

KAZUISTIKY Z PRAXE

Těžké kombinované imunodeficiency

Severe combined immunodeficiencies

Dita Záveská^{1,2}, Ilona Pospíšilová¹, Karin Bánszka¹, Tomáš Freiburger³, Hana Grombířková³, Pavlína Králíčková²

¹Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Ústav klinické alergologie a imunologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Centrum kardiiovaskulární a transplantční chirurgie Brno

SOUHRN

Záveská D, Pospíšilová I, Bánszka K, Freiburger T, Grombířková H, Králíčková P. Těžké kombinované imunodeficiency

Těžké kombinované imunodeficiency (SCID, severe combined immunodeficiencies) jsou skupinou onemocnění dětského věku s velmi závažnou prognózou. Vykytují se s frekvencí 1 na 40 000–100 000 dětí do jednoho roku věku. Včasná diagnóza je hlavním prognostickým faktorem úspěchu terapie. Neléčené končí fatálně. Kausální léčbou je transplantace hematopoetických kmenových buněk. Od ledna 2022 v České republice probíhá pilotní projekt novorozeneckého screeningu SCID.

Článek předkládá kazuistiky dvou pacientů se SCID diagnostikovaných v roce 2021 na našem pracovišti. První je 8měsíční chlapec přijatý pro bilaterální pneumonii s respirační insuficiencí. Jako původce byla stanovena *Pneumocystis jiroveci*. Stav předcházelo období neuspívání a laboratorní nález lymfopenie. Doplněné imunologické vyšetření prokázalo těžkou hypogamaglobulinemii s poruchou tvorby specifických protilátek a T lymfopenii s nízkými aktivními testy. Genetické vyšetření odhalilo X-vázanou formu SCID (defekt v genu pro receptor IL2; c. 925-13>G). Chlapec byl následně úspěšně transplantován.

Druhá kazuistika 2měsíčního děvčátka hospitalizovaného pro těžkou infekci při současné pozitivitě viru SARS-CoV-2 s fatálním koncem. *Post mortem* byla zjištěna generalizovaná CMV infekce, těžká dysplazie thymu s nepřítomností T lymfocytů. Jako příčina byla stanovena autozomálně recesivní forma SCID s mutací genu pro receptor IL7 (biallelický defekt NM_002185.5: c.132C>A, p.Ser44Arg, a c.514delG, p.Glu172Lysfs*10).

Klíčová slova: SCID, transplantace hematopoetických kmenových buněk, včasná diagnostika, novorozenecký screening

SUMMARY

Záveská D, Pospíšilová I, Bánszka K, Freiburger T, Grombířková H, Králíčková P. Severe combined immunodeficiencies

Severe Combined Immunodeficiencies (SCID) are a group of childhood diseases with a very serious prognosis. They occur with a frequency of 1 in 40–100,000 children under one year of age. Early diagnosis is the main prognostic factor for the success of therapy. If left untreated, it is fatal. Causal treatment is haematopoietic stem cell transplantation. Since January 2022, a pilot newborns screening project for SCID has been running in the Czech Republic.

This article presents case reports of two patients with SCID diagnosed in our department in 2021. The first is an 8-month-old boy hospitalized for bilateral pneumonia with respiratory insufficiency. *Pneumocystis jiroveci* was identified as the causative agent. The condition was preceded by a period of failure to thrive and laboratory findings of lymphopenia. Additional immunological examination revealed severe hypogammaglobulinemia with impaired specific antibody production and T lymphopenia with low activation tests. Genetic testing revealed an X-linked form of SCID (defect in the IL2 receptor gene; c.925-13>G). The boy was subsequently successfully transplanted.

Second case report of a 2-month-old girl hospitalized for severe infection with concurrent SARS-CoV-2 positivity with fatal outcome. *Post mortem* findings were generalized CMV infection, severe thymic dysplasia with absence of T lymphocytes. The cause was determined to be an autosomal recessive form of SCID with mutation of the IL7 receptor gene (biallelic defect NM_002185.5: c.132C>A, p. Ser44Arg, a c.514delG, p. Glu172Lysfs*10).

Key words: SCID, haematopoietic stem cell transplantation, early diagnostics, neonatal screening

Poděkování:

MUDr. Renata Formánková, Ph.D., Klinika dětské onkologie a hematologie, FN Motol
MUDr. Jan Kopřiva, Radiologická klinika, FN Hradec Králové

Korespondenční adresa:

MUDr. Dita Záveská
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
dita.zaveska@fnhk.cz

