

FOCiS
Federation of Clinical
Immunology Societies
www.focisnet.org
CENTERS of
EXCELLENCE

jmcn
Jeffrey Modell
Centers Network

ESiD
European Society
for Immunodeficiencies

Fakultní
Thomayerova
nemocnice



FN MOTOL



Základy dětské imunologie, vývoj imunity a imunodeficitní stavy u dětí

MUDr. Markéta Bloomfield

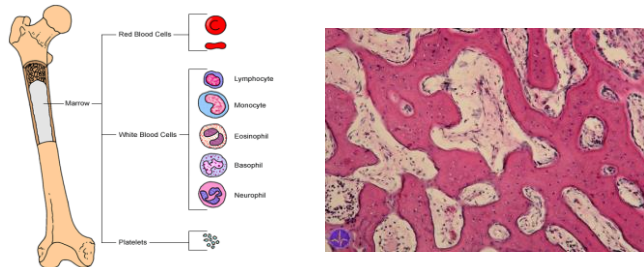
Pediatrická klinika Fakultní Thomayerovy nemocnice a 1.LF UK
Ústav imunologie FN Motol a 2.LF UK

Úloha imunitního systému

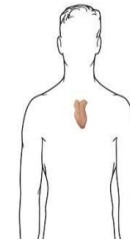
- **Ochrana** před „cizími“ patogenními organismy
- **Tolerance** vlastních struktur – autotolerance
- **Imunitní dohled** – odstraňování poškozených, mutovaných a patogeny napadených buněk

“Orgány” imunitního systému

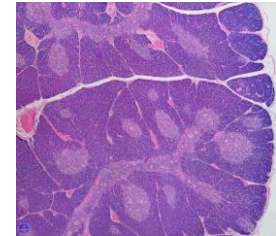
CENTRÁLNÍ:



kostní dřeň

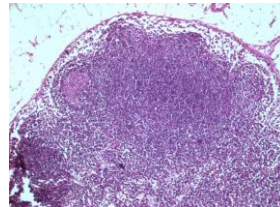
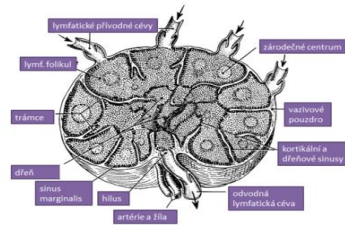


Thymus gland

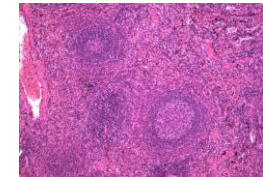


thymus

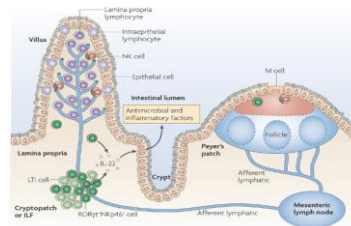
PERIFERNÍ:



lymfatické uzliny



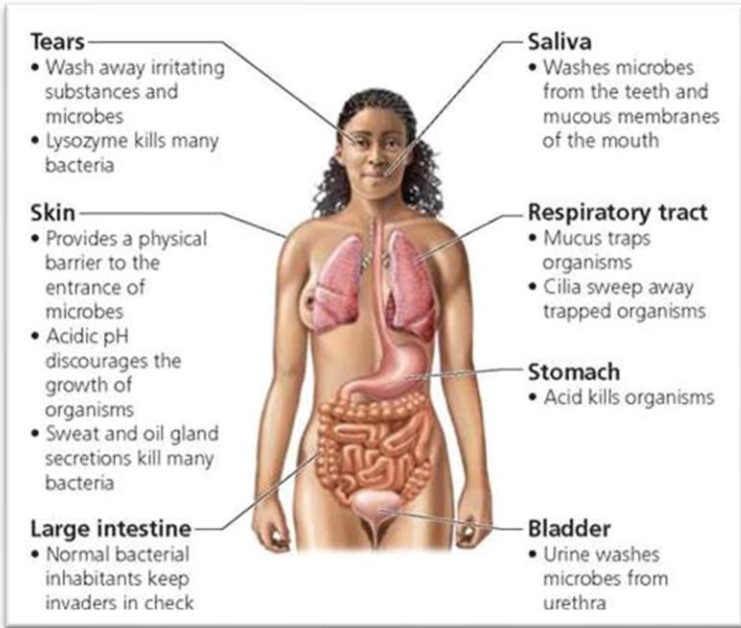
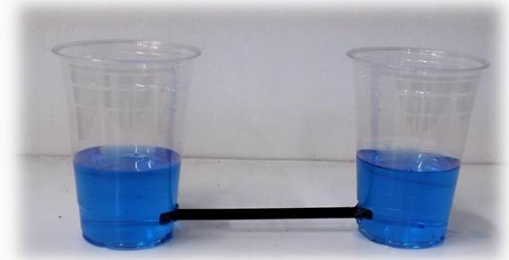
slezina



