

Poruchy v komplementovém systému

Marta Sobotková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole

Komplementový systém je klíčovou složkou vrozené imunity. Jeho poruchy se často projevují zvýšeným sklonem k infekčním onemocněním, zejména meningokokovým, hemofilovým či pneumokokovým, nebo sklonem k autoimunitním chorobám, nejčastěji charakteru systémového lupusu erythematoses. Vrozené komplementové deficity jsou velmi vzácné, ale jejich výskyt v populaci může být podhodnocen zejména z důvodu horší dostupnosti vhodných vyšetření. Získané deficity doprovází jiná základní onemocnění a nejčastěji jsou vyvolány zvýšenou konzumací složek komplementu. Oproti deficitům vrozeným však často bývají pouze parciální.

Klíčová slova: komplement, deficit komplementu, infekce, autoimunitní onemocnění.

Complement deficiencies

Complement system plays a crucial role in innate immunity. Complement deficiencies are often associated with severe infections, usually meningococcal, pneumococcal or caused by *Haemophilus influenzae*, or with autoimmune diseases, especially systemic lupus erythematoses. Inherited complement deficiencies are very rare although their prevalence in population may be underestimated due to lower availability of adequate laboratory testing. Acquired complement deficiencies accompany other underlying diseases and often are caused by increased consumption and only partial.

Key words: Complement, complement deficiency, infection, autoimmune disease.

Úvod

Systém komplementu představuje jednu z nejdůležitějších humorálních složek vrozené (nespecifické) imunity (1). Zahrnuje více než 30 solubilních a membránově vázaných proteinů, které kooperují nejen mezi sebou, ale také s dalšími komponentami imunitního systému (2, 3). Hlavními složkami je 9 sérových proteinů označených C1-C9, jejichž kaskádovitá aktivace vede k tvorbě tzv. komplexu atakujícího membránu (MAC), který vyvolává perforaci a následně lýzu napadené buňky. V průběhu aktivace dochází k tvorbě štěpů s dalšími funkcemi, jako je opsonizace (složka C3b), chemotaxe či modulace zánětlivé odpovědi (C3a, C5a) (1, 3). Komplement se podílí na odstraňování apoptotických buněk a imunitních komplexů, podporuje protilátkovou odpověď a hraje roli i v časném embryonálním vývoji a reparaci tkání. Je propojen se systémem koagulačním a fibrinolytickým, což vysvětluje rozvoj trombotických komplikací u poruch některých komplementových složek (2, 4). Aktivace komplementu probíhá třemi různými cestami – klasickou, alternativní nebo lektinovou (viz schéma 1) (3, 4, 5). Komplement rozpoznává jak signály mikrobiální invaze (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) tak i struktury sdružené s tkáňovým poškozením

(damage associated molecular patterns, DAMPs). Tím se uplatňuje pozitivně nejen v zánětlivé odpovědi namířené proti infekčním agens, ale také při hojení tkání. Jeho nadměrná a nedostatečně kontrolovaná aktivace ovšem také může přispívat k tkáňovému poškození u celé řady patologických stavů (6).

Podle toho, zda poruchy komplementu vznikají na dědičném podkladě nebo doprovází jiné základní choroby, je lze rozdělit na vrozené a získané. Vrozené poruchy komplementového systému patří mezi vzácná onemocnění, jejichž prevalence se odhaduje na 0,03 %. Na základě údajů z mezinárodních registrů představují asi 1–10 % ze všech primárních imunodeficitů (5,2 % podle Evropské společnosti pro imunodeficiency ESID). Tato čísla však mohou být podhodnocena z důvodu absence snadno dostupných laboratorních vyšetření. Vyšší prevalence se popisuje pouze u MBL deficience (5 %) a deficitů C4A (11–22 %) a C4B (30–45 %) (2, 5, 7). Získané poruchy zpravidla vznikají v důsledku zvýšené konzumce, nedostatečné syntézy, zvýšených ztrát nebo působením autoprotilátek inhibujících jejich funkci. Jsou častější než poruchy vrozené, ale zpravidla bývají pouze parciální. Na druhou stranu ovšem často postihují více složek zároveň (2, 8).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marta Sobotková, Sobotkova@fnmotol.cz

Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 346–352

Článek přijat redakcí: 19. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 26. 8. 2020

U pacientů s poruchami v systému komplementu pozorujeme zvýšený sklon k závažným infekcím, vyvolaným převážně opouzdřenými bakteriemi, autoimunitní projevy, zejména charakteru systémového lupusu erythematodes (SLE), nebo se mohou rozvíjet specifická onemocnění vznikající v důsledku poruchy některých regulačních složek (2, 7). Klinický obraz závisí na konkrétní postižené složce, ale u vrozených poruch bývají tyto projevy zpravidla více vyjádřené nežli u poruch získaných. Ačkoli k manifestaci vrozených poruch komplementu obvykle dochází již v dětství, v řadě případů se na ně nemyslí, a proto je třeba tuto diagnózu zvažovat i u dospělých pacientů. Přehled vrozených poruch komplementu viz tabulka 1.

Vrozené poruchy komplementu spojené s vyšší vnímavostí k infekcím

Deficience naprosté většiny komponent komplementového systému je sdružena s vyšší vnímavostí k infekcím opouzdřenými bakteriemi. Oproti tomu infekce virové, mykotické či parazitární jsou u těchto pacientů méně časté, pravděpodobně v důsledku kompenzace komplementového deficitu jinými složkami imunity. Velmi častými patogeny jsou *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b (2, 7).

Nejvyšší incidence meningokokových infekcí pozorujeme u dětí mladších dvou let (pravděpodobně v souvislosti nedostatečnou protilátkovou odpovědí) a ve věku 15–25 let (pravděpodobně v asociaci s deficitem komplementovými) (2). K tomuto typu infekce disponují především deficitem terminálních složek (C5–C9), složky C3 a složek alternativní cesty, jako je properdin, faktor B, D, I a H (2).

