

## Účel přehledu

K deficitům protilátek dochází buď v rámci primárního imunodeficitu na podkladě vrozené genetické poruchy, nebo sekundárně z různých příčin. V tomto přehledovém článku se pokoušíme shrnout současné informace o příčinách sekundárních deficitů protilátek a předložit důkazy podporující profylaktickou substituční léčbu imunoglobuliny, jsou-li k dispozici.

## Nové poznatky

V důsledku rozvoje různých druhů imunoterapie, od monoklonálních protilátek po nové typy léčby zacílené na B-lymfocyty, přibýlo možných iatrogenních příčin deficitů protilátek.

## Souhrn

Příčiny sekundárních deficitů protilátek zahrnují lymfoproliferativní onemocnění B-lymfocytů, především chronickou lymfocytární leukémii nebo mnohočetný myelom, dále stavy spojené se ztrátami bílkovin, poruchy mízního oběhu, zvýšený katabolismus imunoglobulinů a účinky narůstajícího počtu léčiv. Pacienti s rizikem rozvoje uvedených poruch by měli být pečlivě sledováni ohledně případného rozvoje hypogamaglobulinémie, a je-li to namístě, měla by být vyšetřena funkce B-lymfocytů, konkrétně specifické protilátkové odpovědi na imunizaci antigenem. Pacientům s významným výskytem infekcí by měla být profylakticky podávána antibiotika a/nebo substituční léčba imunoglobuliny.

## Klíčová slova

léčiva, lymfoproliferativní onemocnění, monoklonální protilátky, sekundární deficit protilátek

## ÚVOD

Podobně jako vedly pokroky v molekulární genetice nebo nejnovější metody sekvenování k exponenciálnímu nárůstu nově objevených primárních imunodeficitů, pokroky v imunoterapii, jako rozvoj léčby pomocí monoklonálních protilátek nebo T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (chimeric antigen receptor T cells, CART), způsobily nárůst počtu pacientů se sekundárním deficitem protilátek. Při vyšetřování těchto nemocných a jejich léčbě je dobré vycházet z rozvahy, zda jde o deficit protilátek v důsledku lymfoproliferativního onemocnění vycházejícího z B-lymfocytů, nebo o iatrogenně navozený deficit protilátek v přímé souvislosti s léčbou (tab. 1). Tato práce shrnuje nejnovější informace o sekundárních deficitech protilátek vzniklých v důsledku těchto dvou kategorií příčin.

## LYMFOPROLIFERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ VYCHÁZEJÍCÍ Z LINIE B-LYMFOCYTŮ

Sekundární deficit protilátek může vzniknout v důsledku lymfoproliferativních onemocnění vycházejících z linie B-lymfocytů, zvláště chronické lymfocytární leukémie (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) nebo mnohočetného myelomu. Mezi další možné příčiny patří hodgkinské a ne-hodgkinské lymfomy, difuzní velkobuněčný B-lymfom, folikulární lymfom, lymfom z pláštěvých buněk, lymfom z buněk marginální zóny nebo Burkittův lymfom [1\*]. U každého z těchto onemocnění může vzniknout deficit protilátek v důsledku imunitních poruch vlastních onemocnění a/nebo

imunoprese související s léčbou. A protože může být celá řada primárních imunodeficitů spojena s rizikem vzniku lymfoproliferativního onemocnění, mělo by se s eventuální přítomností primárního imunodeficitu vždy počítat, zvláště u mladších pacientů s hypogamaglobulinémií [2,3].

## CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIE

Sekundární deficit protilátek je u CLL častým jevem – alespoň někdy se v průběhu nemoci vyskytne až u 85 % pacientů [4]. Prevalence a závažnost hypogamaglobulinémie u CLL narůstá s délkou trvání a se stadiem onemocnění a koreluje s četností výskytu infekcí [5–8].

Tito pacienti mohou mít i deficit podtříd imunoglobulinu G (IgG) [9–11] nebo specifických protilátek. V největší studii zahrnující 150 pacientů s CLL [11] mělo 27,3 % z nich snížené koncentrace celkových IgG, ovšem u 64,6 % byl přítomen deficit alespoň jedné z podtříd IgG, zvláště

Department of Clinical Immunology, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Siraj A. Misbah, FRCP, FRCPath, Department of Clinical Immunology, Oxford University Hospitals, John Radcliffe Campus, Academic Street Level 4A, Oxford, OX3 9DU, United Kingdom  
E-mail: siraj.misbah@ouh.nhs.uk

Secondary antibody deficiencies

**Curr Opin Allergy Clin Immunol** 2015; 15:505–513

© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

## KLÍČOVÉ BODY

- Hlavními příčinami sekundárních deficitů protilátek jsou lymfoproliferativní onemocnění vycházející z B-lymfocytů a léčiva.
- Epidemiologie sekundárních deficitů protilátek se mění v důsledku pokroků v imunologické léčbě.
- Pacienti s rizikem by měli být pečlivě sledováni, aby se zachytil případný rozvoj deficitu protilátek.
- Funkce B-lymfocytů by měla být stanovena měřením sérové koncentrace imunoglobulinů, odpovědí na imunizaci a četnosti výskytu infekcí.
- Pacienti s přítomností příznaků by měli být léčeni profylaktickým podáváním antibiotik a/nebo substitucí imunoglobulinů.

IgG3. U všech pacientů s významným výskytem infekcí byl zjištěn deficit podtříd IgG, nicméně pouze polovina z nich měla skutečně pravou hypogamaglobulinemii [11]. Studie u pacientů s CLL neselektovaných z hlediska koncentrace celkových IgG [12,13] prokázaly chabé odpovědi specifických protilátek, zvláště po imunizaci pneumokokovými polysacharidy. Odpovědi na tetanický toxoid, *Haemophilus influenzae* [12,13] a pneumokokové konjugované vakcíny [14] byly rovněž slabší, i když ne o tolik. Nízké koncentrace preexistujících protilátek proti pneumokokům vykazovaly silnější spojitost s infekcemi než sérové koncentrace celkových IgG [6].