ÚVOD

Těžké kombinované imunodeficiency představují nejzávažnější formy vrozených poruch imunity s incidencí mezi 1 : 40 000 až 100 000 u dětí do jednoho roku věku. V České republice jsou pro tento typ onemocnění transplantovány 1–2 případy ročně.⁽¹⁾ Klinicky se zpravidla poprvé manifestují fulminantní infekcí v novorozeneckém či kojeneckém věku. Jako život ohrožující stav toto vzácné onemocnění vyžaduje co nejčasnější diagnostiku k zajištění adekvátního managementu směřujícího k časné transplantaci kmenových buněk krvetvorby.⁽²⁾ Primárně je narušen vývoj a/nebo funkce T lymfocytů.⁽³⁾ Díky provázanosti specifické imunitní odpovědi a nezbytnosti správné funkce T lymfocytů pro vyžívání B lymfocytů a tvorbu protilátek bývá zpravidla postižena i imunita humorální.⁽⁴⁾ V některých případech mohou být postiženy i natural killer (NK) buňky či může být snížen počet granulocytů.⁽⁵⁾

Klinickými projevy jsou především závažné a komplikované infekce. Často probíhají atypicky, špatně odpovídají na léčbu a rychle progredují. Dominuje postižení

respiračního či gastrointestinálního traktu a kůže.⁽⁶⁾ K prvním projevům zpravidla dochází záhy po narození či v prvních měsících života. Na etiologii se nejčastěji podílejí viry, intracelulární a oportunní organismy (např. CMV, EBV, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*).⁽³⁾ Očkování živými vakcínami může mít pro takto nemocné děti fatální následky vzhledem k možnosti vzniku infekce způsobené vakcinačním kmenem. Vznik tzv. BCG-itidy po očkování novorozenců bylo jedním z důvodů, proč bylo toto očkování v r. 2009 vyřazeno z povinného očkovacího kalendáře a je ponecháno pouze pro novorozence z rizikových skupin.⁽⁶⁾ Z hlediska současného očkovacího kalendáře zvýšené riziko představuje očkování rotavirovou vakcínou, které u takto nemocných dětí vede k závažným průjmům s dlouhodobou perzistencí očkovacího kmene v organismu dítěte.⁽⁷⁾

Ostatní živé vakcíny jsou podávány ve věku, kdy by se již většina forem SCID měla manifestovat a riziko komplikací po vakcinaci je tak velmi malé. Časnou laboratorní známkou je perzistující lymfopenie v krevním obraze při současném

Tab. 1: Rozdělení SCID definované přítomností CD3T lymfopenie, upraveno dle Tangye⁽¹⁶⁾

Onemocnění	Genetický defekt	Dědičnost	T lymfocyty	B lymfocyty	NK buňky	Ig
T-B+ SCID						
γc deficiencie	<i>IL2RG</i>	X-vázané	velmi nízké	normální až zvýšené	nízké	nízké
JAK3 deficiencie	<i>JAK3</i>	AR	velmi nízké	normální až zvýšené	nízké	nízké
IL7Rα deficiencie	<i>IL7R</i>	AR	velmi nízké	normální až zvýšené	normální	nízké
CD45 deficiencie	<i>PTPRC</i>	AR	velmi nízké	normální	normální	nízké
CD3δ deficiencie	<i>CD3D</i>	AR	velmi nízké	normální	normální	nízké
CD3ε deficiencie	<i>CD3E</i>	AR	velmi nízké	normální	normální	nízké
CD3ζ deficiencie	<i>CD3Z</i>	AR	velmi nízké	normální	normální	nízké
Coronin-1A deficiencie	<i>CORO1A</i>	AR	velmi nízké	normální	–	nízké
LAT deficiencie	<i>LAT</i>	AR	normální až nízké	normální až nízké	–	vysoké
SPL76 deficiencie	<i>LCP2</i>	AR	nízké	normální	–	vyšší IgM, nízké IgA
Winged helix deficiencie	<i>FOXN1</i>	AR/AD	velmi nízké	normální	–	nízké
T-B- SCID						
RAG deficiencie	<i>RAG1, RAG2</i>	AR	nízké	nízké	normální	snížené
DCLRE deficiencie	<i>DCLRE1C</i>	AR	nízké	nízké	normální	snížené
DNA PKcs deficiencie	<i>PRKDC</i>	AR	nízké	nízké	normální	variabilní
Cernunnos/XLF deficiencie	<i>NHEJ1</i>	AR	nízké	nízké	normální	snížené
Deficiencie DNA ligázy IV	<i>LIG4</i>	AR	nízké	nízké	normální	snížené
Deficiencie adenosindeaminázy (ADA)	<i>ADA</i>	AR	nízké	snížené	nízké	nízké
AK2 defekt	<i>AK2</i>	AR	nízké	nízké	–	snížené
Aktivovaný RAC2 defekt	<i>RAC2</i>	AD	nízké	nízké	–	nízké
DCLRE1C deficiencie (ARTEMIS)	<i>DCLRE1C</i>	AR	nízké	nízké	–	zvýšené IgG nízké IgM, IgA
Retikulární dysgeneze	<i>AK2</i>	AR	nízké	nízké	nízké	snížené

vyloučení infekce virem HIV.⁽⁸⁾ Dalšími známkami jsou nízké sérové koncentrace imunoglobulinů – IgG, IgM a IgA a někdy též subprotektivní hladiny specifických protilátek proti běžným patogenům (proti kapsulárním polysacharidovým antigenům *Haemophilus influenzae* typu B, polysacharidovému pneumokokovému kapsulárnímu antigenu a tetanickému toxinu proteinové povahy). Ve vyšetření buněčných subpopulací je patrná T lymfopenie, případně i B lymfopenie, absence naivních CD4+ a CD8+ T lymfocytů. Odpovědi lymfocytů v aktivačních testech jsou sníženy. Diagnostiku může komplikovat vznik tzv. maternálního přijetí T lymfocytů (maternofetální engagment), kdy jsou v cirkulaci dítěte přítomny matčiny lymfocyty (většinou cytotoxické CD8+, méně často pomocné CD4+), které mohou způsobit reakci štěpu proti hostiteli s klinickými projevy dermatitidy, enteritidy a hepatopatie.⁽⁹⁾