Pacienti s poruchou terminálních složek komplementu mají 1 000–10 000× vyšší riziko neisseriové infekce než běžná populace, ale nepozorujeme u nich vyšší výskyt jiných invazivních bakteriálních onemocnění (2). Infekce mohou být rekurentní, ale zpravidla mají mírnější průběh a nižší mortalitu (2, 5). Obvykle se jedná o infekce meningokokové, ale popsána byla i diseminovaná onemocnění gonokoková (5). Dědičnost deficitů složek C5–C9 je autozomálně recesivní a jiné komplikace než infekční u nich nejsou běžné. Jedná se o onemocnění velmi vzácná, vyskytující se s vyšší frekvencí pouze v některých populacích (5, 7). Například deficit složky C9 je velmi často popisován v japonské populaci a může být i asymptomatický, protože i komplex C5b–C8 je schopen s nižší účinností lyzovat atakované buňky (5, 7).

Meningokokové infekce jsou také hlavním projevem deficience properdinu (2, 5). Properdin je pozitivním regulátorem alternativní cesty a má stabilizační účinek na alternativní C3 konvertázu (5). Jeho deficit lze klasifikovat do tří typů. Typ I je charakterizovaný úplnou absencí properdinu v séru v důsledku porušené tvorby či sekrece, typ II velmi nízkou hladinou (< 10 %) v důsledku zvýšené degradace při abnormální oligomerizaci a typ III vykazuje normální hladinou proteinu, který je ovšem dysfunkční (2, 5). Dědičnost deficitu je X-vázaná a postihuje tedy především jedince mužského pohlaví (5, 7). Kromě neisseriových infekcí mohou pacienti trpět i na otitidy a pneumonie vyvolané opouzdřenými mikroorganismy (7). Deficity faktoru B a D jsou velmi vzácné (jednotky případů) a také u nich byly popisovány především infekce *Neisseria meningitidis* (5, 7). U pacienta s deficitem faktoru D však byly popsány

i rekurentní infekce gonokokové a u některých pacientů s deficitem faktoru B infekce pneumokokové (2, 5). Deficity C3 složky komplementu, faktoru H a I kromě infekcí meningokokových disponují také k těžkým infekcím charakteru sepse, pneumonie či osteomyelitidy, které mohou být rekurentní a vznikají již v časném věku (2).

Infekční komplikace jsou méně časté u pacientů s deficitem klasické cesty (složky C1, C2 a C4). Obvykle se jedná o infekce pneumokokové, zatímco meningokokové jsou u nich vzácné (2, 5).

Poruchy lektinové cesty bývají asociovány nejen s častějšími infekcemi opouzdřenými bakteriemi, ale také virovými, protozoárními či mykotickými (2). Zvýšená náchylnost k pneumokokovým infekcím byla popsána u deficitu fikolinu-3 a MASP-2, ale tato vnímavost nebyla zjištěna u všech identifikovaných pacientů (2, 5). Některé polymorfismy v genech pro fikolin-3 a MASP-2 by však mohly být spojeny s vyšší vnímavostí k lepre, Chagasově chorobě či hepatitidě C (2).

V bělošské populaci se relativně často vyskytuje deficit MBL (asi 5–7 % populace), nicméně jeho klinický význam je velmi diskutovaný a tento deficit není zařazen do oficiální klasifikace vrozených poruch imunity navržené IUIS (International Union of Immunological Societies) (2,9). Deficit pravděpodobně nabývá na významu u velmi malých dětí, kde ještě nejsou plně vyvinuty mechanismy adaptivní imunity, a jedinců imunokompromitovaných (2). U některých pacientů s MBL deficitem byly popsány závažnější průběhy sepse, rekurentní respirační infekty či infekce HSV nebo těžší průběh malárie (5). Vliv MBL deficitu však může být i protektivní, například u tuberkulózy či CHOPN (2, 11).

Vrozené poruchy komplementu spojené s autoimunitními chorobami

Vyšší vnímavost k autoimunitám se popisuje především u pacientů s poruchou iniciálních komponent klasické cesty, tedy složek C1, C2 a C4. Nejčastěji se jedná o projevy charakteru SLE, ale také se může manifestovat jako Henochova-Schönleinova purpura, dermatomyositis, glomerulonefritidy či juvenilní revmatoidní artritida (2, 5, 7).

C1 složka komplementu je tvořena jednou molekulou C1q, dvěma molekulami C1r a dvěma molekulami C1s. Homozygotní deficit se vyskytuje nejčastěji u složky C1q, kde bylo popsáno asi 70 případů, nejčastěji u dětí konsanguinních párů. U postižených jedinců se až v 90 % případů rozvíjí SLE, ale kromě toho mohou trpět také na rekurentní bakteriální infekce. Deficience serinových proteáz C1r a C1s byly popsány asi u 10 pacientů. Také se projevují zvýšeným rizikem rozvoje SLE, zejména s renálním a kožním postižením (2, 5, 7, 11).

Deficit C2 patří mezi častější vrozené poruchy komplementu a jeho prevalence v evropské populaci je odhadována na 1:20 000. Autoimunitní projevy nacházíme však jen asi u 10–42 % pacientů, přičemž nejčastěji se jedná o onemocnění charakteru SLE postihující zejména ženy. Heterozygotní jedinci bývají asymptomatictí (4, 5, 7, 11).

Složka C4 má dva izotypy kódované dvěma vysoce polymorfními geny C4A a C4B lokalizovanými na 6. chromozomu v oblasti kódující MHC III. třídy. U 50–65 % populace jsou přítomny dva geny pro C4A a dva pro C4B. Ostatní jedinci mají 1 nebo více genů duplikovaných nebo chybí. Jedinec tak může mít 1–8 funkčních genů. Úplný deficit C4 složky komplementu je proto vzácný (popsáno asi 30 případů).

