

# Opakujúce sa neissériové infekcie ako prejav vrodenej poruchy imunity

Molnár L.<sup>1</sup>, Bánovčín P.<sup>1</sup>, Prohászka Z.<sup>2</sup>, Petrovičová O.<sup>1</sup>, Markocsy A.<sup>1</sup>, Jeseňák M.<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovensko

<sup>2</sup>Department of Medicine and Hematology – Research Laboratory, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Klinika pneumológie a ftizeológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovensko

<sup>4</sup>Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovensko

## SÚHRN

Invazívne meningokokové ochorenia (IMO) vyvolané mikroorganizmom *Neisseria meningitidis* patria vo všeobecnosti medzi zriedkavé ochorenia. Postihujú najmä vybrané vekové kategórie a rizikové skupiny pacientov (či už z hľadiska veku, pridružených ochorení alebo aplikovanej liečby), pričom imunitný systém a jeho poruchy môžu hrať významnú modifikujúcu úlohu. Meningokokové infekcie môžu byť prvým a jediným klinickým príznakom predtým nerozpoznanej imunodeficiencie. IMO môžu byť typickým klinickým príznakom imunodeficiencií spojených s nízkymi koncentraciami, alebo dysfunkciou terminálnych zložiek komplementového systému. Meningitída sa vyskytuje približne u 40 % jedincov s deficienciou terminálnych zložiek komplementu a až u 6 % pacientov s deficienciou properdinu. Napriek značnému pokroku v chápaní patogenézy meningokokových ochorení, ako aj mechanizmov prirodzenej obranyschopnosti voči tomuto patogénu, pacienti s deficienciou zložiek alternatívnej a terminálnej komplementovej dráhy sú vysoko predisponovaní k invazívnym, často recidivujúcim meningokokovým infekciám, obvykle s miernym priebehom. Preto je u každého pacienta s IMO, a to obzvlášť pri ich recidíve, indikované imunologické vyšetrenie zamerané na vylúčenie komplementových imunodeficiencií.

## KLÚČOVÉ SLOVÁ

*Neisseria meningitidis* – komplementový systém – invazívne meningokokové ochorenia – komplementové imunodeficiencie – imunologické vyšetrenie

## ABSTRACT

**Molnár L., Bánovčín P., Prohászka Z., Petrovičová O., Markocsy A., Jeseňák M.: Recurrent meningococcal infections as a sign of inborn error immunity**

Invasive meningococcal diseases (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* are generally rare. They affect mostly selected age categories and risk groups of patients (in terms of age, comorbidities, or applied therapy), and the immune system and its defects may play an important modifying role. Meningococcal infections could be the first and only clinical sign of unrecognised immunodeficiency. IMD are a typical clinical presentation of inborn errors of immunity with low concentrations or dysfunction of the terminal components of complement cascade. Meningitis is present in approximately 40% of the patients with terminal complement components deficiencies and in 6% of the patients with properdin deficiency. Despite evident advances in the understanding of the pathogenesis of meningococcal infections and the mechanisms of immune defence against this pathogen, patients with defects in the alternative or terminal complement pathway are highly predisposed to invasive and recurrent meningococcal infections, usually with a mild course. Therefore, it is recommended that each patient with IMD, especially recurrent, should undergo an immunological examination to rule out complement deficiencies.

## KEY WORDS

*Neisseria meningitidis* – complement system – invasive meningococcal diseases – complement immunodeficiencies – immunological examination

*Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2024; 73(4): 165–172  
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6390/20241024/138871>

