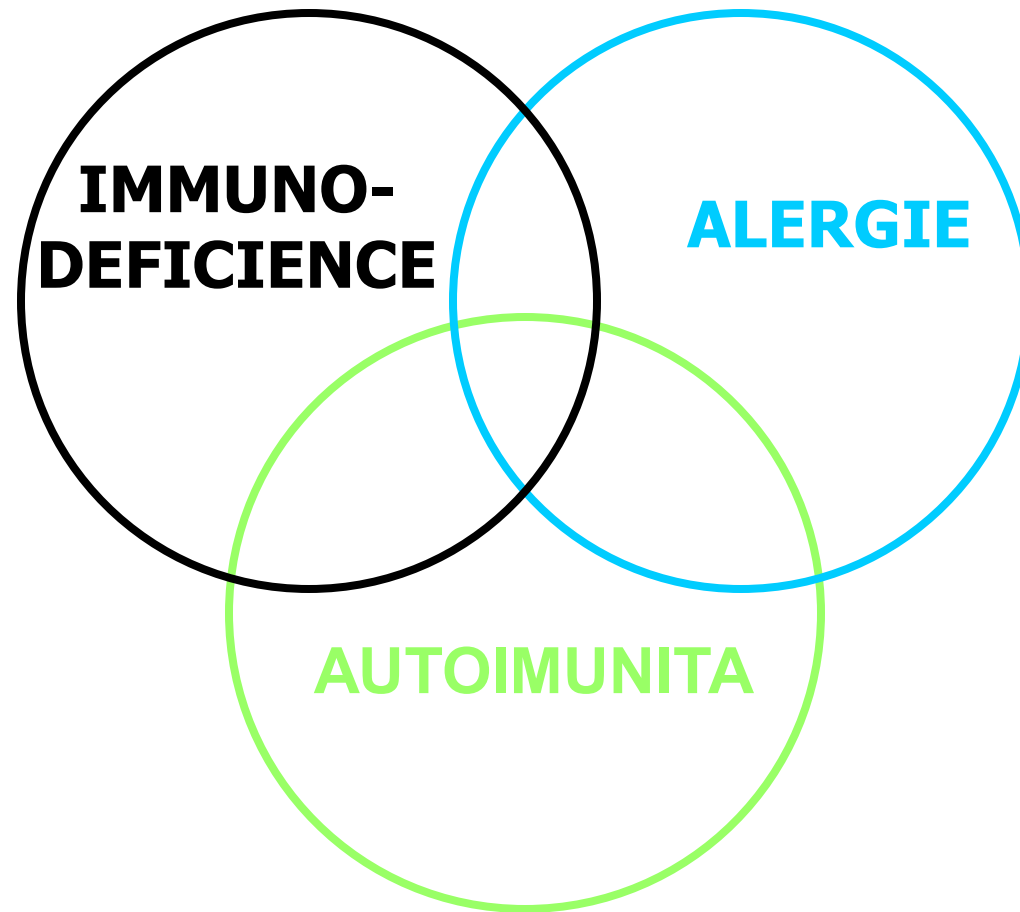


# Primární a sekundární imunodeficiencie

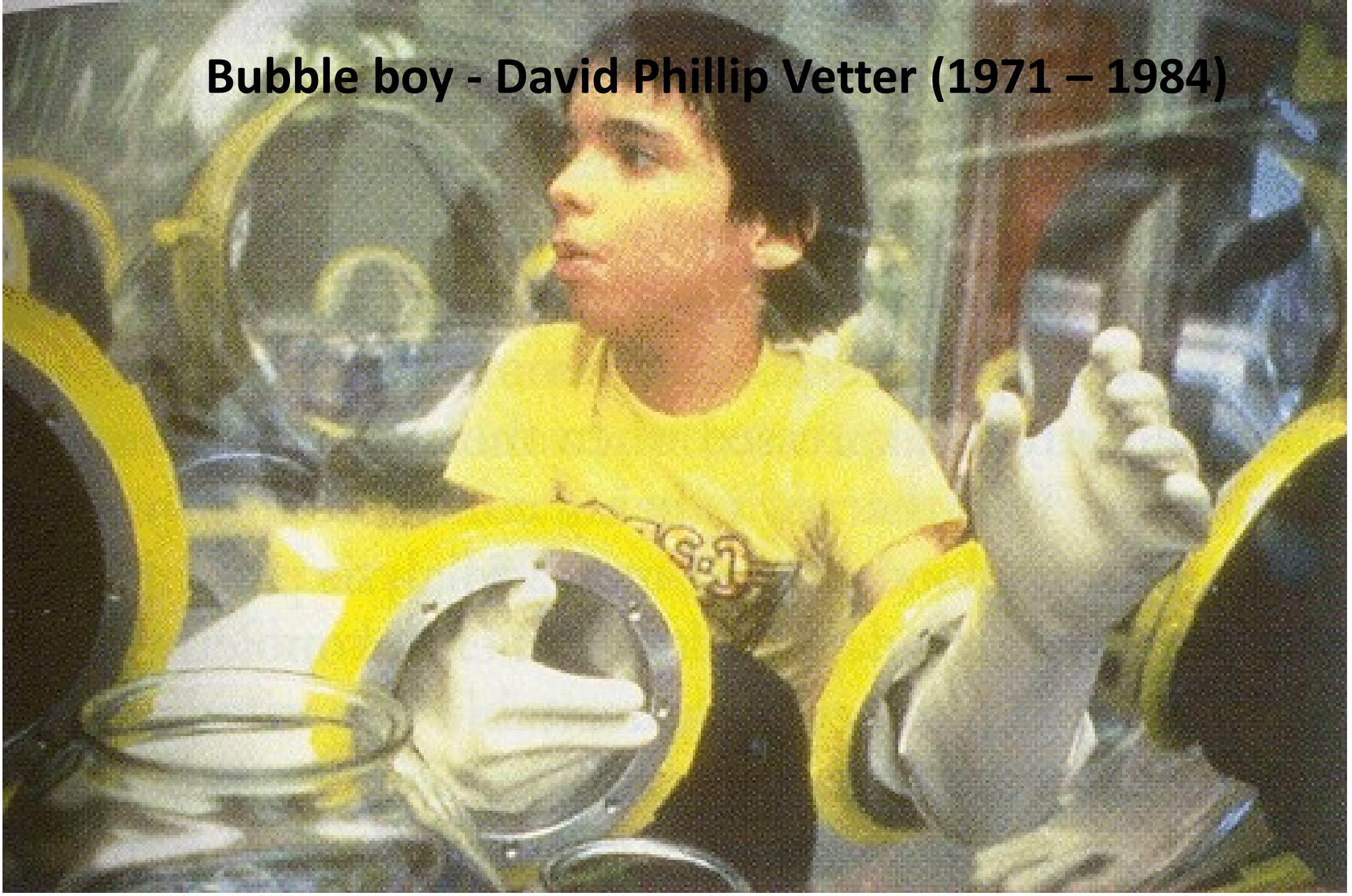
Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně.

