

# **Primární a sekundární imunodeficity**

**E. Hlaváčková  
Praktika ÚKIA LF MU  
III. Ročník  
Praktikum č. 10**

# Imunodeficity - definice

**Imunodeficity jsou onemocnění postihují imunitní systém.**

**Rozlišujeme imunodeficity vrozené (primární) a získané (sekundární).**

**Imunodeficity mohou být celulární, humorální  
nebo kombinované (postihují i celulární a humorální imunitu).**

**Manifestují se od narození do dospělosti, diagnóza může být stanovena  
v jakémkoliv věku.**

# Primární imunodeficity (PID) dědičnost

**PID jsou rozsáhlá různorodá skupinou onemocnění postihující na genetickém podkladu nespecifickou a specifickou imunitu.**

**Děděny jsou autozomálně recesivně, autozomálně dominantně nebo jsou X vázány.**

**Fenotypová penetrance je kompletní nebo inkompletní  
(*ne vždy pacient v plné šíři a tíži naplní všechny uváděné znaky  
PID syndromu nebo PID diagnózy*).**

# Primární poruchy imunity

## fenotypové rysy

**Mezi klinické projevy PID vedle zvýšené náchylnosti k závažným a rekurentním infekcím patří predispozice k atopii, autoimunitním onemocněním, autoinflamacím a neoplaziím.**

### **CAVE:**

**Infekční komplikace nemusí vždy být prvním projevem PID.**

**Nápomocné pro diagnostiku v první linii je 10 varovných znaků PID.**

# Varovné známky PID

*Čtyři a více otitid v průběhu jednoho roku*

*Dvě a více závažných sinusitid v průběhu jednoho roku*

*Dvě a více ATB terapií s nedostatečným efektem*

*Dvě a více pneumonií během jednoho roku*

*Neprospívání*

*Rekurentní kožní abscesy nebo abscesy vnitřních orgánů*

*Soor dutiny ústní nebo kožní mykotická infekce*

*Dvě a více závažných celkových infekcí včetně sepse*

*Nutnost parenterální ATB terapie*

*PID v rodině*

**Přítomnost dvou a více příznaků  
by mělo vést k indikaci imunologického vyšetření.**

# Infekce u PID

**Pro PID jsou typické závažné infekční komplikace a diseminované infekce způsobené běžnými patogeny.**

*Str. pneumoniae / Haemophilus influenzae/ Herpes virus...*

*Pneumonie, meningitidy, purulentní artritidy, encefalitidy, abscesy vnitřních orgánů, sepse...*

**Oportunní a atypické infekce.**

*atypická mykobacteria, candidy, pneumocystis jiroveci...*

**Obleněná odpověď infekční komplikace na konvenční léčbu.**

# Znakem PID NEJSOU

**Opakované banální infekce nastupující  
po zahájení předškolní docházky.**

**Četné nekomplikované infekce  
odpovídající na běžnou léčbu.**

# Diagnostika PID

**Rodinná anamnéza**

**Osobní anamnéza**

**Nynější onemocnění**

**Status Praesens**

**Laboratorní vyšetření, zobrazovací metody**

**Genetické vyšetření**



# Diagnostika imunodeficiencí základní vyšetření

**Krevní obraz**

**Diferenciální leukocytární obraz**

**Humorální imunita:**

**Imunoglobulinové třídy**

**IgG IgA IgM IgE**

**Specifické protiinfekčních protilátky**

**IgG anti PCP anti TET a anti hiB**

**Složky komplementu**

**vstupně C3 C4**

***Stanovuje koncentrace a titry***

# Diagnostika imunodeficiencí základní vyšetření

## **Celulární imunita**

### **Základní lymfocytární subpopulace**

T CD3+ CD3+CD4+ CD3+CD8+

B CD19+ NK CD16/56+

*Stanovujíc se absolutní ( $10^9/L$ ) a relativní (%) počty buněk*

## **Funkční testy (%)**

Vyšetření celulární i humorální imunity

*C1INH funkční test, burst test. T lymfoproliferační testy*

**Vyšetření se provádí vstupně základní,  
při patologickém laboratorním nálezu  
nebo podezření na závažný klinický stav se provádí vyšetření rozšířené.**

# Novorozenecký laboratorní screening NBS

Screenované onemocnění musí být jasně definované a musí být diagnostikovatelné v časném nebo presymptomatickém stadiu a musí mít dostupnou léčbu.

Laboratorní metoda musí být obecně dostupná, uznávaná a proveditelná ekonomicky u všech novorozenců.

## TREC KREC screenovanou diagnózou je SCID

### TREC

- T cell receptor excision circle.
- Biomarker produkce T lymfocytů thymem.
- Porucha proliferace nebo diferenciací T lymfocytů.

### Diagnózy

SCID Sensitivita 100% Specifita 99.98%

Diagnózy s T lymfocytopenií - „šedá zóna“

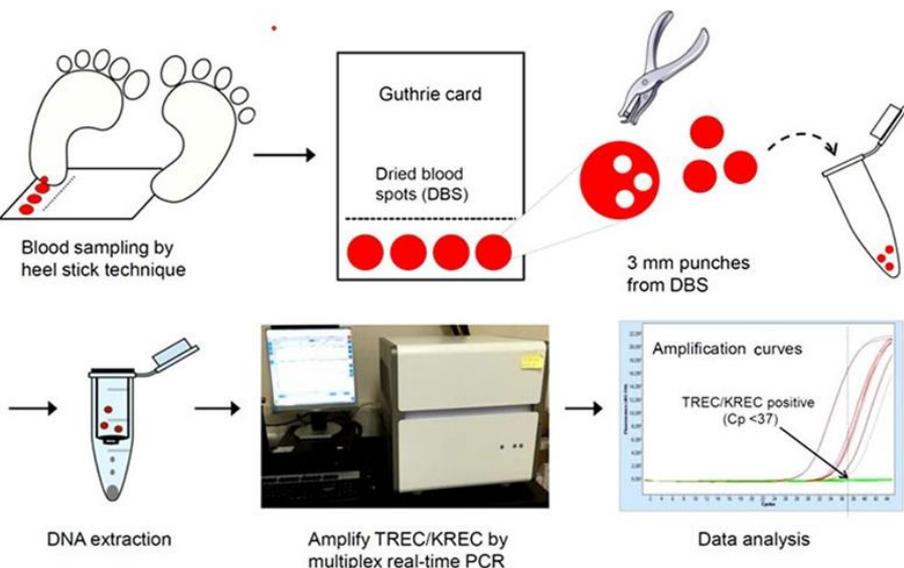
### KREC

- Kappa-deleting recombination excision circles.
- Uvolněny z BCR rearangmentu.
- Porucha proliferace a diferenciací B lymfocytů v kostní dřeni.