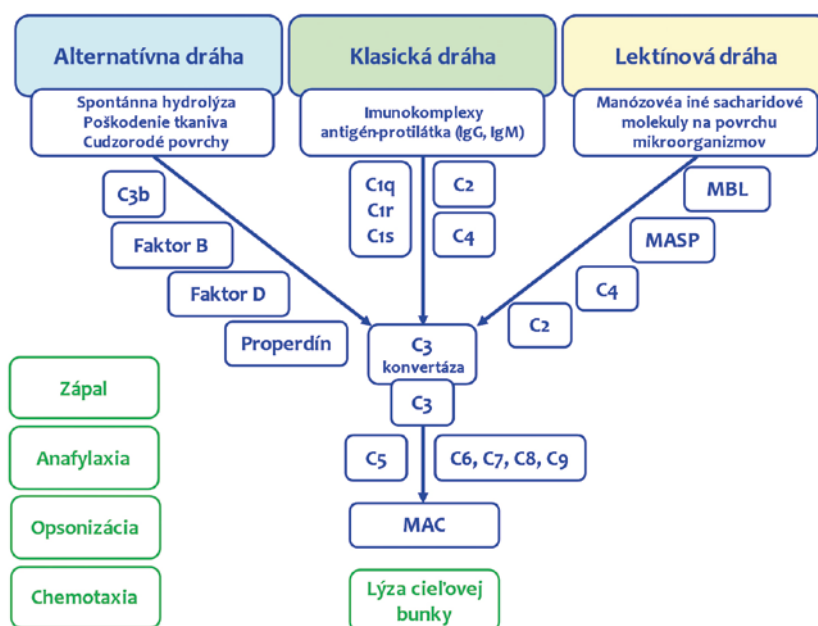
## ÚVOD

**Komplementový systém** predstavuje jeden zo základných obranných mechanizmov v ramene nešpecifickej vrodenej imunity, pričom je tvorený približne 50 solubilnými ako aj membránovo-viazanými proteínmi, ktoré sú zoradené do troch dráh s kaskádovým mechanizmom aktivácie. Komplementový systém je zároveň vybavený aj rôznymi regulačnými mechanizmami, ktoré kontrolujú jeho nadmernú aktiváciu. K aktivácii systému komplementu môže dôjsť prostredníctvom troch nezávislých dráh – klasickej, alternatívnej a lektínovej – s následným vytvorením membrány atakujúceho komplexu (MAC, *membrane attack complex*) spôsobujúceho finálnu lýzu patogénu (obr. 1). **Komplementové imunodeficiencie**, ktoré radíme medzi poruchy vrodenej imunity, boli opísané pre takmer všetky známe zložky a regulačné proteíny systému komplementu, predovšetkým jeho terminálnej časti, je vo všeobecnosti spojený so zvýšeným rizikom infekcií spôsobených prevažne opuzdrenými baktériami (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*) [35]. Medzi ďalšie typické prejavy vrodenej poruchy komplementového systému patria autoimunitné prejavy, najmä v podobe lupus-like obrazu (poruchy vo včasných zložkách kla-

sickej komplementovej kaskády C1, C2, C4), nefropatia (chýbanie C3 zložky) ako aj recidivujúce angioedémy – ochorenie hereditárny angioedém spojený s deficitom C1 inhibítora [10, 37]. Osobitnú skupinu tvoria pacienti s atypickým hemolyticko-uremickým syndrómom, ktorý vzniká na základe mutácie v jednom alebo viacerých génoch pre rôzne zložky alebo faktory komplementu (faktor H, faktor B, faktor I, a iné) [14]. V liečbe týchto pacientov (atypický hemolyticko-uremický syndróm, ale aj paroxyzmálna nočná hemoglobínúria, refraktérna generalizovaná myasténia gravis a neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení) sa využíva blokáda vybraných zložiek nadmerne aktivovanej komplementovej kaskády – predovšetkým C5 zložka – prípravok ekulizumab a ravulizumab. Inou možnosťou je blokáda zložky C3 (pegcetakoplan) pri liečbe paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie. Táto liečba vedie v navodení získanej komplementopatie so významným nárastom rizika pre infekcie vyvolané opuzdrenými baktériami, predovšetkým *Neisseria meningitidis*. Preto je nevyhnutným predpokladom začatia tejto liečby absolvovanie očkovania proti týmto patogénom, prípadne kombinácia s antibiotickou profylaxiou [1, 3].

### *Neisseria meningitidis* – základné charakteristiky

*Neisseria meningitidis* predstavuje kozmopolitne rozšírený humánny patogén, ktorý bol prvýkrát objavený



**Obr. 1.** Schematické znázornenie troch dráh aktivácie komplementu, ich zložiek ako aj základných biologických funkcií komplementového systému

**Figure 1.** Schematic representation of the three pathways of complement activation, their components as well as the basic biological functions of the complement system

Legenda: MAC – membrány-atakujúci komplex; MBL – lektín viažuci manózu; MASP – MBL-asociované serínové proteázy.

Legend: MAC – membrane-attack complex; MBL, mannose-binding lectin; MASP – MBL-associated serine proteases.

v roku 1887 Weichselbaumom analýzou cerebrospinálneho moku pacienta s bakteriálnou meningitídou. Ide o aeróbnny, alebo fakultatívne anaeróbnny Gramnegatívny diplokok, ktorý často kolonizuje nazo/orofarynx, pričom prirodzenými rezervoármi sú ľudia. Až 10 % bežnej populácie sú bezpríznakoví nosiči [7]. Asymptomatická kolonizácia hltna môže predstavovať počiatočný stupeň infekcie. Patogén sa cez sliznicu nosohltana pozdĺž perineurálneho obalu čuchového nervu a kribriiformnú platničku etmoidu dostane hematogénnou disemináciou do mozgových blán, kde spôsobí ich zápal. U niektorých detí je prevládajúcim znakom kardiovaskulárny kolaps vedúci k septickému šoku [12]. Meningokoky delíme na invazívne kmene, u ktorých je polysacharidové puzdro vždy prítomné (vytvárajú mukózne kolónie) a nosičské kmene, u ktorých až u tretiny môže puzdro chýbať, alebo sa exprimuje slabo – neaglutinovateľné. Meningokoky sú nutrične náročné a vyžadujú médiá s krvou, zvýšenú tenziu oxidu uhličitého (5 %), vlhké prostredie a teplotu 37 °C. Podľa antigénu puzdrového polysacharidu rozlišujeme 13 sérologických skupín (A, B, C, D, W, X, Y, Z, E, I, H, K, L). Najčastejšie séroskupiny, ktoré spôsobujú invazívne ochorenia – A, B, C, Y, W (v Afrike ešte X). Antigény meningokokov týchto základných 5 séroskupín sú obsiahnuté v dostupných vakcínach. Populácia kmeňov *N. meningitidis* spôsobujúca invazívne smrteľné ochorenia je antigénne a geneticky odlišná od nosičských kmeňov [28, 34].