Zhruba u 75–80 % pacientů dochází k rozvoji onemocnění charakteru SLE. Průběh bývá často závažný a příznaky začínají již v dětství (5, 7). Oproti tomu deficity C4a a C4b jsou podstatně častější a také jsou dávány do souvislosti s rozvojem autoimunitních onemocnění (11). U postižených jedinců byla popsána predispozice zejména ke vzniku SLE, ale například také sklerodermie, celiakie, vaskulitid, IgA nefropatie či subakutní sklerózující panencefalitidy (5, 7).

Také deficiencie C3 složky, která se sekundárně rozvíjí i při deficitech faktorů H a I, může být asociována s autoimunitními projevy, zejména charakteru glomerulonefritidy či SLE (2, 5).

Vrozené poruchy komplementu sdružené s poruchami vývoje a malformacemi

Velmi vzácný 3MC (Malpuech, Michaels a Mingarelli-Carnevale) syndrom, charakterizovaný obličejovým dysmorfismem, rozštěpy rtů a patra, postnatální růstovou retardací, poruchou kognitivních funkcí a hluchotou, je způsoben homozygotní mutací v genu *MASP1* či v genech pro kolektiny (*COLEC10*, *COLEC11*). Zvýšený sklon k infekcím nebyl u pacientů s 3MC syndromem popsán (2,5). Některé heterozygotní missense mutace v genu pro C1r a C1s mohou být asociovány s periodontální formou Ehlersova-Danlosova syndromu (9, 12).

Tab. 1. Vrozené poruchy komplementového systému (2, 5, 8)

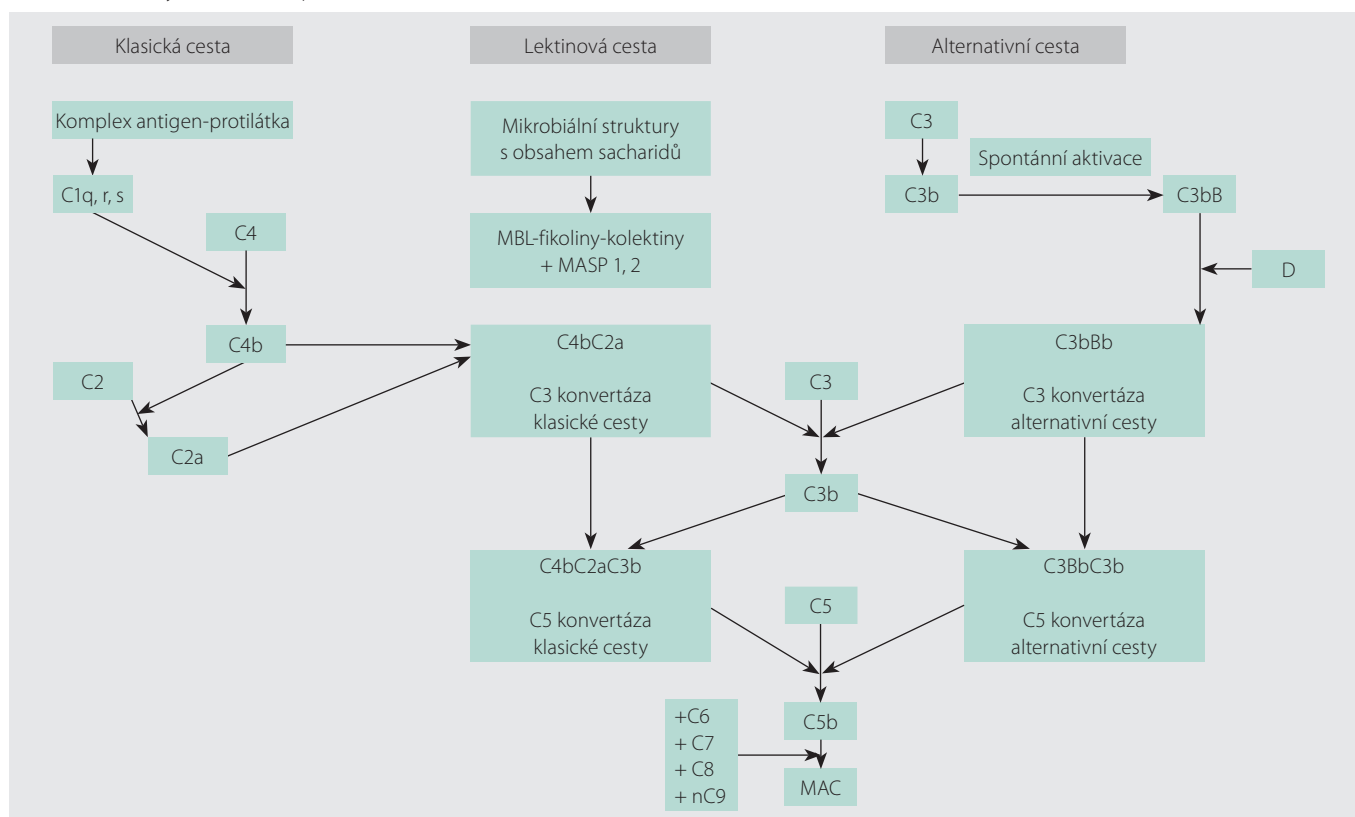
Deficience	dědičnost	publikovaný počet	projevy
C1q	AR	asi 70 případů	SLE, infekce
C1r/s	AR	asi 10 případů	SLE, infekce
C2	AR	1 : 20 000	SLE, infekce, často klinicky němý
C3	AR	asi 40 případů	infekce pyogenní a neisseriové, glomerulonefritidy
	AD (GOF)	2–8 % pacientů s aHUS	aHUS
C4	AR	kompletní deficit asi u 30 pacientů, deficit C4A nebo C4B 1 : 250	SLE, infekce, heterozygoti často asymptomatictí
C5–C8	AR	vzácné, C6 1 : 2000 u afroameričanů, C7 1 : 10 000 u marockých židů	neisseriové infekce
C9	AR	1 : 1000 v Japonsku	neisseriové infekce, často klinicky němý
Faktor B	AR	1 případ	neisseriové a pneumokokové infekce
	AD (GOF)	1–4 % pacientů s aHUS	a-HUS
Faktor D	AR	2 rodiny	bakteriální infekce
MBL	polymorfismy	5 %	klinický význam sporný, možný zvýšený sklon k infekcím a autoimunitám
MASP1	AR	vzácný	3MC syndrom
MASP2	polymorfismy	0,03 %	respirační infekce, často asymptomatický
Fikolin 3	polymorfismy	méně než 10 případů	různé fenotypy
C1 inhibitor	AD	1 : 50 000	angioedémy
Properdin	XR	vzácný	meningokokové meningitidy
MCP/CD46	AD	vzácný	a-HUS, syndrom HELLP
DAF/CD55	AR	1–2 : 1 000 000	Syndrom CHAPEL, PNH
CD59	AR	1–2 : 1 000 000	PNH
		méně než 20 případů	hemolýza, periferní demyelinizující neuropatie, mozkové příhody
CR3 (CD18/CD11b)	AR	1 : 1 000 000	LAD syndrom