### Diagnózy:

- T-B- SCID
- Agamaglobulinemie

# Novorozenecký laboratorní screening NBS



Son S et al. First Newborn Screening Study of T-Cell Receptor Excision Circle and  $\kappa$ -Deleting Recombination Excision Circle for Severe Combined Immunodeficiency in Korea: A Pilot Study. *Pediatr Infect Vaccine.* 2017 Dec;24(3):134-140. <https://doi.org/10.14776/piv.2017.24.3.134>

Real time PCR

↓  
**POZITIVNÍ**

**TREC ≤ 100 kopií na 100000 buněk**  
**KREC ≤ 100 kopií na 100000 buněk**

VYSOCE SUSPEKTÍ

**TREC ≤ 10 kopií na 100000 buněk**  
**KREC ≤ 10 kopií na 100000 buněk**

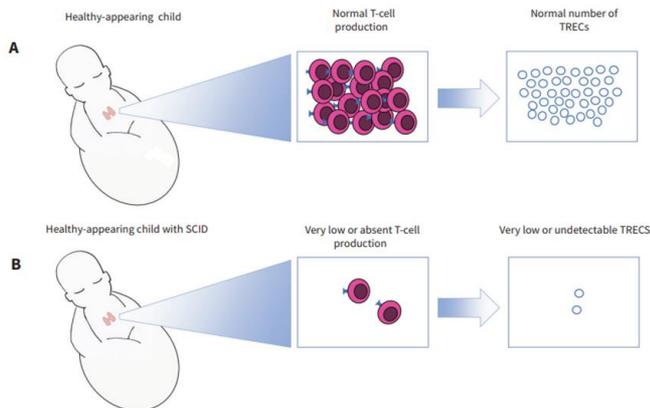
↓  
**Indikace k flowcytometrickému vyšetření**  
**Při potvrzení T nebo B lymfocytopenie.**

↓  
**Indikace ke genetickému vyšetření**  
**MLPA vyloučení Di George sy (T penie)**

**Sangerovo sekvenování**

**T-B-SCID / T-B- SCID /XLA**

**NGS PID panel**



# Těžký kombinovaný imunodeficit SCID

**Nejzávažnější vrozené poruchy imunity.  
Postihuje celulární a humorální imunitu.  
Kombinovaný deficit.**

**Manifestuje se ve dnech a týdnech po narození.  
Neléčen je letální do jednoho roku věku.**

**SCID je screenovaná diagnosa v Národním  
laboratorním novorozeneckém screeningovém  
programu, což nově vede k včasné  
diagnostice po narození.**



<https://primaryimmune.org/living-pi-explaining-pi-others/story-david>



FN Motol

# PID SCID klinika

**Probíhají závažné komplikované infekce včetně infekcí způsobených oportunní patogeny.**

***CAVE Absolutní KI aplikace živých vakcín pro možnou infekci SCID pacienta živým atenuovaným vakcinačním kmenem (BCG)***

**Infekce mívají diseminovaný charakter a odpovídají obleněně na konvenční léčbu.**

.

**Typické jsou neprospívání, průjmy, exantém.**

**Častá je radiosenzitivita.**

# PID SCID Léčba

## **Preventivní:**

Imunoglobulinová substituční léčba (IGRT)

ATB profylaxe

Antimykotická profylaxe

Antivirotická profylaxe

*Zákaz kojení u CMV pozitivní matky / Zákaz aplikace živých vakcín*

## **Kauzální terapií**

je alogenní transplantace hematopoetických buněk a/o HSCT.

# PID Wiscott Aldrich syndrom WAS

**Závažný X vázaný PID syndrom postihující chlapce manifestující se od narození.**

## **Diagnostické Trias**

### **I. Infekce:**

*Pneumocytis jiroveci pneumonie,  
Infekty encapsulovanými patogeny  
Diseminované viroinfekce ( HSV VZV)*

### **II. Atopická dermatitis**

### **III. Trombocytopenie**

*mikrotrombocytopenie  
petechie, sufuse, hemateméza...*



# **PID Wiscott Aldrich syndrom WAS - léčba**

**Imunoglobulinová substituční terapie  
IVIG / SCIG**

**Antibiotická /antimykotická / virostatická profylaxe**

**Alogenní transplantace hematopoetických buněk (alo HSCT)**

# PID DiGeorge syndrom

**Mikrodeleční syndrom se širokou fenotypovou variabilitou  
Porucha vývoje třetí a čtvrté faryngeální výchlípky.**

**Mikrodelece 22 q11.2**

**Celulární deficiencie se odvíjí od tíže postižení thymu.**

**Faciální dysmorfismus, typická facie, (níže posazená uši, široký kořen nosu).**

**Vrozená vývojová vada srdce, která často vede k diagnóze.**

**Rozštěp patra, hypoparathyreodismus (hypokalcemie),**

**Psychomotorická retardace různého stupně.**

**Multioborová péče**

**Tansplantace thymu u formy kompletního DGS, kde se pacient rodí s athymíí.**

# PID Syndromy se zvýšenou lomivostí chromosomů

**Syndromy s chromosomální instabilitou jsou vrozená onemocnění vznikající důsledku mutací klíčových proteinů, jejichž poškození vede k zvýšené míře vzniku spontánních DNA zlomům, zvýšené míře k vzniku zlomů DNA v důsledku působení DNA poškozujících agens nebo poruše reparační DNA zlomů.**

**Pacienti vykazují zvýšené riziko DNA zlomů nebo defektní opravné mechanismy spontánních nebo vyvolaných DNA zlomů**

**Péče o pacienty je multioborová**

***Imunolog, endokrinolog, neurolog oftalmolog, otorinolaryngolog, pneumolog, gastroenterolog, onkolog...***

# PID Syndromy se zvýšenou lomivostí chromosomů

## Diagnózy příklad

## Fenotyp se u jednotlivých syndromů liší.

*Nijmegen breakage syndrom -  
sy Seemanové*

*spojující pro onemocnění je*  
**Různá je míra imunodeficience  
humorální i celulární.**

*Bloom syndrom*

**U pacientů jsou časté malignity  
hematologické i solidní  
od dětského věku.**

*Ataxia teleangiectasia*

**Zvýšena je radiosenzitivita.**  
*Záření zvýší riziko DNA zlomů, které pacient neumí  
reparovat.*

*Zvýšená je vnímavost pacientů k záření  
CAVE CT a RTG .*

**PID Syndromy se zvýšenou lomivostí chromosomů**

## **Ataxia teleangiectasia AT**

**Závažné AR dědičné onemocnění provázené progresivní cerebelární ataxí, okulokutánými angiectasiemi, imunodeficiencí a tendencí k malignitám.**

**Manifestuje se od dětství a progreduje s věkem.**

**Pacienti vyžadují multioborovou péči.**

# **PID Syndromy se zvýšenou lomivostí chromosomů**

## **Nijmegen breakage syndrome**

**Syndrom se zvýšenou lomivostí chromosomů s mikrocefalií, imunodeficiencí a predispozicí k malignitám.**

**Manifestuje se od narození a progreduje s věkem pacienta.**

**Typická je mikrocefalie, „ptačí“ obličej, různá míra PMR.**

**Dochází k časně manifestace malignit převážně hematologických.**

**Imunodeficiencie protilátková a buněčná se rozvíjí s věkem.**

**Pacienti vykazují zvýšenou chemosenzitivitu a radiosenzitivitu komplikující onkologickou léčbu.**

**Pacienti vyžadující multioborovou péči, ale HSCT má sporné výsledky.**

**Pacienti s protilátkovou deficiencí vyžadují imunoglobulinovou substituční terapii.**

# PID Protilátkové deficiency

**Jsou heterogenní skupinou onemocnění.**

**Mají nejvyšší prevalence z PID diagnóz.**

**Mohou být diagnostikovány v jakémkoliv věku.**

**U primárních protilátkových deficiencí dochází k poklesu tvorby protilátek v důsledku kvantitativního nebo kvalitativního postižení B nebo T lymfocytárních subpopulací.**