Dle přítomnosti či nepřítomnosti T a B lymfocytů lze SCID dělit na T-B- a T-B+, v obou případech s přítomností či bez přítomnosti NK buněk. K přesné cytometrické diagnostice se využívá standardizovaný EuroFlow SCID panel.⁽⁹⁾

Definitivní diagnóza je ve většině případů potvrzena geneticky. V současné době je známo přes sto genů, jejichž porucha vede k rozvoji SCID (tab. 1). Nejběžnější geneticky potvrzené formy SCID v celosvětovém měřítku jsou X-vázané s patogenní variací v *IL2RG* genu, dále SCID s absencí adenosindeaminázy či deficitem Artemis proteinu, děděné převážně autozomálně recesivně.⁽¹⁰⁾ Při pozitivním nálezu je samozřejmostí doplnění vyšetření rodičů a případně sourozenců, jednak jako možných dárců hematopoetických kmenových buněk a jednak jako možných nositelů příčinné mutace. Výsledky lze využít v genetickém poradenství při plánování a vedení další gravidity (stanovení rizika pro potomstvo, preimplantační či prenatalní diagnostika).

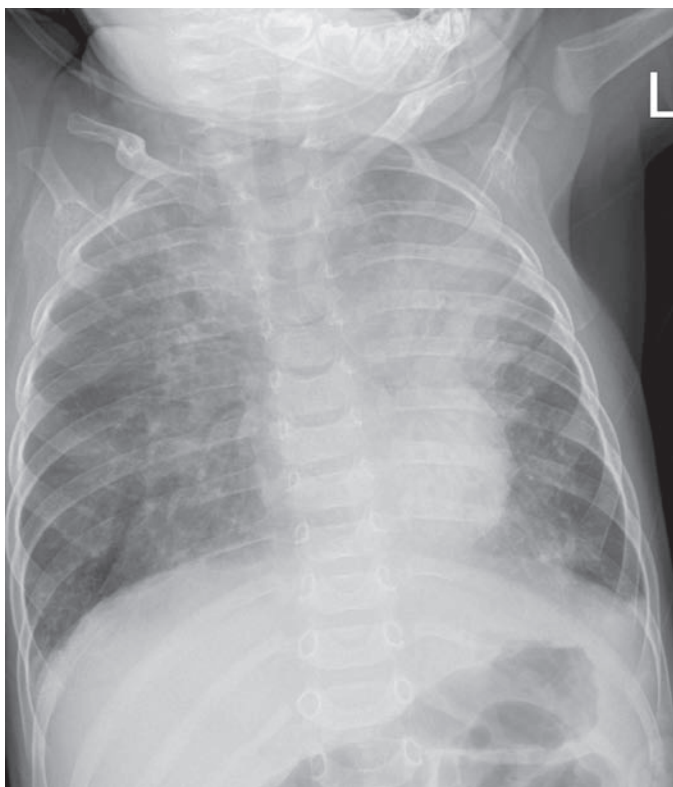
Včasnou a rychlou diagnostiku onemocnění ještě před jeho první manifestací může poskytnout pouze novorozenecký screening, který je v České republice prováděn od 1. ledna 2022, a to v režimu pilotního národního projektu.

KAZUISTIKA 1

Osmiměsíční chlapeček byl přijat překladek ze spádového dětského oddělení pro známky respirační insuficience při rozsáhlé oboustranné pneumonii nejasné etiologie. Chlapec byl narozený z druhé fyziologické gravidity, spontánně, v termínu. Očkován byl řádně dle platného kalendáře, s doplněním Bexsero (GSK Vaccines, Siena, Itálie) a Synflorix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgie) bez komplikací. Doposud byl kojen. Původním důvodem hospitalizace bylo odmítání stravy a únava dítěte. V průběhu hospitalizace došlo k rozvoji tachypnoe, záchvatů kašle a desaturací, proto byla zahájena perorální antibiotická terapie. Po převozu na JIP byl chlapec afebrilní, spontánně ventilující se 3l kyslíku / min k udržení uspokojivých saturací. Objektivně dominovala tachypnoe a nálezu trubicovitého dýchání v levém horním plicním poli, výrazné perianální intertrigo. Dle percentilových grafů chlapec od přelomu 4.–5. měsíce neprosplával. Rodinná anamnéza stran úmrtí v kojeneckém