Patogeneze deficitu protilátek není u CLL úplně jasná. Prokázalo se však, že nádorové B-lymfocyty mohou nahradit normální B-lymfocyty, čímž „naředí“ fond buněk vytvářejících funkční protilátky [15]. Nádorové buňky mohou také inhibovat funkci nemaligních B-lymfocytů narušením pomoci T-lymfocytů [4] a přímou supresí tvorby imunoglobulinů plazmatickými buňkami v kostní dřeni prostřednictvím interakce Fas-ligand/Fas. Tato interakce může rovněž spustit apoptózu buněk [16]. Uvažovalo se i o T-dependentních mechanismech, jako jsou porucha pomoci T-lymfocytů při syntéze imunoglobulinů nebo nadměrná suprese prostřednictvím T-lymfocytů [17].

Infekční komplikace u CLL významně přispívají k morbiditě a podílejí se až na 50 % úmrtí [8]. Poruchy však postihují i jiné části imunitního systému než humorální odpovědi. Pacienti bývají náchylní k virovým, mykotickým a oportunním infekcím z důvodu suprese buněčné a nespecifické imunity související s nemocí i s léčbou [18,19]. Důležité ovšem je, že ne všichni pacienti s hypogamaglobulinemií při CLL trpí opakovanými nebo závažnými bakteriálními infekcemi [6].

Pacienti s CLL by měli být v rámci diagnostiky onemocnění vyšetřeni na přítomnost klinicky významného deficitu protilátek. Tím je míněna anamnéza infekčních onemocnění se zvláštním zaměřením na opakované nebo závažné bakteriální infekce a jejich následky, stanovení sérové koncentrace imunoglobulinů [20] a odpovědí na imunizaci [21•]. Vezmeme-li v úvahu, že prevalence klinicky významných poruch protilátek stoupá s délkou trvání onemocnění, měli by být tito pacienti vyšetřováni opakovaně a pravidelně [21•].

U jedinců, u nichž se prokáže klinicky významný deficit protilátek s anamnézou závažných a opakovaných bakteriálních infekcí spolu se selháním specifické protilátkové odpovědi na imunizaci, by v první řadě měla být zahájena profylaxe antibiotiky [20], třebaže dosud nebyly publikovány důkazy o její účinnosti. Podobně dříve než se začne u pacientů s bronchiektazií a s vysokou nemocností uvažovat o substituci imunoglobulinů, doporučuje se u nich vyzkoušet profylaxi antibiotiky, jestliže se prokázala neschopnost vytvářet specifické protilátky po imunizaci sacharidovými antigeny. Odpověď na substituční léčbu by se měla objektivně posoudit a s časovým odstupem by se mělo kontrolovat, zda se neobnovila tvorba protilátek. Ukázalo se, že při moderních způsobech léčby k tomu může dojít [22].

Před více než 20 lety se v klinických studiích zkoumala účinnost substituční imunoglobulinové léčby sekundárního deficitu protilátek při CLL. Zjistilo se, že léčba intravenózními imunoglobuliny snižuje výskyt bakteriálních infekcí [23–26], ovšem bez zjevného účinku na celkovou mortalitu [27]. Byla navržena počáteční dávka 400 mg/kg podávaná každé tři týdny [28], avšak výsledky u pacientů s CLL [29] nebo s primárním deficitem protilátek [30] naznačují, že by se dávka měla u jednotlivých pacientů upravit, aby se zabránilo průlomovým infekcím a progresi onemocnění struktury plic. Přestože v minulosti byla nákladová efektivita substituční léčby imunoglobuliny v těchto indikacích zpochybňována [31], je pravděpodobné, že v budoucnu se poměr účinnosti a nákladů na léčbu díky přísnému výběru pacientů, stále častějšímu využívání domácí léčby subkutánními imunoglobuliny a prodlouženému přežití pacientů změní, což však bude ještě nutné vyhodnotit [21•].

Pokroky v léčbě CLL, jako používání léčebných režimů s rituximabem (obvykle v kombinaci s fludarabinem

**TABULKA 1.** Příčiny sekundárních deficitů protilátek

Související onemocnění	latrogně navozený sekundární deficit – v důsledku léčby
lymfoproliferativní onemocnění vycházející z B-lymfocytů chronická lymfocytární leukémie mnohočetný myelom	mykofenolát-mofetil
enteropatie se ztrátami bílkovin	cyklofosfamid
onemocnění spojená s poruchami mízního oběhu	kortikosteroidy
onemocnění spojená se zvýšeným katabolismem imunoglobulinů	antiepileptika: carbamazepin, fenytoin, valproát sodný, lamotrigin další léčiva: sulfasalazin, zlato, d-penicilamin, chlorpromazin, ? clozapin rituximab T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem namířeným proti CD19 atacept imatinib

a cyklofosfamidem) nebo zavedení léčby ibrutinibem, zlepšily přežití nemocných. Jako účinná se ukázala rovněž léčba zacílená na signalizaci B-lymfocytů se současným použitím Brutonovy tyrosinkinázy (ibrutinibu) a molekuly CD20 (rituximabu). Je však možné, že tyto razantnější cílené léčebné postupy zvýší počet pacientů se sekundárním deficitem protilátek.