# Poruchy imunitního systému



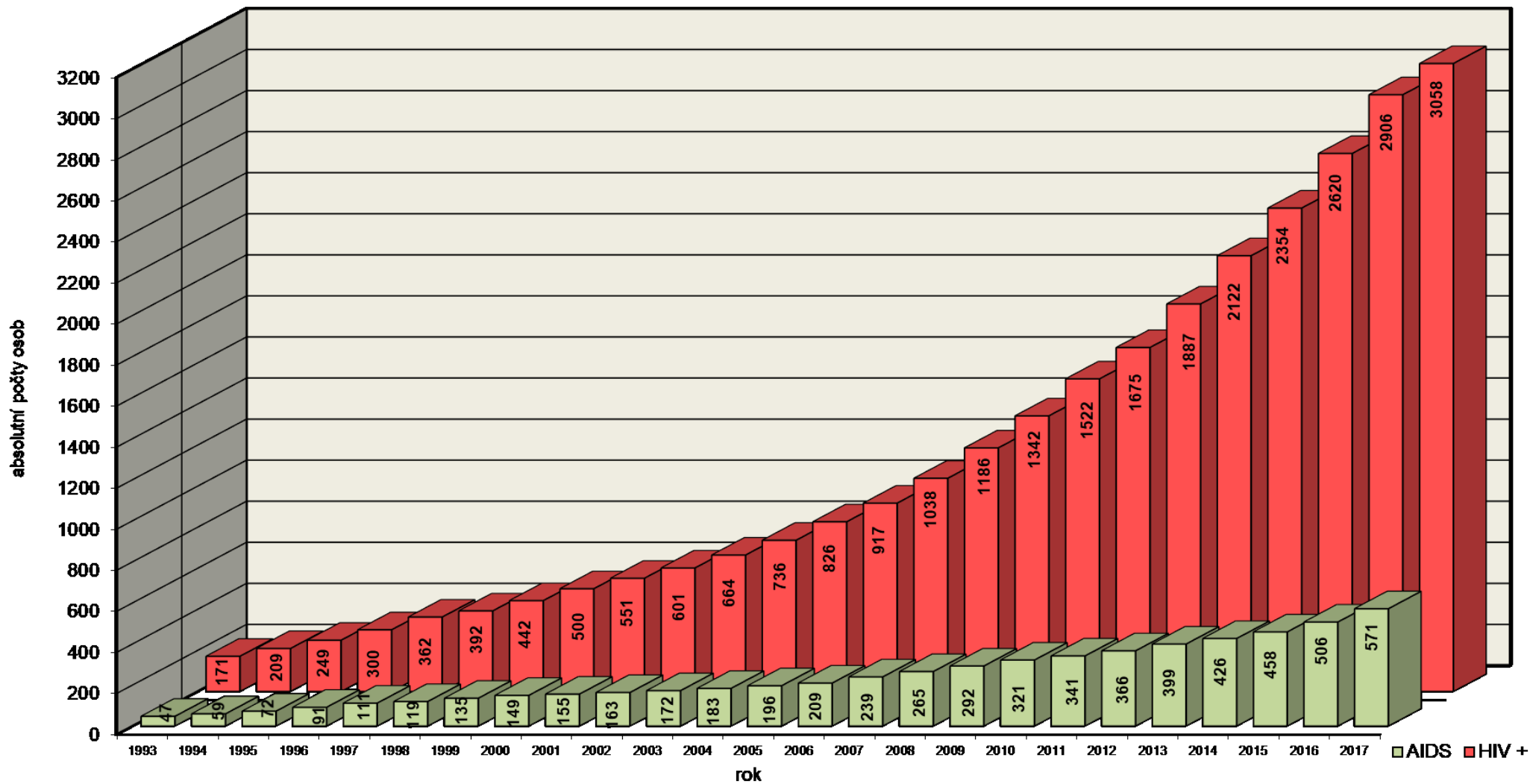
**Bubble boy - David Phillip Vetter (1971 – 1984)**