Zkratky: 3MC – Malpuech, Michaels a Mingarelli-Carnevale, a-HUS – atypický hemolyticko-uremický syndrom, AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní, CD – cluster of differentiation, označení pro povrchovou antigení molekulu, CR – komplementový receptor, DAF – decay-accelerating factor, GOF – gain of function, mutace vedoucí ke zvýšené funkci, HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets, LAD – leukocyte-adhesion deficiency, MASP – serinová proteáza asociovaná s MBL, MBL – lektin vázající manózu, MCP – membránový kofaktorový protein, PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie, XR – X-vázaný

Onemocnění sdružená s vrozenými poruchami regulačních faktorů komplementového systému

Na regulaci komplementového systému se podílí řada solubilních i membránově vázaných proteinů, které zabraňují nadměrné aktivaci, amplifikaci a tvorbě MAC. Klinické projevy deficiencie jednotlivých regulačních faktorů mají většinou velmi specifický klinický obraz. Zatímco kompletní deficit zpravidla vede ke konzumpci více složek zapojených do příslušné dráhy, obvykle s projevy imunodeficitu, haploinsuficiencie způsobuje nadměrnou lokální zánětlivou odpověď v místě poranění či akumulace imunokomplexů (5). Mezi onemocněním asociovaná s vrozenými poruchami regulačních složek komplementu řadíme řadu chorob s pestrým klinickým obrazem (2, 5, 7).

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je trombotická mikroangiopatie, charakterizovaná trombocytopenií, hemolytickou anémií a renální insuficiencí. Zhruba u 50 % pacientů je možné detekovat příčinnou mutaci v genech kódujících regulační komponenty komplementového systému. Zpravidla se jedná o haploinsuficienci v genu pro faktor H (20–30 % případů), faktor I (5–10 %), nebo membránový kofaktorový protein (MCP)/CD46 (10–15 %) či gain of function (GOF) mutaci v genu pro C3 složku (2–10 %) nebo faktor B (1–4 %). Zhruba u 20 % pacientů je prokázáno

Schéma 1. Cesty aktivace komplementu (1, 3, 4, 5)

Komentář: Aktivace klasické cesty je zahájena interakcí mezi C1q a komplexem antigen-protilátka. Tím dojde k aktivaci serinových proteáz C1r a C1s, které s C1q tvoří komplex, a následnému štěpení C4 složky na fragmenty C4a a C4b. C4b pak štěpí C2 na C2a a C2b a s C2a tvoří komplex C4bC2a, který je označován jako C3 konvertáza klasické cesty. Ten štěpí složku C3 a fragmentem C3b tvoří komplex C4aC2aC3b (C5 konvertáza klasické cesty) štěpící složku C5. Složka C5b následně tvoří komplex se složkami C6, C7 a C8, který se zanoří do lipidové membrány atakované buňky a váže na sebe 13-18 molekul C9, čímž v membráně vzniknou póry, které mohou způsobit lýzu napadené buňky. Lektinová cesta je zahájena navázáním komplexu MBL, fikolinů či kolektinů na sacharidové struktury na povrchu mikroorganismů, což vede k aktivaci serinových proteáz asociovaných s MBL. Ty pak obdobně jako v předchozím případě štěpí složku C4 a je zahájena kaskáda shodná s předchozí. V aktivaci alternativní cesty hraje roli spontánní štěpení složky C3, jejíž fragment C3b se následně váže na vhodné povrchy a navazuje na sebe faktor B, který pak může být naštěpen faktorem D. Proces navázání složky C3b a faktoru B je podpořen působením properdinu, který také stabilizuje komplex C3bBb. Vzniklý komplex C3bBb, označovaný jako C3 konvertáza alternativní cesty, štěpí další složky C3 a vytváří komplex C3bBbC3b (C5 konvertáza klasické cesty), který štěpí složku C5. Kaskáda následně pokračuje tvorbou MAC jako v předchozích případech.

Zkratky: MAC – membránu atakující komplex, MASP – serinová proteáza asociovaná s MBL, MBL – lektin vázající manózu, mannose-binding lectine

současně více mutací a část pacientů také může tvořit protilátky proti regulačním faktorům (5, 7, 9).

Hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné mutací v genu pro C1 inhibitor. Tato mutace vede k nedostatečné tvorbě a nízké koncentraci C1 inhibitoru (C1 INH) v séru (HAE-1) nebo je produkována bílkovina dysfunkční (HAE-2) (13). C1 inhibitor (C1 INH) je řazený mezi tzv. serpiny – inhibitory serinových proteáz. Inhibičně ovlivňuje nejen C1r a C1s složku komplementu a MASPs, ale například také kalikrein, plazmin, tkáňový aktivátor plazminogenu nebo faktor XIIa a XIa. Důsledkem jeho deficitu není jen nadměrná aktivace systému komplementového, ale také kalikrein-kininového systému, což vede k nadprodukci bradykininu. Ten je považovaný za hlavní mediátor vzniku angioedému u pacientů s deficitem C1-INH (2, 14). Onemocnění se projevuje rozvojem otoků v různých lokalitách, zejména v oblasti končetin, obličeje či sliznice trávicího systému. Nejzávažnější jsou otoky dýchacích cest, které mohou pacienty ohrožovat bezprostředně na životě. Jeho prevalence v populaci je odhadována na 1 : 50 000 bez ohledu na rasu či pohlaví (2, 13).

Věkem podmíněná makulární degenerace (AMD) je jednou z nejčastějších příčin ztráty zraku v rozvinutých zemích (2, 5). Její rozvoj je dáváný do souvislosti zejména s některými genovými polymorfismy

v genu pro faktor H. Například riziková alela 402H se vyskytuje asi u 30 % bělošské populace a 1,5–3× zvyšuje riziko AMD u heterozygotů a až 10× u homozygotů. U pacientů s AMD však byly popsány i další vzácné genové varianty v genech pro faktor H, I, C3 či B, které vedou k nadměrné aktivitě v alternativní cestě (5, 7).

C3 glomerulopatie představuje nově definovanou klinickou jednotku se závažnou prognózou, v jejíž patogenezi hraje roli nadměrná aktivace alternativní složky komplementu (15). Histologicky v ledvinách prokazujeme abnormální depozici C3 (7). Patogeneze choroby je heterogenní a uplatňují se v ní vlivy genetické a autoimunitní. Jako možný příčinný genetický faktor byly identifikovány některé varianty v genech pro C3 složku komplementu, faktor B, H a I (2).

Syndrom HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low-platelets) představuje závažnou komplikaci gravidity. U části pacientek byly detekovány heterozygotní mutace v genech pro faktor H, I a MCP. Přesná etiopatogeneze syndromu však zatím nebyla přesně objasněna (7).

Syndrom CHAPLE je onemocnění podmíněné deficitem molekuly CD55 (decay accelerating factor, DAF). DAF se nachází na povrchu hemopoetických, stromálních, endoteliálních a epitelálních buněk a chrání je před působením komplementů tím, že rozkládá C3 a C5 konvertázy (2,3). Jeho deficiencie je příčinou onemocnění charakterizovaného

nadměrnou aktivací komplementu, angiopatickými trombotickými komplikacemi a časně nastupující protein-loosing enteropatií, označovaným jako CHAPLE syndrom (2).

Deficience CD59 (protektinu) představuje velmi vzácnou vrozenou poruchu v systému komplementu, která se projevuje chronickou hemolýzou, opakovanými mozkovými příhodami a zánětlivou demyelinizující polyneuropatií (2, 16). Funkce molekuly CD59 je inhibiční, tlumí polymeraci molekul C9, a tím brání vytvoření lytického póru (3). Bylo popsáno více mutací v genu pro CD59, které mohou vést k tomuto onemocnění, dědičnost je však vždy autozomálně recesivní (2,5).

Molekuly CD59 a CD56 jsou do buněčné membrány ukotveny glykofosfatidylinozitolovou (GPI) kotvou. Získaná mutace v genu pro tuto kotvu (PIG-A) v hematopoetických buňkách kostní dřene vede k absenci obou výše zmiňovaných molekul na povrchu krevních elementů a tím k jejich zvýšené náchylnosti k lýze komplementem. Takto podmíněné onemocnění je označováno jako **paroxysmální noční hemoglobinurie** (PNH). Mezi jeho základní projevy patří intravaskulární hemolýza a trombotické komplikace (5, 7).

Také jednu z forem **LAD** (leukocyte-adhesion deficienci) **syndromu**, konkrétně typ 1, lze zařadit mezi poruchy komplementu. Je totiž podmíněna mutací v genu pro komplementový receptor 3 (CR3, CD11b/CD18). Onemocnění je velmi vzácné, autozomálně recesivně dědičné a projevuje se závažnými bakteriálními infekcemi kůže a sliznic, které začínají již krátce po narození. Chybějící protein je totiž důležitý pro adhezi, migraci a C3 dependentní fagocytózu (2, 7).

Získané poruchy komplementového systému

Sekundární (získané) poruchy v systému komplementu vznikají jako důsledek jiného základního onemocnění a jsou běžnější než deficity vrozené. Bývají obvykle pouze parciální, s méně vyjádřeným klinickým obrazem, ale na druhou stranu mohou postihovat současně více složek. K jejich rozvoji dochází nejčastěji v důsledku konzumpce při nadměrné tvorbě imunokomplexů nebo působením autoprotilátek, vzácněji potom při nedostatečné syntéze či zvýšených ztrátách (8).

Typickým příkladem onemocnění spojeným s **konzupcí složek komplementu** je SLE. Nízké hodnoty C3 a C4 složky detekujeme asi u 50 % pacientů s touto chorobou (8). Tyto nálezy jsou důsledkem nadměrné aktivity klasické cesty komplementu imunitními komplexy. Jen asi u 3–5 % pacientů dochází k přednostní aktivaci cesty alternativní. Za této situace kromě snížení C3 a C4 detekujeme i nízkou hladinu faktoru B. Nízké hladiny složek komplementu korelují se závažnějším průběhem choroby a jejich návrat do normálních hodnot po terapii je příznivým prognostickým ukazatelem. Do jaké míry však hypokomplementémie u pacientů s SLE přispívá k vyšší vnímavosti k bakteriálním infekcím, zatím není jasné. Předmětem výzkumu je možnost měřit depozita fragmentů složek komplementu (C3d a C4d) na povrchu hematopoetických buněk nebo produktů štěpení (C3a, C5a, Bb, solubilní C5b–C9) v periferní krvi za účelem hodnocení aktivity choroby (17). K hypokomplementémii může obdobnými mechanismy jako u SLE vést i antifosfolipidový syndrom, celá řada nefritid, kryoglobulinemie a další vaskulitidy, IgG4 asociovaná nemoc, autoimunitní hemolytická anemie a také některé chronické infekce, jako je hepatitida B a C, nebo infekce parvovirové a flavivirové s vysokou virovou náloží (8, 19).