## MNOHOČETNÝ MYELOM

Častým nálezem a ukazatelem progresu onemocnění u monoklonální gamapatie nejasného významu (monoclonal gammopathy of uncertain significance, MGUS), doutnajícího myelomu nebo myelomu je imunoparéza, definovaná jako pokles koncentrace neparaproteinových imunoglobulinů jednoho nebo více izotypů. Imunoparéza byla zjištěna u 25–40 % pacientů s MGUS [32,33], u 52 % nemocných s doutnajícím myelomem [33], u více než 90 % pacientů s nově diagnostikovaným myelomem [34] a u 75 % jedinců s myelomem ve stabilní fázi („plató“) [35].

Významnou příčinou morbidity a mortality u mnohočetného myelomu jsou infekce, které odpovídají za 22 % úmrtí [36•]. Riziko infekce je nejvyšší v době stanovení diagnózy, v průběhu chemoterapie [35,36•] a v období progresu onemocnění, ačkoli zvýšeným rizikem vzniku infekce jsou ohroženi i pacienti s myelomem ve stabilní fázi [35]. Většinou jde o infekce bakteriální [36•], vyvolané především opouzdřenými mikroorganismy [37], avšak vyšší je i riziko virových infekcí, zejména reaktivace herpes zoster [36•], a mykotických infekcí [38]. Spektrum infekcí odráží poruchu humorální, buněčné a nespecifické imunity, která je způsobena jak onemocněním samotným, tak jeho léčbou [39]. Dysfunkce humorální imunity u myelomu je přisuzována zvýšenému katabolismu IgG [40], supresi normálních CD19<sup>+</sup> B-lymfocytů a prekursorů plazmatických buněk [41], abnormální expresi transkripčních faktorů B-lymfocyty [42], nadměrné tvorbě transformujícího růstového faktoru  $\beta$  (TGF $\beta$ ) buňkami myelomu [43] nebo dysfunkci pomocných T-lymfocytů [39,44].

Zjistilo se, že nemocní s myelomem mají nízké koncentrace prevakcinačních i postvakcinačních specifických protilátek proti pneumokokovým polysacharidům, tetanu nebo difterickým toxoidům [35]. Navíc se ukázalo, že s rizikem závažných infekcí souvisí *a priori* nízké koncentrace protilátek proti pneumokokům. S rizikem infekce koreluje rovněž stupeň imunoparézy a nedostatečné odpovědi na očkování proti pneumokokům [35].

Prokázalo se, že substituční léčba imunoglobuliny snižuje výskyt závažných a opakovaných bakteriálních infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem, zvláště těch, kteří nedostatečně odpovídají na imunizaci pneumokokovými polysacharidy [27,37,45,46]. Podobně jako u CLL by proto měli být z pacientů s doutnajícím myelomem, myelomem nebo MGUS vybráni pro substituční léčbu imunoglobuliny ti, kteří mají v anamnéze závažné bakteriální infekce, prokázanou neschopností vytvářet protilátky v odpovědi na imunizaci a kteří nereagovali dostatečně na profylaxi antibiotiky. V případě profylaxe imunoglobuliny je namístě sledovat pomocí objektivních měřítek odpověď na léčbu a také případné obnovení tvorby protilátek. Je totiž známo, že poruchy B-lymfocytů jsou reverzibilní, zvláště v případě adekvátní léčby.

## STAVY SPOJENÉ SE ZTRÁTAMI BÍLKOVIN

Zvýšené ztráty imunoglobulinů mohou vést k sekundárnímu deficitu protilátek, jak je tomu např. u enteropatie či nefropatie spojené se ztrátami bílkovin nebo u těžkých popálenin [47•].

Enteropatie spojené se ztrátami bílkovin mohou být zánětlivého nebo infekčního původu nebo mohou vznikat sekundárně při střevní lymfangiectazii [48]. Zánětlivá onemocnění, jako Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, celiakie nebo některé střevní infekce, vyvolávají ztráty bílkovin prostřednictvím narušení střevní sliznice. Ztráty bílkovin se nejčastěji projevují jako hypalbuminémie, i když pacienti mohou mít také deficit jiných plazmatických bílkovin s dlouhým poločasem, včetně IgG [48]. V těchto případech je pravděpodobné, že se podaří ztrátám bílkovin střevem zabránit léčbou vyvolávajícího onemocnění. Existuje pouze málo důkazů podporujících rutinní používání substituční léčby imunoglobuliny u těchto nemocných [49]. Ve výjimečných případech, kdy se použití substituční léčby zvažuje, bude při náhradě chybějících protilátek s ohledem na farmakokinetiku pravděpodobně účinnější subkutánní podávání imunoglobulinů jednou týdně než jejich intravenózní aplikace (s nárůsty a propady jejich plazmatické koncentrace).

Primární střevní lymfangiectazie je vzácné onemocnění způsobené vrozenou dilatací mizních cév ve sliznici a v submukóze, která vede k úniku mízy do lumen střeva a k následné hypalbuminémii spojené s edémem, hypogamaglobulinémií a lymfopenií [50]. Střevní lymfangiectazie se mohou vyskytovat i v souvislosti s jinými syndromy, jako jsou syndrom žlutých nehtů, neurofibromatóza 1. typu, Turnerův syndrom, syndrom Noonanové, Klippelův–Trénaunayův syndrom a Hennekamův syndrom, nebo také sekundárně při zánětlivých onemocněních střev [48]. Bakteriální a oportunní infekce jsou zmiňovány v souvislosti se střevní lymfangiectazií, zvláště u pacientů s nízkými hodnotami IgG a CD4<sup>+</sup> T-lymfocytů [51]. Existují důkazy o tom, že vyloučení mastných kyselin s dlouhým řetězcem ze stravy brání měštnání mízy v abnormálních střevních mizních cévách a že může omezit ztráty bílkovin do trávicího ústrojí. To se následně projeví úpravou koncentrací albuminu a imunoglobulinů i počtu T-lymfocytů [52]. U limitovaných forem onemocnění může být přínosem resekční výkon [50]. U jednotlivých pacientů trpících závažnými infekcemi bez ohledu na úpravy stravy či chirurgické výkony je možné zvážit profylaxi antibiotiky a substituci imunoglobulinů, ačkoli pro tuto indikaci existuje málo důkazů. Vzhledem k pokračujícím ztrátám bílkovin do střeva však může být nezbytné podávat vyšší dávky imunoglobulinů [49,53].