## EPIDEMIOLOGIA INVAZÍVNYCH MENINGOKOKOVÝCH OCHORENÍ

Odhaduje sa, že *N. meningitidis* je celosvetovo zodpovedná za 1,2 milióna prípadov infekcií ročne, ako aj za približne 135 000 úmrtí [34]. Dojčatá sú náchylnejšie na IMO z dôvodu zvýšenej miery kolonizácie nosohltanu, ubúdajúcich materských protilátok a celkovo nezrelého imunitného systému s jeho typickými charakteristikami: prechodná hypogamaglobulinémia a postupný rozvoj slizničnej imunity a tvorby IgA, znížená koncentrácia niektorých komplementových zložiek, neschopnosť B lymfocytov odpovedať na polysacharidové antigény tvorbou protilátok. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí expozícia cigaretovému dymu ako aj život v preľudnených oblastiach či internátnych zariadeniach (adolescenti a mladí dospelí) či vyšší vek [11, 27, 39].

Azzari a spolupracovníci v štúdiu vykonanej v období 2006–2012 potvrdili, že v Taliansku, podobne ako v iných európskych krajinách, meningokokové ochorenia spôsobené séroskupinou B má vyšší výskyt počas prvých 5 rokov života a že 70 % prípadov sa vyskytuje počas prvého roku veku, s vrcholom medzi 4. a 8. mesiacom. V roku 2012 bola miera hlásenia infekcie séroskupinou B u detí mladších ako 1 rok trojnásobne vyššia ako vo vekovej skupine 1–4 roky. Najvyššia miera prípadov spôsobených séroskupinou C bola zaznamenaná medzi mladý-

mi dospelými a dospelými (25–44 rokov); séroskupina Y bola väčšinou identifikovaná u osôb vo veku > 65 rokov [2]. V súčasnosti je séroskupina B najčastejšou séroskupinou spôsobujúcou invazívne meningokokové ochorenia [38]. Epidemiológia meningokokových infekcií sa v priebehu rokov výrazne zmenila v mnohých regiónoch sveta. Séroskupina A bola hlavným pôvodcom IMO v Európe pred prvou a druhou svetovou vojnou a počas nej, séroskupina B prevládala v Európe a v Južnej Amerike. Epidémie spôsobené séroskupinami W-135 a Y sa objavili relatívne nedávno, počas 21. storočia [8].

### Vrodené poruchy komplementu a IMO

Vrodený deficit C3, zložiek alternatívnej dráhy komplementu (faktor D, properdín, faktor H a faktor I) a zložiek terminálnej dráhy komplementu (C5 až C9) sú úzko spojené so zvýšeným výskytom invazívnych meningokokových infekcií. Poruchy klasickej dráhy sú viac spojené s autoimunitnými prejavmi a relatívne nízky výskyt infekcií u osôb s nedostatkom klasickej dráhy sa pripisuje práve intaktnej alternatívnej dráhe aktivácie komplementu [35]. Bakteriálne infekcie u osôb s poruchami klasickej dráhy sú zvyčajne spôsobené opuzdrenými baktériami, ako je *Streptococcus pneumoniae* či *Haemophilus influenzae* typ b. Nedostatky lektínovej dráhy, konkrétne nízke sérové koncentrácie lektínu viažuceho manózu (MBL), môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom meningokokových infekcií, hoci doposiaľ nebol jasne stanovený klinický význam deficitu MBL [9, 31].

Približne polovica pacientov s vrodenými poruchami komplementu prekoná počas života systémovú infekciu. Existujú však rozdiely vo frekvenciách systémových infekcií, druhu patogénu a rizika rekurencie infekcie rovnakým vyvolávateľom v závislosti od segmentu dráhy komplementu ovplyvneného jeho defektom. U pacientov s komplementopatiou je 75–85 % identifikovaných systémových bakteriálnych infekcií spôsobených meningokokmi, čo potvrdzuje význam vybraných zložiek komplementu pri prirodzenej ochrane pred týmto patogénom [31, 36]. Vzťah medzi IMO a komplementovými imunodeficienciami možno sumarizovať nasledovne:

1. Riziko IMO u pacientov s vrodenou poruchou komplementu je 7000 až 10 000-krát vyššie ako u zdravých jedincov a približne 50–60 % týchto pacientov prekoná počas života najmenej jednu epizódu meningokokovej infekcie [33].

2. Ďalšiu epizódu IMO prekoná 40–50 % jedincov s vrodenou poruchou komplementu. Riziko rekurencie je približne 100 až 150-krát vyššie ako u zdravej populácie. IMO sa opakuje buď vo forme novej infekcie (viac ako 1 mesiac po prvej epizóde), alebo ako relaps iniciálnej infekcie (infekcia rovnakou séroskupinou vyskytujúca sa menej ako 1 mesiac po počiatočnej infekcii). Táto miera relapsu je približne 10-krát vyššia ako v bežnej populácii, čo naznačuje, že pri absencii efektívnej komplement-dependentnej baktericídnej aktivity, meningokoky môžu perzistovať intracelulárne, kde môžu byť

## PŮVODNÍ PRÁCE

relatívne chránené pred mechanizmami usmrcovania fagocytmi a pred antibiotikami. Z tejto hypotézy vyplýva, že terminálne zložky komplementovej kaskády prispievajú k intracelulárnemu usmrcovaniu [21].