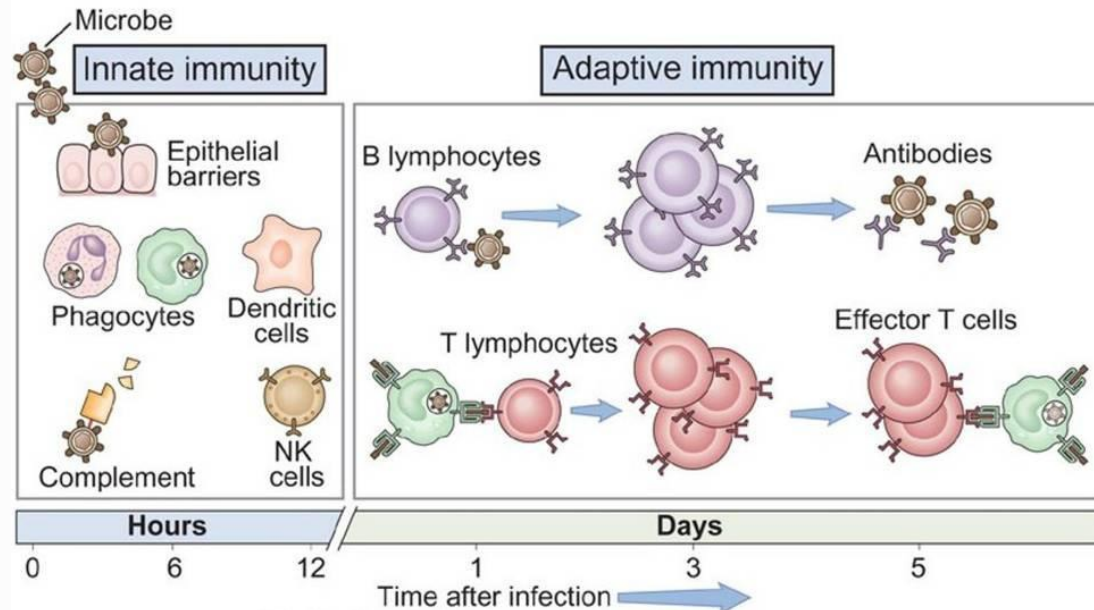
MALT

Imunitní mechanismy

Vrozená a získaná imunita

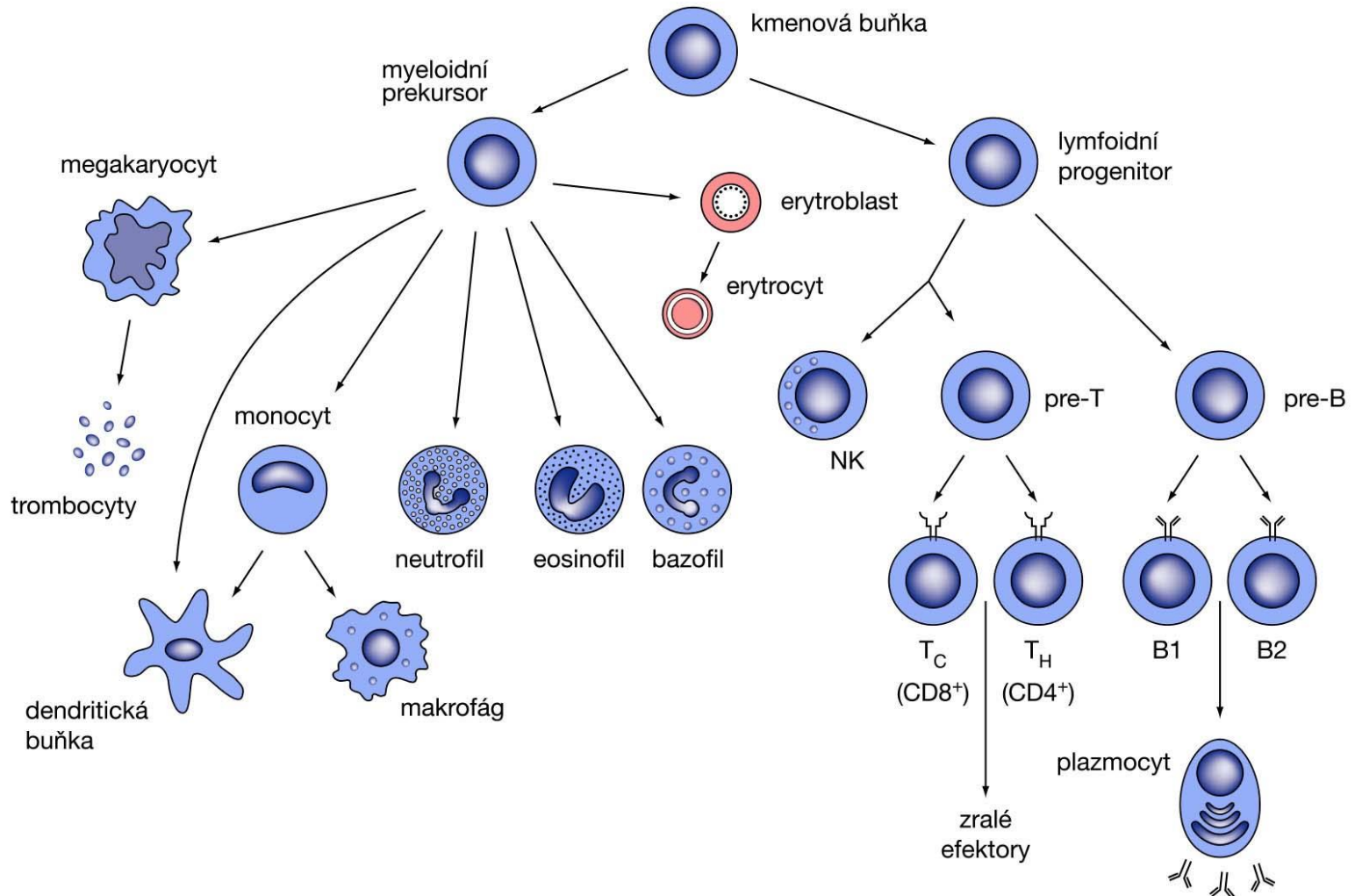


- hlen
- pohyb řasinek, tok vzduchu a tekutin
- kyselý pH žaludku a moči
- mastné kyseliny na kůži, enzymy, antibakteriální peptidy v tekutinách
- kompetice s rezidentní flórou



Abbas & Lichtman: Basic Immunology 3e, Updated Edition.
Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

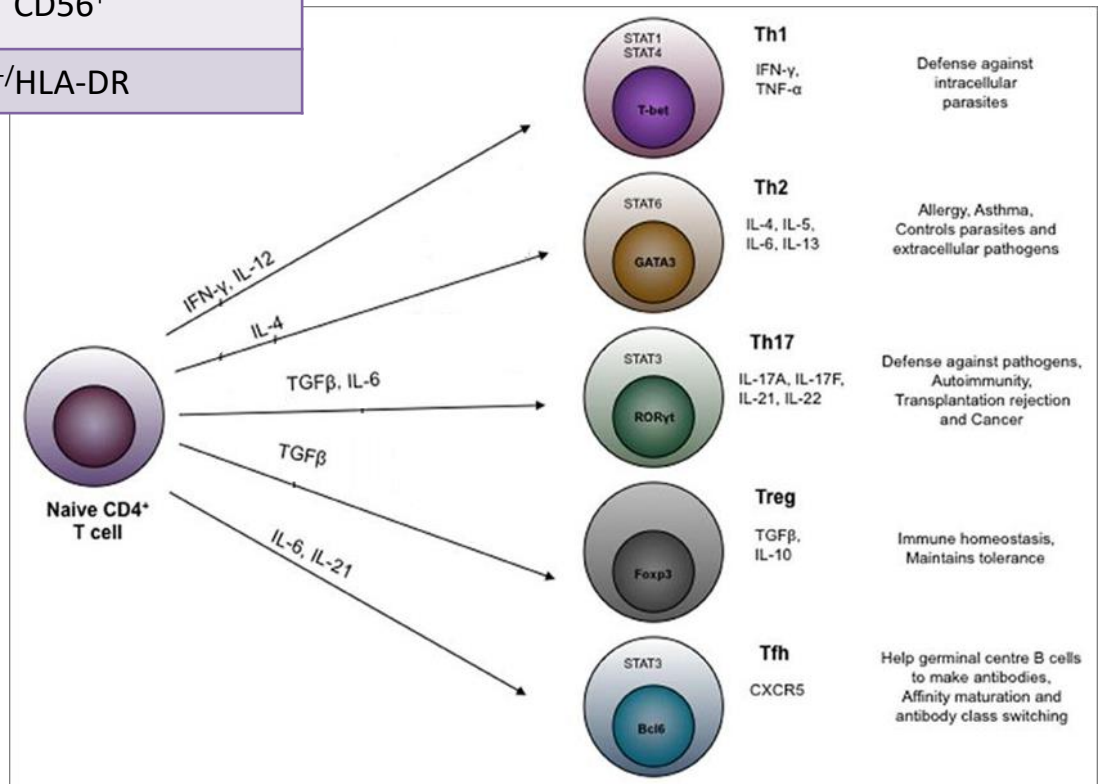
Vývoj imunocytů



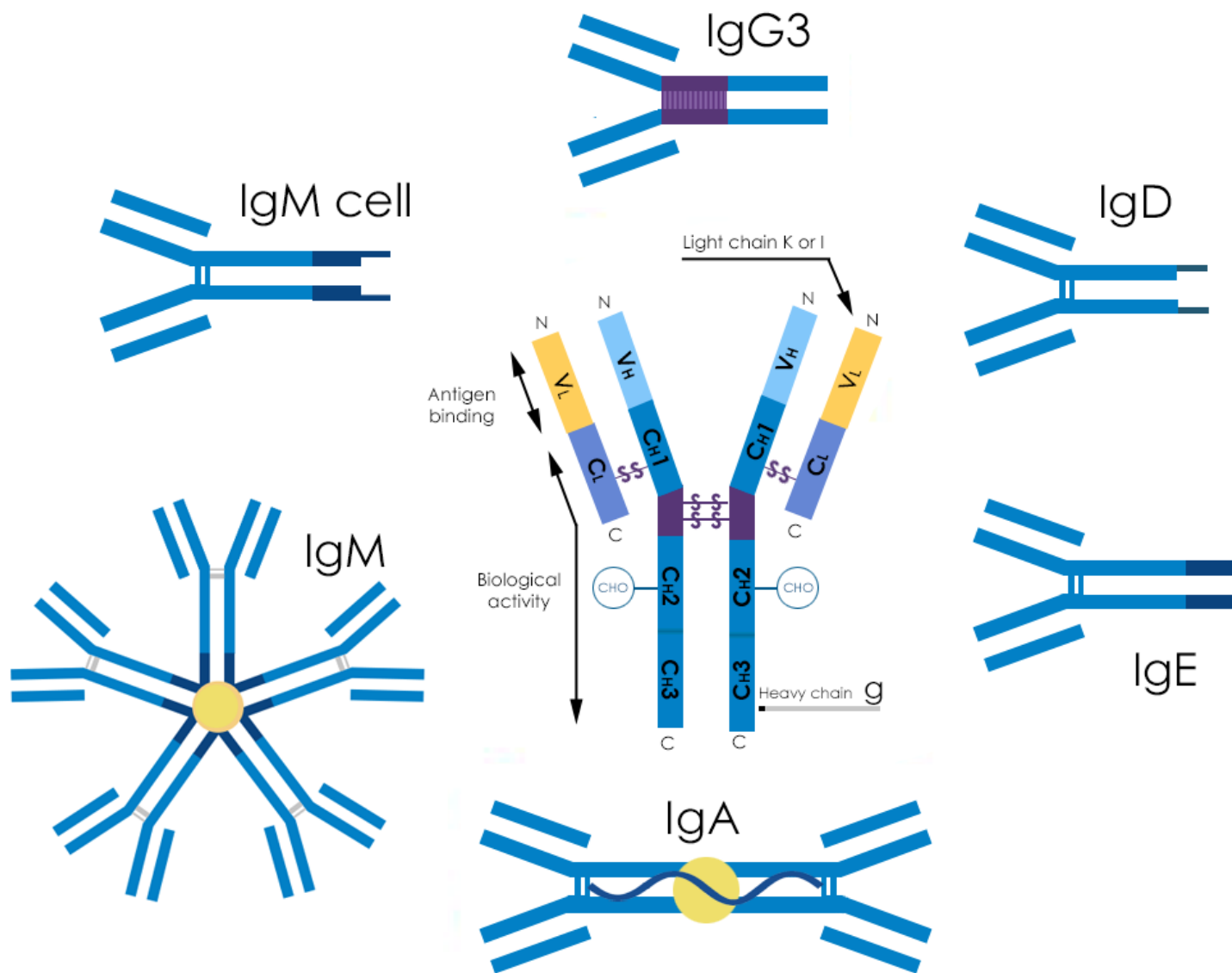
Povrchové znaky lymfocytárních populací

CD = Cluster of Differentiation

T lymfocyty	CD3 ⁺
T helper lymfocyty (Th)	CD3 ⁺ CD4 ⁺
T cytotoxické lymfocyty (Tc)	CD3 ⁺ CD8 ⁺
B lymfocyty	CD19 ⁺
Natural Killers (NK buňky)	CD16 ⁺ CD56 ⁺
Monocyty	CD14 ⁺ /HLA-DR