Nefrotický syndrom může vést ke ztrátám IgG, a zvyšovat tak spolu s renální insuficiencí riziko bakteriálních infekcí [54]. Doporučuje se zaměřit se na odstranění příčiny onemocnění, přestože se potvrdilo, že substituce imunoglobulinů může snižovat riziko infekce [54].

## ONEMOCNĚNÍ SPOJENÁ S PORUCHAMI MÍZNÍHO OBĚHU

Kromě střevní lymfangiectazie patří k dalším onemocněním spojeným s poruchami mizního oběhu chylothorax a snad i Proteův syndrom.

Chylothorax je definován jako přítomnost chylu složeného z mízy, tuků a vitaminů rozpustných v tucích v pohrudniční

dutině [55]. Jeho příčinou je nejčastěji poškození ductus thoracicus v souvislosti s úrazem nebo jako komplikace chirurgického výkonu [55,56]. Méně často mohou být příčinou chylothoraxu onemocnění bránící toku mízy, jako obstrukce mízovodu malignitou, adenopatie mediastinálních uzlin nebo trombóza horní duté žíly. Dochází k němu také v souvislosti s onemocněními jako syndrom žlutých nehtů nebo syndrom Noonanové [55,56]. Chylothorax vede ke ztrátám imunoglobulinů a T-lymfocytů, z čehož plyne zvýšené riziko bakteriálních a oportunních infekcí [57,58]. Léčba se zaměřuje na vyvolávající onemocnění a zahrnuje přístupy konzervativní i chirurgické, jejichž cílem je omezit únik chylu [55,56]. Jediná studie s použitím intravenózních imunoglobulinů u dětí s chylothoraxem po kardiochirurgickém výkonu [59] neprokázala žádný přínos, ani pokud jde o četnost infekcí, ani pokud jde o výsledný stav pacientů.

Hypogamaglobulinémie se rovněž uvádí u Proteova syndromu s nízkými koncentracemi IgG a IgA, ale s normální odpovědí specifických protilátek po imunizaci pneumokokovými polysacharidy a konjugovanou vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu B. K předpokládaným mechanismům patogeneze imunodeficitu patří sekvestrace imunoglobulinů a lymfocytů v oblastech lymfedému, střešní lymfangiektazie a hyperkatabolismus IgG [60,61].

## ONEMOCNĚNÍ SPOJENÁ SE ZVÝŠENÝM KATABOLISMEM IMUNOGLOBULINŮ

Snížená sérová koncentrace IgG bývá nacházena u nemocných s myotonickou dystrofií – onemocněním způsobeným expanzí trinukleotidových repetitivních oblastí obsahujících cytosin, thymidin a guanin (CTG) v genu kódujícím proteinkinázu myotonické dystrofie (dystrophia myotonica protein kinase, *DMPK*), lokalizovaném na 19. chromosomu [61–64]. V několika studiích [62,65,66] se tento nález připisoval hyperkatabolismu IgG, který je zřejmě důsledkem dysfunkce FcRn zakódovaného na 19. chromosomu v blízkosti genu *DMPK* [67,68]. Snížení koncentrace IgG a jeho katabolismus koreluje s délkou repetitivních oblastí CTG [61,64]. Zda vede pokles koncentrace IgG u myotonické dystrofie ke zvýšené nemocnosti, není jasné, ačkoli existují kazuistiky pacientů s výskytem podezřelých infekcí typu *Giardia lamblia* [69]. Klinický význam přítomného deficitu protilátek by se tedy měl u pacientů s myotonickou dystrofií posuzovat individuálně společně s vyšetřením schopnosti vytvářet specifické protilátkové odpovědi po expozici a/nebo imunizaci antigeny. V současné situaci, kdy nejsou k dispozici potřebné údaje, se zdá být rozumné u pacientů s klinicky významným deficitem protilátek považovat za léčbu první volby profylaxi antibiotiky, protože hyperkatabolismus IgG může snižovat účinnost substituční léčby a navíc může vyžadovat vyšší dávky imunoglobulinů.

## IATROGENNĚ NAVOZENÝ DEFICIT PROTILÁTEK

### Rituximab

Přestože se rituximab vzhledem k silnému působení na B-lymfocyty již od 90. let minulého století využívá v léčbě lymfoproliferativních onemocnění a systémových autoimunitních onemocnění, údaje o dlouhodobém vývoji sérových koncentrací imunoglobulinů při léčbě rituximabem

a systematický sběr údajů z registrů nemocných a ze studií specializovaných center pocházejí až z posledního desetiletí. Hypogamaglobulinémie navozená rituximabem byla poprvé zaznamenána u pacientů léčených kombinovanou chemoterapií pro lymfom z B-lymfocytů. Při hledání příčiny poklesu gamaglobulinů byl problém odlišit hypogamaglobulinémii související s lymfomem od poruchy navozené rituximabem, ať už podávaným samostatně, nebo v kombinaci s chemoterapií. Návod k hodnocení závažnosti sekundárního deficitu protilátek navozeného rituximabem poskytli Casulo a spol. [70], kteří doložili rozvoj hypogamaglobulinémie (koncentrace IgG < 6 g/l) u 39 % ze 179 pacientů, u nichž byly výchozí koncentrace IgG normální. Údaje o dlouhodobých účincích opakovaného podání rituximabu na sérové koncentrace imunoglobulinů byly u 3 194 pacientů s revmatoidní artritidou (RA), kteří podstoupili během 9,5 roku až 17 léčebných cyklů, víceméně uklidňující, protože trvalý pokles koncentrace IgG byl zaznamenán pouze u 112 (3,5 %) pacientů. Pokles sérových koncentrací IgM byl častější – došlo k němu u 22,4 % nemocných, ale nebyl spojen s vyšším rizikem infekce [71].