**Ne vždy známe genetickou podstatu onemocnění (CVID).**

# PID Protilátkové deficity Diagnostika

## **Stanovení koncentrace imunoglobulinových tříd**

*IgG IgA a IgM*

## **Stanovení základní lymfocytární subpopulace**

*T CD3+, T CD3+CD4+, T CD3+CD8+, B CD19+, NK CD16/56+*

*s indikací rozšíření o podrobný T a B imunofenotyp v indikovaných případech*

## **Zhodnocení specifické protilátkové postvakcinační odpovědi**

*vůči proteinovému Ag (tetanický toxoid)*

*polysacharidovému Ag (polysacharidová protipneumokoková vakcína)*

## **Genetické vyšetření**

*stanovení kauzální mutace*



# PID Protilátkové deficity – klinika

## **Infekční komplikace:**

**Infekce predominantně způsobené enkapsulovanými patogeny.**

*(Haem. influenzae , Str.pneumoniae..)*

**Infekty dýchacích cest (pneumonie, recidivující otitidy, chronické sinusitidy).**

**Chronické bronchitidy** *(komplikací je tvorba bronchiectasií).*

**Purulentní infekce** *(artritidy, meningitidy...)*

**GIT infekce** *(Giardia lamblia, Campylobacter..).*

## **Neinfekční komplikace:**

***Autoimmunity***

***Tvorba granulomů***

***Benigní lymfoproliferace***

***Maligní lymfoproliferace***

***Malignity solidní (GIT...)***

# PID Protilátkové deficiency Léčba

## **Celoživotní imunoglobulinová substituční terapie**

Immunoglobulin replacement therapy IGRT

Intravenózní IVIG

Subkutánní SCIG

## **ATB profylaxe**

sezónní *podzim zima jaro*

celoroční

## **Multioborová péče**

dle typu komplikací

# PID Poruchy tvorby protilátek

**XLA X vázaná agamaglobulinemie**

**CVID Common variable immunodeficiency**

**Selektivní deficit IgA**

*Četný 1:400, převážně klinicky němý*

*CAVE riziko tvorby anti IgA Ab – nutné ošetření krevních derivátů*

**Transitorní hypogamaglobulinemie v dětství**

*Kojenecký - batolecí věk; přechodná; benigní; normalizace v druhém roce věku.*

*Klinika bývá němá.*

**Ostatní vrozené agamaglobulinémie**

*Geneticky podložené diagnózy, manifestace od 4-6 měsíce věku.*

*Diagnostikovatelné nyní novorozeneckým laboratorním screeningem KREC.*

# **PID Poruchy tvorby protilátek X vázaná agamaglobulinemie**

**Brutonova agamaglobulinémie je vrozená X vázaná agamaglobulinémie postihující chlapce na podkladě mutace genu pro btk kinázu.**

**XLA se projevuje poruchou tvorby imunoglobulinů všech tříd s rozvojem agamaglobulinémie při absenci B CD19+B lymfocytů v krvi.**

**Je nyní diagnostikovatelná novorozeneckým screeningem (KREC).  
Dříve byl záchyt na základě závažné purulentní infekční komplikace cca od 4-6 měsíce věku.**

# **PID Poruchy tvorby protilátek X vázaná agamaglobulinémie**

## **Klinika**

**Chronické bronchitidy, sinusitidy, pneumonie.**

**Purulentní infekce (artritidy, meningitidy..).**

**Granulocytopenie.**

## **Léčba:**

**Celoživotní imunoglobulinová substituční terapie**

**IGRT (IVIG x SCIG)**

**ATB profylaxe**

**Léčba komplikací**

# **PID Poruchy tvorby protilátek CVID Common variable immunodeficiency**

**Vrozená protilátková deficience, je diagnózou per exlusione.**

**Jedná se o heterogenní skupinu primárně deficitních onemocnění s poruchou tvorby protilátek na podkladě různých genetických defektů.**

**Pacienti naplňují jednotná diagnostická kritéria.**

**Genetickou podstatu onemocnění známe jen u části pacientů.**

# **PID Poruchy tvorby protilátek CVID Common variable immunodeficiency**

**Manifestuje se v jakémkoliv věku, postihuje muže i ženy.**

**Diagnosa je stanovena při vyloučení jiné definované vrozené poruchy tvorby protilátek .**

**K diagnose vede průkaz hypogamaglobulinemie IgG ev. IgA a IgM  
Průkaz nedostatečné postvakcinační specifické protilátkové  
odpovědi (IgG anti PCP IgG anti TET).**

**Léčbou je celoživotní imunoglobulinová substituční terapie  
ATB profylaxe v indikovaných případech.  
Multioborová péče dle komplikací pacienta.**

# PID Poruchy tvorby protilátek CVID

## Common variable immunodeficiency

**Průběh onemocnění je variabilní, obvykle progreduje s věkem a snižuje kvalitu i délku života pacienta.**

**Infekce:** *Recidivující infekce dýchacích cest (pneumonie, chronická bronchitis, chronická sinusititis, rec. otitis media, pneumonie)  
Sepsis, meningitidy. ...*

**GIT postižení:** *Infekce, CVID colitis, malabsorbce ..*

**Postižení plic:** *Progredující bronchiektázie, granulomatósní postižení plic..*

**Autoimunita:** *Autoimunní cytopenie, revmatologické diagnózy ....*

**Malignity:** *Hematologické (časté lymfomy) a solidní tumory (karcinomy GIT)..*

**Granulomy:** *Tendence k tvorbě orgánových granulomů.*



# PID Deficity fagocytózy

**Fagocytární deficity se manifestují převážně od prvních dnů až měsíců života.**

**Vznikají v důsledku postižení funkcí fagocytů nebo jejich počtu.**

**Dominují mykotické a bakteriální infekce, infekce atypickými mykobacteriemi.**

**Typické jsou abscesy, flegmony, pustulosy, sepse.**

**Časté je protrahované hojení ran.**

**Známkou může být již purulentní odhojování pupečníku.**

**Léčba:**

**Antimykotická profylaxe**

**Antibiotická profylaxe**

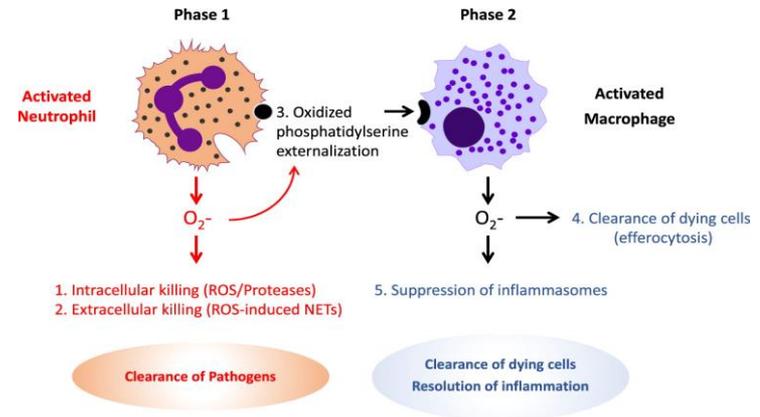
**Alo HSCT u vybraných diagnóz**

**Léčba komplikací**

# PID Deficity fagocytózy

## Chronická granulomatóza CGD

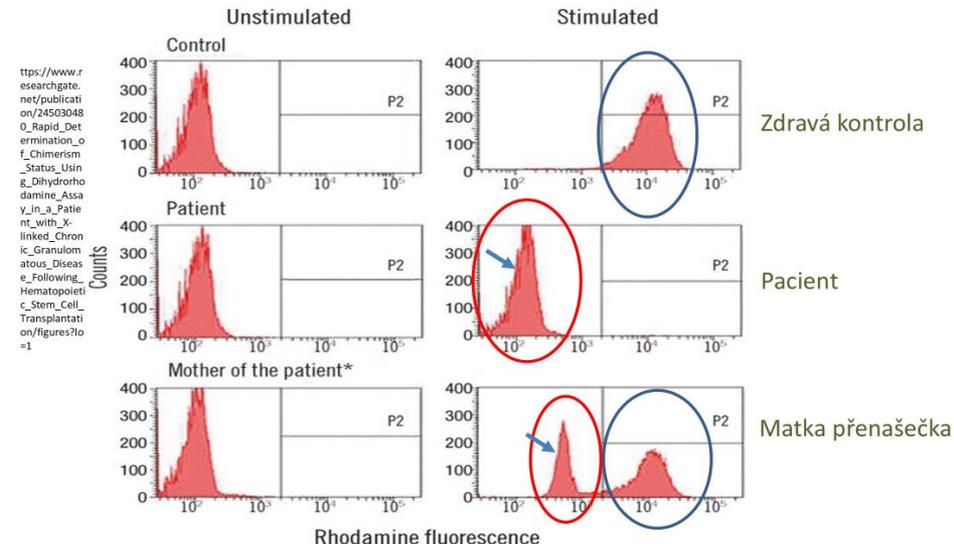
**Geneticky heterogenní onemocnění vznikající na podkladu mutací genů komplexu NADPH oxidázy vedoucí k život ohrožujícím a rekurentním mykotickým a bakteriálním infekcím včetně sepsí.**



