocytů.
Defektní složení granul neutrofilních granulocytů způsobuje neúčinnost fagocytárního mechanismu, což způsobuje zvýšenou vnímavost vůči určitým infekcím, především bakteriálním a mykotickým.
Abnormální granula jsou zodpovědná i za defekty T-lymfocytů a NK buněk. U rozvinutého syndromu může dojít k infiltraci tkání následkem lymfoproliferace.

Deficit glukosa-6-fosfát dehydrogenasy (+305900)
(Hemolytická anemie způsobená deficitem G6PD)

Glukosa-6-fosfát dehydrogenasa katalyzuje úvodní reakci pentosafosfátové metabolické dráhy, kde přeměňuje glukosu-6-fosfát na 6-fosfoglukonolakton za současného vzniku NADPH. Vzniklý NADPH je nezbytný pro funkci jiného enzymu – glutathionperoxidasy, který v erytrocytech pomáhá odstraňovat škodlivé oxidové radikály.
Gen pro glukosa-6-fosfát dehydrogenasu (**G6PD**) je lokalizován na dlouhém raménku chromosomu X (**Xq28**). Pokud jsou obě alely tohoto genu mutovány (onemocnění se tedy dědí autosomálně recesivně), netvoří se dostatek redukovaných NADPH. To se projeví zejména v erytrocytech, kde dochází k precipitaci hemoglobinu a vážnému poškození erytrocytární membrány, která nakonec praská. Následkem je hemolytická anemie..
Na pozadí tohoto závažnějšího projevu však můžeme pozorovat i poruchu účinnosti fagocytárního mechanismu, neboť NADPH je nezbytný i pro funkci enzymů, odpovídajících za proces „ respiračního vzplanutí“ (viz dále). Můžeme tak identifikovat i imunodeficitní složku tohoto onemocnění.

Chronická granulomatózní choroba X-vázaná (#306400)
(CGD)

Jde o chorobu způsobenou mutací **CYBB** genu (lokalizace **Xp21.1**), kódujícího Cytochrom b(-245). Ten je se podílí na funkci respiračního vzplanutí u leukocytů (hlavní zúčastněný enzymový systém těchto procesů je NADPH oxidasa). Porucha tvorby oxidových radikálů pak ovlivňuje i schopnost ovlivňovat pH ve fagolyzosomech, což může omezit i aktivaci dalších proteolytických fagosomárních enzymů. To je značné oslabení fagocytů, které tak mají jen omezenou schopnost likvidovat fagocytovaný materiál.
Snížená obranyschopnost se projevuje již od raného věku hnisavými infekcemi. Zvýšená citlivost je zejména na mikroorganismy produkující katalasu.

Terapie zahrnuje profylaktické podávání cotrimoxazolu a itraconazolu. V těžkých případech připadá v úvahu transplantace kostní dřeně.

Chronická granulomatózní choroba autosomálně recesivní Typ 1 (#233700)

(CGD cytochrom b- pozitivní 1)

Tato autosomálně recesivně dědičná forma chronické granulomatózní choroby je způsobena mutací **NCF1** genu (lokalizace **7q11.23**). Produktem genu je p47-phox protein, což je oxidasa zúčastněná při tvorbě oxidových radikálů v leukocytech. Respirační vzplanutí opět nenastává, ačkoliv aktivita cytochromu b- je zachována. Klinický projev je podobný projevu X-vázané formy.

Chronická granulomatózní choroba autosomálně recesivní Typ 2 (#233710)

(CGD cytochrom b- pozitivní 2)

Další autosomálně recesivně dědičná varianta chronické granulomatózní choroby je způsobena mutací v genu pro jinou oxidasu: p67-phox (**NCF2**, **1q25**).