Dostupné údaje naznačují, že u řady autoimunitních onemocnění (granulomatózy s polyangiitidou, syndromu Churga–Straussové a systémového lupus erythematoses) se při léčbě rituximabem vyvine hypogamaglobulinémie častěji než u RA. Roberts a spol. [72<sup>\*</sup>] sledovali 243 pacientů, z nichž 63 (26 %) mělo hypogamaglobulinémii již v době zahájení léčby rituximabem v důsledku předchozí imunosupresivní léčby. Tento podíl se po léčbě rituximabem zvýšil na 56 % – hypogamaglobulinémie se vyvinula u 135 pacientů, přičemž 10 z nich mělo sérovou koncentraci IgG nižší než 3 g/l. U 12 pacientů byla substituce imunoglobulinů zahájena z důvodu opakovaných infekcí. Další nálezy poskytla studie Venhoffa a spol. [73], kteří zjistili pokles koncentrace imunoglobulinu u 36 pacientů s vaskulitidami spojenými s ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody – protilátkami proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů) již léčených cyklofosfamidem. Po čtyřech měsících léčby samotným cyklofosfamidem (kumulativní dávka 7,8 g) byl zaznamenán statisticky významný pokles koncentrací imunoglobulinů všech izotypů, i když byly ještě v rámci referenčního rozmezí, a k dalšímu významnému poklesu koncentrací IgG a IgM došlo při léčbě rituximabem. Sedm pacientů mělo koncentraci IgG nižší než 5 g/l, což si ve spojení s významnou infekční zátěží vynutilo substituci imunoglobulinů. Zmíněné studie naznačují, že riziko hypogamaglobulinémie navozené rituximabem je u pacientů s vaskulitidami spojenými s ANCA vyšší než u nemocných s RA. Zda to odráží specifický vliv onemocnění na B-lymfocyty zhoršený léčbou cyklofosfamidem a posléze rituximabem, je třeba ještě prokázat.

Je tedy jasné, že bez ohledu na to, zda použijeme rituximab k léčbě lymfomu, nebo k léčbě autoimunitního onemocnění, vyvine se u významné menšiny pacientů přetrvávající hypogamaglobulinémie vyžadující substituci imunoglobulinů.

### T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem namířené proti CD19

Použití T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CART) namířených proti antigenům B-lymfocytů (CD19) při léčbě akutní lymfoblastické leukémie (ALL) podle očekávání

vede k aplazii B-lymfocytů a k sekundárnímu deficitu protilátek. Rozvoj aplazie B-lymfocytů je ve skutečnosti považován za farmakodynamické měřítko úspěšnosti léčby. V nejnovější studii zahrnující 30 dětí a dospělých pacientů s recidivou ALL byla pravděpodobnost aplazie B-lymfocytů bez relapsu odhadnuta na 73 %. U všech pacientů, kteří odpověděli na léčbu (27 z 30), se vyvinula aplazie B-lymfocytů vyžadující substituci imunoglobulinů [74,75\*].

### Atacicept

Atacicept je plně humanizovaný rekombinantní fúzní protein, v němž je zkombinována extracelulární část lidského receptoru pro TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophyllin-ligand interactor – transmembránový aktivátor, kalciový modulátor a interaktor ligandu pro cyklofylin) určená pro vazbu ligandu s Fc-fragmentem IgG. Atacicept inhibuje funkci B-lymfocytů vazbou na klíčové cytokiny (BLys a APRIL) odpovědné za diferenciaci a přežívání B-lymfocytů. Klinické studie u pacientů s roztroušenou sklerózou a lupusovou nefritidou byly předčasně ukončeny z důvodu nežádoucích účinků léčby. U jedinců s roztroušenou sklerózou se zvýšil počet relapsů [76] a u osob s lupusovou nefritidou, jimž byl atacicept podáván v kombinaci s mykofenolát-mofetilem a kortikosteroidy, se objevily hypogamaglobulinémie a závažné infekce [77].

### Imatinib

Použití imatinib-mesylátu – selektivního inhibitoru tyrosinkinázy – bylo u 30 ze 72 pacientů s chronickou myeloidní leukémií spojeno s rozvojem hypogamaglobulinémie bez lymfopenie [78]. Není ovšem jasné, zda měli pacienti poruchu specifické protilátkové odpovědi, nebo zvýšený výskyt infekcí. Hypogamaglobulinémie pravděpodobně vzniká v důsledku imatinibem navozené inhibice izotypového přesmyku cestou down-regulace cytidindeaminázy navozené aktivací [79]. Zda je navození hypogamaglobulinémie běžné pro všechny inhibitory tyrosinkinázy, není známo.

### Mykofenolát-mofetil

Mykofenolát-mofetil (MMF) prostřednictvím svého aktivního metabolitu kyseliny mykofenolové reverzibilně inhibuje inosinmonofosfátdehydrogenázu – klíčový enzym zapojený do novotvorby purinů v lymfocytech. Proto MMF vykazuje rozsáhlé účinky na různé části imunitního systému, ale přednostně na aktivaci a proliferaci B-lymfocytů i jejich diferenciaci v plazmatické buňky, a to i v nízkých dávkách [80]. S ohledem na uvedené vlastnosti nepřekvapuje, že podle jedné studie mělo sedm z 23 pacientů s opakovanými hrudními infekcemi po transplantaci ledvin závažnou hypogamaglobulinémií a bronchiectazií [81]. Hypogamaglobulinémie navozená MMF byla pozorována také u pacientů se systémovým lupus erythematoses [82]. Není ovšem jasné, zda ji provázal vyšší výskyt infekcí. Azathioprin, příbuzný inhibitor purinů, má oproti MMF minimální tendenci navodit hypogamaglobulinémií [83].