Errante PR, Frazaño JB, Condino-Neto A. The use of interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease. Recent Pat Antifungal Drug Discov. 2008 Nov;3(1):225-30. doi: 10.2174/157489108786242378. PMID: 18991804

### Dědičnost AR a X vázaná

**Ženy jsou přenašečky u X vázané formy, mohou mít imunodysregulační klinické projevy, klinika u nich nemusí být němá.**



# PID Deficity fagocytózy

## Chronická granulomatóza CGD

**U CGD dochází k infekcím způsobeným katalasa pozitivními mikroorganismy.**

*Staphylococcus aureus, Burkholderia (Pseudomonas) Cepacia komplex, Serratia*

**Pacienti trpí i Infekcemi mykotického původu. (*Aspergillus species a non aspergillus sp*).**

**Nejčastějším klinickým projevem jsou abscesy vnitřních orgánů, tvorba granulomů parenchymatosních orgánů a sepse.**

**Onemocnění se manifestuje prakticky od narození,  
někdy je protrahovaná cesta k diagnóze.**

**Diagnostický je patologický NBT a burst test a dále průkaz patogenní mutace.**

**Léčbou je dlouhodobá antibiotická profylaxe, antimykotická profylaxe.**

**Kauzální léčbou je hematopoetická transplantace kostní dřeně, která není bez rizik.**

# PID Deficity komplementu

**Vrozené deficity komplementu se dělí na deficity složek komplementu a deficity funkce regulačních složek komplementové kaskády.**

**Ztráta (deficit) složky komplementové kaskády zasahuje celou komplementové kaskády níže pod postiženou složkou.**

**Deficit funkce regulační složky komplementové kaskády zasahuje všechny procesy složkou regulované i nad rámec komplementové kaskády (def C1 INH).**

# PID Deficity komplementu

## **Deficit C1-C4**

*Klinika s příznaky systémového lupusu erythematodu s rozvojem v průběhu života a výskyt komplikovaných bakteriální infekcí.*

## **Deficit C5 - C9**

*Predispozice k bakteriálním infekcím.*

## **Deficit C9**

*Predispozicie k neisseriovým infekcím.*

## **Deficit regulačních proteinů komplementové kaskády:**

*Hereditární angioedém: deficit C1 inh.*

*Hemolyticko uremický syndrom: deficit faktoru H/ faktoru B / faktoru I*

## **Homozygotní deficit MBL**

*Klinicky převážně němý*

# PID Deficity komplementu

## Hereditární angioedém

**HAE I a II je AD dědičné onemocnění, které se projevuje manifestací angioedému kůže a sliznic bez přítomnosti urtiky či pruritu na podkladu kvantitativního nebo kvalitativního defektu C1INH.**

*HAE 1 absence C1 INH HAE 2 dysfunkce C1 INH*

**V patofyziologii HAE je klíčová role bradykininu.**

**C1 INH ovlivňuje komplementovou kaskádu, kalikrein kininový systém, koagulační systém a fibrinolytickou kaskádu.**

**Onemocnění probíhá v atakách, kterým předchází prodromová fáze.**

**HAE se nejčastěji manifestuje od puberty.**

# PID Deficity komplementu

## Hereditární angioedém

**Klinicky se setkáváme až s mutilující kožními otoky a otoky sliznic včetně GIT , urogenitálního traktu a dýchacích cest.**

**CAVE: U pacientů je riziko asfyxie u otoku laryngu.**

**Stav někdy imituje náhlou příhodu břišní nebo náhlou příhodu gynekologickou.**

**Ataky vyvolají stres, trauma, operace, infekce.**

**Ne vždy je příčina známá.**

**Je dostupná akutní léčba atak, krátkodobá a dlouhodobá profylaktická léčba.**

**CAVE stav bývá zaměňován za akutní alergickou reakci, neodpoví však na kortikosteroid ani antihistaminikum.**

# Sekundární imunodeficiency (SID)

**Sekundární poruchy imunity (SID) vznikají v důsledku nepříznivého vlivu vnějšího prostředí, medikace, infekce, traumatu, vlivu stavu výživy nebo jiného, než primárně imunodeficitního onemocnění na imunitní systém jedince.**

**Probíhají u primárně imunokompetentního jedince.**

**SID mohou mít transitorní průběh s úpravou ad integrum, nebo jejich příčina vede k trvalému poškození imunitního systému.**

**Může se kombinovat více příčin imunodeficiency u jednoho pacienta..**  
*(pacient s onkologickou diagnosou, onkologickou léčbou, DM, malnutricí)*



# **Sekundární imunodeficity SID**

**SID mohou být humorální, celulární nebo kombinované.**

**SID mohou postihovat specifickou a/ nebo nespecifickou imunitu.**

**Ne vždy tíže laboratorního nálezu koreluje s klinickým obrazem.**

**Příčiny SID se u jednoho pacienta často překrývají.**

**Mezi klinicky nejzávažnější SID patří HIV infekce ve stadiu AIDS, febrilní neutropenie u onkologických pacientů, sekundární asplenie a sekundární manifestní hypogamaglobulinemie po B cílené terapii.**

# Sekundární imunodeficity

## **Poruchy metabolismu**

*urémie, diabetes mellitus, malnutrice*

## **Nádorová onemocnění**

*maligní myelom*

## **Iatrogenní vlivy**

*cytostatika, imunosupresiva, biologická léčba (B cílené terapie)*

## **Infekční onemocnění**

*HIV infekce, CMV infekce, EBV infekce, spalničky*

## **Splenektomie**

## **Stres**

**Úrazy, operace, celková anestézie, popáleniny**

# Sekundární imunodeficity (SID)

## Hypo/Asplenismus

**Asplenismus je ztráta sleziny nebo získaná ztráta funkce sleziny.  
Hyposplenismus je snížená funkce sleziny.**

**Anatomická hypo/asplenie** *ztráta traumatická ( úraz), terapeutická splenektomie  
(trombocytopenie)*

**Funkční hypo/asplenie** *ozáření sleziny, alo HSCT, infiltrace sleziny při hematologické malignitě*

**Hypo/asplenie vede k poruše T non dependentní odpovědi a zvyšuje riziko infekce enkapsulovanými patogeny (*Streptococcus pneumoniae, Haem. influenzae typ B*)**