Kostmannův syndrom (#202700)

(Těžká vrozená neutropenie, SCN)

Jde o autosomálně receivně dědičné onemocnění charakterizované vrozenou agranulocytózou. Genetickým podkladem je mutace **ELA2** genu (**Ela**stase **2**, lokalizace **19p13.3**), případně mutace v protoonkogenu **GFI1** (**G**rowth **f**actor-**i**ndependent **1**, lokalizace **1p22**).
Diferenciace je zastavena ve fázi promyelocytů. Počty cirkulujících neutrofilních granulocytů jsou velmi výrazně sníženy. Projevy onemocnění zahrnují nekrotizující záněty sliznic a kůže, které se objevují již krátce po narození.
Pacienti dobře reagují na léčbu růstovým faktorem G-CSF. V případě neúspěchu této léčby připadá v úvahu transplantace kostní dřeně.

Shwachmanův syndrom (#260400)

(Shwachman-Bodian-Diamondův syndrom, SDS, Vrozená lipomatóza pankreatu)

Jedná se o komplexní syndrom s mutací v oblasti 7q11 a projevy zahrnujícími především poruchu funkce exokrinní části pankreatu (exokrinní část pankreatu je nahrazena tukem, endokrinní část – Langerhansovy ostrůvky – jsou však normální), abnormalitami skeletu a abnormalitami hematologické povahy. Popsáno je zvýšené riziko vzniku maligních transformací, především leukémie. Dědičnost je autosomálně recesivního typu.
Z imunologického hlediska pozorujeme u pacientů neutropenii, navíc pozorujeme poruchy chemotaxe u polymorfonukleárních leukocytů. Absolutní počty lymfocytů bývají normální, procentuální zastoupení B-lymfocytů však může být nízké, nebo tyto vykazují různé defekty. Relativně častá bývá i trombocytopenie. Zodpovědný gen ani molekulární podstata nejsou doposud známy, v kostní dřeni však prokazatelně dochází ve zvýšené míře k apoptóze.

VYBRANÉ IMUNODEFICIENCE ZPŮSOBENÉ PORUCHAMI KOMPLEMENTU

Deficit lektinu vázajícího manosu (+154545)

Manosu vázající lektin (**MBL2**, lokalizace **10q11.2-q21**) je přirozenou součástí séra a účastní se aktivace komplementového systému, když se váže na cukerné složky na povrchu různých patogenů, jako jsou bakterie, viry i plísně. V případě deficitu tohoto proteinu tak nastává zvýšená vnímavost vůči infekcím včetně větší náchylnosti k autoimunitním a alergickým onemocněním. Obecně však nenastává nikterak závažná imunodeficience.
Dědičnost je autosomálně recesivní.

Hereditární angioedém (#106100)

(Deficit C1 inhibitoru)

Toto vrozené onemocnění komplementu se dědí autosomálně dominantně. Nejedná se o klasickou imunodeficienci, kdy by byl postižený jedinec vystaven vyššímu riziku infekčního onemocnění, ale jedná se o genetickou chorobu imunitního systému, kdy mutace v genu pro jednu z komponent imunitního systému svého nositele poškozuje.
Mutace postihuje gen pro inhibitor C1 složku komplementu (**C1NH**, lokalizace **11q11-q13.1**). Produkt mutovaného genu se buď netvoří vůbec nebo je nefunkční. Tato skutečnost znamená, že každý (byť minimální a neškodný jako třeba drobné poranění) podnět vede k aktivaci celé komplementové kaskády. Navenek se onemocnění projevuje otoky podkoží a sliznic. Nebezpečné mohou být otoky sliznic respiračního traktu, postižení sliznic trávicího traktu se může projevit zažívacími obtížemi, u postižení sliznice močového traktu hrozí retence moči. Nejlepší léčbou je exogenní C1 inhibitor. Onemocnění má pozdější nástup, někdy až v dospělém věku.

Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (#601859)

(Canale-Smithové syndrom)

Syndrom je způsoben mutací v genu pro FAS nebo FAS ligand. FAS antigen neboli CD95 je kódován genem **TNFRSF6**, lokalizovaným v úseku **10q24.1**. FAS ligand (CD95L) je kódován genem **TNFSF6** lokalizovaným na **1q23**. Syndrom se dědí autosomálně recesivně, ačkoli ani autosomálně dominantní typ nelze úplně vyloučit.

Klinické projevy mohou být různé. V zásadě dochází k poruchám apoptózy s různými následky na celkový stav organismu. Nástup onemocnění může být již v prenatálním období stejně jako až po několika letech života.