# HIV a AIDS v ČR

kumulativní údaje - stav k 31.7.2017

zdroj: Národní referenční laboratoř pro AIDS v SZÚ Praha



# Imunodeficitní stavy

- Primární
  - Následek genetické poruchy
  - Obvykle závažné, poměrně řídké
- Sekundární
  - Důsledek jiného onemocnění, léčby, malnutrice, infekce, stresu...
  - Velmi časté, často probíhají méně závažně

# Sekundární imunodeficity

- Poruchy metabolismu - urémie, diabetes, malnutrice
- Iatrogenní vlivy - cytostatika, imunosuprese
- Nádorová onemocnění
- Virová onemocnění - AIDS, spalničky, CMV infekce, infekční mononukleóza
- Splenektomie
- Stres
- Úrazy, operace, celková anestézie

# Komplikace imunodeficiencí

- Sklon k infekčním komplikacím, především závažným infekčním komplikacím.
- Infekce mohou být způsobeny neobvyklými nebo oportunními patogeny.
- Odpověď na antibiotickou léčbu může být nedostatečná.
- Především u primárních imunodeficiencí nacházíme další komplikace dané dysregulací imunitního systému – autoimunity, alergická onemocnění, zánětlivá onemocnění.
- Je zvýšen výskyt malignit. Toto zvýšení je extrémní u primárních imunodeficiencí asociovaných se zvýšenou lomivostí chromozomů.

# Typické infekční komplikace podle typu imunodeficiencie

- Protilátkové imunodeficiencie: opouzdřené bakterie
- Poruchy komplementu: meningokokové infekce, jiné opouzdřené bakterie
- T-lymfocytární imunodeficiencie: Herpesvirové infekce (nejdůležitější je cytomegalovirus), Pneumocystis jiroveci, mykobakterální infekce, hluboké plísňové infekce
- Poruchy fagocytózy: Mykotické infekce, některé bakteriální infekce.



# Výskyt imunodeficiencí

- Těžký kombinovaný imunodeficit ( SCID) - 1:50 000 porodů
- Běžná variabilní imunodeficiencie - prevalence: 1:20 000
- Di George syndrom - 1:4 000 porodů
  
- HIV - infikováno 36.7 miliónů lidí 2015 (předpoklad)
- Malnutrice: 22,9 % populace ( UNICEF 2016)

# Typy imunodeficiencí podle postižené složky imunitního systému

- Deficit tvorby protilátek
- Abnormality počtu a funkce T-lymfocytů
- Poruchy komplementového systému
- Abnormality počtu a funkce buněk myeloidní řady
- Kombinované imunodeficity

# Biologické funkce imunoglobulinových molekul

- Aktivace komplementového systému (IgG, IgM)
- Opsonizace (zejména IgG)
- Neuralizace antigenů (IgG, IgA, IgM)
- Zábřana adherence (IgA, IgG)
- Aglutinace, precipitace (IgG, IgM)
- Degranulace žírných buněk (IgE)
- Immunoregulace (zejména IgG)

# Protilátkové imunodeficience

- Největší klinické obtíže dělá deficit IgG. Poruchy tvorby IgA a IgM nevedou k výrazným klinickým komplikacím.
- Nejčastěji postiženým systémem je respirační trakt. Typický je výskyt bronchitid, pneumonií, sinusitid, otitid v dospělém věku. Dochází k rozvoji bronchiektázií.
- Příčinou infekcí jsou zejména opouzdřené bakterie – Haemophilus sp., pneumokok, stafylokok, případně další.
- Frekvence virových infekcí není nijak výrazně zvýšena. Výjimkou jsou enterovirové encefalitidy u nemocných s těžkou poruchou tvorby protilátek.

# Diagnostika protilátkových imunodeficiencí

- Sérové hladiny IgG, IgA, IgM
- Stanovení počtu B-lymfocytů (u řady onemocnění může být normální!).
- Vyšetření hladin protilátek proti tetanickému toxoidu, pneumokokovému pouzdernému polysacharidu (PCP).
- Sledování specifické protilátkové odpovědi po vakcinaci proteinovým (tetanický anatoxin) a polysacharidovým (např. vakcína proti *Salmonelle typhi*) antigenům. Vyšetření před vakcinací a cca měsíc po vakcinaci.

# Nejdůležitější primární protilátkové imunodeficience

- X-vázaná agamaglobulinémie: postiženi jen chlapci, manifestace po 6. měsíci věku. Způsobeno mutací Brutonovy tyrozinkinázy
- Běžná variabilní imunodeficience (CVID). Postižena jsou obě pohlaví. Začátek klinické manifestace v kterémkoliv věku. Časté autoimunitní (ITP, perniciosní anémie) a zánětlivé (granulomatózní postižení) komplikace. Onemocnění zřejmě může být způsobeno mutací řady různých genů
- Selektivní deficit IgA – prevalence cca 1:500. Často klinicky němý. Cave: anti- IgA protilátky při podání krevních derivátů. Možnost progresu do CVID.