3. K počiatkovej epizóde IMO dochádza v mediáne 17 rokov u osôb s nedostatkom terminálnych zložiek komplementu, v bežnej populácii vo veku 3 rokov. Tento paradox sa iba čiastočne vysvetľuje skutočnosťou, že osoby s deficienciou zložiek komplementu sú vystavené riziku infekcie po celý život, zatiaľ čo zdraví jedinci sú ohrození predovšetkým na začiatku života, a to v kontexte prechodnej fyziologickej nezrelosti imunitného systému. Toto pozorovanie naznačuje, že neidentifikované faktory môžu zvýšiť náchylnosť komplement deficietných jednotlivcov na infekcie neskôr v živote [32].

4. Napriek výraznému zvýšeniu náchylnosti na IMO, samotný priebeh IMO u pacientov s vrodenými poruchami komplementu býva mierny, a to tak pri počiatkovej infekcii, ako aj pri rekurencii. Vysvetlením môže byť menej intenzívna zápalová odpoveď v dôsledku absencie intaktnej komplementovej dráhy [19].

Uvádzame dva príklady spojenia vrodenej poruchy komplementového systému s recidivujúcimi IMO z nášho centra.

Prezentujeme prípad t.č. 30-ročného muža s recidivujúcou meningokokovou meningitídou (celkovo 2x), avšak s negatívnou rodinnou anamnézou na výskyt IMO. Prvý krát (2012) bol pri meningitíde opísaný len nález Gram-negatívnych diplokokov v cerebrospinálnom likvore, druhý krát (2019) už záchyt séro skupiny W135. Anamnesticky neboli u pacienta prítomné iné varovné príznaky svedčiacie pre imunodeficienciu.

Vo vstupných laboratórnych parametroch bol nález normoglobulinémie všetkých izotypov (G, A, M, E), podtriedy IgG a IgA v norme, vyšetrenie dostupných zložiek komplementu – C1q, C2, C3, C4 v norme, v skriningu dráh komplementu bola zaznamenaná porucha vo všetkých troch dráhach aktivácie: klasická dráha – CH50 – 0,1% (N: 69–129 %); alternatívna dráha – AH50 – 2,55 % (N: 30–113 %) a lektínová dráha na dolnej hranici normy MBL50 – 5 % (N: 5–125 %). Vzhľadom na poruchu aktivácie všetkých troch dráh komplementu bola supponovaná deficiencia v terminálnej časti komplementovej kaskády, ktorá je spoločná pre všetky tri dráhy. V ostatných imunologických vyšetreniach neboli zaznamenané klinicky významné odchýlky. Realizovaná diagnostická vakcinácia proti IMO preukázala primeranú postvakcinačnú odpoveď na proteínové ako aj polysacharidové antigény. V rámci preventívnych opatrení pred rekurenciou infekcií opuzdrenými baktériami bolo doplnené očkovanie 13-valentnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou ako aj očkovanie proti meningokokom – 4-valentnou konjugovanou vakcínou proti séro skupinám A, C, W, Y a proteínovou vakcínou proti séro skupine B. Očkovanie proti *Haemophilus influenzae* typ b nebolo realizované pre nedostupnosť monovalentnej vakcíny na Slovensku. U pacienta nebola podávaná profylaktická antibiotická liečba, keďže finálne stanovenie konkrétnej poruchy komplementu bolo potvrdené až po zrealizovaní všetkých očkovaní.

Kontrolné laboratórne vyšetrenie komplementového systému potvrdilo iniciálny nález poruchy aktivácie všetkých troch dráh komplementovej kaskády: MBL50 – menej ako 0,1 % (N: 5–125 %), CH50 – menej ako 0,1 %

**Tabuľka 1.** Sumár výsledkov vyšetrenia komplementového systému

**Table 1.** Summary results of the examination of the complement system

Parameter	Výsledok [jednotka]	Fyziologická hodnota	Hodnotenie
<b>Klasická cesta</b> (hemolytický test)	0 [CH50/ml]	48–103	<b>deficit</b>
<b>Alternatívna cesta</b> (WIELISA-Alt)	0 [%]	70–125	<b>deficit</b>
<b>Lektínová dráha</b> (WIELISA-LP)	0 [%]	70–125	<b>deficit</b>
<b>Zložka C2</b>	30,02 [mg/l]	14,00–25,00	v norme
<b>Zložka C3</b>	1,12 [g/l]	0,9–1,8	v norme
<b>Zložka C4</b>	0,28 [g/l]	0,15–0,55	v norme
<b>Faktor H</b>	368 [mg/l]	250–880	v norme
<b>Faktora I</b>	74 [%]	70–130	v norme
<b>Faktor B</b>	94 [%]	70–130	v norme
<b>Zložka C1q</b>	82 [mg/l]	60–180	v norme
<b>sC5b-9</b>	<15 [ng/ml]	110–252	<b>deficit</b>

**Zhodnotenie:** Všetky tri dráhy vrátane terminálnej cesty aktivácie komplementu sú deficietné a pod detekčným limitom. Všetky študované koncentrácie faktorov a regulátorov komplementu sú v referenčnom rozsahu.