Nejčastějším projevem je lymfoproliferativní syndrom, nejčastěji doprovázený splenomegalií. Hepatomegalie a zvětšení lymfatických uzlin nejsou vždy přítomny. Zmnožení cirkulujících lymfocytů není konstantní, převážně zmnožené jsou B-lymfocyty. T-lymfocyty infiltrují některé tkáně (jde o tzv. dvojitě negativní T-lymfocyty CD4- CD8-).

Dalším typickým projevem jsou autoimunitní reakce. Byly popsány tvorby protilátek proti buňkám hematopoetických řad, což výúsťuje v případnou trombocytopenii, neutropenii či anemii.

Imunodeficience jako přímý projev autoimunitního lymfoproliferativního syndromu však bývá relativně vzácná.

VYBRANÉ SYNDROMY CHROMOSOMÁLNÍ NESTABILITY

Ataxia teleangiectasia (#208900)
(Syndrom Louis-Barové)

Jde o komplexní syndrom s neurologickými, imunologickými, jaterními, kožními a endokrinologickými abnormalitami. Dědičnost syndromu je autosomálně recesivní, zúčastněný gen (**ATM**) byl lokalizován do oblasti **11q22-q23**. Normální produkt genu je DNA-dependentní proteinkinasa, která se účastní regulace buněčného cyklu a v interakci s p53 proteinem i reakcí buňky na genotoxický stres. Při mutaci tohoto proteinu jsou oslabeny reparační mechanismy DNA, což se projevuje zvýšenou citlivostí buněk na ionizační záření a náchylností k rozvoji maligní transformace.
Proces genetické rekombinace (V(D)J rekombinace) při vývoji T a B lymfocytů tak může být narušen neschopností opravovat dvojzlomy v DNA. Typickým imunologickým obrazem tvoří výrazně snížené hladiny IgE a zejména IgA. Snížení se může týkat i imunoglobulinů IgM a IgG2 (či celkových IgG). Z morfologického hlediska pozorujeme hypoplasii thymu a lymfatických uzlin.
Dalšími projevy jsou mozečková ataxie, teleangiektazie malých cév a zvýšené riziko vzniku rakoviny.

Bloomův syndrom (#210900)
(BLM, BLS)

Taktéž se jedná o autosomálně recesivně dědičný syndrom chromosomální nestability.
Zodpovědný gen (**BLM**) se nachází v oblasti **15q26.1**. Normálním produktem genu je jeden typ DNA helikasy (RECQL3).
Již v prvním roku života se u postižených vyvíjí teleangiektatický erytém, který je citlivý na sluneční světlo. Imunologické projevy zahrnují poruchy B-lymfocytů s nízkými hladinami imunoglobulinů IgG, IgA a IgM s následnou náchylností k infekcím.
U buněk dále pozorujeme sklony ke vzniku cytologických abnormalit, které často vyústí v maligní transformaci.

DiGeorgův syndrom (#188400)

(Hypoplázie thymu a příštitných tělísek, Velokardiofaciální syndrom, Asociace CATCH 22)

DiGeorgův syndrom patří mezi takzvané mikrodeleční syndromy či syndromy genů naléhajících na sebe (SNG – contiguous gene syndromes).
Nejčastější příčinou tohoto syndromu je delece na dlouhém raménku 22. chromosomu (úsek **22q11**), která je přítomná u 90% pacientů s DiGeorgovým syndromem. Stejnou deleci nacházíme i u dvou dalších, fenotypově téměř totožných syndromů – Takaova syndromu a Shprintzenova syndromu. Pro samotný DiGeorgův syndrom je pak nejtypičtější delece úseku **22q11.2** (**DGCR** – DiGeorge syndrome chromosome region). Popsány byly případy s mutací T-BOX 1 genu (TBX1) – tedy specifického transkripčního faktoru.
Vzhledem k podobným fenotypovým projevům (obecně velokardiofaciální anomálie) a stejné deleci jsou v poslední době Digeorgův, Shprintzenův a Takaův syndrom řazeny pod označení CATCH 22 (**C**ardiac abnormality / **a**bnormal facies, **T** cell deficit due to thymic hypoplasia, **C**left palate, **H**ypocalcemia due to hypoparathyroidism resulting from **22**q11 deletion; akronym CATCH 22 je inspirován názvem knihy Catch-22 od Josepha Hellera).