# Sekundární hypogamaglobulinémie

- **Poruchy tvorby protilátek**
  - Chronická lymfatická leukémie
  - Lymfomy
  - Myelom
  - Polékové hypogamaglobulinémie
- **Zvýšené ztráty imunoglobulinů**
  - Nefrotický syndrom
  - Exudativní enteropatie - IBD, celiakie, střevní lymfangiektázie
  - Těžký atopický ekzém
  - Peritoneální dialýza

# Hypogamaglobulinemie u pacientů s CLL

- Při stanovení diagnózy je hypogamaglobulinemie prokazatelná asi u 8% pacientů.
- U pacientů 7 let po stanovení diagnózy ji lze prokázat v 70%.
- Není ovlivněna probíhající onkologickou léčbou.
- Řada studií prokázala vztah mezi počtem infekcí a hladinou imunoglobulinů.
- U nemocných s klinickou manifestací je indikována profylaktická antibiotická léčba nebo substituční imunoglobulinová léčba.



# Porucha tvorby protilátek u myelomu

- Přítomnost paraproteinu může vést k hypergamaglobulnémii.
- Sníženy jsou ale hladiny specifických protilátek (včetně antimikrobiálních).
- Následkem je často symptomatologie vycházející s humorálního imunodeficitu – zejména časté a komplikované respirační infekce.
- Na imunodeficitu se může spolupodílet granulocytopenie a porucha funkce T-lymfocytů.
- Při závažném průběhu je indikována substituční imunoglobulinová léčba.

# Hypogamaglobulinémie při nefrotickém syndromu

- Výrazný je zejména pokles hladiny IgG, zatímco hladiny IgA a IgM jsou změněny minimálně.
- Je zachována tvorba specifických postvakcinačních protilátek.
- Vzhledem ke ztrátovému charakteru hypogamaglobulinémie není používána imunoglobulinová substituční léčba.
- Na imunodeficitu se může spolupodílet deficit T-lymfocytů způsobený nedostatkem vitamínu D.
- Pacienti mohou trpět opakovanými bakteriálními respiračními nebo močovými infekcemi, může se rozvinout i sepse.

# Sekundární polékové hypogamaglobulinémie

- Anti CD20 monoklonální protilátky (rituximab)
- Glukokortikoidy
- Další „klasická“ imunosupresiva – zejména metotrexat, azathioprin....
- Další látky zasahující do vývoje B-lymfocytů (Ibrutinib...)
- Sulfasalazin (revmatologie, gastroenterologie)
- Antiepileptika (karbamazepin, fenytoin)
- Penicilamin (gastroenterologie)
- Kaptopril (antihypertenzivum)

# Neutrofilní granulocyty

- Nejdůležitější buňky zapojené do nespecifické celulární imunity namířené proti mikrobům:
  - Jsou nejčastějšími leukocyty periferní krve
  - Mají výbornou schopnost pronikat do postižených tkání
  - Mají řadu mechanismů schopných zabít bakterie a plísně
- Jsou i významnými producenty prozánětlivých cytokinů v časných fázích zánětu.

# Poruchy počtu a funkce granulocytů – klinická manifestace

- Granulocytopenie - Především nekrotizující záněty sliznic. Nejčastěji postižení v oblasti úst (gingivitida, tonsilitida), konečníku, genitálu. Teploty.
- (Získané) funkční poruchy granulocytů – stafylokové pyodermie, flegmóny. Infekce opouzdřenými bakteriemi.
- Primární poruchy funkce granulocytů – sklon k tvorbě abscesů, bakteriální i mykotické infekce.

# Klasifikace neutropenie

- Lehká neutropenie  $<1500$  a  $>1000$  buněk/  $\mu\text{l}$
- Středně těžká neutropenie  $>500$  a  $<1000$  buněk/  $\mu\text{l}$
- Těžká neutropenie  $<500$  buněk/  $\mu\text{l}$
- Agranulocytóza obvykle definována poklesem počtu granulocytů pod  $<200$  buněk/  $\mu\text{l}$  (ale existují i jiné definice!)
- Chronická neutropenie – trvá  $> 3$  měsíce.

# Sekundární neutropenie

- Chemikálie (DDT)
- Onemocnění postihující kostní dřeň( např. malignity)
- Závažné infekce
- Radiace
- Autoimunitní choroby ( SLE)
- Poruchy výživy – nízké hladiny B-12, folátů,
- Cytostatika
- Řada dalších léků

# Polékové neutropenie

- Idosynkratické – nepředvídatelné, nezávislé na dávce. Nejčastěji se jedná o imunologický mechanismus ( II, případně IV typ přecitlivělosti), případně toxický při metabolických abnormalitách. Mohou být velmi závažné. Jedná se o typ B nežádoucího účinku léku.
- Toxické – jsou predikovatelné, u konkrétního léku relativně časté, poměrně lehké. Jedná se o typ A nežádoucího účinku léku.



# Sekundární neutropenie

- Je odhadováno, že asi 70% získaných agranulocytóz je způsobeno léky
- Spektrum je velmi široké. Mezi nejdůležitější bývají uváděny:
  - Protizánětlivé léčky: sulfasalazin, nesteroidní antiflogistika
  - Antibiotika
  - Carbimazol ( lék hypotyreózy)
  - Antipsychotika

# Primární granulocytopenie

- Kostmannův syndrom – vrozená těžká granulocytopenie
- Cyklická granulocytopenie
- Řada dalších komplexních vrozených onemocnění doprovázených granulocytopenií

# Kostmannův syndrom

- Těžká vrozená aganulocytóza
- Zástava vyzrání na úrovni promyelocytů a myelocytů
- V periferní krvi  $<200$  neutrofilů/ $\mu\text{l}$
- Nekrotizující záněty kůže a sliznic
- Genetická příčina: nejčastěji mutace genu pro leukocytární elastázu

# Cyklická granulocytopenie

- Nekrotizující a ulcerující záněty sliznic a kůže doprovázené horečkami.
- Ataky se cyklicky opakují zhruba po 3 týdnech.
- Příčinou je často mutace genu pro granulocytární elastázu.