věku či podezření na imunodeficit byla negativní. Laboratorně v krevním obraze a diferenciálním rozpočtu dominovala neutrofilie, lymfopenie $0,15 \times 10^9/l$ ($0,51–0,71 \times 10^9/l$), krevní plyny s hypoxemií, normokapnií, biochemicky elevace laktátdehydrogenázy, mírná elevace CRP $46,5 \text{ mg/l}$ ($0–5 \text{ mg/l}$). Na rtg plic byla zastižena rozsáhlá nehomogenní zastínění v obou plicních polích (obr. 1). UZ mozku a břicha bez patologie. Dle UZ hrudníku patrný lem volné tekutiny bazálně vpravo 3mm. Sérologické vyšetření pertuse negativní ve třídách IgM i IgG, i přes proběhlou vakcinaci. Respirační panel ze stěru z nosohltanu a PCR covid-19 negativní. Adeno-, noro- a rotaviry negativní. Kultivace výtěru z krku a z rekta s nálezem běžné flóry. Antigen *Streptococcus pneumoniae* a *Legionella pneumophila* z moči negativní. Pro suspektní imunodeficit byla zahájena parenterální antibiotická terapie cefalosporiny ve vysoké dávce a kortikoterapie. Druhý den hospitalizace přetrvávala tachydyspnoe se vzrůstajícími nároky na kyslík, v krevních plynech nadále hypoxemie a normokapnie. Kontrolní krevní obraz s leukocytózou s výskytem nezralých forem, trombocytóza, biochemicky pokles CRP. Potní test v normě. Imunologicky: nízká hladina IgG 1 g/l ($3,4–12,5 \text{ g/l}$), IgM $0,34 \text{ g/l}$ ($0,15–1,23$), IgA $0,19 \text{ g/l}$ ($0,02–2,94$), subprotektivní hladiny specifických protilátek proti tetanu – méně než $0,02 \text{ mg/l}$ (nad 2), hemofilu – méně než 1 mg/l ($0,21–23,4$) a pneumokoku – $4,3 \text{ mg/l}$ ($20–200$). Při vyšetření lymfocytárních subpopulací průtokovou cytometrií prokázána výrazná T lymfopenie, odpovědi T a B lymfocytů v aktivačních testech za 24 a 48 hodin výrazně sníženy (pod 10 %). Laboratorní nálezy tak podporovaly možnou diagnózu SCID, proto byla odebrána krev na genetické vyšetření. Provedené CT vyšetření plic odhalilo rozsáhlé konsolidace v dorzálních částech plic, zastření charakteru mléčného skla subpleurálně vpravo ventrálně a v oblasti pravého apexu a vlevo v oblasti levého horního laloku, hyperinflace charakteru air-trappingu v pravém středním laloku (obr. 2 a 3). Intrakraniálně CT nález přiměřený věku. V celkové anestezii byla u hocha provedena bronchoskopie s bronchoalveolární laváží. Hlášená pozitivita beta-D glukanu ze séra pacienta a pozitivita *Pneumocystis jirovecii* ze stěru z nosohltanu, diagnóza potvrzena pozitivním zachytem *Pneumocystis jirovecii* v aspirátu z bronchoalveolární laváže ve vysoké kvantitě. Pokračováno v antibiotické terapii, terapii kortikoidy a zahájena terapie antitykotiky. Čtvrtý den pobytu pro přetrvávající tachypnoe a vyčerpání byl chlapeček naveden na HFNO s vysokým průtokem. V dalším průběhu klinický stav dítěte s mírnou regresí tachypnoe, byl obnoven plný enterální příjem cestou nazogastrické sondy s dobrou tolerancí.

Na základě anamnézy neprosplávání, lymfopenie a laboratorních nálezů bylo vysloveno podezření na SCID komplikovaný vznikem pneumocystové pneumonie. Bylo zahájeno profylaktické podávání antibiotik a imunoglobulinů v substitučních dávkách. Provedené genetické vyšetření následně prokázalo dosud nepopsanou variantu c. 925-13>G v genu *IL2R*, který se nachází na chromozomu X a kóduje γ řetězec společný pro řadu interleukinových receptorů. Varianta se nachází 13 bazí před 5' koncem posledního exonu a poškozuje autentické akceptorové místo sestřihu, tudíž s velkou