DiGeorgův syndrom je porucha vývoje třetí a čtvrté žaberní výchlipky, jejímž následkem je omezený vývoj (až úplná absence) thymu a příštitných tělísek. Narušen může být i vývoj štítné žlázy a ultimobranchiálního tělíska. Typické jsou rovněž vrozené vady srdce a velkých cév a různé abnormality v obličejové krajině včetně rozštěpů. Relativně častá je i mentální retardace.
Postižení je variabilní a jeho závažnosti je úměrný deficit T lymfocytů, které jsou přítomny pouze v nízkých hladinách a v některých případech T lymfocyty zcela chybí. Redukovány jsou i orgánové thymodependentní oblasti jako parakortikální zóny lymfatických uzlin. Deficit T lymfocytů má sklon se s věkem normalizovat a okolo 5 let věku mohou T lymfocyty dosáhnout normálních hodnot. Mimo poruchy imunity a náchylností především k některým virovým a mykotickým infekcím se syndrom vyznačuje i hypokalcémií (kvůli nepřítomnosti parathormonu z příštitných tělísek) a případnou tetanií.

Léčba je symptomatická, v těžších případech je možnost transplantace kostní dřeně s periferními lymfocyty či transplantát z kultivované thymové tkáně. Obličejové a srdeční vady je možno řešit chirurgickou cestou.

Syndrom se vyskytuje většinou sporadicky, popsány jsou však i případy familiárního výskytu, kde syndrom vykazoval autosomálně dominantní typ dědičnosti. Mimo vlastní deleci 22q11 byly popsány i translokace – např. t(2; 22), t(4; 22) či t(20; 22). Charakteristické příznaky tohoto syndromu byly popsány i u delecí na jiných chromosomech, než v oblasti 22q11 – například del(10p13), del(18q21.33) či del(4q21.3-q25).

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1) Bartůňková J.; Imunodeficience; Grada; Praha; 2002
2) Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B.; Nelson textbook of pediatrics; 17th edition.; Elsevier Saunders; Philadelphia; 2004
3) Kumar V., Abbas A. K., Fausto N.; Robbins and Cothran pathologic basis of diseases. 7th edition; Elsevier Saunders; Philadelphia; 2005
4) McKusik V. A.; Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders. 12th edition.; The John Hopkins University Press; Baltimor; 1998
5) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
6) Sršeň Š., Sršňová K.; Základy klinickej genetiky a jej moleekulárna podstata. Štvrté, prepracované a rozšírené vydanie.; Osveta; Martin; 2005
7) Wyndbrandt J., Ludman M. D.; The enyclopedia of genetic disorders and birth defects. 2nd edition.; Facts On File, Inc.; New York; 2000

OBSAH

ÚVODEM **2**

PŘÍČINY PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ **3**

DIAGNOSTIKA PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ **5**

MOŽNOSTI TERAPIE **6**

PŘEHLED PRIMÁRNÍCH IMUNODEFICIENCÍ **7**

VYBRANÉ PROTILÁTKOVÉ IMUNODEFICIENCE **8**

VYBRANÉ KOMBINOVANÉ A BUNĚČNÉ IMUNODEFICIENCE **11**

VYBRANÉ IMUNODEFICIENCE ZPŮSOBENÉ PORUCHAMI FAGOCYTÓZY **15**

VYBRANÉ IMUNODEFICIENCE ZPŮSOBENÉ PORUCHAMI KOMPLEMENTU **17**

VYBRANÉ IMUNODEFICIENCE ZPŮSOBENÉ PORUCHAMI APOPTÓZY **18**

VYBRANÉ SYNDROMY CHROMOSOMÁLNÍ NESTABILITY **19**

VYBRANÉ MIKRODELEČNÍ SYNDROMY **20**

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY **21**

OBSAH **22**