**U pacientů je nutná preventivní vakcinace ( pneumokoky, meningokoky, hemofily).**

**Pacienti jsou vybaveni průkazem pacienta s hypo/asplenií.**

**ATB profylaxe je indikována 2 roky u dětí do 5 let věku.**

**Pacienti jsou celoživotně v riziku OPSI *Overwhelming PostSplenectomy Infection.***

# OPSI

**Akutní život ohrožující stav.**

**5% celoživotní riziko u asplenických pacientů.**

**30% OPSI se manifestuje v prvním roce po ztrátě sleziny  
nebo ztrátě její funkce.**

**Během 24hodin je mortalita 50-70% .**

**Klinika je chudá, nejčastějším klinickým příznakem  
je horečka nad 38 °C.**

**Rozvíjí se fulminantní sepse s těžkým multiorgánovým selháním, diseminovanou  
intravaskulární koagulopatií a Waterhouse-Friedrichsenovým syndromem.**

**Pacient vyžaduje vyšetření a zahájení ATB terapie  
do 2 hodin od nástupu příznaků.**

*Zdrojem jsou enkapsulované patogeny (v 50% pneumokoky)*

*CAVE sliny psů *Capnocytophaga canimorsus*.*

# Sekundární fagocytární deficity Neutropenie

**Příčinou může být medikace, infekce, hematologické onemocnění nebo stav po alogene HSCT.**

**V klinice dominují febrilie a rozvoj septického stavu.**

**Průvodní jsou gingivitidy, stomatitidy, ulcerace sliznic, fisury (křehkost sliznic), erytém kůže, furunkulosa, pustulosa a tvorba panaricií.**

**Rizikem pro vznik febrilní neutropenie (FN) je pokles neutrofilů pod  $0.5 \times 10^9/l$ .**

**U FN při průlomové teplotě 2x během 24 hodin nad 38°C vyžaduje pacient hospitalizaci a včasné ATB krytí pro rozvoj septického stavu jinak s chudou klinikou.**

# Sekundární hypogamaglobulinemie SH

**Sekundární hypogamaglobulinemi je stav, kdy v důsledku základního onemocnění nebo iatrogeně medikace či léčebného postupu dochází k poruše produkce protilátek nebo jejich nadměrné ztrátě.**

**U části pacientů se kombinuje více příčin.**

**O SH hovoříme při poklesu  $IgG \leq 4g/l$  izolovaně nebo poklesu  $IgG \leq 7g/l$  a nedostatečná postvakcinační odpověďi.**

**Asyptomatický pacient se observuje.**

**Symptomatický pacient zahájí ATB profylaxi.**

**Pokud dojde k průlomové infekci u pacienta na ATB profylaxi je volbou zahájení imunoglobulinové substituční léčby.**

# Sekundární hypogamaglobulinemie SH

## Iatrogenní příčiny

### **Medikace**

*Porucha tvorby protilátek*

**B cílení terapie** (CART 19, anti CD20, anti CD22..)

**Imunosupresiva:** mykofenolát mofetil MMF

**Cytostatika:** cyklofosfamide, purinové analogy

**Antiepileptika:** carbamazepim, valproát

### **Léčebný postup**

*Ztráty protilátek*

**Dialýza, peritoneální dialýza**

# Sekundární hypogamaglobulinemie

## Onemocnění spojená s SH

### **GIT Exudativní enteropatie**

*ztráty protilátek*

IBD, střevní lymfangiectasie, těžká GIT infekce, GvHD, malignity GIT

### **Onemocnění ledvin**

*Ztráty protilátek ( ne pouze)*

Nefrotický syndrom, glomerulonefritidy

### **Maligní onemocnění**

*Poruchy tvorby protilátek.*

Leukemie, maligní myelom

### **Vývojové vady srdce srce**

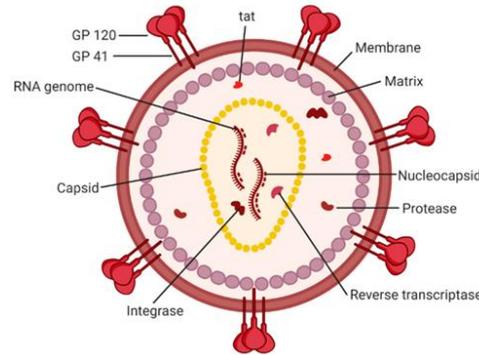
*Ztráty protilátek.*

Korekce vad s jednokomorovou cirkulací.



# Onemocnění způsobené Virem HIV

# HIV



# infekce

## HIV infekce

**Je sekundárně imunodeficitní onemocnění způsobený virem HIV , které vzniká v důsledku působení HIV viru na buňky imunitního systému**

**Onemocnění probíhá ve třech fázích.**

**Posledním stadiem je AIDS.  
Neléčená infekce je fatální.**

## AIDS

**Získaný imunodeficitní syndrom**

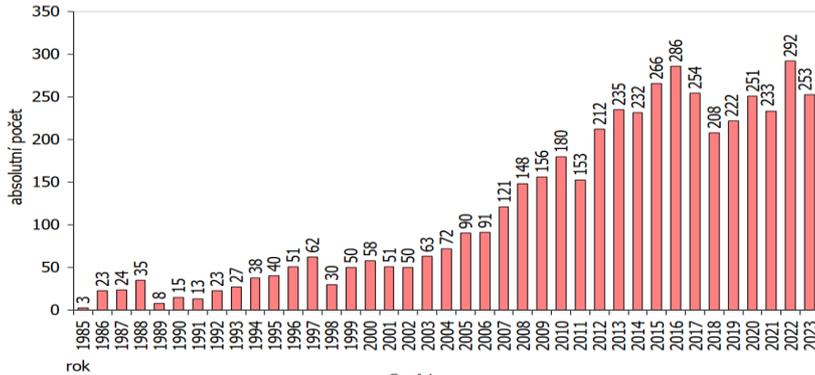
**Chronický, život ohrožující syndrom projevující se jako soubor klinických onemocnění, především oportunních infekcí a malignit, které se rozvinou v důsledku destrukce funkcí imunitního systému virem HIV.**



# HIV infekce ČR 1/24 data SZU

## NOVÉ PŘÍPADY INFEKCE HIV V ČESKÉ REPUBLICE V JEDNOTLIVÝCH LETECH

(občané ČR a cizinci s dlouhodobým pobytem)  
Absolutní údaje ke dni  
31.12.2023

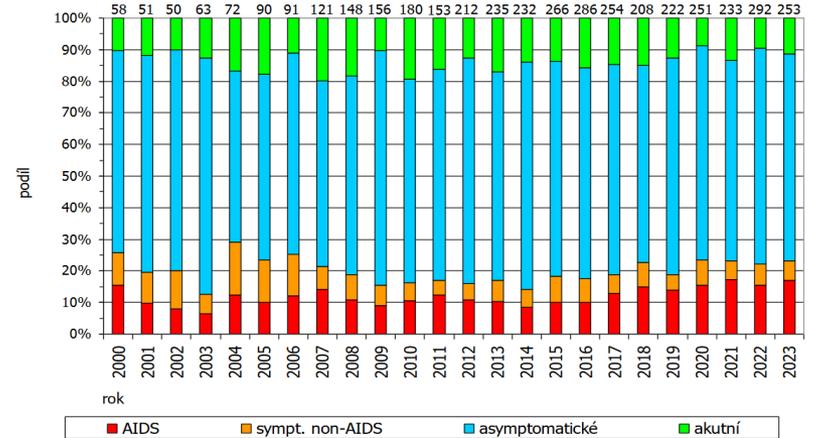


Graf 1



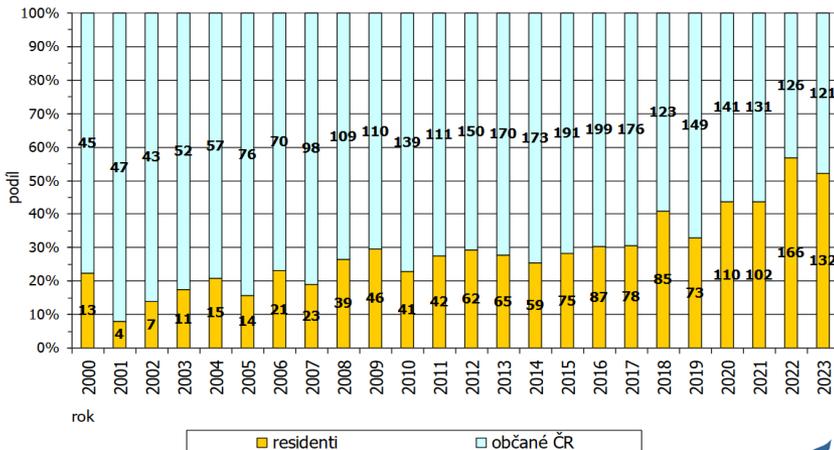
## NOVÉ PŘÍPADY HIV V ČESKÉ REPUBLICE

podle stadia v době záchytu  
(občané ČR a cizinci s dlouhodobým pobytem)  
Relativní zastoupení v období  
1.1.2000 - 31.12.2023