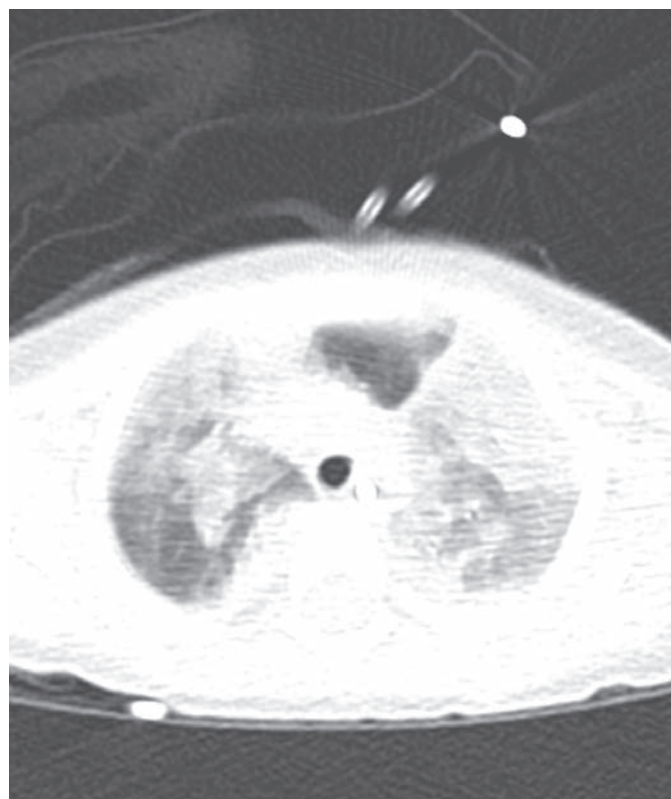
pravděpodobností vede k poruše sestřihu a předčasnému ukončení syntézy peptidového řetězce. Defekty v tomto genu se manifestují u mužů jako SCID typu T-B+NK-.

K další péči byl pacient přeložen na Klinikou dětské hematologie a onkologie FN Motol, kde byl chlapec následně v květnu 2021 úspěšně transplantován od shodného nepříbuzného dárce. Od té doby je jeho stav dobrý a prognóza příznivá. Rodině bylo doporučeno genetické poradenství. Genetickým vyšetřením bylo zjištěno, že matka a sestra pacienta jsou přenašečkami tohoto onemocnění, riziko postižení je tedy u plodu mužského pohlaví 50 %, děvčátka budou s 50% pravděpodobností přenašečkami onemocnění.

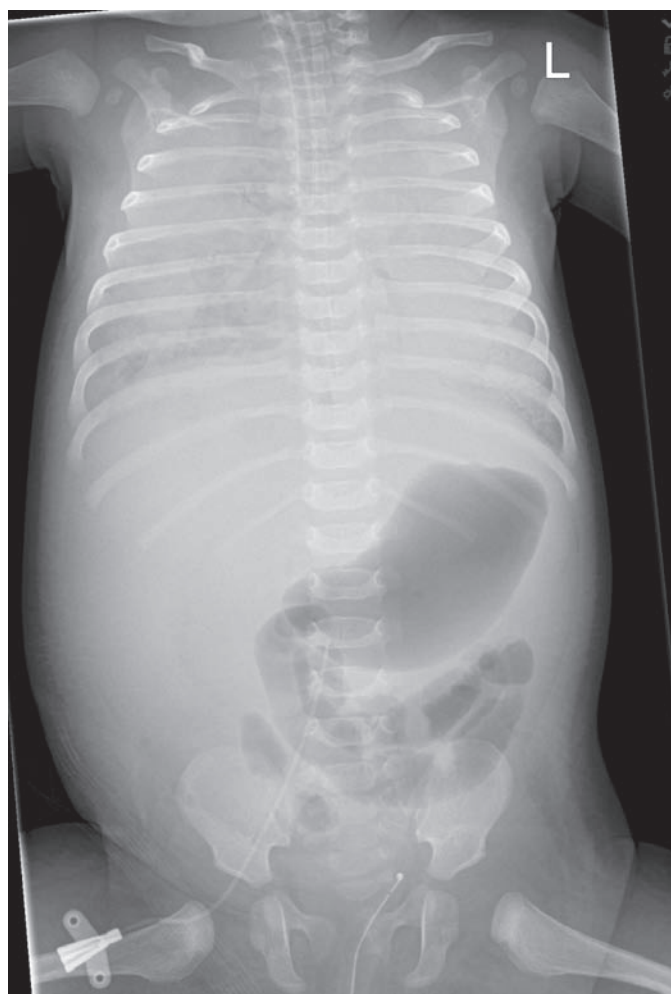
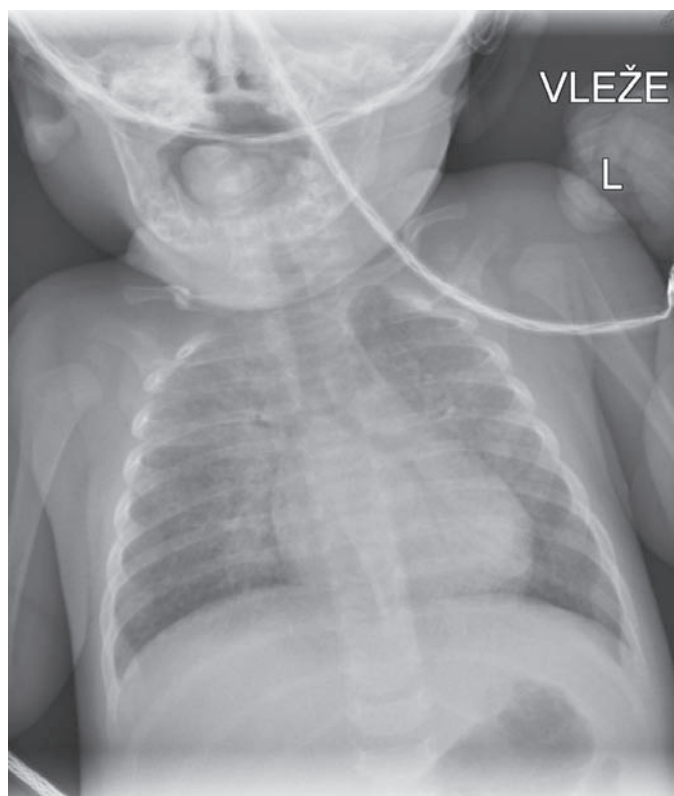
KAZUISTIKA 2