Protilátky - imunoglobuliny



Funkce protilátek

- Neutralizace
- Oponizace
- Aktivace komplementu
- Aktivace ostatních imunocytů
- Protilátkami zprostředkovaná cytotoxicita

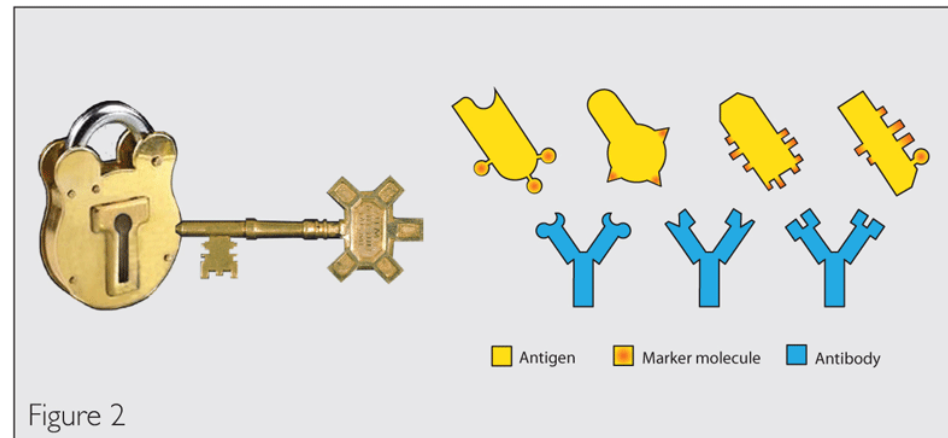
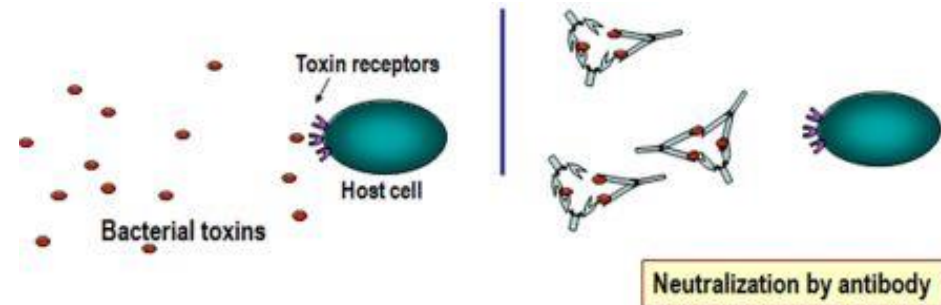
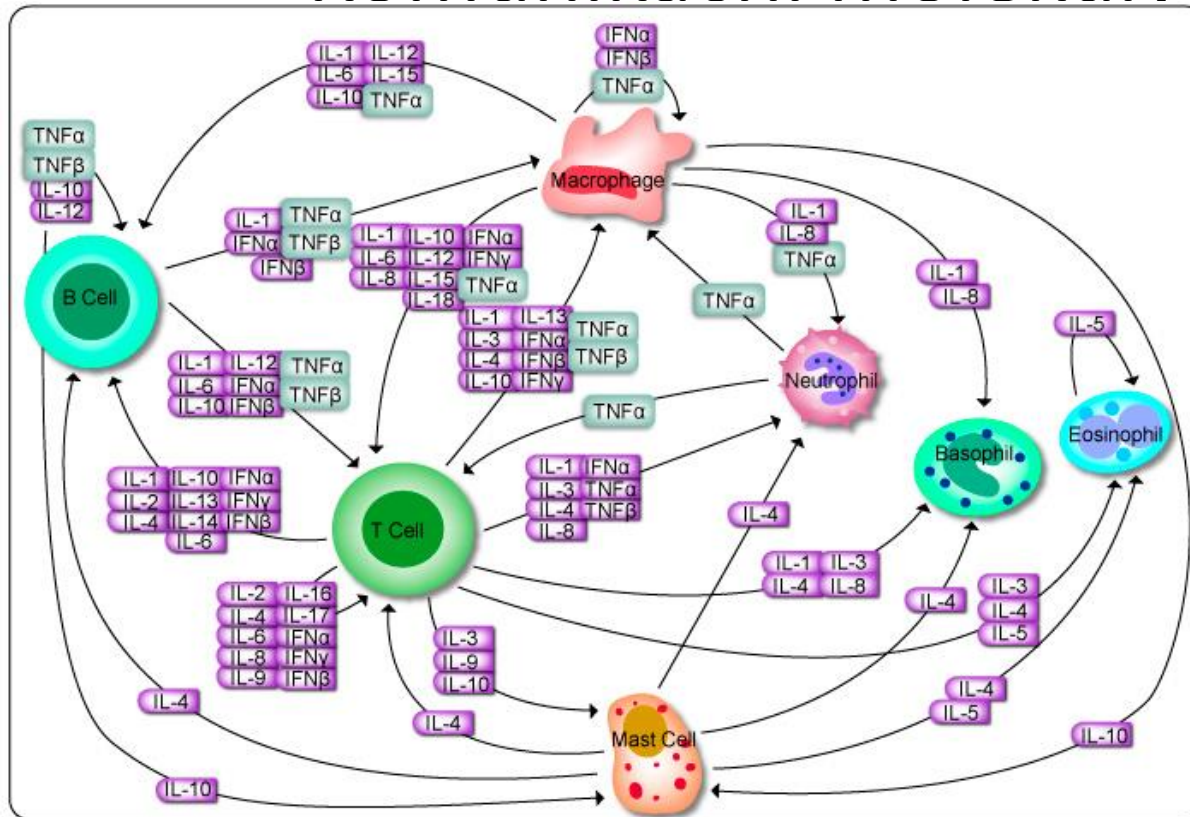


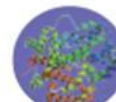
Figure 2

Komunikační molekuly - cytokiny

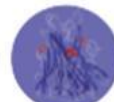


Pro-inflammatory Cytokines : stimulate the immune system

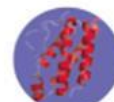
Th1



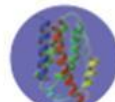
INF- γ



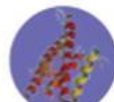
TNF- α



IL-2



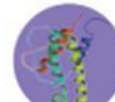
IL-6



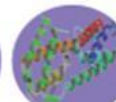
IL-12

Anti-inflammatory Cytokines : suppress the immune system

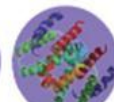
Th2



IL-4



IL-5

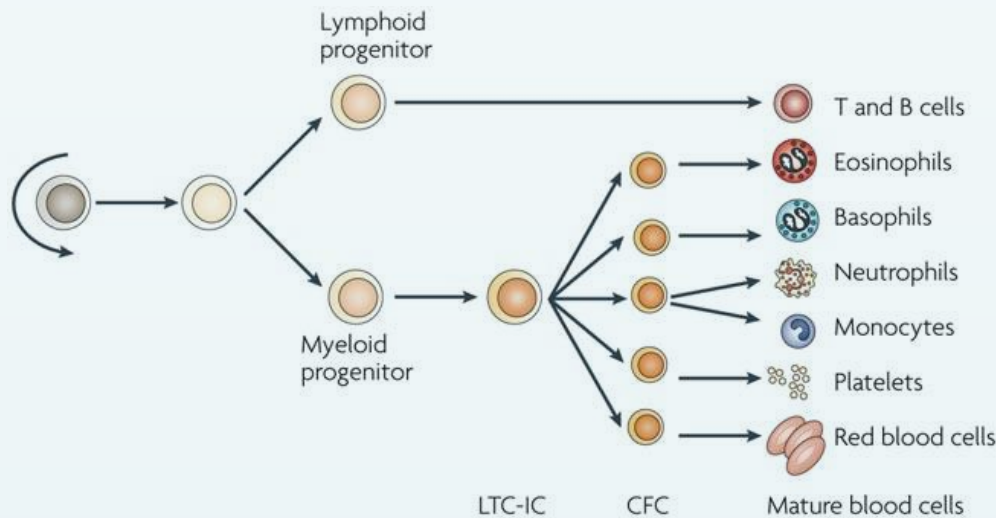


IL-10

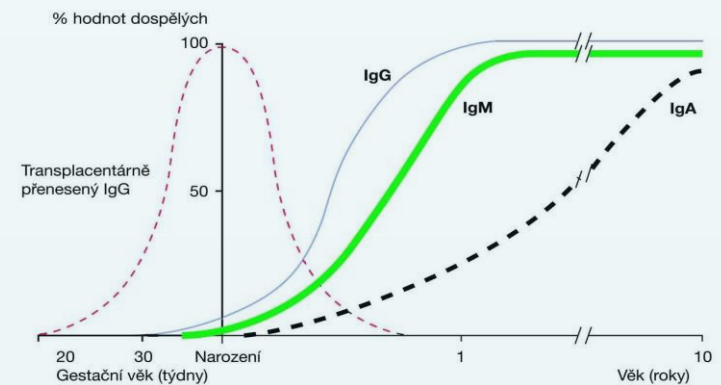


TGF- β

Ontogeneze imunity



Nature Reviews | Cancer



Vývoj imunocytů začíná s nástupem hematopoezy v 1. měsíci embryogeneze

Transplacentárně přenesené protilátky od 20 g.t., 1/3 od 34 g.t.