**Záver:** Suspektná porucha terminálnej dráhy komplementu.

(Laboratórium pre diagnostiku komplementových porúch, Budapešť, Maďarsko)

(Laboratory for the Diagnosis of Complement Disorders, Budapest, Hungary)

(N: 69–129 %) a AH50 – menej ako 0,1 % (N: 30–113 %), naďalej pri normálnej hodnote C1q, C2, C3, C4, MBL. Daný laboratórny obraz podporoval poruchu, eventuálne deficit niektorej z terminálnych zložiek komplementu – C5, C6, C7, C8 alebo C9. Kontrolné komplexné vyšetrenie komplementového systému bolo zrealizované v Laboratóriu pre poruchy komplementu v Budapešti (tab. 1). Finálne stanovenie diagnózy bolo potvrdené molekulárno-genetickou analýzou génov spojených so zložkami komplementu: vrodenná porucha komplementu – **deficiencia zložky C8** – homozygotný variant nejasného významu v géne *C8B* kódujúcom  $\beta$  reťazec zložky C8 (c.349G > A, p.G117R) a heterozygotný stav pre patogénnu mutáciu c.1282CtoT (p.R428X) v géne *C8B*. Homozygotný variant v exóne 3 génu *C8B* (c.349G > A) spôsobuje zmenu glycinu na arginín v kodóne 117  $\beta$ -reťazca proteínu komplementu C8 (p. G117R). Tento variant bol predtým hlásený u zdravých jedincov s premenlivou frekvenciou (0,7–3,3 %), predpovede sú nejednoznačné (jedna patogénna a tri neutrálne) a daný nájdený variant má neznámy význam. Heterozygotná patogénna mutácia v exóne 9 (c. 1282C > T) spôsobuje generovanie predčasného stop kodónu v aminokyselinovej polohe 428 (p.R428X)  $\beta$ -reťazca komplementového proteínu C8. Táto mutácia bola predtým nájdená u siedmich pacientov trpiacich deficienciou  $\beta$ -reťazca proteínu C8 a vedie k jeho skrátaniu. Tento nález vysvetľuje genetické pozadie úplného funkčného deficitu všetkých troch dráh komplementu a je potrebné ho považovať za príčinný a funkčne relevantný. Tento nález objasnil laboratórny obraz ako aj klinické ťažkosti pacienta.

Následne prezentujeme prípad 15-ročného chlapca s osobnou anamnézou bez pozoruhodností. Rodinná anamnéza na imunodeficiencie a alergické ochorenia bola negatívna. Pacient bol očkovaný podľa národného imunizačného programu, pričom ako 3-ročný bol doplnkovo zaočkovaný aj proti meningokokom (séroskupina C) a dodatočne aj proti kliešťovej encefalitíde. Ako

desaťročný bol hospitalizovaný pre meningokokovú meningitídu, pričom bola identifikovaná séroskupina W. Klinický aj laboratórny obraz bol typický pre meningitídu, pričom stav bol následne komplikovaný trombózou *sinus sigmoideus*. V objektívnom náleze bola vtedy prítomná diplopia, paréza *n. abducens* bilaterálne. Liečny bol protokolárne tretogeneračným cefalosporínom a kortikoidmi. Likvorologicky bola detegovaná zvýšená proteinorachia, pleiocytóza s prevahou polymorfonukleárov, mikroskopicky nález Gram-negatívnych kokov. Laboratórne bola zaznamenaná mierna hypogamaglobulinémia v triede IgG so suspektnou poruchou tvorby špecifických protilátok proti polysacharidovým antigénom. Po prepustení z nemocnice bol následne pacient dispenzarizovaný v Centre pre vrodenné poruchy imunity s realizáciou detailného vyšetrenia imunitného systému. Laboratórne bola následne prítomná normoglobulinémia troch základných izotypov IgG, IgA a IgM, bez elevácie celkových IgE, avšak v podtriedach IgG pretrvával pokles IgG<sub>1</sub>. V krvnom obraze bol nález fyziologický, fagocytárne funkcie v norme, C3, C4 zložky v norme, ale celkový komplement nemerateľný. Vyšetrenie celúľárnej imunity nepreukázalo výraznejšie odchýlku. Opakovaným odberom bola potvrdená selektívna deficiencia IgG<sub>1</sub> s významným poklesom IgG<sub>2</sub> v kombinácii s deficienciou IgA<sub>1</sub> podtriedy, inak celkové IgG, IgA a IgM boli v norme. Dôležitým nálezom bol významný pokles C2 zložky a nemerateľná aktivita klasickej cesty komplementu, čo suponovalo poruchu C2 zložky komplementu (tab. 2). U pacienta bolo realizované genetické vyšetrenie zamerané na C2 zložku komplementu a taktiež zrealizovaná diagnostická vakcinácia, pričom postvakcinačná tvorba špecifických protilátok bola zachovaná – a to ako proti proteínovým, tak aj polysacharidovým antigénom. Genetická analýza potvrdila homozygotnú patogénnu mutáciu v géne pre C2 zložku komplementu: c.839\_849+17delGTGGACAGGGTCAGGAATCAGGAGTCTG (delécia 28 párov báz v exóne 6 a intróne 6).