## NOVÉ PŘÍPADY HIV V ČESKÉ REPUBLICE

podle země původu  
(občané ČR a cizinci s dlouhodobým pobytem)  
Relativní zastoupení v období  
1.1.2000 - 31.12.2023

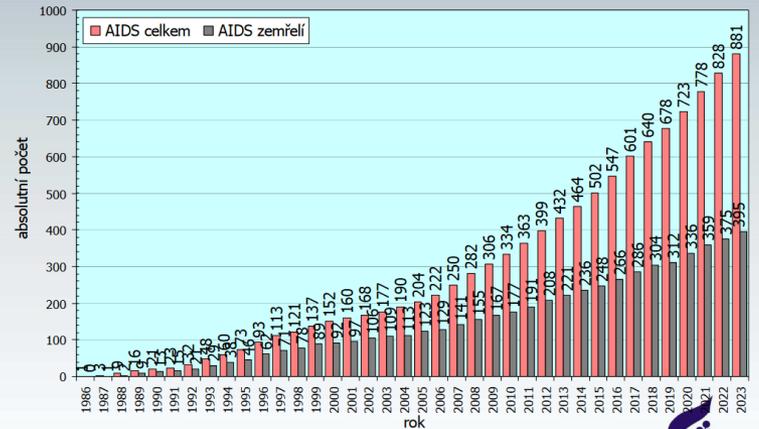


Graf 2



## AIDS V ČESKÉ REPUBLICE

(občané ČR a cizinci s dlouhodobým pobytem)  
Kumulativní údaje za období  
1.1.1986 - 31.12.2023



NRL HIV/AIDS

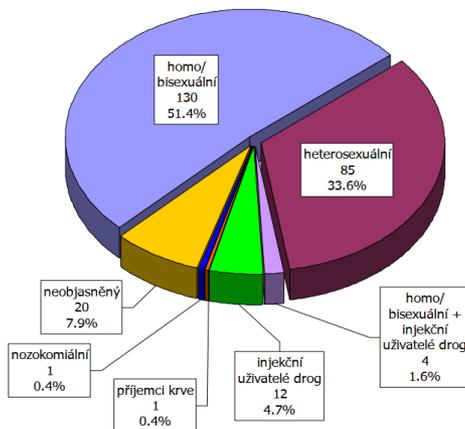


# HIV v ČR data SZU

## ROZDĚLENÍ HIV POZITIVNÍCH PŘÍPADŮ V ČR PODLE ZPŮSOBU PŘENOSU

(občané ČR a cizinci s dlouhodobým pobytem)

Údaje za rok 2023

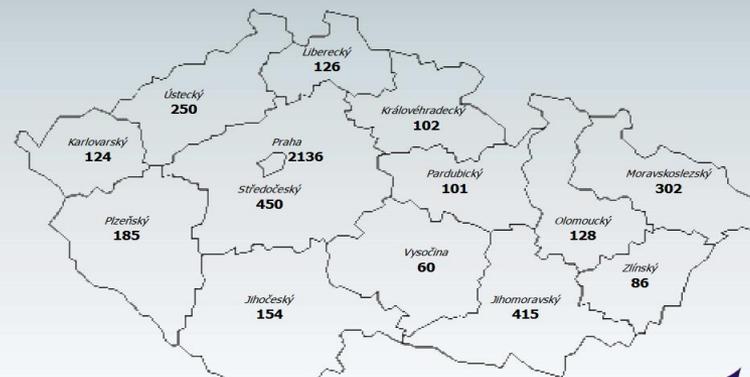


## HIV INFEKCE V ČESKÉ REPUBLICE PODLE KRAJE BYDLIŠTĚ V DOBĚ PRVNÍ DIAGNÓZY HIV

(občané ČR a cizinci s dlouhodobým pobytem)

Kumulativní údaje za období

1.10.1985 - 31.12.2023



NRI HIV/AIDS

HIV + CELKEM : 4619

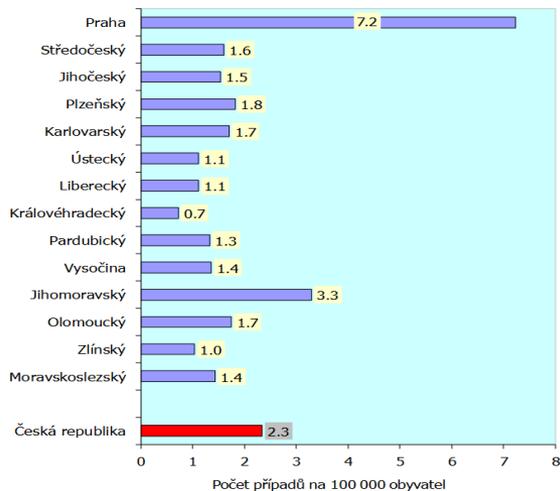


## ROZDĚLENÍ HIV POZITIVNÍCH PŘÍPADŮ V ČR PODLE KRAJE BYDLIŠTĚ V DOBĚ PRVNÍ DIAGNÓZY HIV

(občané ČR a cizinci s dlouhodobým pobytem)

Kumulativní údaje za období

1.1.2023 - 31.12.2023

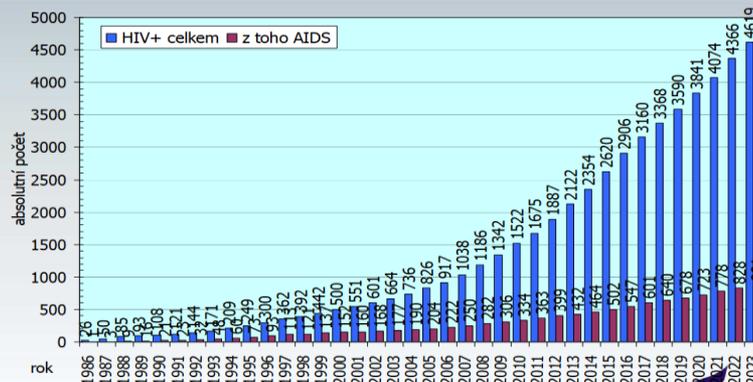


## HIV / AIDS V ČESKÉ REPUBLICE

(občané ČR a cizinci s dlouhodobým pobytem)