Fyziologická hypogamaglobulinémie 3. - 6. měsíc

Kaleidoskop imunopatologií



Alergie

Autoimunita



Imunodeficience

Nádory

Imunodeficiency - ID

PRIMÁRNÍ - PID

Geneticky podmíněná onemocnění zasahující imunitní systém

Prevalence 2-3/100 tis.

FYZIOLOGICKÉ

Novorozenci + fyziologická hypogamaglobulinémie

Senioři – immunosenescence

Gravidita - imunotolerance

SEKUNDÁRNÍ

Poruchy imunitního systému nasedající na základní onemocnění

častější
nejznámější – HIV
nejčastější - malnutrice

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

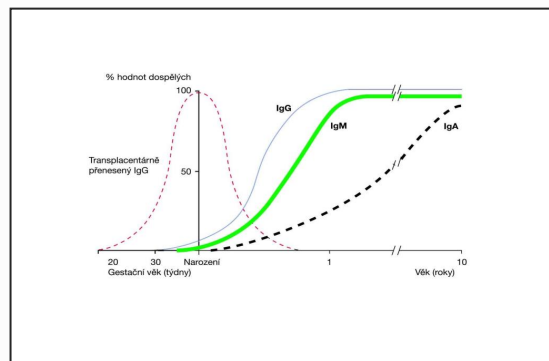
Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- Four or more new ear infections within one year.
- Two or more serious sinus infections within one year.
- Two or more months on antibiotics with little effect.
- Two or more pneumonias within one year.
- Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.
- Need for intravenous antibiotics to clear infections.
- Two or more deep-seated infections including septicemia.

Presented as a public service by:

jm Jeffrey Modell Foundation
EDG European Dysimmune Group
PPTA Pediatric Primary Immunodeficiency Treatment Association
Baxter **BioCryst** **CSL Behring** **GRIFOLS** **KEORION** **oOzONama**

These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consistent with Primary Immunodeficiency signs is a legally registered. © 2013 Jeffrey Modell Foundation. For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: www.jmfi.org | 866-INFO-4-PI

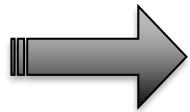


1952

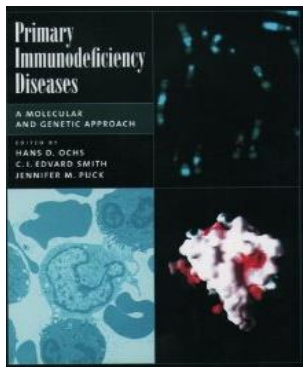
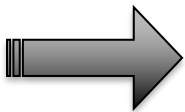
AGAMMAGLOBULINEMIA

By COL. OGDEN C. BRUTON, M.C., U.S.A.
Washington, D.C.

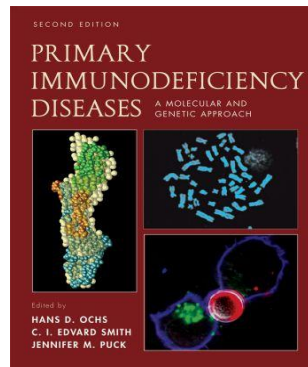
THE complete absence of gamma globulin in human serum with a normal total protein as determined by electrophoretic analysis does not appear to have as yet been reported in the literature. Stern¹ mentions two cases of hypoproteinemia in children who had



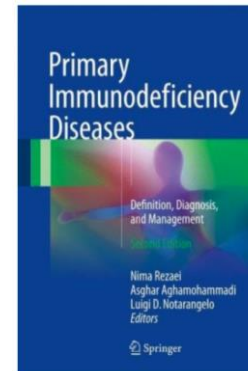
1993 BTK gen



Oxford University Press 1999
90 nemocí



Oxford University Press 2006
140 nemocí



Springer 2016
>220 nemocí

2021

450 PID asociovaných genů
> 300 PID

Recidivující infekce dýchacích cest

Fyziologická nemocnost

Menší děti (1-5 let)

Starší děti (6-12 let)

6-8 infekcí/ rok

2-4 infekce/rok

Sezónní průběh (podzim-zima)

Mírný průběh

Dobrá odpověď na symptomatickou léčbu

De Martino et al. 1989; Galli et al. 1991; De Vries 2001; Woroniecka et al. 2000

Klasické příznaky PID

10 Varovných znaků Primárních imunodeficiencí

1	4 a více nových infekcí středouší v průběhu 1 roku
2	2 a více závažných sinusitid v průběhu 1 roku
3	2 - měsíční a delší léčba antibiotiky s nedostatečným efektem
4	2 a více pneumonií v průběhu 1 roku
5	Neprospívání novorozence/kojence (nedostatečný váhový přírůstek a pomalý růst)
6	Opakované hluboké kožní nebo orgánové abscesy
7	Perzistující kandidóza sliznic nebo kožní mykotické infekce
8	Potřeba intravenózní antibiotické léčby pro zvládnutí infekce
9	2 a více hlubokých infekcí nebo septikémie
10	Pozitivní rodinná anamnéza (potvrzená primární imunodeficience v rodině)

+ atypické patogeny
+ infekční komplikace očkování



>2 PŘÍZNAKY = PODEZŘENÍ NA PID

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1** Two or more new ear infections within 1 year.
- 2** Two or more new sinus infections within 1 year, in the absence of allergy.
- 3** One pneumonia per year for more than 1 year.
- 4** Chronic diarrhea with weight loss.
- 5** Recurrent viral infections (colds, herpes, warts, condyloma).
- 6** Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 7** Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs.
- 8** Persistent thrush or fungal infection on skin or elsewhere.
- 9** Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria.
- 10** A family history of PI.

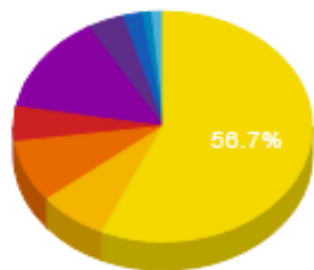
“IMUNODEFICITNÍ KALEIDOSKOP”

MÉNĚ ČASTÉ PŘÍZNAKY PID

- autoimunity
- lymfoproliferace, malignity
- alergie, astma
- intersticiální plicní postižení
- dermatitidy, rash
- enteropatie, IBD-like
- vaskulopatie, stroke-like epizody
- neurovývojové poruchy,
neurodegenerace
- edémy, lymfedémy
- splenomegalie
- recidivující horečky
- syndromické stigmatizace
- hypokalcémie
- ...

Fenotypická klasifikace PID dle IUIS 2019

1. Kombinované buněčné a humorální ID
2. Syndromické ID
3. Převážně protilátkové ID
4. Onemocnění s imunitní dysregulací
5. Fagocytární poruchy
6. Poruchy vrozené a intrinsické imunity
7. Autoinflamatorní onemocnění
8. Komplementové deficity
9. Selhání kostní dřeně
10. Fenokopie PID

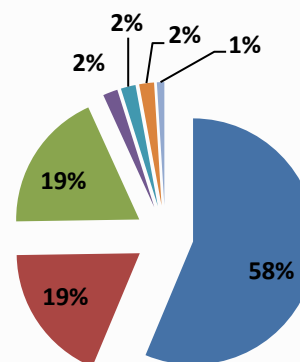


ESID Registry 2019

Diagnosis

- Predominantly Antibody Disorders
- Predominantly T-Cell Deficiencies
- Phagocytic Disorders
- Complement Deficiencies
- Other well defined PIDs
- Autoimmune & immunedysregulation syndromes
- Autoinflammatory syndromes
- Defects in innate immunity
- Unclassified PIDs