**Tabuľka 2.** Výsledky analýzy komplementového systému u pacienta 2

**Table 2.** Results of complement system analysis in patient 2

Parameter	Výsledok [jednotka]	Fyziologická hodnota	Hodnotenie
Klasická cesta	0,1 [%]	69–129	deficit
Alternatívna cesta	148 [%]	30–113	v norme
Lektínová dráha	0,62 [%]	5–125	deficit
Zložka C2	5,09 [mg/l]	14,00–25,00	deficit
IgG <sub>1</sub>	2,777 [g/l]	3,42–11,5	deficit
IgG <sub>2</sub>	0,181 [g/l]	1,0–4,55	deficit
IgG <sub>3</sub>	0,361 [g/l]	0,283–1,25	v norme
IgG <sub>4</sub>	0,05 [g/l]	0,037–1,36	v norme
IgA <sub>1</sub>	0,43 [g/l]	0,65–2,93	deficit
IgA <sub>2</sub>	0,56 [g/l]	0,10–0,51	v norme

**Zhodnotenie:** Klasická a lektínová dráha sú deficientné **a pod detekčným limitom**. Deficiencia podtried IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>) a podtriedy IgA (IgA<sub>1</sub>). Signifikantne zistená nízka koncentrácia C2 zložky komplementu.  
**Záver:** Suspektná deficiencia C2 zložky komplementu. Selektívna deficiencia podtried IgG a IgA<sub>1</sub>.

## DISKUSIA

Meningokokové invazívne ochorenia ako aj infekcie niektorými opuzdrenými baktériami sú najčastejším druhom infekcie u pacientov s vrodenými ako aj získanými poruchami komplementového systému, pričom recidivujúce meningokokové infekcie sú charakteristickým znakom jedincov s deficitom terminálnych zložiek komplementovej kaskády, ktorých séra postrádajú baktericídnu aktivitu závislú od komplementu [17, 20, 37]. Medzi varovné príznaky pre komplementové imunodeficiencie patria: IMO u osoby staršej ako 5 rokov; rekurentné systémové bakteriálne infekcie vyvolané opuzdrenými mikroorganizmami (napr. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*); nezvyčajné infekcie napriek predchádzajúcemu očkovaniu (napr. epiglotitída u osôb očkovaných pred tým proti *Haemophilus influenzae* typ b); autoimunitné ochorenia (najmä systémový lupus erythematosus) ako aj chronické zápalové ochorenia obličiek a očí [5]. Na základe týchto anamnestických údajov je nevyhnutné u pacienta zrealizovať detailné vyšetrenie imunitného systému so zameraním sa na komplement.

Pozorovanie, že osoby s nedostatkom terminálnych zložiek komplementu prekonávajú opakované infekcie ukazuje, že prekonanie infekcie neposkytuje ochranu pred následnými epizódami ochorenia, keďže nevedie k tvorbe protektívnych koncentrácií protilátok. Tie sa však netvoria ani u zdravých jedincov po prekonaní IMO [30]. Vzhľadom na rýchle podanie ATB sa nízke neprotektívne koncentrácie špecifických protilátok tvoria po IMO aj u zdravých jedincov bez pridružených imunodeficiencií. Hoci tieto koncentrácie pomerne rýchlo klesajú, k opakovaniu IMO u nich väčšinou nedochádza. Aj keby sa IMO u nich zopakovalo, tak ani zďaleka nie s takou frekvenciou, ako je to u komplement deficientných pacientov. Protektívne koncentrácie špecifických protilátok je možné dosiahnuť len očkovaním proti meningokokom [13].

Výskum Platonova ukázal, že pravdepodobnosť vzniku následnej epizódy meningokokovej infekcie u osôb s nedostatkom terminálnych zložiek komplementu bola nezávislá od toho, či mali predchádzajúcu epizódu (prípadne epizódy) – predchádzajúca epizóda IMO nechránila týchto pacientov pred následnými rekurenciami. Riziko získania každej ďalšej epizódy infekcie bolo 56 % [29]. V štúdií Ladhaniho boli analyzovaní jedinci s IMO, ktorí mali potvrdenú vrodenú alebo získanú komplementovú imunodeficienciu. Vo väčšine prípadov sa IMO objavilo v období dospievania až ranej dospelosti. Okrem primárnych komplementových porúch boli identifikovaní aj pacienti so získaným komplementovým deficitom, s poruchami imunity vedúcim k sekundárnej komplementovej deficiencii a s iatrogénnymi prípadmi u pacientov liečených ekulizumabom. Významným rozdielom medzi dedičnými komplementovými deficienciami a pacientmi liečenými

ekulizumabom bolo, že všetky kmene, ktoré spôsobili IMO u pacientov s vrodenou poruchou komplementu, boli opuzdrené, na rozdiel od pacientov liečených ekulizumabom, u ktorých bola zaznamenaná väčšia variabilita séroskupín, a to vrátane kmeňov bez puzdra [19]. Podobné pozorovania priniesla aj nedávna francúzska štúdia analyzujúca skupinu pacientov s vrodenými poruchami komplementu, u ktorých sa v rokoch 1980 až 2015 objavilo až 61 epizód IMO. U pacientov s poruchami v oblasti terminálnych zložiek komplementu bola väčšia pravdepodobnosť vzniku IMO vyvolaných menej častými meningokokovými séroskupinami (najmä séroskupina Y, ktorá bola zodpovedná za takmer polovicu všetkých prípadov). Nebola však pozorovaná žiadna korelácia medzi špecifickou formou poruchy komplementu a konkrétnou séroskupinou [32].