Ke konzupci a funkčnímu deficitu složek komplementu mohou přispívat i **autoprotilátky**. Příkladem takového onemocnění může být získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru (AAE-C1-INH). Obdobně jako hereditární forma se manifestuje otoky v různých lokalitách v důsledku nadprodukce bradykininu (8, 19). AAE-C1-INH je ve většině případů asociován s lymfoproliferativními chorobami, jako jsou non-Hodgkinské lymfomy (zpravidla s nízkým stupněm malignity) a monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). Asi u 70 % pacientů detekujeme protilátky proti C1-INH, které mohou být neutralizační. Další teorie vysvětluje patogenезi nadměrnou aktivací klasické komplementové kaskády nádorovou tkání nebo autoprotilátkami, což následně vede ke konzupci C1 INH (20). Autoprotilátky proti C3 složce komplementu (C3 nefritický faktor) nebo C4 složce (C4 nefritický faktor) způsobují nekontrolovanou aktivaci komplementového systému a konzupci C3 složky. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě a prodloužení biologického poločasu C3 konvertáz. Pacienti zpravidla trpí membranoproliferativní glomerulonefritidou vznikající v dětství, lipodystrofií a zvýšenou náchylností k infekcím opouzdřenými bakteriemi (8, 11). Anti-C1q protilátky prokazujeme u 100 % pacientů s urtikariální hypokomplementemickou vaskulitidou a asi u 30 % pacientů s SLE, kde jejich výskyt koreluje s renálním postižením (11, 20).

Nízká produkce složek komplementu jaterními buňkami je podstatně méně častou příčinou deficitu komplementového systému. Pro vznik hypokomplementemie musí být jaterní onemocnění už hodně pokročilé, a proto je pro monitoraci syntetické funkce jater vhodné použít jiné ukazatele (8).

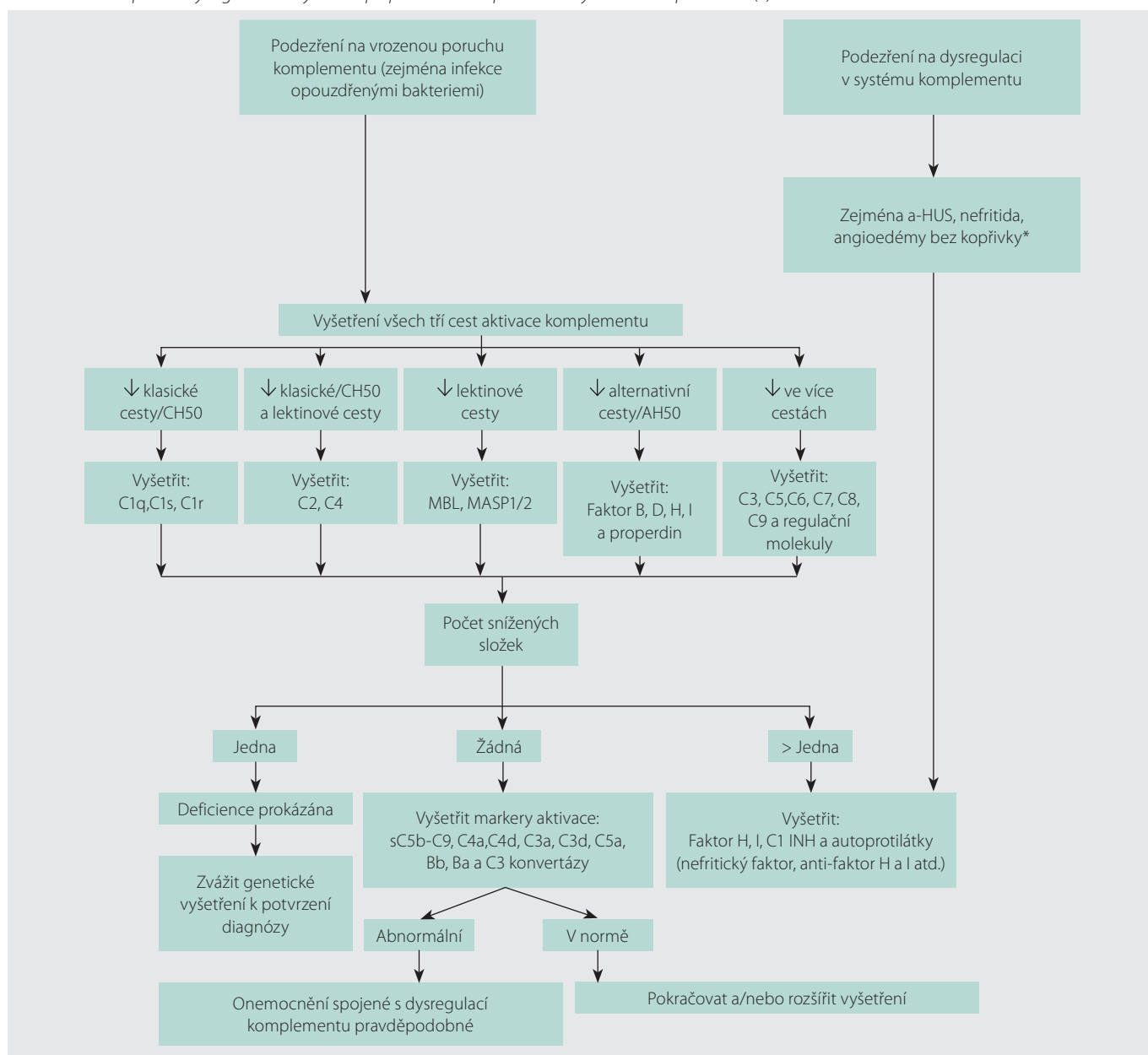
Hypokomplementémie v důsledku ztrát může doprovázet některé velmi těžké formy nefrotického syndromu. Významné jsou zejména ztráty faktoru D, protože se jedná o nejmenší komponentu s molekulovou hmotností 25 000. Klinický význam těchto ztrát však zatím nebyl prokázán (8).