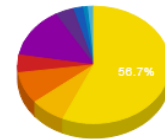
Český národní PID registr



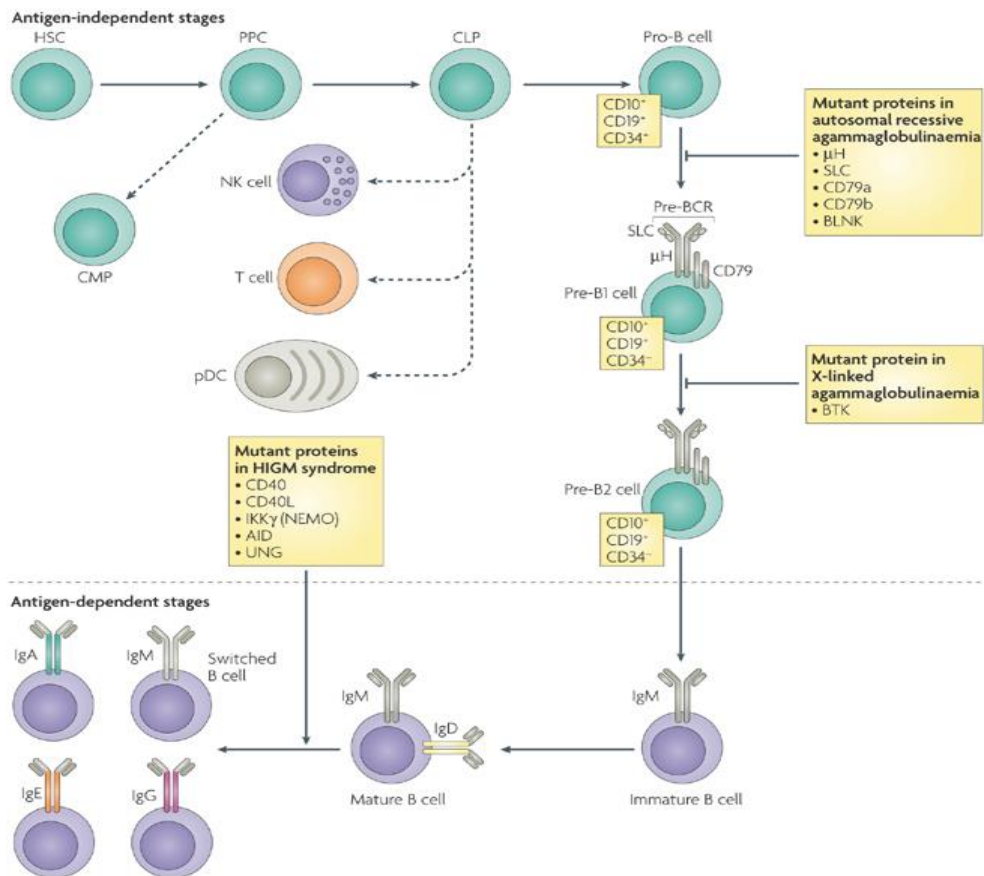
- Predominantly antibody deficiencies
- Complement deficiencies
- Other well-defined syndromes
- Phagocytic disorders
- Predominantly T-cell deficiencies
- Autoinflammatory syndromes

Diferenciální diagnostika PID

	PROTILÁTKOVÉ	BUNĚČNÉ A KOMBINOVANÉ	FAGOCYTÁRNÍ	KOMPLEMENTOVÉ
<i>Četnost výskytu</i>	cca 55%	10%	5%	10%
<i>Začátek</i>	po 6. měsíci až do dospěl.	po narození až do cca 2 let	po narození, v dětství	různý
<i>Příznaky</i>	IHCD IDCD otitidy enteritidy	neprospívání IDCD průjmy dermatitidy	omfalitidy lymfadenitidy pyodermie otitidy	pyoenní inf. angioedémy SLE HUS
<i>Patogeny</i>	opouzdřené bakterie echoviry, enteroviry	viry, pneumocysty plísňe, mykobakteria	stafylokoky plísňe	neisserie pneumokoky
<i>Reakce na očkování</i>	enterovirové	všechny živé	BCG	nekonstantní
<i>Prognóza</i>	do dospělosti	úmrtí v dětství	do dospělosti	různá



Převážně protilátkové ID



Nature Reviews | Immunology

- **Selektivní IgA deficiencie**
- **Běžný variabilní imunodeficit CVID**
- **Brutonova agamaglobulinémie**
- **Transientní hypogamaglobulinémie v dětství**
- **HyperIgM syndromy**
- **Selektivní protilátkové deficiencie**
- **Deficiencie podtříd IgG**

Selektivní IgA deficit

- nejčastější PID, prevalence v Evropě 1:500-700
- genetická podstata neznámá
- klinicky variabilní, úloha IgA na sliznicích může být částečně nahrazena IgG a IgM

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

(musí splnit vše)

sérová koncentrace **IgA < 0,07 g/l**

normální koncentrace IgG a IgM

vyloučení jiných příčin hypogamaglobulinémie A

- *především bakteriální IHCD, průjmy*
- zvýšená frekvence alergií a autoimunit (celiakie, thyreopatie, psoriáza,...)
- Th. symptomatická, ev. Ig, ATB profylaxe

Běžný variabilní imunodeficit

Common Variable Immunodeficiency - CVID

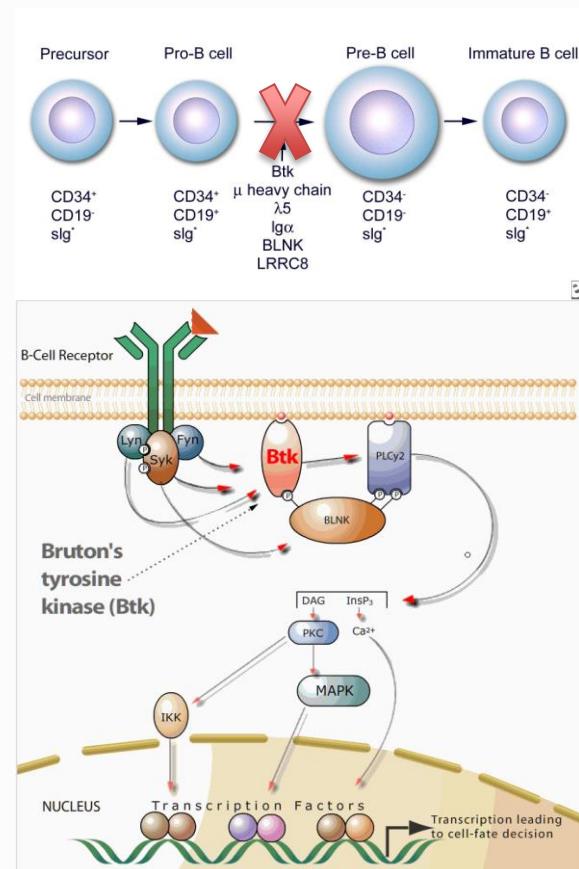
- heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná narušenou tvorbou protilátek **a dysregulací imunitního systému**
- 2 - 10:100 000
- genetická podstata u většiny neznámá
- první projevy nejčastěji v časně dospělosti: sinusitidy, otitidy, IDC
- *především bakteriální patogeny*
- zvýšená frekvence autoimunit a malignit (HL, nHL, ca žaludku)

Autoimunita:	29%
ITP	14%
AIHA	7%
Evans	4,2%
IBD	4,2%

Brutonova agamaglobulinémie

X-vázaná agamaglobulinémie, XLA

- Gen pro Brutonovu tyrosin kinázu na Xq21.3-22
- Porucha signalizace z BCR receptoru na povrchu B buněk
 - absence B lymfocytů
 - panhypogamaglobulinémie
 - bez postvakcinační reakce
- Manifestace od 6.- 12. měsíce věku
- *především bakteriální infekce, sepse*



Brutonova agamaglobulinémie

X-vázaná agamaglobulinémie, XLA

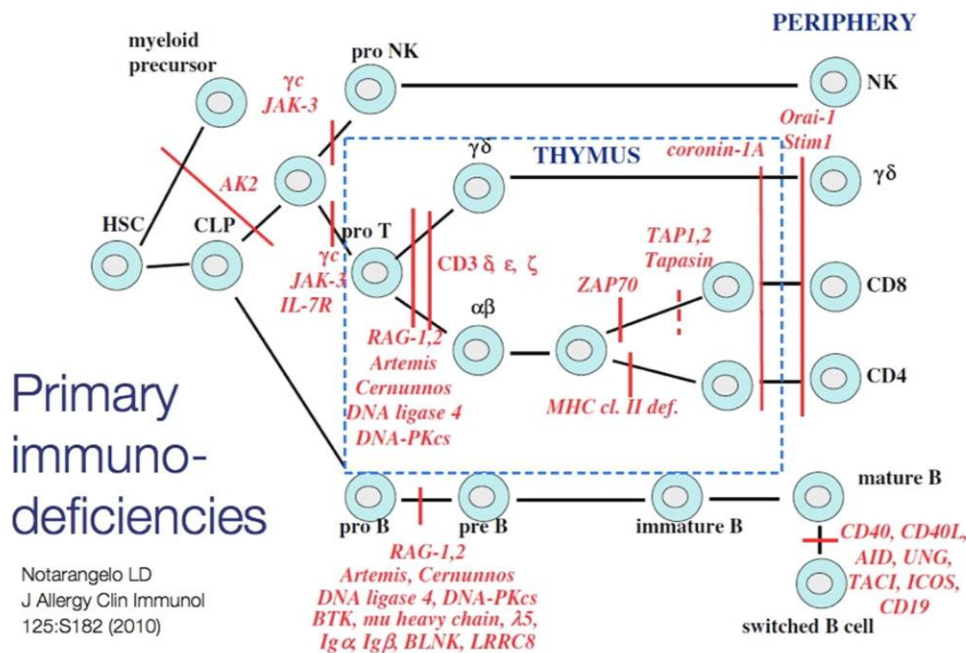
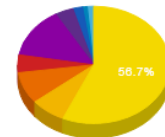