Dvouměsíční děvčátko bylo taktéž přijato překladem ze spádového dětského oddělení pro oboustrannou bronchopneumonii při PCR pozitivitě SARS-CoV-2. Dítě bylo narozeno z 1. nekomplikované gravidity, spontánní porod v termínu, dosud neočkovaná. Rodinná anamnéza stran výskytu imuno-deficitu byla i v tomto případě negativní. Vstupní laboratorní

Obr. 1: Rtg snímek hrudníku pacienta z kazuistiky č. 1 – rozsáhlé zastínění obou plic, maximum nálezu v levém horním laloku plic



Obr. 2 a 3: CT vyšetření pacienta z kazuistiky č. 1 – rozsáhlé konsolidace v dorzálních částech plic, subpleurálně vpravo, ventrálně a apikálně vpravo, četné oblasti zastření charakteru mléčného skla v oblasti levého horního laloku plic, hyperinflace charakteru air-trappingu pravého středního laloku



Obr. 4 a 5: Rtg snímky hrudníku a břicha pacientky z kazuistiky č. 2 – rozsáhlé zastínění plic s reziduálním projasněním podél pravé části mediastina a bazálně

odběry s elevací zánětlivých parametrů, trombocytopenii a známkami hepatopatie. Objektivně byl zjištěn u dívky soor v dutině ústní a výrazné perianogenitální intertrigo. Zajištěna antibiotiky a antimykotiky, zavedena kortikoterapie. Pro vysoké nároky na kyslík byla záhy po přijetí zahájena podpora HFNO (průtok 9–10 l/min, FiO₂ 0,6–0,7). Na UZ břicha diagnostikována hraniční velikost jater. Kontrolní odběry se vzesutem trombocytů, bez známek koagulopatie. Vzhledem k významné pozitivitě SARS-CoV-2 N-Ag svědčící pro aktivní obraz replikace viru byla zahájena terapie rekonvalescentní plazmou a remdesivirem (off-label). Druhý den hospitalizace v odpoledních hodinách se u pacientky objevilo krvácení ze vpichů, enteroragie, laboratorně významná trombocytopenie. Ihned byl podán náplav trombocytů, transfuze erytrocytárního koncentrátu a zahájeno podávání diuretika. Krvácení ustalo, stav byl stabilizován. Třetí den hospitalizace byla zprvu dívenka stabilní, ventilační parametry měla uspokojivé, vnitřní prostředí bez známek rozvratu, zánětlivé markery a transaminázy poklesly. Pro výraznou elevaci NTproBNP bylo provedeno kontrolní UZ vyšetření srdce s nálezem incipientní dysfunkce levé komory, minimální kondenzace LDL plic, ascitu a hepatomegalie. Bezprostředně bylo zahájeno podávání dobutaminu,

snaha o negativní tekutinovou bilanci. Ve večerních hodinách se u děvčátka znovu objevily známky hemoragické diatézy, došlo k výraznému zhoršení klinického stavu s nutností intubace dýchacích cest. I přesto byla ventilace velmi obtížná, s neuspokojivými parametry, z endotracheální kanyly odsávána čerstvá krev. Opakovaně byly pacientce podávány krevní deriváty. Na rtg snímku hrudníku byl prokázán obraz těžké plicní apoplexie (obr. 4 a 5). I přes intenzivní terapii a snahu o stabilizaci stavu se u dítěte 4. den hospitalizace rozvinul nezvratný kritický stav a nastal *exitus letalis*.

Post mortem při pitvě byla zjištěna dysplazie thymu s totální deplecí T lymfocytů a nepřítomnost T lymfocytů ve slezině. Dále bylo přítomno masivní diseminované postižení CMV infekcí – postižení plic, myokardu, jater, sleziny, tračnicku a ledvin.

Na základě klinického průběhu a pitevniho nálezu bylo vysloveno podezření na SCID.

Následně provedené genetické vyšetření prokázalo bi-alelický defekt v genu *IL7R*, který kóduje receptor pro IL7. Byly detekovány dvě heterozygotní sekvenční varianty NM_002185.5: c.132C >A, p.Ser44Arg a c.514delG, p.Glu172Lysfs*10, vedoucí ke SCID s fenotypem T-B+⁺.