# Primární poruchy funkce granulocytů

- **Chronická granulomatózní choroba** – porucha tvorby reaktivních metabolitů kyslíku, mutace složek NADPH oxidázy. Tvorba abscesů (jaterních, periproktálních i v jiných částech těla), tvorba granulomů.
- **Leukocyte adhesion deficiency (LAD) syndrom** – porucha exprese adhezivních molekul CD11/CD18. Porucha vazby granulocytů na endotelie. Tj vznikají flegmóny s pouze serosním ( ne hnisavým) obsahem, v krvi je ale výrazná granulocytóza.

# Chronická granulomatózní choroba

- Opakované abscesy nejčastěji postihující játra, periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé lymfadenitidy, osteomyelitidy.
- Granulomy mohou působit útlak, například žlučvodů.
- Většinou poměrně časný nástup obtíží, první příznaky se však vzácně mohou objevit i v dospělosti.
- Příčinou jsou kataláza-pozitivní mikroby: stafylokoky, E. coli, Serratie, Candidy.
- Porušeny jsou složky NADPH oxidázy - p91, p22, p67, p47 (phox).

# Deficit leukocytárních integrinů (LAD)

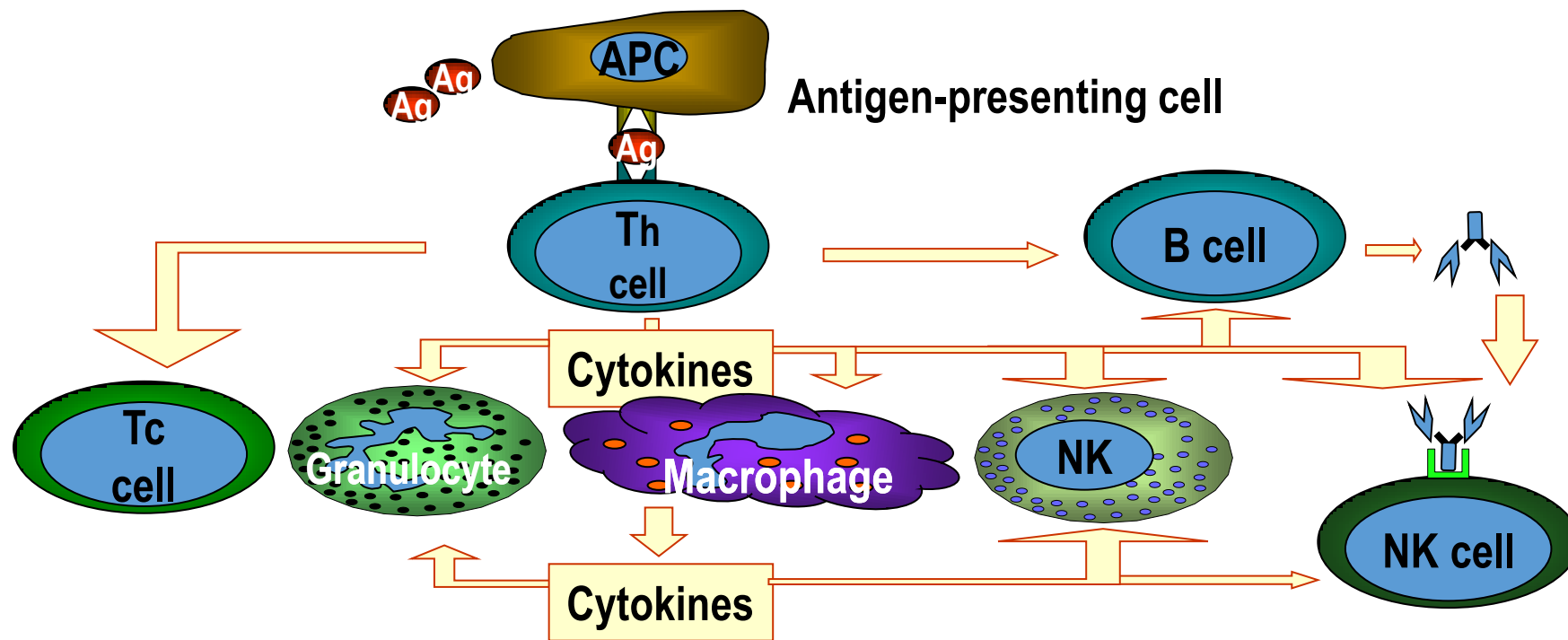
- Opožděné odhojování pupečníku s omfalitidou.
- Abscesy s malou tvorbou hnisu.
- Často postižena periproktální oblast, objevují se gingivitidy, lymfadenitidy, kožní infekce.
- Porucha hojení ran.
- V krvi výrazná leukocytóza i mimo akutní infekci.
- Příčinou syndromu je porucha syntézy CD18, nevytváří se komplex CD11/CD18.