- Termínový zdravý novorozenec
- Chlapec
- Nevýznamná RA
- Zcela zdravý a normálně se vyvíjející do 7m, kdy febrilní neutropenie a sepse NS
- Vyšetřeny imunoglobuliny →
- Vyšetření lymfocytárních subpopulací →
- Geneticky verifikována BTK mutace
- Zahájení imunoglobulinové substituce

IgG+IgM+IgA = 3x170 Kč

	7 měsíců
Leu	4,2x10 ⁹ /L ↓
Hgb	103 g/L
Tbc	401x10 ⁹ /L
Neu	30x10 ⁹ /L ↓
Lymfo	3,8x10 ⁹ /L
IgG	<0,33 g/L ↓
IgA	<0,07 g/L ↓
IgM	<0,04 g/L ↓
B lymfo CD19+	0.09% ↓
T lymfo CD3+	91%
NK CD 16+, 56+	8%

Kombinované buněčné a humorální ID



SCID – severe combined immunodeficiency

γC IL2R
 IL7R
 RAG1/2RAG2
 ADA
 JAK3
 Artemis
 ...

- Příznaky od narození
- Neospívání, dermatitidy, průjmy
- Infekce:
 - Viry – CMV, HSV, VZV, rota/adenoviry, enteroviry
 - Pneumocystis j., mykobakterie, invazivní mykózy
 - Vakcinační BCG, rotaviry, polio



Závažná kombinovaná imunodeficience

Severe Combined Immunodeficiency - SCID

V ČR 1-2 pacienti/rok

T- , B+/-, NK +/-



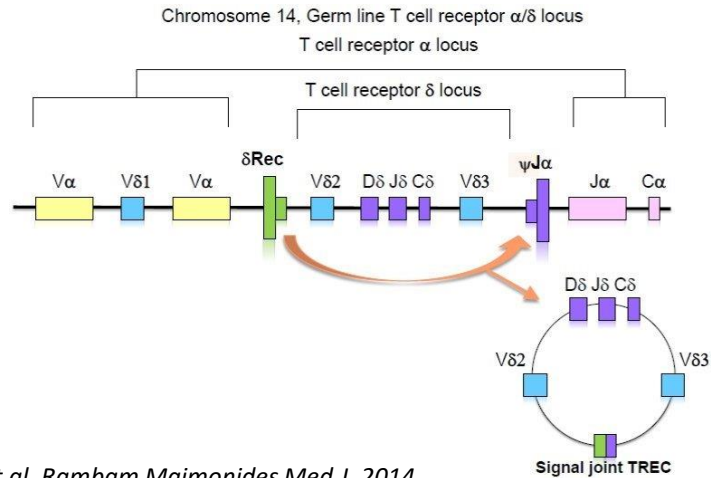
IMUNOLOGICKÁ EMERGENCE → HSCT

- ⚠ Izolace
- ⚠ Okamžité imunologické vyšetření
 - ⚠ Rtg hrudníku
 - ⚠ CMV neg., resp. ozářené krevní produkty
 - ⚠ Prevence pneumocystové infekce
 - ⚠ Strava – kojení?
 - ⚠ STOP očkování



SCID skrining

TREC - T cell Receptor Excision Circles



Somech et al. Rambam Maimonides Med.J. 2014.

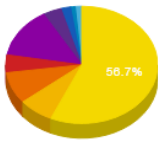


2008 1:100 000
2018 1:40 000

V ČR OD 1.1.2022 PILOTNÍ FÁZE PLOŠNÉHO SKRÍNINGU

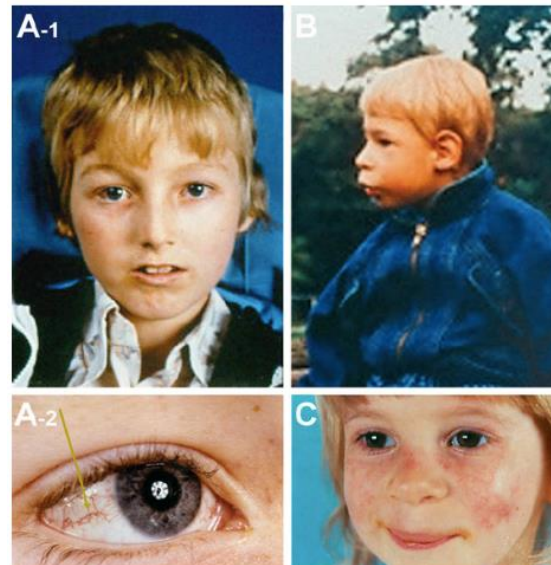
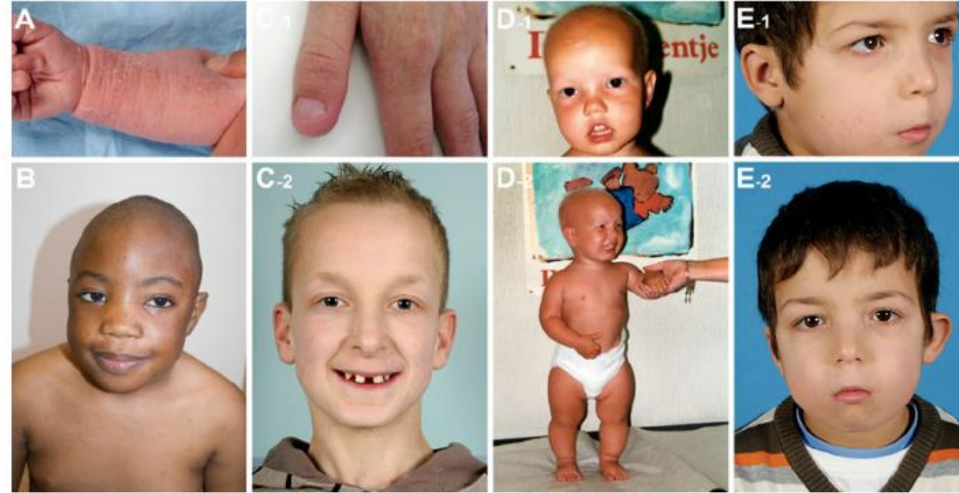
nově SMA + SCID
součást novorozeneckého skriningového panelu

Syndromické ID



- Heterogenní skupina
- ID je součástí širokého fenotypu

- Wiskott-Aldrich syndrom
- Hyper IgE syndrom
- Anhydrotická ektodermální dysplázie s ID
- Cartilage-Hair Hypoplasia
- DiGeorge sy, CHARGE sekvence
- Ataxia teleangiectasia
- Nijmegen breakage syndrom
- Bloomův syndrom





AD Hyper IgE syndrom

STAT3 loss-of-function

- Zdravý novorozenec zdravých rodičů
- Od prvního týdne papulopustulóza v obličeji
Staf. aureus, Enterococcus faecalis, E. coli
- Od 10. týdne recidivující “chladné” abscesy na kalvě
Staf. Aureus



Leu	24.6x10 ⁹ L
Eos	5.760x10 ⁹ L (0-500)
Neu	4,64 x10 ⁹ L
Lymfo	11,62 x10 ⁹ L
IgE	24 IU/mL (0-18)

- Biopsie kůže – eosinofilní folikulitida
- 1x pneumonie NS, recidivující otitidy *Candida alb.*
- Geneticky de novo STAT3 mutace, ↓Th17

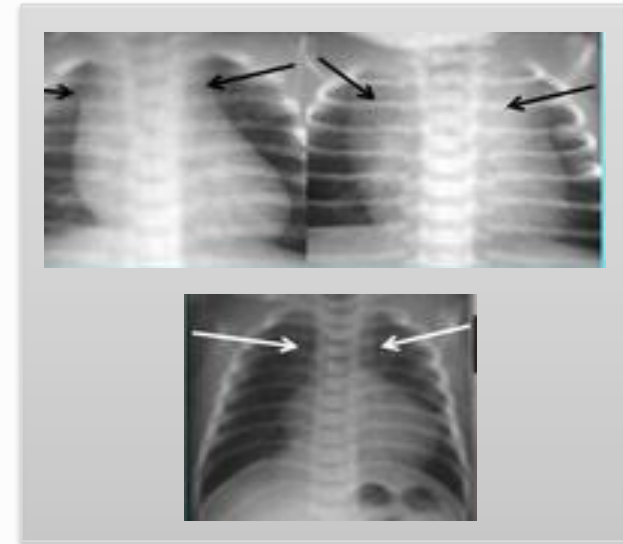
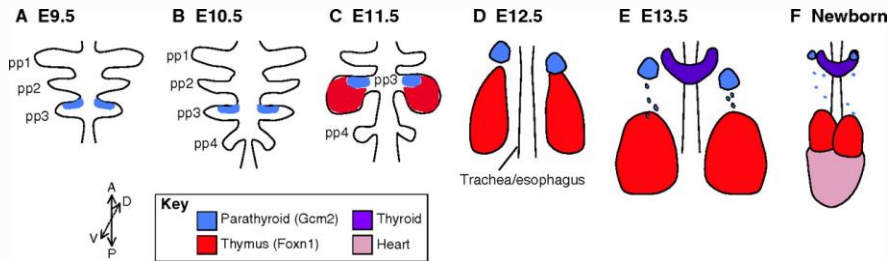
→ Antibiotická a antimykotická profylaxe, SCIG