### Cyklofosfamid

Cyklofosfamid je látka s alkylujícím působením, která navozuje silnou imunosupresi zabíjením aktivovaných T-lymfocytů a B-lymfocytů. Lymfopenie a hypogamaglobulinémie jsou proto považovány za nežádoucí účinky léčebných

režimů, jejichž základ představuje cyklofosfamid, ačkoli příčinná souvislost nebyla dosud prokázána. Cyklofosfamid se totiž často používá v kombinaci s vysokými dávkami kortikosteroidů nebo rituximabu. Statisticky významný pokles sérových koncentrací imunoglobulinů, i když ještě v rámci referenčního rozmezí, však byl doložen při léčbě pacientů s vaskulitidami spojenými s ANCA samotným cyklofosfamidem [73].

### Kortikosteroidy

K dispozici máme jen velmi málo zpráv, které objektivně dokládají hypogamaglobulinémií navozenou kortikosteroidy, ačkoli bývá u pacientů dlouhodobě léčených kortikosteroidy v kombinaci s dalšími imunosupresivy pozorována. Kawano a spol. [84] v retrospektivní studii u 100 dospělých pacientů s astmatem prokázali středně závažné, na dávce závislé snížení sérové koncentrace IgG u 17 % pacientů perorálně užívajících prednisolon, ovšem nezaznamenali žádné snížení koncentrace IgG u pacientů užívajících samotné inhalační kortikosteroidy. U žádného z pacientů nebyly pozorovány závažné infekce, přestože u pacientů s obrovskobuněčnou arteriitidou léčených kortikosteroidy byla tato možnost připuštěna [85,86].

### Antiepileptika

Kolísající poklesy sérových koncentrací imunoglobulinů, od izolovaného poklesu sérové koncentrace IgA až po panhypogamaglobulinémií, byly pozorovány při léčbě fenytoinem [87], carbamazepinem, valproátem sodným nebo lamotriginem [88]. Zdá se, že hypogamaglobulinémie se častěji vyskytuje při léčbě carbamazepinem, neboť u osmi z 33 pacientů léčených carbamazepinem došlo ke snížení koncentrace imunoglobulinů alespoň u jednoho izotypu [89]. Není jasné, zda hypogamaglobulinémie přímo souvisí pouze s léčbou antiepileptiky, nebo zda jde o výsledek synergického působení epilepsie a její léčby. Funkce B-lymfocytů nebyla u většiny pacientů podrobněji zkoumána. Existují však ojedinělé kazuistiky, v nichž se uvádí rozvoj výrazné B-lymfopenie při léčbě carbamazepinem, což naznačuje poruchu vývoje B-lymfocytů [90,91]. I když se nezdá, že by převažovali pacienti se zvýšeným výskytem infekcí, přesto menší část nemocných vyžaduje substituci imunoglobulinů.

### Další léčiva

V historii byly vzácně zaznamenány případy sekundární hypogamaglobulinémie navozené sulfasalazinem [92], zlatem [93], d-penicilaminem [94] a chlorpromazinem [95]. Vzhledem k nástupu nových, kvalitnějších způsobů léčby RA se nejeví jako pravděpodobné, že bychom se v budoucnu setkávali s nežádoucími účinky užívání zlata nebo d-penicilaminu. Naproti tomu se sulfasalazin nadále používá při léčbě RA nebo idiopatických střevních zánětů a chlorpromazin jako antipsychotikum, což nechává prostor pro další zprávy o nežádoucích reakcích na tato léčiva. Nedávno se objevilo sdělení [1\*] o možném navození hypogamaglobulinémie clozapinem. V této studii bylo rutinní vyšetření jaterních funkcí pomocí výpočtu koncentrace celkových globulinů využito u velké populace pacientů jako screening deficitu protilátek. Podaří-li se toto působení clozapinu potvrdit v prospektivních studiích, vyvstane otázka, jak k němu dochází. Je možné, že clozapin interferuje s diferenciací lymfocytů

v kostní dřeni s ohledem na již odhalenou schopnost navození neutropenie, snad v důsledku nežádoucích účinků na prekursorů myeloidních buněk [96].

## ZÁVĚR

Tento přehledový článek poukazuje na změny v epidemiologii sekundárního deficitu protilátek a vyzdvihuje zejména vliv léčby pomocí monoklonálních protilátek a dalších druhů terapie zaměřené na B-lymfocyty. V období od ledna do prosince 2012 bylo v imunoglobulinové databázi Velké Británie zaznamenáno 430 pacientů se sekundárním deficitem protilátek, jimž bylo podáno 70 889 g imunoglobulinů, v porovnání s 2 296 nemocnými s primárním imunodeficiem, kterým bylo podáno 731 484 g imunoglobulinů [97]. S prodlužováním přežití pacientů s lymfoproliferativními onemocněními z B-lymfocytů a s častějším diagnostickým iatrogeně navozeného deficitu protilátek je pravděpodobné, že bude přibývat pacientů se sekundárním deficitem protilátek vyžadujících substituci imunoglobulinů. To zdůrazňuje nutnost pečlivého sledování těchto pacientů, aby byla při prokázání poruše protilátek a významném výskytu infekcí včas zahájena náležitá léčba, ať již profylaxe antibiotiky, nebo substituce imunoglobulinů.

## Prohlášení

Žádné.