Vyšetření při podezření na poruchu v systému komplementu

Na možnou poruchu v komplementovém systému je třeba pomyslet zejména při některých varovných znacích, mezi které patří meningokoková meningitida u jedinců starších 5 let, opakované a těžké infekce opouzdřenými mikroorganismy, autoimunitní choroby (zejména SLE), angioedémy bez kopřivky, zánětlivá onemocnění postihující ledviny nebo oko a neobvyklé infekce (např. epiglottitida navzdory vakcinaci proti *Haemophilus influenzae* typu b) (5, 21).

Základní laboratorní vyšetření zahrnuje vyšetření koncentrace jednotlivých složek a vyšetření funkční. V našich podmínkách lze stanovit koncentrace složek C1q, C2, C3, C4, C5, C1 INH a MBL, vyšetření ostatních komponent není v rutinních laboratořích běžně dostupné. Při hodnocení patologických nálezů je třeba mít na paměti, že snížená koncentrace složek komplementu, zvláště pokud se týká více komponent současně, bývá často sekundární, obvykle v souvislosti se zvýšenou konzupcí. V takových případech zpravidla prokazujeme i zvýšení cirkulujících imunokomplexů (CIK). Snížení více složek také může být zapříčiněno špatným nakládáním se vzorkem, deficitem regulačních faktorů či přítomností autoprotilátek (5, 7).

Pro vyšetření funkce jsou již mnoho let využívány testy založené na hemolýze vyšetřující aktivaci klasické cesty (CH50) nebo alterna-

Schéma 2. Doporučený algoritmus vyšetření při podezření na poruchu v systému komplementu (5)

Zkratky: AH50 hemolytická aktivita komplementu alternativní cestou, C1 INH – C1 inhibitor, CH50 – hemolytická aktivita komplementu klasickou cestou
* doplnění funkčního vyšetření může pomoci k lepší lokalizaci dysfunkce

ktivní cesty (AH50). Velmi nízké hodnoty CH50 nacházíme při deficitu C1, C2 nebo C4. Nízké AH50 může poukazovat na deficit properdinu nebo faktoru B a D. Oba testy budou nízké při deficitu C3 nebo složek C5–C9. Nověji jsou aktivity všech tří cest testovány metodou ELISA (5, 7). Při podezření na hereditární angioedém vyšetřujeme koncentraci a funkci C1 inhibitoru, které při podezření na získanou formu doplňujeme o vyšetření koncentrace C1q složky, která bývá u získaného deficitu C1 INH také snižena (13). V našich podmínkách je dostupné i vyšetření protilátek proti C1q, jejichž přítomnost prokazujeme u urtikární hypokomplementemické vaskulitidy a/nebo proliferativní SLE nefritidy. Pro potvrzení podezření na vrozený deficit v systému komplementu je vhodné provést genetické vyšetření, které je v případě deficitu některých složek také jedinou možnou definitivní verifikací diagnózy (5). Recentně byla publikována mezinárodní doporučení, která navrhuji postup při testování pacientů se suspektním deficitem v systému

komplementu (viz schéma 2). Jeho použití v naší praxi však naráží na nedostupnost některých doporučovaných vyšetření.

Terapie poruch komplementu

Pacienti s prokázanou poruchou komplementu by o své diagnóze měli být náležitě poučeni a vybaveni základními informacemi a doporučením v písemné podobě. Jelikož jsou především ohroženi vznikem závažné infekce, měli by znát možné příznaky (např. horečka, ztuhnutí šíje a petechiální výsev při meningokokové infekci) a v případech, že je rozpoznají, ihned vyhledat lékařskou pomoc. Rizikové mohou být pro tyto pacienty chirurgické zákroky, zejména z důvodu vyšší vnímavosti k infekci, a proto se doporučuje včasné zahájení antibiotické terapie při jejich příznacích. Gravidita u některých pacientek s komplementovými deficity zvyšuje riziko preeklampsie, a před cestováním je vždy třeba zvážit vhodnou vakcinaci a vybavení pohotovostní medicíny (např. antibiotiky). U pacientů s HAE je

kontraindikováno užívání inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin, estrogenů a dalších léků zasahujících do metabolismu bradykininu. Před chirurgickými zákroky se doporučuje podání koncentráту C1 INH. V neposlední řadě by mělo být provedeno i vyšetření rodinných příslušníků (5, 7, 13).

Substituční léčba se u poruch komplementu s výjimkou deficitu C1 inhibitoru příliš neuplatňuje a jednotlivé složky nejsou kromě C1 INH ve formě koncentrátu běžně dostupné (7). Hypoteticky by bylo možné podání krevní plazmy, ale až na vzácné výjimky se nepoužívá z důvodu krátkého biologického poločasu jednotlivých složek, rizika aloenzibilizace a možného přenosu infekčního onemocnění (7). Příkladem jejího použití mohou být pacienti s aHUS na podkladě deficitu faktoru H, u kterých byla před zavedením ekulizumabu v některých případech krevní plazma úspěšně podána k dočasnému zmírnění symptomů a zvýšení hladiny C3 (22). U pacientů s hereditárním angioedémem lze koncentráty C1 inhibitoru (plazmatický nebo rekombinantní) použít k léčbě vzniklého angioedému a plazmatický koncentrát je indikován také k terapii preventivní. Lze ho podávat pravidelně u pacientů s častými nebo závažnými příznaky nebo jednorázově v situacích s rizikem rozvoje otoku (např. chirurgický nebo stomatologický zákrok) (13).