DiGeorge syndrom

Mikrodelece 22q11.2

- Porucha vývoje 3.faryngeální výchlípků
- 1: 4000

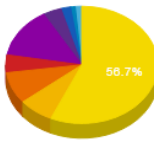


C ardiac defects
A bnormal facies
T hymic hypo/aplasia
C left palate
H ypocalcemia
22 q11 deletion

- Kompletní athymie x parciální dysplazie = porucha vývoje T lymfocytů
 - Symptomatická a profylatická léčba
 - Transplantace thymu



Poruchy fagocytózy a selhání kostní dřeně



➤ Vrozené neutropenie

- CYKlickÁ NEUTROPENIE
- TEŽKÁ KONGENITÁLNÍ NEUTROPENIE (ELANE, HAX mutace)
- SYNDROMICKÉ NEUTROPENIE (Schwaman-Diamond sy, Barth sy)

➤ Poruchy funkce fagocytů

- CHRONICKÁ GRANULOMATÓZNÍ NEMOC

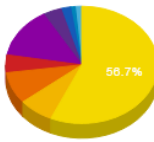
➤ Leukocyte adhesion deficiency – “LAD” syndromy



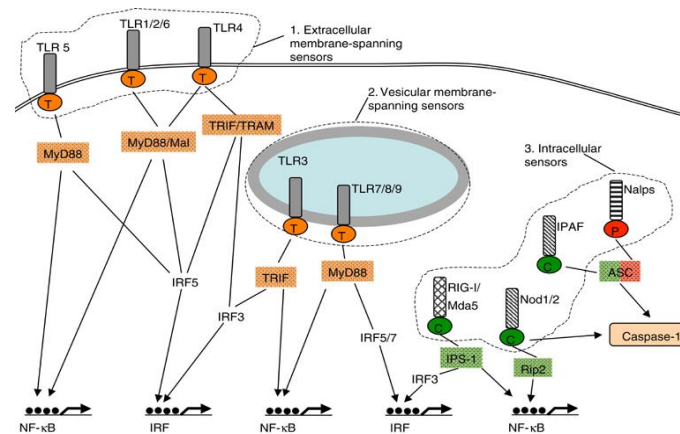
Závažné bakteriální a mykotické infekce - sepse, abscesy

- **Hluboké, multifokální, recidivující**
- **Absence „hnisání“**
- Kůže, plíce, játra, slezina, skelet, lymfatické uzliny, CNS,...
- *Stafylokoky, kandidy, aspergily, intracelulární patogeny - mykobakteria, nokardie, seratie,...*

Poruchy mechanismů vrozené imunity



- Poruchy buněčného rozpoznávání a reakce na patogeny
- Řada “nových” ID se specifickou infekční náchylností



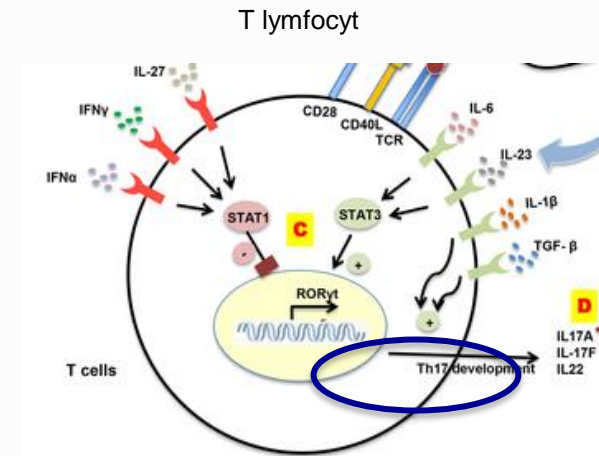
Např.

Chronická mukokutánní **kandidóza**
Vrozená **vnímavost k mykobakteriózám**

Chronická mukokutánní kandidóza

Chronic mucocutaneous candidiasis - CMC

- Heterogenní skupina PID s náchylností k povrchovým kandidózám
- Poruchy Th17 lymfocytů a jejich funkce



Lymfocyty	5,85x10 ⁹ /l (2,2-11,7)
CD3 ⁺	62 % (62-80)
CD19 ⁺	33 % (9-35)
Th17	0,16 % (0,6- 2,5%)
IgG,A,M	v normě

Th. Antimykotika

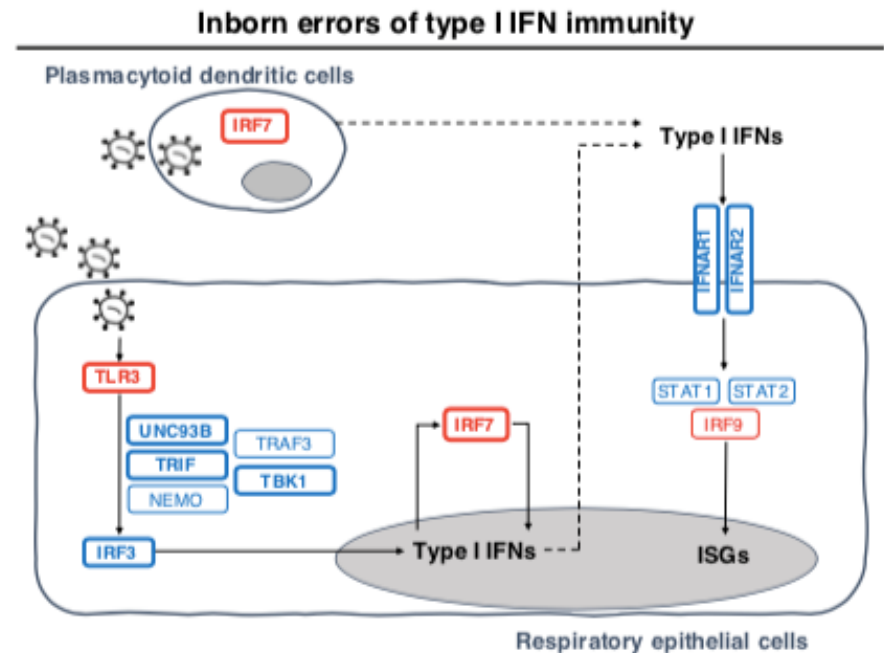
JAK kinázové inhibitory

Covid-19 s těžkým průběhem

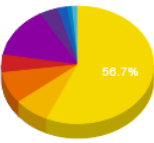
SARS-CoV-2

- Poruchy v signalizaci interferonů I. typu
- Mutace v *TLR3*, *IRF7*, *IFNAR1* či *autoprotilátky proti IFN*
- Normální zákl. imunologické parametry