# T-lymfocyty - funkce

- Pomocná funkce (především CD4+ lymfocyty)
  - Aktivace makrofágů ( Th1)
  - Pomoc při tvorbě protilátek ( Th2)
  - Prozánětlivý efekt (Th17)
- Regulační funkce (CD4+)
- Pomocná a regulační funkce je prostředkována především tvorbou cytokinů
- Cytotoxický efekt (CD8+ lymfocyty)



# T lymfocyt - centrální regulátor imunitní odpovědi



# Poruchy počtu a funkce lymfocytů: klinická manifestace

- Zvýšená náchylnost k virovým infekcím, zejména herpesvirovým. Nejvýznamnější je náchylnost v CMV komplikacím. Aktivace EBV může vést ke vzniku EBV lymfoproliferativnímu syndromu.
- Mykobakteriální infekce
- Těžké poruchy: uplatňují se i oportunní patogeny: Pneumocystis jiroveci, hluboké mykózy, mozková toxoplazmoza ( typická pro HIV+ pacienty).

# Deficience komplementového systému

- C1-C4 : častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3-C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.
- C1 INH: hereditární angioedém.

# Imunodeficit po splenektomii, při hyposplenismu

- Patogeneze: porucha tvorby IgG protilátek proti polysacharidovým antigenům
- Porucha fagocytózy při deficitu tuftsinu
- Porucha fagocytózy polysacharidových antigenů splenickými makrofágy
- Pro dysfunkci sleziny svědčí přítomnost Howell-Jollyho tělísek v erytrocytech (zbytky erytrocytárních jader) – senzitivita ani specificita však není dostatečná.

# Imunodeficiencie po splenektomii

- Způsobena poruchou fagocytózy ve slezině i na periférii (deficit tuftsinu), snížená tvorba antipolysacharidových protilátek.
- Nejzávažnější komplikací je rozvoj hyperakutní pneumokové sepse.
- Prevence: očkování proti pneumokokovi, Haemophilu influenzae B a meningokokovi, profylaktické podávání PNC.

# OPSI syndrom

## ***(overwhelming postsplenectomy infection)***

- Téměř výhradně u splenektomovaných pacientů
- Hyperakutně probíhající sepse, nejčastěji způsobená Pneumokokem, případně dalšími opouzdřenými mikroby.
- Rozvine se u 3-5% nemocných po splenektomii.
- Popsány i u adekvátně vakcinovaných pacientů.
- Riziko je celoživotní, největší je v prvních 5 letech po splenektomii.
- Letalita 50-80%.

# Hyposplenismus

- Systémové choroby
- Amyloidóza
- Celiakie
- Sarkoidóza
- Dlouhodobá parenterální výživa
- AIDS
- Věk do 2 let

# Imunodeficit po traumatu, popáleninách

- Dávány do souvislosti s aktivací imunitního systému a tvorbou prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF-alfa) a následnou aktivací především monocytomakrofágových buněk s rozvojem systémové zánětlivé reakce (SIRS) a následné kompenzatorní protizánětlivé reakce (CARS).



# Imunodeficit v těhotenství

- Suprese Th1 buněk a zvýšená aktivita Treg lymfocytů.
- Alterace funkce NK buněk, dendritických buněk, snížená exprese HLA-antigenů.
- Zvýšený výskyt bakteriálních i virových infekcí.
- Na zvýšeném výskytu infekcí se podílejí i anatomické změny během těhotenství (uroinfekce).

# Imunodeficiencie při stresu

- Akutní stres: zvýšená frekvence virových infekcí, zejména exacerbací herpesvirových infekcí nebo respiračních infekcí
- U chronického stresu přistupuje i zvýšená náchylnost k malignitám
- Nalezeny změny v počtu a funkci NK buněk a T-lymfocytů

# Imunodefciencie při infekcích

- Viry : HIV, ale též spalničky, herpesviry
- Bakterie – méně významné, uplatňují se zejména bakterie produkující superantigeny ( stafylokoky, streptokoky)

# Imunodeficity při biologické terapii

- Monoklonální protilátky namířené proti B-lymfocytům (např. Rituximab) – nebezpečí vzniku hypogamaglobulinémie různé délky trvání. Může se rozvinout i granulocytopenie.
- Někdy je nutno zahájit substituční imunoglobulinovou terapii.
- Monoklonální protilátky interferující s granulocytární migrací (např. natalizumab – protilátky proti alfa-4-integrinu) – nebezpečí rozvoje progresivní multifokální panencefalitidy JC virus).
- Anticytokinová terapie (např. anti TNF alfa – infliximab, adalimumab) – nebezpečí reaktivace TBC, bakteriální sepse, invazivních plísňových infekcí. Tyto komplikace jsou řídké u biologické terapie namířené proti IL-1.

# Imunita ve stáří

- Komplexní deficit a dysregulace imunitního systému ve stáří bývá označován jako **imunosenescence**.
- Porušena primární imunitní reakce, naproti tomu sekundární imunitní reakce obvykle nebývají oslabeny.
- Pokles počtu lymfocytů, zejména CD4+, hladiny imunoglobulinů vykazují spíše zvýšení.
- Celkově snížená imunitní reaktivita vede k mírným celkovým příznakům infekcí ale i k relativní sekundární imunodeficienci.
- Porucha regulace se projevuje častým výskytem autoprotilátek a paraproteinů, ty však obvykle nevedou ke klinickým onemocněním.