Onemocnění spojená s defektem *IL7R* jsou děděna v autosomálně recesivním módu. Rodině bylo opět doporučeno genetické poradenství pro případnou následující graviditu. U obou rodičů byla prokázána 1 varianta, oba rodiče jsou tedy zdravými přenašeči onemocnění s rizikem postižení potomstva 25 % bez ohledu na pohlaví dítěte.

DISKUSE

Diagnostikovat u nemocného dítěte těžkou poruchu imunity včas je z hlediska další prognózy zcela zásadní. Podezření na SCID vyplývá z klinické manifestace a laboratorních vyšetření (tab. 2). Definitivní diagnóza je stanovena až geneticky. Ideálním stavem je odhalení tohoto onemocnění ještě před první infekční komplikací, což je jako jediný schopen zajistit novorozenecký screening. Ve Spojených státech, Kanadě a v některých státech Evropy již byl úspěšně zaveden. Podstatou je detekce správné tvorby T a B lymfocytů pomocí tzv. TREC/KREC metody.⁽⁵⁾ Vyšetření se provádí ze suché kapky krve metodou PCR, kdy je stanovena přítomnost cirkulárních úseků DNA v rámci rekombinačního procesu při vzniku TCR, event. BCR receptorů na T a B lymfocytech.⁽¹¹⁾

V České republice dosud nebylo toto vyšetření rutinně prováděno, avšak od 1. ledna 2022 je nově dostupné pro širokou veřejnost spolu se screeningem spinální muskulární atrofie v rámci pilotního projektu ministerstva zdravotnictví. Vyšetření přináší důležitou informaci o zdravotním stavu dítěte a může přispět k jeho úspěšné léčbě a v řadě případů i k záchraně života dítěte. Screeningové vyšetření těchto dvou onemocnění se provádí po předchozím písemném souhlasu matky z kapky krve odebrané z patičky novorozence mezi 48.–72. hodinou po narození, a to v rámci jednorázového odběru vzorků pro potřeby stávajícího novorozeneckého laboratorního screeningu vzácných geneticky podmíněných onemocnění. Při pozitivním nálezu je novorozenec následně vyšetřen imunologem dle spádu buď v Ústavu imunologie FN Motol v Praze či Ústavu klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně.⁽¹²⁾

V prezentovaných případech tato možnost ještě nebyla, a proto se děti do nemocnice dostaly až se známkami závažné infekce, v druhém případě s fatálními důsledky. V prvním případě však předcházely jisté varovné známky, kterým nebylo dopřáno zasloužené pozornosti. Jednalo se o neprospívání a přítomnost významného perianogenitálního intertriga v podstatě od narození. Z dokumentace vyplynulo, že lymfopenie v periferním krevním obraze byla u chlapce taktéž přítomna nějakou dobou před hospitalizací. V řadě případů se však na žádné varovné neinfekční známky nelze spoléhat. Pozitivní rodinná anamnéza je popisována pouze v malém počtu případů. Prvními projevy tak bývají závažné respirační infekce, chronické průjmy či soor v dutině ústní. Kůže bývá postižena těžkými formami dermatitidy připomínající atopický ekzém.⁽¹⁾

Většina forem SCID je léčitelná pouze transplantací hematopoetických kmenových buněk. Ta vede k náhradě všech lymfoidních a myeloidních progenitorových buněk

Tab. 2: Diagnostika SCID

Vodítka, vyšetření a vhodný postup při diagnostice pacienta s těžkou kombinovanou imunodeficiencí
Klinické projevy:
RA:
• pozitivní RA stran primárního imunodeficitu • nevyjasněné úmrtí v kojeneckém věku v rodině • příbuzenské sňatky
OA:
• projevy v prvních týdnech či měsících života • neprospívání • časté respirační infekce • časté chronické průjmy • časté virové nebo oportunní infekce spíše než bakteriální
Fyzikální nález:
• soor dutiny ústní • perianogenitální intertrigo • dermatitida
Vyšetření:
• lymfopenie, zejména T lymfopenie • přítomnost naivních T lymfocytů • vyloučení mateřského engraftmentu • snížení aktivačních testů T lymfocytů • nízké hladiny protilátek (IgG, IgM, IgA) • nízké hladiny specifických protilátek (postvakcinačních, postinfekčních) • negativní test na HIV • ověření přítomnosti thymu
Preventivní opatření:
• antiinfekční – preventivní podávání antibiotik, antivirotik, ev. antituberkulotik • substituční terapie imunoglobuliny
Kontaktovat transplantaci centrum
Genetické vyšetření pacienta a rodinných příslušníků

příjemce, které nesou kauzální mutaci onemocnění, buňkami dárce. Platí, že čím dříve je pacient transplantován, tím lepší má prognózu. A to díky menšímu množství již vzniklých komorbidit, menšímu riziku reaktivace CMV a dalším faktorům. Podpůrná terapie v předtransplantační době spočívá v antibiotece, antivirotece a antimykotické profylaxi a podávání substitučních dávek intravenózních či subkutánních imunoglobulinů.⁽⁶⁾ Pokud bylo dítě očkováno BCG, je léčeno také antituberkulotiky.⁽¹⁾ Pacienti z ČR jsou transplantováni na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol, kde byla první transplantace pacienta se SCID provedena již v roce 1995.⁽¹³⁾