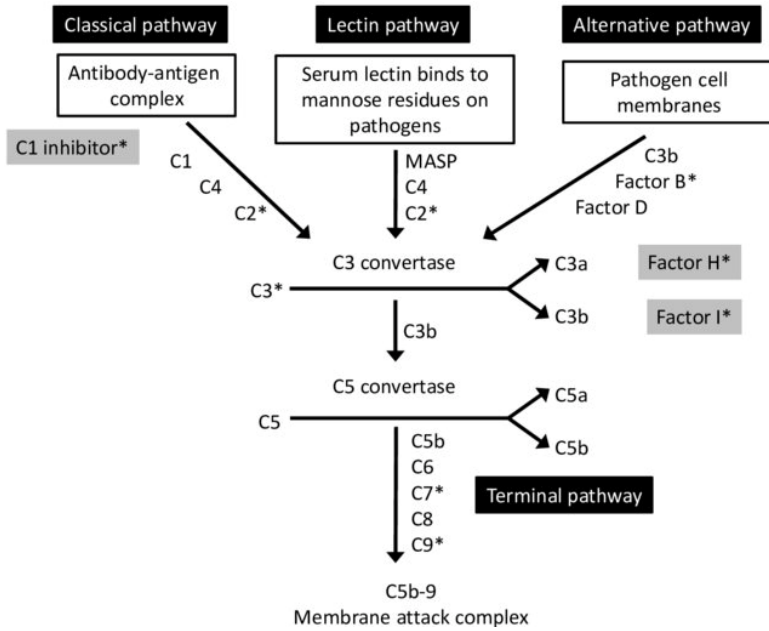
Science



Zhang et al. Science. 2021



Komplementové ID



Invazivní meningokokové a pneumokokové infekce



**Klíčová role
OČKOVÁNÍ**

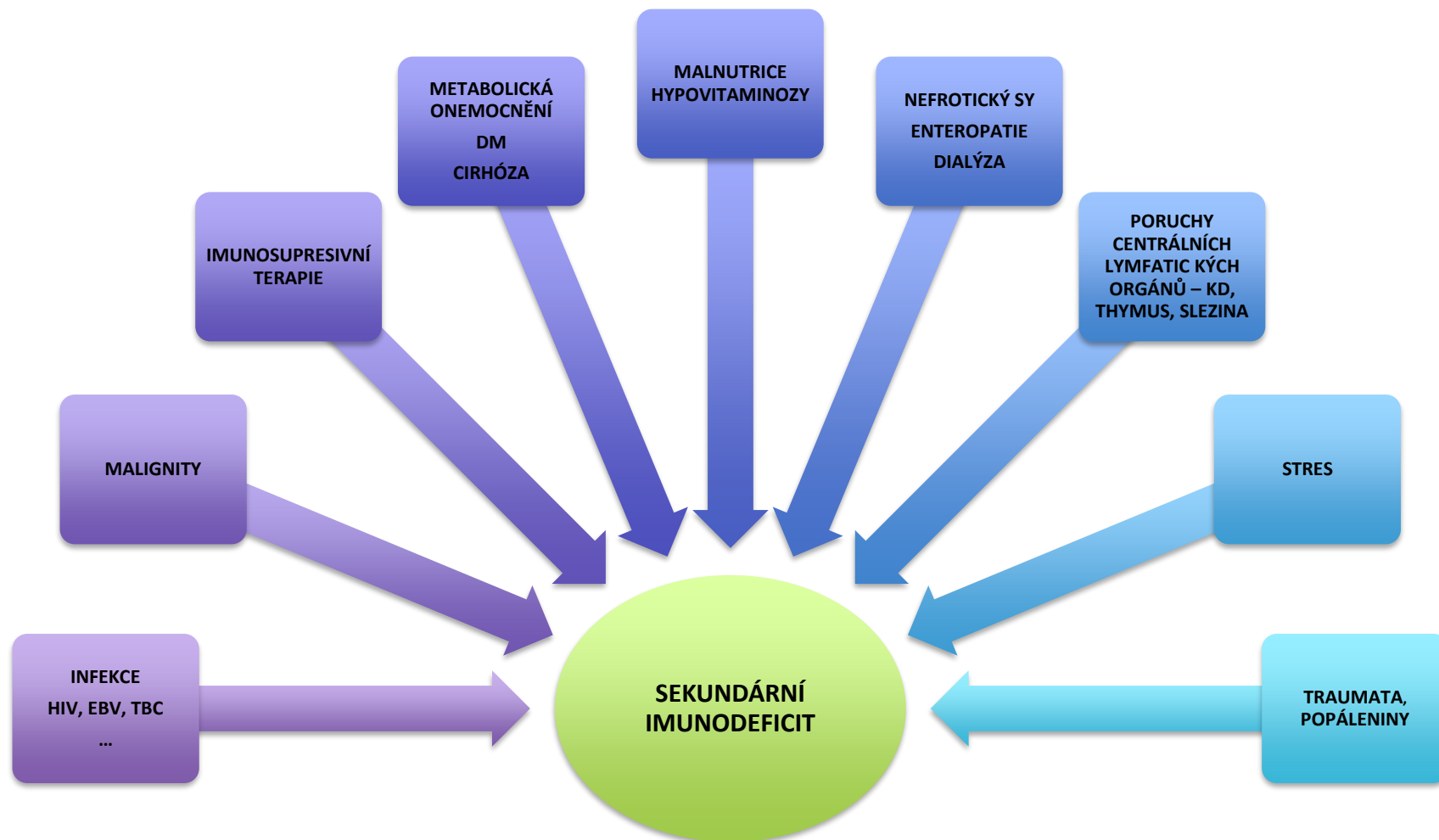
Systemový lupus erythematoses



Hereditární angioedém defekty C1 inhibitoru



Sekundární imunodeficity



Diagnostika ID

Anamnéza

Fyzikální vyšetření

Paraklinická vyšetření – RTG, UZ, mikrobiologie...

Laboratorní vyšetření – 4 stupně

POUKAZ NA VYŠETŘENÍ / OŠETŘENÍ K

Odeslán ad: _____ Kód náhrady _____

Požadováno:
 Konsilijní vyšetření
 Vyšetření: IMUNOLOGIE
 Ošetření

Doporučeno:
 Převzetí do péče
 Hospitalizace

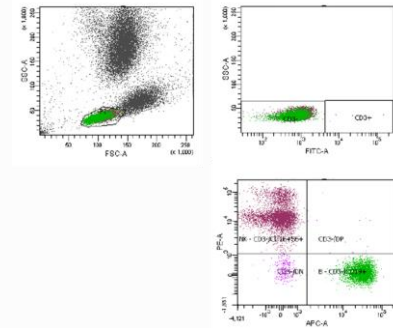
Důvod požadavku (doporučení):
K VYŠETŘENÍ IMUNODEFICITU.

KO + diff
IgG, A, M

Specifická antigenní odpověď – tetanus, difterie
Hladiny IgG1, 2, 3, 4

Stanovení lymfocytárních subpopulací CD3/CD4/CD8/CD19/CD16,56
Test blastické transformace lymfocytů (stimulace mitogeny, antigeny)
Test oxidačního vzplanutí neutrofilů – DHR, NBT test
Vyšetření TREC/KREC

Bližší typizace vývojových forem T a B lymfocytů
Vyšetření komplementu C3, C4, funkční testy drah
Stanovení hladin enzymů (ADA, purinnukleosidfosforyláza)
Vyšetření fagocytů (fagocytóza, mobilita)
Vyšetření NK cytotoxicity
Další vyšetření komplementu
Stanovení jiných povrchových/cytoplazmatických znaků leukocytů
Vyšetření apoptózy
Cytokinové a intracelulární signální studie
Genetická analýza / rodinné studie





Genetické vyšetření

Sangerovské sekvenování – jednotlivé geny

Next Generation Sequencing

- Panelová vyšetření – 400 PID genů
- Whole Exome Sequencing WES
- Whole Genome Sequencing WGS
- Whole Transcriptome Sequencing (RNA)

Whole Exome Sequencing (WES) - sekvenace všech oblastí kodujících proteiny

emergentně do 48 hod

Terapie PID

- **Výživa, životní styl, prevence infekcí, očkování**
- **Antibiotika, antivirotiky, antimykotika – profylaxe a terapie**
- **Substituce protilátek – poly/monoklonální**
- **Imunosuprese - při autoimunitních/hyperinflamatorních symptomech**
- **Transplantace kostní dřeně, thymu**
- **Genová terapie**
- **Enzymová terapie – ADA SCID**
- **Nové “malé” molekuly - JAK inhibitory, inhibitory PI3KD, IFN γ ...**



Závěr

- PID jsou vzácná onemocnění s širokým spektrem projevů
- 6-8 nezávažných IDC/rok do 5 let věku může být normální
- Atypická nemocnost musí vzbudit podezření na imunodeficit
- Diagnostika a léčba PID pacientů patří do specializovaných center



Děkuji za pozornost

Pediatrická klinika TN a 1.LF

Doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D.
MUDr. Pavel Kabíček, Csc.
Doc. MUDr. Hana Houšťková
MUDr. Barbora Baldriánová
MUDr. David Bauer
MUDr. Tamara Čábelová
MUDr. Karolína Doležalová
MUDr. Pavel Dvořák, Ph.D.
MUDr. Lucie Gonsorčíková, Ph.D.

MUDr. Tomáš Hecht
MUDr. Taťána Janatová
MUDr. Jana Kodetová
MUDr. Václava Kredbová
MUDr. Alice Mílová
MUDr. Sylvie Netvalová
MUDr. Libuše Polanecká
MUDr. Ingrid Šilhánková
MUDr. Radim Vyhnánek

... a spolupracovníci

Ústav imunologie FN Motol a 2.LF

Prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.
Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DSc., MBA
MUDr. Adam Klocperk
MUDr. Tomáš Milota
MUDr. Marta Sobotková
MUDr. Zuzana Střížová
MUDr. Radana Zachová
Mgr. Zuzana Paračková
Mgr. Irena Zentsová
Mgr. Petra Vrabcová

KDHO FN Motol a 2.LF a laboratoř

Doc. MUDr. Tomáš Kalina, Ph.D.
MUDr. Eva Froňková, Ph.D.
RNDr. Veronika Kanderová, Ph.D.
MUDr. Michael Svatoň
MUDr. Renata Formánková
MUDr. Petr Smíšek
MUDr. Martina Suková
Prof. MUDr. Petr Sedláček

...a mnoho dalších