Obzvlášť rizikóvu skupinu pacientov pre IMO sú osoby liečené inhibítormi komplementu, pričom IMO sa u nich vyskytujú dokonca častejšie ako u pacientov s vrodenými poruchami komplementu. V súčasnosti sa inhibícia komplementu (či už zložky C5 alebo C3) používa pri viacerých ochoreniach, napr. atypický hemolyticko-uremický syndróm, paroxysmálna nočná hemoglobinúria či niektoré neurologické ochorenia. Terapeutická inhibícia komplementu následne významne zvyšuje riziko invazívnych infekcií vyvolaných opuzdrenými mikroorganizmami, vrátane IMO [3]. U pacientov užívajúcich inhibítory komplementu je preto indikované, a nezriedka aj povinné absolvovať očkovanie proti meningokokom pred začatím liečby [15]. Akokoľvek viaceré práce ukázali, že aj napriek očkovaniu možno u takto liečených pacientov pozorovať IMO, pričom jedným z rozhodujúcich faktorov je aj užívanie konkomitantnej imunosupresívnej liečby, ktorá môže znížiť účinnosť očkovania a zvyšovať riziko vzniku IMO [4, 24, 26].

Dostupnosť tetravalentných meningokokových konjugovaných vakcín (proti séroskupinám A, C, W a Y) ako aj proteínových vakcín proti séroskupine B umožňuje poskytnúť ochrany u pacientov s deficitom terminálnych zložiek komplementu, ale aj pre osoby s poruchami v klasickej či alternatívnej dráhe komplementu [15, 23]. Dosiahnutie dostatočných protektívnych koncentrácií protilátok je možné iba na základe očkovania, nie na základe prekonania IMO. Protilátky po očkovaní umožňujú u pacientov s poruchami v klasickej dráhe aktivácie komplementu využitie alternatívnej dráhy a taktiež opsonofagocytárne a priame baktericídne aktivity. V klinických pozorovaniach sa zistilo, že na porovnateľný stupeň usmrčovania meningokokov je v sére pacientov s deficienciou C2 zložky komplementu potrebné približne štvor- až osemnásobne väčšie množstvo antikapsulárnych protilátok v porovnaní so zdravými jedincami. Okrem toho sa zdá, že vysoké koncentrácie protilátok uľahčujú využitie klasickej dráhy spôsobom závislým od alternatívnej dráhy [6]. Očkovanie týchto osôb je preto nevyhnutnou súčasťou kom-

plexného manažmentu ich základného imunologického ochorenia. Aj napriek tomu viacerí autori poukazujú na nízku zaočkovanosť týchto pacientov proti meningokokom [22, 25].

Frekvencia infekcií spôsobených opuzdrenými baktériami u pacientov s nedostatkom C2 naznačuje, že by mali byť tiež očkovaní konjugovanými vakcínami proti pneumokokom a *Haemophilus influenzae* typ b. Odhaduje sa, že približne 50–75 % pacientov s deficitom C2 zložky prekonaná v priebehu života závažnú bakteriálnu infekciu, časť pacientov ostáva asymptomatická [18]. Prítomnosť antikapsulárnych protilátok u jedincov s nedostatkom niektorej zo zložiek terminálneho komplementu by malo uľahčovať využitie komplementu a ukladanie C3 na kapsulárnom povrchu a v subkapsulárnych priestoroch cez obe dráhy komplementu. V spojení s protilátkou, C3 zložka uložená na kapsulárnom povrchu uľahčuje opsonofagocytárny klírens patogénu dokonca aj pri absencii zostavenia MAC. Títo pacienti odpovedajú na očkovanie proti meningokokom ako normálni zdraví jedinci [25].

## ZÁVER

Za posledné desaťročia boli získané mnohé nové poznatky o úlohe komplementu v patofyziológii rôznych infekčných a neinfekčných chorobných stavov. Základnou klinickou signatúrou vybraného spektra vrodených porúch komplementu sú invazívne meningokokové ochorenia. U každého pacienta s IMO (obzvlášť ak je rekurentné) je indikované vyšetrenie komplementového systému z cieľom vylúčenia deficiencie jeho jednotlivých zložiek, a to najmä v terminálnej časti komplementovej kaskády. Následne je nevyhnutné zabezpečenie prevencie meningokokových ochorení očkovaním všetkými dostupnými vakcínami, eventuálne v kombinácii s antibiotickou profylaktickou liečbou.