Kumulativní údaje za období

1.1.1986 - 31.12.2023



NRI HIV/AIDS

<https://szu.cz/aktuality/uroven-infekce-hiv-aids-zustava-v-cr-nizka/>



# HIV1 infekce

**Genomem HIV jsou dvě kopie ssRNA v konické kapsidě obklopené buněčnou membránou z hostitelské buňky.**

**Gp protein 120 virového obalu se váže na CD4 cílové buňky za korecpe CXCR4 nebo CCR5.**

**Gp120 vytvoří komplex s fúzním proteinem gp41 HIV viru a vede k fúzi membrán HIV viru a hostitelské buňky.**

**Reversní transkriptáza HIV přepíše ssRNA do cDNA.**

**Integráza HIV integruje cDNA do genomu buňky, vzniká provirus.**

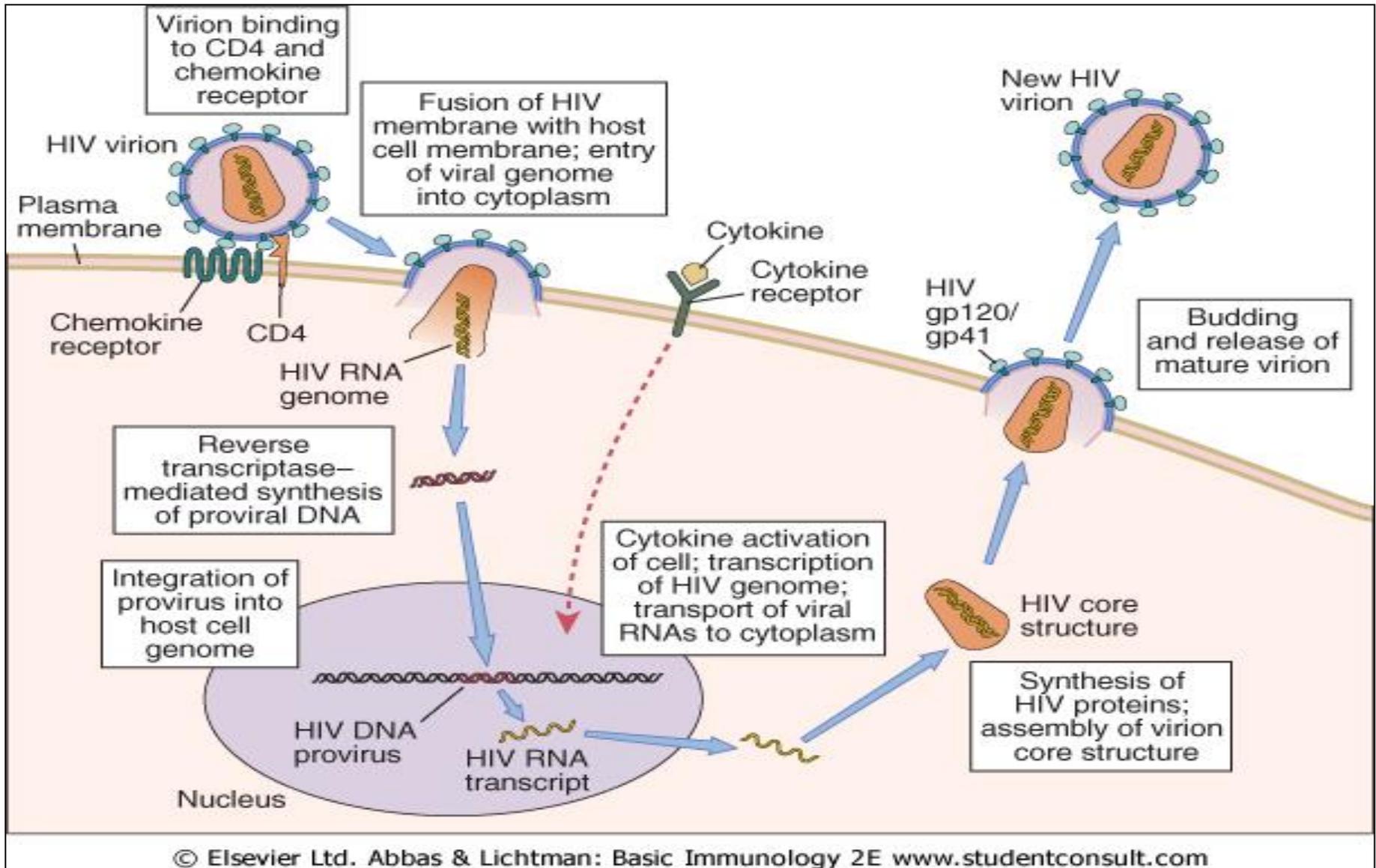
**Při replikaci HIV provirus používá RNA polymerázu hostitelské buňky pro syntézu RNA kopie genomu HIV.**

**RNA viru je transportována z jádra do cytoplasmy.**

**HIV proteáza štěpí GAG.GAG a GAG-POL proteinové komplexy v době maturace virionu.**

**Virion opouští hostitelskou buňku a získává svůj obal.**

# Cyklus HIV v napadené buňce



# HIV virus Přenos

## ***Sexuálně přenosná choroba STD.***

*Nechráněný pohlavní styk s HIV pozitivní osobou.*

## **Parenterálně**

*Abusus drog.*

*Iatrogenně (dříve krevní deriváty).*

## **Vertikálně**

*Z HIV pozitivní matky na dítě  
transplacentárně a během porodu.*



# HIV infikuje

## CD4+ pozitivní buňky

***HIV se váže gp 120 na CD4 T lymfocytů za korecepce CCR4 nebo CXCR5.***

(nosiči alely CCR5 $\Delta$ 32 jsou výrazně rezistentnější proti infekci pohlavní cestou a mají při infekci lepší prognózu)

## CD4+T lymfocyty

## Makrofágy/monocyty

## Mikroglie

## Plicní makrofágy

## Mozkové mikroglie

## Dendritické buňky

## Langenharsovy buňky

**Rezervoárem HIV je GALT a imunokompromitované orgány.**

# HIV imunodeficiencie

**Infekce HIV vede k komplexnímu narušení imunitních mechanismů. .**

**I přes obrovské vložené lidské zdroje a prostředky zůstávají některé detaily dopadů HIV viru na specifickou a nespecifickou imunitu ne plně objasněny.**

**Klesá počet CD4+ T lymfocytů, jedním z mechanismů je**

*cytopatický efekt HIV viru (především těch, které se váží na koreceptor CXCR4), k postupující depleci přispívá i trvalý stav hyperaktivace imunitního systému umožňující další replikaci viru.*

**Je narušena funkce a počet antigen prezentujících buněk napadených virem HIV.**

*Dochází k narušení základních mechanismů efektivní obrany vůči viru, napadené APC buňky mohou přispívat k jeho dalšímu šíření do lymfatické tkáně a podílet se na persistenci viru v organismu.*

**Narušena je specifické protilátková odpověď.**

*Vážne spolupráce T a B lymfocytárních řady. Dochází k poruše specifické protilátkové odpovědi, vzniká polyklonální hypergamaglobulinemie, s tvorbou polyspecifických autoprotilátek.*