# Imunodeficiencie při chronickém renálním selhávání

- Patogeneze: poruchy fagocytózy a buněčné imunity způsobené deficitem vitamínu D3.
- Působení uremických faktorů.
- Porucha fagocytózy v důsledku aktivace na dialyzačních membránách.
- Sekundární protilátková imunodeficiencie v důsledku poruchy T-lymfocytů.
- Klinický obraz: zvýšená incidence TBC, stafylokových infekcí, chronické nosičství HBsAg

# Imunodeficiency při diabetu

- Komplexní porucha imunitních funkcí, nejvíce porušena fagocytóza (chemotaxe, zabíjecí schopnost), dáno porušeným metabolismem glukózy v granulocytech.
- Lze prokázat i abnormality T-lymfocytů.
- Důležitá je i porucha prokrvení tkání. Následkem je i nedostatečný průnik granulocytů do místa zánětu.
- Pyodermie, špatné hojení ran, flegmóny, periferní nekrózy, mykotické kožní infekce.

# Imunodeficiencie při chronickém selhávání jater

- Nízké hladiny složek komplementového systému, porucha funkce a počtu neutrofilů při hypersplenismu.
- Při portálním shuntu je porušena funkce Kupferových buněk ve smyslu odstraňování částic přicházejí v krvi z portálního řečiště.
- Sklon k flegmónám, pyodermiím, plicním komplikacím.
- Těžké jaterní selhání – sklon k sepsím a bakteriální peritonitidě.



# Imunodeficiencie způsobené poruchami výživy

- Může se uplatňovat proteinokalorická malnutrice, hypovitaminózy, nedostatek stopových prvků.
- Konkrétní postižení imunitního systému závisí na tom, jaká složka potravy je nedostatečná.
- Je odhadováno že těžká malnutrice zhoršuje zvyšuje mortalitu pneumonie 10x, gastroenteritidy 30x.
- Příčinou může být podvýživa, anoraxia nervosa, alkoholismus, choroby zažívacího traktu.
- Klinicky pacienti trpí zvýšenou frekvencí infekcí včetně infekcí parazitárních a mykobakteriálních.

## Sekundární imunodeficiencie při nedostatečném přísunu některých prvků a vitamínů

<b>zinek</b>	lymfopenie, atrofie thymu, postižení subpopulací T lymfocytů, ↓ kožní reaktivita, ↓ odpověď na cytokiny
<b>železo</b>	postižení funkce T lymfocytů, ↓ aktivita fagocytů, ↓ IgG, ↓ odpověď na cytokiny (zejména IL-2), ↑ riziko infekcí parazitární a oportunních kmenů rodu <i>Candida</i>
<b>měď</b>	lymfopenie, ↓ IL-2 odpověď
<b>selen</b>	↓ antioxidační ochrana, ↑ virulence virů
<b>vitamín A</b>	lymfopenie, ↓ funkce slizniční bariéry, ↓ T-buněčná odpověď (Th2), ↓ funkce fagocytů a NK buněk
<b>vitamín E</b>	↓ antioxidační ochrana, ↑ hladin IgE, ↑ produkce PGE <sub>2</sub> , ↑ virulence virů
<b>vitamín C</b>	↓ plasmatická koncentrace glutathionu, ↓ fagocytárních funkcí a ↑ riziko infekcí

# Neimunodeficitní choroby, které se mohou manifestovat příznaky (humorálního) imunodeficitu

- Alergické choroby respiračního traktu
- Adenoidní vegetace
- Gastroesofageální reflux
- Anatomické abnormality
- Cystická fibróza
- Ciliární dyskineze

# DD Adenoidní vegetace

## Hltanová mandle

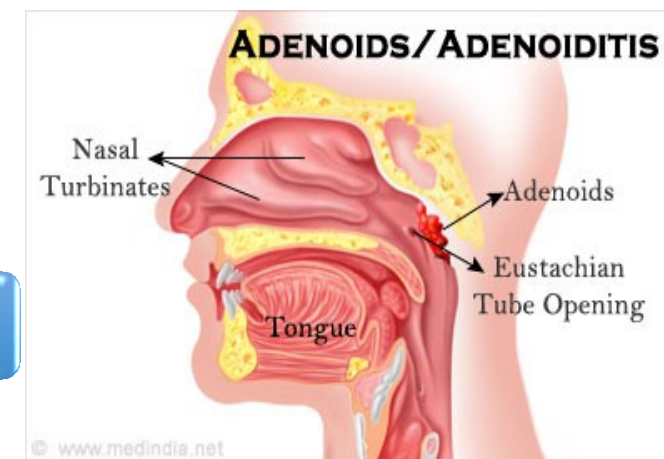
- Lymfatická tkáň v podslizničním vazivu na horní a zadní stěně klenby nosohltanu
- Fyziologická hyperplasie 3.– 5. rok (max 6 –7rok)
- Parainfekční hypertrofie

## Adenoidní vegetace

- Patologické zbytnění hltanové mandle
- Velikost - neexistuje jednoznačná anatomická hranice (pharyngeální tonsila x AV)
- Fokus
- Mechanická překážka

## Terapie

- Konzervativní observace
- Chirurgická adenoidektomie (pozitivní klinika)



# Respirační příznaky GERD

## Kojenecký věk

- ALTE sporné
- Obstrukce DCD sporné

## Předškolní věk

- Poškození DCD, obstrukce DCD, pneumonie
- Zhoršení obtíží u zvýšené bronchiální reaktivity