Některé formy těžkých kombinovaných imunodeficiencí jsou léčitelné s využitím genové terapie, ve většině případů zatím pouze v rámci klinických studií. Výjimku tvoří preparát Strimvelis® (Orchard Therapeutics, Amsterdam, Nizozemsko), určený pro pacienty s deficiencí adenosindeaminázy, pro které není dostupný vhodný příbuzný dárce. Jeho podstatou je autologní frakce obohacená CD34+ buňkami transdukovánými retrovirovým vektorem, který kóduje humánní cDNA sekvenci adenosindeaminázy z lidských hematopoetických kmenových (CD34+) buněk. Přípravek je podán jednorázově a je určen výhradně pro autologní použití. I přesto že existuje určitá možnost poměrně závažných

nežádoucích reakcí, jako jsou horečka, rozvoj autoimunitních komplikací nebo sporadický vznik leukemie, profity pro pacienta jsou nesporné.⁽¹⁴⁾

V případě zjištěné ageneze thymu existuje možnost transplantace thymu. V ČR byl tento zákrok poprvé úspěšně proveden v červnu r. 2017 ve FN Motol.⁽¹⁵⁾

Úloha genetika je významná nejen v období stanovení definitivní diagnózy, ale také v rámci vyšetření rodinných příslušníků s odhalením klinicky zdravých přenašečů a plánování dalších potomků v postižené rodině.

ZÁVĚR

SCID představují závažné vrozené defekty specifické imunity, které neléčené končí fatálně. Včasná diagnostika a adekvátní terapie jsou pro osud pacientů klíčové. Kauzální léčbou je transplantace hematopoetických kmenových buněk. Rutinní zavedení celoplošného screeningu SCID u novorozenců je zcela zásadní. Komplexní péče o tyto pacienty je v České republice na vynikající úrovni, a to díky mezioborové spolupráci našich pediatriů, imunologů, genetiků a hematologů.⁽⁵⁾ |

LITERATURA

1. Smíšek P, Janda A, Mejstříková E, et al. Atypická manifestace těžké vrozené imunodeficiency. *Pediatr Praxi* 2012; 13(2): 91–93.
2. Purkartová M, Formánková R, Hrušák O, et al. Severe combined immunodeficiency with atypical phenotype – case report. *Čes Slov Pediat* 2020; 75: 356–361.
3. Bartůňková J, Šedivá A. Imunodeficiency. Praha: Grada 2021.
4. Lebl J, Janda J, Pohunek P, et al. Klinická pediatrie. Praha: Galén 2012.
5. Klocperk A. Závažné buněčné imunodeficiency. *proLekare.cz*. 2018.
6. Klocperk A, Bloomfield M, Šedivá A. Kombinované imunodeficiency spojené se syndromickými příznaky. *Čes Slov Pediat* 2021; 76(4): 194–201.
7. De Francesco MA, Ianiro G, Monini M, et al. Persistent infection with rotavirus vaccine strain in severe combined immunodeficiency (SCID) child: is rotavirus vaccination in SCID children a Janus face? *Vaccines* 2019; 7: 185.
8. Chapel H. Základy klinické imunologie. Praha: Triton 2018.
9. Kalina T, Bakardjieva M, Blom M, et al. EuroFlow standardized approach to diagnostic immunophenotyping of severe PID in newborns and young children. *Front Immunol* 2020; 11: 371.
10. Kohn LA, Kohn DB. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Front Immunol* 2021; 12: 648951.
11. Králíčková P. Primární imunodeficiency – diagnostika a léčba. *Pediatr Praxi* 2021; 22: 26–31.
12. UZIS. Dostupné na: <https://nsc.uzis.cz/sma-scid/#tezka-kombinovana-imunodeficiency-SCID>
13. Rozsival P, Pařízková E, Králíčková P. Primární imunodeficiency u dětí, současné možnosti léčby. *Pediatr Praxi* 2012; 13(3): 149–152.
14. EMA. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>
15. Klocperk A, Sediva A. První transplantace thymu v České republice jako nová terapeutická možnost pro pacienty s kompletním syndromem. *Alergie* 2019; 2019: 200–205.
16. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022.

Nestátní zdravotnické zařízení Prof. MUDr. Miloš Velemínský s.r.o.

Hledáme dětského lékaře

- nabízíme předání velmi dobře zavedené ordinace primární péče dětského lékaře v Třeboni
- v zařízení je registrováno kolem 1 200 dětí, v roce 2022 bylo zaregistrováno 65 novorozenců
- nabízíme možnost částečného úvazku pro mladého lékaře, který by pracoval pod odborným dozorem

V případě zájmu nás kontaktujte:

pediatr@veleminsky.cz
tel.: +420 384 722 238
www.veleminsky.cz