Základním opatřením u pacientů s komplementovými deficity je preventivní očkování. Vakcinace by měla zahrnovat nejen všechna běžná očkování doporučená pro zdravé jedince, ale měla by být doplněna i očkování proti pneumokoku, meningokoku a hemofilu konjugovanou vakcínou. Hladiny očkovacích protilátek je doporučeno kontrolovat a při nízkých hladinách má proběhnout přeočkování. U pacientů s hereditárním angioedémem, kteří jsou pravidelně léčeni krevními deriváty, je vhodné provést očkování proti virové hepatitidě B (5, 7).

U pacientů s opakovanými infekcemi se doporučuje antibiotická profylaxe, zpravidla s použitím antibiotik penicilinových či makrolidových. Profylaxi je vhodné zvážit i u pacientů s vysokými rizikem expozice bakteriálním agens (např. ti co jsou vyššímu riziku vystaveni profesně). Ostatní pacienti, u kterých profylaktická léčba není indikována, by měli být alespoň vhodným antibiotikem vybaveni pro případ potřeby (5).

Specifická terapie je u poruch komplementu dostupná jen v několika indikacích. Již výše bylo zmíněno použití koncentrátu C1 inhibitoru u pacientů s HAE-C1-INH. U této diagnózy máme k dispozici i další preparáty. K dlouhodobé preventivní léčbě lze použít lanadelumab, monoklonální protilátku proti kalikreinu, nebo méně specifické látky, jako jsou atenuované androgeny, které pravděpodobně zvyšují syntézu

C1 INH, nebo antifibrinolytika, fungující jako inhibitory plazminu. Pro léčbu akutních otoků je určený ikatibant, antagonist B2 receptorů pro bradykinin, případně v USA registrovaný ecallantide, který funguje jako inhibitor kalikreinu (13). Pro léčbu PNH a aHUS máme k dispozici monoklonální protilátku proti C5 složce komplementu ekulizumab. Jelikož po jeho podání významně stoupá riziko infekce meningokoky, doporučuje se pacienty před zahájením léčby proti tomuto agens očkovat. Pro léčbu PNH je ještě k dispozici další monoklonální protilátka proti C5 složce ravulizumab (5, 7).

Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) byla úspěšně použita u několika pacientů s deficitem C1q a u dvou pacientů s HAE-C1-INH, kteří tento zákrok podstupovali z jiné indikace. Ačkoli za hlavní orgán syntetizující složky komplementu považujeme játra, tak výše uvedené případy efektivní terapie poruch složek komplementu pomocí HSCT, podtrhují význam jejich syntézy buňkami hematopoetického systému. Nadějí do budoucna by mohla být genová terapie, která je pro HAE-C1-INH již ve stádiu klinických studií (5).

Závěr

Vrozené poruchy komplementového systému patří mezi vzácná onemocnění, která však v řadě případů mohou mít závažné projevy a ohrožovat pacienty bezprostředně na životě. Získané deficity jsou častější, nicméně zpravidla bývají pouze parciální. Typickou manifestací jsou rekurentní a závažné infekce vyvolané především opouzdřenými bakteriemi nebo autoimunitní projevy, nejčastěji charakteru SLE. Poruchy regulačních složek zpravidla způsobují onemocnění s typickým klinickým obrazem. Na možnou poruchu komplementu je třeba myslet hlavně u pacientů s meningokokovými a rekurentními pyogenními infekcemi, autoimunitními chorobami ledvin a SLE nebo angioedémy bez kopřivky. Diagnostika je však často obtížná, mimo jiné i z důvodu horší dostupnosti vhodného laboratorního vyšetření. Specifická terapie pro většinu komplementových deficitů zatím není k dispozici, je doporučeno pacienty očkovat zejména proti pneumokoku, meningokoku a hemofilu a nutná je i důsledná antibiotická terapie případných infekcí nebo antibiotická profylaxe. Nově máme k dispozici monoklonální protilátky proti C5 složce, které brání nadměrné aktivaci komplementové kaskády a používají se v léčbě aHUS a PNH. Samostatnou kapitolou je potom léčba HAE-C1-INH, kde máme k dispozici konkrétní doporučení a specifické preparáty.

LITERATURA

1. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. Imunologie člověka, Garamon: Hradec Králové, 2016. 495 stran. ISBN 978-80-86472-74-4
2. Schröder-Braunstein J, Kirschfink M, et al. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Mol Immunol.* 2019; 114: 299–311.
3. Hofeřší V, Bartůňková J, Brdička T, et al. Základy imunologie. 6., aktualizované vydání, Triton: Praha 2017: 51–57. ISBN 979-80-7553-250-3
4. Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell.* 2012; 3(7):487–496.
5. Brodski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020; 40(4): 576–591.
6. Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms. *J Immunol.* 2013; 190(8): 3831–3838.

7. Liszewski MK, Atkinson JP. Inherited disorders of the complement system. Up-to-date [Cit. 2020-07-08]. dostupné z WWW: https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-the-complement-system/print?search=complement%20deficiencies&source=search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=default&display_rank=1
8. Liszewski MK, Atkinson JP. Acquired deficiencies of the complement system. Up-to-date [Cit. 2020-07-08]. dostupné z WWW: https://www.uptodate.com/contents/acquired-deficiencies-of-the-complement-system/print?search=complement%20deficiencies&source=search_result&selectedTitle=2~107&usage_type=default&display_rank=2
9. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020; 40(1): 24–64.

**Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**