## LITERATÚRA

1. Arnold L, Borrow R, Riley K, et al. Management of meningococcal disease risk in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) on complement inhibitors: 18 years' experience from the UK National PNH Service in Leeds. *Blood*, 2020;136 (Suppl. 1):5.
2. Azzari C, Canessa C, Lippi F, et al. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing. *Vaccine*, 2014;32:1187–1191.
3. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis*, 2016;29(4):319–329.
4. Bouts A, Monnens L, Davin JC, et al. Insufficient protection by *Neisseria meningitidis* vaccination alone during eculizumab therapy. *Pediatr Nephrol*, 2011;26:1919–1920.
5. Brodzski 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: 576–591.
6. Brodzski N, Skattum L, Bai X, et al. Immune responses following meningococcal serogroup A, C, Y and W polysaccharide vaccination in C2-deficient persons: evidence for increased levels of serum bactericidal antibodies. *Vaccine*, 2015;33(15):1939–1945.
7. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol*, 1994;32(2):323–330.
8. Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin Epidemiol*, 2012;4:237–245.
9. Chovancová Z, Hakl R, Litzman J. Komplementový systém I: vrodené poruchy komplementové kaskády vyjma hereditárneho angioedému. *Čes-slov Pediatr*, 2021;76(4):211–217.
10. Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, et al. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):532–541.
11. Dubey H, Oster P, Sohail Fazeli M, et al. Risk factors for contracting invasive meningococcal disease and related mortality: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2022;119:1–9.
12. Dwilow R, Fanella S. Invasive meningococcal disease in the 21st century – an update for the clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015;15(3):2.
13. Erlich KS, Congeni BL. Importance of circulating antibodies in protection against meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother*, 2012;8(8):1029–1035.
14. Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Holler D, et al. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet*, 2018;30(4):400–409.
15. Fijen CAP, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, et al. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol*, 1998;114(3):362–369.
16. Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, et al. Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: unmet clinical needs. *Blood Rev*, 2023;58:101013.
17. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*, 2014;61:110–117.
18. Jonsson G, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)*, 2005;84(1):23–34.
19. Ladhani SN, Campbell H, Lucidarme J, et al. Invasive meningococcal disease in patients with complement deficiencies: a case series (2008–2017). *BMC Infect Dis*, 2019;19(1):522.
20. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*, 2014;5(1):98–126.
21. Mannion BA, Weiss J, Elsbach P. Separation of sublethal and lethal effects of polymorphonuclear leukocytes on *Escherichia coli*. *J Clin Invest*, 1990;86:631–641.
22. Marshall GS, Ghaswalla PK, Bengtson LGS, et al. Low meningococcal vaccination rates among patients with newly diagnosed complement component deficiencies in the United States. *Clin Infect Dis*, 2022;75(1):155–158.
23. Martinon-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, et al. Meningococcal B vaccine immunogenicity in children with defects in complement and splenic function. *Pediatrics*, 2018;142(3):e20174250.
24. McNamara LA, Topaz N, Hariri S, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR*, 2017;66(27):734–737.
25. Morgan BP, Orren A. Vaccination against meningococcus in complement-deficient individuals. *Clin Exp Immunol*, 1998;114(3):327–329.
26. Mulling N, Rohn H, Vogel U, et al. Low efficacy of vaccination against serogroup B meningococci in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Biosci Rep*, 2020;40:BSR20200177.
27. NICE Guideline: Evidence review for risk factors associated with meningococcal disease. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2024. ISBN-13: 978-1-4731-5754-5.
28. Pizza M, Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Curr Opin Microbiol*, 2015;23:68–72.

29. Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency: studies in the U.S.S.R. *Medicine (Baltimore)*, 1993; 72(6):374–392.
30. Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*, 2001; 19(11–12):1327–1346.
31. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*, 2010; 23(4):740–780.
32. Rosain J, Hong E, Fieschi C, et al. Strains responsible for invasive meningococcal disease in patients with terminal complement pathway deficiencies. *J Infect Dis*, 2017; 215(8):1331–1338.
33. Ross SC, Rosenthal PJ, Berberich HM, et al. Killing of *Neisseria meningitidis* by human neutrophils: implications for normal and complement-deficient individuals. *J Infect Dis*, 1987; 155:1266–1275.
34. Rouphael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*, 2012; 799:1–20.
35. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, et al. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol*. 2011; 48(14):1643–1655.
36. Šrotová A, Litzman J, Rumlarová Š, et al. Recidivující meningitidy a vrozený deficit komplementového systému. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2016; 65(4):238–242.
37. Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2007; 40(8):560–566.
38. Villena R, Safadi MAP, Valenyuela MT, et al. Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines. *Hum Vaccin Immunother*, 2018; 14(5):1042–1057.
39. Weil-Olivier C, Taha MK, Leng S, et al. Invasive meningococcal disease in older adults: current perspectives and call for action. *Eur Geriatr Med*, 2024; doi: 10.1007/s41999-024-00969-0.

---

Do redakce došlo dne 4. 6. 2023.

Adresa pro korespondenci:

**prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA**

Klinika dětí a dorastu UK JLF a UNM

Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky, JLF UK a UNM

Kollárova 2

036 59 Martin

Slovenská republika

e-mail: milos.jesenak@uniba.sk