## Finanční podpora a sponzorství

F. Dhallaovou financuje společnost Wellcome Trust v rámci doktorského přípravného programu pro klinické lékaře.

## Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

## ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- významné,
- mimořádně významné.

1. Jolles S, Borrell R, Zouwail S, et al. Calculated globulin (CG) as a screening test for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2014; 177:671–678.
- Práce vyzdvihuje prospěšnost zjištění sérových koncentrací celkových globulinů jako screeningové metody pro vyhledávání poruch protilátek u ne-selektované populace vyšetřené pomocí rutinních krevních testů. Clozapin je zde označen jako možná příčina sekundárního deficitu protilátek.
2. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol* 2011; 86:48–55.
3. Leechawengwongs E, Shearer WT. Lymphoma complicating primary immunodeficiency syndromes. *Curr Opin Hematol* 2012; 19:305–312.
4. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* 2008; 87:49–62.
5. Itälä M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1992; 48:266–270.
6. Griffiths H, Lea J, Bunch C, et al. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol* 1992; 89:374–377.
7. Colovic N, Bogdanovic A, Martinovic-Cemerikic V, Jankovic G. Prognostic significance of serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukaemia. *Arch Oncol* 2001; 9:4.
8. Francis S, Karanth M, Pratt G, et al. The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognostic factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2006; 107:1023–1033.
9. Copson ER, Ellis BA, Westwood NB, Majumdar G. IgG subclass levels in patients with B cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 14:471–473.
10. Lacombe C, Gombert J, Dreyfus B, et al. Heterogeneity of serum IgG subclass deficiencies in B chronic lymphocytic leukemia. *Clin Immunol* 1999; 90:128–132.
11. Freeman JA, Crassini KR, Best OG, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; 54:99–104.
12. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 114:107–110.
13. Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001; 19:1671–1677.
14. Sinisalo M, Vilpo J, Itälä M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007; 26:82–87.
15. Dighiero G. An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in B-CLL. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30:283–288.
16. Sampalo A, Navas G, Medina F, et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells: role of CD95-CD95L interaction. *Blood* 2000; 96:3168–3174.
17. Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation. *Blood* 1981; 57:418–420.
18. Egerer G, Hensel M, Ho AD. Infectious complications in chronic lymphoid malignancy. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2:237–244.
19. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23:145–153.
20. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159:541–564.
21. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014; 34:277–282.
- Práce přináší souhrnný přehled literatury o deficitech protilátek při CLL a navrhuje strategii léčby.
22. Alexandrescu DT, Wiernik PH. Serum globulins as marker of immune restoration after treatment with high-dose rituximab for chronic lymphocytic leukemia. *Med Oncol* 2008; 25:309–314.
23. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia: a randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1988; 319:902–907.
24. Griffiths H, Brennan V, Lea J, et al. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989; 73:366–368.
25. Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol* 1994; 53:114–118.
26. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimens. *Br J Haematol* 1994; 88:209–212.
27. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:764–772.
28. Sklenar I, Schiffman G, Jønsson V, et al. Effect of various doses of intravenous polyclonal IgG on in vivo levels of 12 pneumococcal antibodies in patients with chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma. *Oncology* 1993; 50:466–477.
29. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995; 17:75–80.
30. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1354–1360; e4.
31. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325:81–86.
32. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564–569.
33. Pérez-Persona E, Vidrales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110:2586–2592.
34. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21–33.

35. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 1995; 48:260–266.
36. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015; 100:107–113.
- Užitečná epidemiologická studie infekčních komplikací myelomu zdůrazňuje velký podíl infekcí na mortalitě související s onemocněním.
37. Chapel HM, Lee M. The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 (Suppl 1):21–24.
38. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1211–1225.
39. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 138:563–579.
40. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 1969; 13:1–110.
41. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, et al. B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors. *Br J Haematol* 1998; 100:176–183.
42. Borson ND, Lacy MQ, Wettstein PJ. Altered mRNA expression of Pax5 and Blimp-1 in B cells in multiple myeloma. *Blood* 2002; 100:4629–4639.
43. Urashima M, Ogata A, Chauhan D, et al. Transforming growth factor-beta1: differential effects on multiple myeloma versus normal B cells. *Blood* 1996; 87:1928–1938.
44. Kyrtsonis MC, Mouzaki A, Maniatis A. Mechanisms of polyclonal hypogammaglobulinaemia in multiple myeloma (MM). *Med Oncol* 1999; 16:73–77.
45. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059–1063.
46. Musto P, Brugiatielli M, Carotenuto M. Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995; 89:945–946.
47. Duraisingham SS, Buckland MS, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Secondary antibody deficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:583–591.
- Užitečný přehled různých klinických situací, v nichž se vyskytuje sekundární deficit protilátek.
48. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr* 2010; 169:1179–1185.
49. Rose ME, Lang DM. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. *Cleve Clin J Med* 2006; 73:133–137; 40, 43–4.
50. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:5.
51. Dierselhuis MP, Boelens JJ, Versteegh FG, et al. Recurrent and opportunistic infections in children with primary intestinal lymphangiectasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:382–385.
52. Alfano VTG, Alfonsi L, Cella A, et al. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition* 2000; 16:303–304.
53. De Giacomo CMG, Scotta MS, Ugazio AG. Administration of intravenous immunoglobulin in two children with hypogammaglobulinaemia due to protein losing enteropathy. *Clin Exp Immunol* 1985; 60:447–448.
54. Ogi MYH, Tomosugi N, Hisada Y, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:427–436.
55. Nair SK, Petko M, Hayward MP. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:362–369.
56. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med* 2010; 104:1–8.
57. Orange JS, Geha RS, Bonilla FA. Acute chylothorax in children: selective retention of memory T cells and natural killer cells. *J Pediatr* 2003; 143:243–249.
58. Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr* 2004; 93:220–224.
59. Hoskote AU, Ramaiah RN, Cale CM, et al. Role of immunoglobulin supplementation for secondary immunodeficiency associated with chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:535–541.
60. Hodge D, Misbah SA, Mueller RF, et al. Proteus syndrome and immunodeficiency. *Arch Dis Child* 2000; 82:234–235.
61. Nakamura A, Kojo T, Arahata K, Takeda S. Reduction of serum IgG level and peripheral T-cell counts are correlated with CTG repeat lengths in myotonic dystrophy patients. *Neuromuscul Disord* 1996; 6:203–210.
62. Zinneman HH, Rotstein J. A study of gamma globulins in dystrophia myotonica. *J Lab Clin Med* 1956; 47:907–916.
63. Bruyland M, Lissens W, De Waele M, Demanet C. Hypo-IgG in myotonic dystrophy is due to a selective reduction of the IgG1-subclass serum level. *Muscle Nerve* 1994; 17:1233–1234.
64. Kaminsky P, Lesesve JF, Jonveaux P, Pruna L. IgG deficiency and expansion of CTG repeats in myotonic dystrophy. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113:464–468.
65. Jensen H, Jensen KB, Jarnum S. Turnover of IgG and IgM in myotonic dystrophy. *Neurology* 1971; 21:68–71.
66. Wochner RD, Drews G, Strober W, Waldmann TA. Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy: a hereditary error of immunoglobulin catabolism. *J Clin Invest* 1966; 45:321–329.
67. Junghans RP, Ebralidze A, Tiwari B. Does (CUG)<sub>n</sub> repeat in DMPK mRNA 'paint' chromosome 19 to suppress distant genes to create the diverse phenotype of myotonic dystrophy? a new hypothesis of long-range cis autosomal inactivation. *Neurogenetics* 2001; 3:59–67.
68. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol* 2007; 122:146–155.
69. Mouthon L, Godmer P, Piqueras B, et al. Giardia lamblia infection in a patient with myotonic dystrophy. *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153:540–542.
70. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13:106–111.
71. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1496–1502.
72. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: a case series. *J Autoimmun* 2015; 57:24–29.
- Užitečný přehled informací o hypogammaglobulinémii navozené léčbou pacientů bez revmatoidního onemocnění rituximabem a o úloze substituce imunoglobulinů.
73. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One* 2012; 7:e37626.
74. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507–1517.
75. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CART T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014; 6:224ra25.
- Oba články [odkazy [74] a [75]] vyzdvihují toxicitu léčby pomocí T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CART) namířených proti CD19 vůči B-lymfocytům.
76. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al. Atacept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:353–363.
77. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, et al. Atacept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R33.
78. Santachiara R, Maffei R, Martinelli S, et al. Development of hypogammaglobulinemia in patients treated with imatinib for chronic myeloid leukemia or gastrointestinal stromal tumor. *Haematologica* 2008; 93:1252–1255.
79. Kawamata T, Lu J, Sato T, et al. Imatinib mesylate directly impairs class switch recombination through down-regulation of AID: its potential efficacy as an AID suppressor. *Blood* 2012; 119:3123–3127.
80. Karnell JL, Karnell FG, Stephens GL, et al. Mycophenolic acid differentially impacts B cell function depending on the stage of differentiation. *J Immunol* 2011; 187:3603–3612.
81. Boddana P, Webb LH, Unsworth J, et al. Hypogammaglobulinemia and bronchiectasis in mycophenolate mofetil-treated renal transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Clin Transplant* 2011; 25:417–419.
82. Eickenberg S, Mickholz E, Jung E, et al. Mycophenolic acid counteracts B cell proliferation and plasmablast formation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R110.
83. Keven K, Sahin M, Kutlay S, et al. Immunoglobulin deficiency in kidney allograft recipients: comparative effects of mycophenolate mofetil and azathioprine. *Transpl Infect Dis* 2003; 5:181–186.
84. Kawano T, Matsuse H, Obase Y, et al. Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128:240–243.
85. Fernández-Fernández FJ. Infections in patients with giant cell arteritis: could hypogammaglobulinemia induced by corticosteroids be a risk factor? Comment on the article by Durand and Thomas. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1100; author reply.
86. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:581–588.
87. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993; 15:41–49.
88. Ranaa L, Luoma K, Auvinen A, et al. Serum IgA, IgG and IgM concentrations in patients with epilepsy and matched controls: a cohort-based cross-sectional study. *Epilepsy Behav* 2005; 6:191–195.
89. Ashrafi M, Hosseini SA, Abolmaali S, et al. Effect of antiepileptic drugs on serum immunoglobulin levels in children. *Acta Neurol Belg* 2010; 110:65–70.

90. Hayman G, Bansal A. Antibody deficiency associated with carbamazepine. *BMJ* 2002; 325:1213.
91. Spickett GP, Gompels MM, Saunders PW. Hypogammaglobulinaemia with absent B lymphocytes and agranulocytosis after carbamazepine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:459.
92. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Effects of sulfasalazine treatment on serum immunoglobulin levels in children with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:25–30.
93. Snowden N, Dietch DM, Teh LS, et al. Antibody deficiency associated with gold treatment: natural history and management in 22 patients. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:616–621.
94. Williams A, Scott DL, Greenwood A, Huskisson EC. The clinical value of measuring immunoglobulins when assessing penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1988; 7:347–353.
95. Abe S, Suzuki T, Hori T, et al. Hypogammaglobulinemia during antipsychotic therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52:115–117.
96. Pereira A, Dean B. Clozapine bioactivation induces dose-dependent, drug-specific toxicity of human bone marrow stromal cells: a potential in vitro system for the study of agranulocytosis. *Biochem Pharmacol* 2006; 72:783–793.
97. Medical data solutions and services. Third National Immunoglobulin Database Report (2012): page 7. [www.ivig.nhs.uk](http://www.ivig.nhs.uk) [přístup 25. srpna 2015].