## Školní věk, dospívání

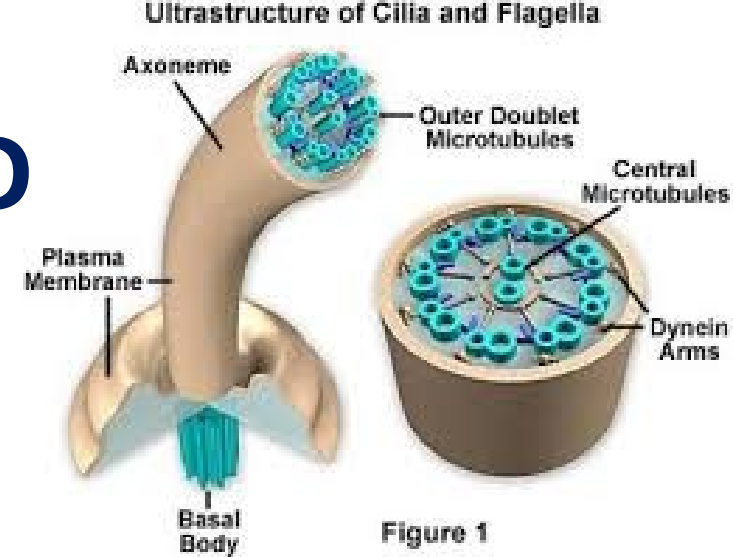
- Acidifikace tracheální a bronchiální sliznice
- Indukce zánětu, zvýšená citlivost tussigenních receptorů a produkce hlenu
- 43–87 % prevalence zvýšeného RI u pacientů s nekontrolovaným astmatem



# DD Primární ciliární dyskinese - PCD

## Charakteristika

- Geneticky podmíněný heterogenní syndrom
- Ultrastrukturální a funkční defekt řasinek (dyskinese x imotilita x aplasie)
- Porucha mukociliární clearance
- AR
- Defekt proteinů ciliární matrix, ciliární membrány nebo podpůrného aparátu



## Manifestace

- **Chronické sinopulmonální infekce, chronická OMA ,bronchiectasie**
- **50% situs viscerum inversus totalis (SVT)**
- **Kartagenův syndrom (SVI + nasální polyposa + bronchiectasie)**

# Cystická fibróza

- Autozomálně recesivní dědičnost. Gen- cystic fibrosis conductance regulator- vytváří chloridový kanál.
- Tvorba abnormálně viskózních sekretů.
- Chronická bronchitida se vznikem bronchiektázií, opakované pneumonie. Pacienti obvykle kolonizováni *Ps. aeruginosa*, *Ps. cepacia*.
- Postižení exokrinní funkce pankreatu, porucha trávení tuků a bílkovin, časté objemné stolice.
- Mekoniový ileus, pseudomekoniový ileus
- Biliární cirhóza
- Diagnóza: potní test, biochemické abnormality, průkaz mutace.

# Ne vždy musí deficit některé složky imunitního systému vést k výrazné klinické manifestaci

- Selektivní deficit IgA ( prevalence asi 1:500).
- Deficit aktivátoru třetí cesty komplementu - manózu vážícího lektinu (MBL) (homozygotní deficit 5%, heterozygotní deficit 25% lidí).
- Deficit CCR5  $\Delta 32$  ( v Evropě asi 1% homozygot, 5-10% heterozygotů) – snad zhoršují komplikace při flavirových infekcích ( klíšťová encefalitida), působí protektivně proti HIV, možná moru.
- Můžeme se ale setkat s například i s nemocnými s výraznou hypogamaglobulinémií bez příznaků imunodeficitu.



# Manózu vážící lektin

- Po vazbě na manózové zbytky na povrchu bakterií aktivuje C2 a C4.
- Asi u 25% populace lze prokázat heterozygótní deficit.
- Deficit MBP je u dětí asociován s mírně vyšší frekvencí banálních infekcí a komplikacemi při cytostatické léčbě.

# Současná terapie primárních imunodeficitů

- Nejtěžší stavy (SCID, LAD syndrom, Wiskottův-Aldrichův syndrom) - transplantace hematopoetických buněk.
- Protilátkové imunodeficity: substituční imunoglobulinová léčba + v případě nutnosti antibiotická profylaxe.
- Ve většině ostatních případů je možná pouze antibiotická profylaxe.
- Vždy je nutné se vyhnout očkování živými vakcínami.
- U nemocných s T- buněčnými a kombinovanými imunodeficity je možno podávat pouze ozářené krevní deriváty - nebezpečí vzniku transfúzí indukované GVHR.

# Genová léčba imunodeficitních stavů

- Principem je transdukce chybějícího genu do cílových (u primárních imunodeficiencí nejlépe CD34+) buněk.
- Používány jsou retrovirové vektory, u nichž byly geny *gag*, *env*, *pol* nahrazeny požadovaným genem. Ponechány jsou sekvence LTR umožňující inzerci DNA do genomu buňky.
- Součástí vektoru je i reverzní transkriptáza umožňující přepis z RNA na c-DNA.
- Experimentálně využíván u některých typů SCID (není-li vhodný dárce hematopoetických buněk).
- Ojedinelé případy chronické granulomatózní choroby, Wiskottova-Aldrichova syndromu.