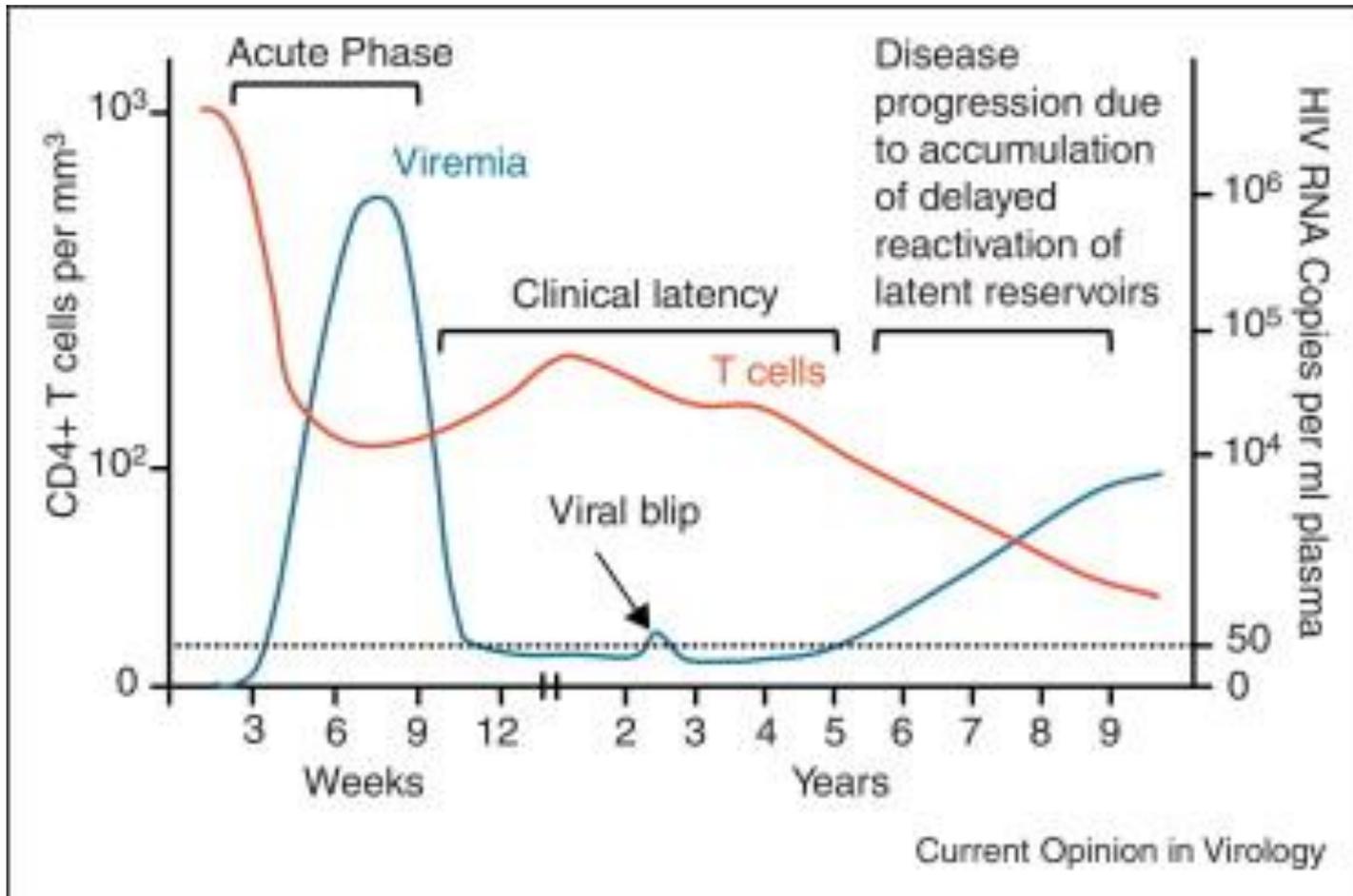
**Především u dětí je přítomna thymická dysfunkce**

*Thymus involuje, dochází k ztrátám thymocytů a narušení architektury stromatu thymu)*

**HIV virus alteruje funkci CD8+ T lymfocytů**

*Snížení exprese HLA I a vysoká mutační nálož HIV umožní unikat napadeným buňkám z dohledu CD8+ T lym. Absence druhých signálů vede k anergii CD8+ Tly a nedostatečná signalizace ze strany CD4 a APC buněk naruší možnost aktivace CD8+ T lly..*

# Průběh neléčené HIV infekce



# HIV infekce pojmy

## Kategorie A

*Akutní HIV infekce*  
*Asymptomatická fáze*

Časná fáze HIV infekce.

Od 2-4 týdny od nákazy.

Dochází k masivní HIV replikaci a rychlému poklesu CD4+ T lymfocytů.

Flue like syndrom bolesti hlavy, únava, vyrážka.

Ideální stadium k zahájení terapie.

## Kategorie B

*Chronická HIV infekce*

„Asymptomatická fáze“

„Fáze klinické latence“

Pokračující pomalá replikace viru.

Pomalý kontinuální pokles CD4.

Bez léčby může trvat až 10 let.

S ART léčbou trvá dekády.

## Kategorie C

*AIDS*

CD4 buňky <200 buněk/microL

Oportunní infekce (“velké oportunní infekce)

Malignity

Neléčená fatální do 3 let

# Kategorie A

## Primoinfekce

**Akutní retrovirový syndrom**

**Primární HIV infekce**

**Mononukleosis like syndrome**

horečky, lymfadenopatie, faryngitida  
exantém prchavý morbiliformní  
myalgie, artralgie, průjem, cefalgie  
nauzea, zvracení  
hepatosplenomegalie  
neurologická symptomatologie  
aftózní stomatitida...

## Generalizovaná lymfadenopatie

Persistence déle než 3 měsíce.

1/3 HIV infikovaných.

Uzliny 0,5-2,0 cm, mobilní,  
nebolestivé.

Nespecifická lymfadenitida s  
hyperplázií folikulů histologicky.

## Asymptomatická fáze

Trvá měsíce/ léta.

Postupný pokles CD4<sup>+</sup>T lymfocytů.

Pozvolný vzestup virové nálože.

# Kategorie B

## Symptomy přímo spojené s HIV infekcí nebo komplikující HIV infekci – malé oportunní infekce

Průjmy trvající déle jak 1 měsíc.

Orofaryngeální candidiáza.

Teploty  $>38,5^{\circ}\text{C}$  trvající déle jak 1 měsíc.

Recidivující herpes zoster postihující více dermatomů.

Orální „vlasatá“ leukoplakie.

Vulvovaginální candidáza.

# Kategorie C

## AIDS s definovanými oportunními infekcemi

Pneumocystová pneumonie.

Wasting syndrom

Toxoplasmová encefalitidy.

HIV encefalopatie.

HSV, VZV diseminované infekce.

Progresivní leukoencefalopatie.

CMV generalizovaná infekce /  
retinitis.

HIV asociované malignity.  
(*CNS lymfom, Kaposiho sarkom*)

Atypická mykobaktriosy.

Kandidáza.  
(*orofaryng/diseminovaná ..*)

# Diagnostika HIV infekce

## Rychlotesty:

Anti HIV a p24 sliny, bukální stěr

orientační, 10-20 min

## Standartní testy

Protilátky (Ab) anti HIV IgG a IgM

EIA

Antigen p24

EIA pozitivní od 14 dne od nákazy

Kombinovaný test p23 a HIV1/2 Ab

EIA screeningový a diagnostický test

Konfirmace HIV 1/2 Ab

WB verifikace Ab EIA testu

Kvantitativní průkaz HIV RNA plasma

PCR verifikace infekce/  
monitoring virové nálože

Kvantitativní průkaz HIV DNA buněk

PCR



# Diagnostika HIV vyšetření

## **Screeningová**

Povinná vyšetřování dárců krve, plasmy, dárců, buněk, tkání, orgánů a těhotných žen.

## **Diagnostická**

Vyšetření indikovaná lékařem.

## **Vyšetření na vlastní žádost**

Pod jménem nebo anonymní pod kódem..

## **Preventivní vyšetření**

Osoby s předpokládaným vyšším rizikem infekce HIV

- . Pracovníci v sexuálních službách
- Abusus s injekční aplikací drog
- Vězni Předoperační vyšetření
- Migranti Studie

## **Konfirmační vyšetření**

**Každý vzorek reaktivní při základním vyšetření je povinnost poslat ke konfirmaci do národní referenční laboratoře pro HIV/AIDS.**

# Terapie HIV Antiretrovirová terapie ART

**Terapie ART je určena pacientům s HIV k snížení progresu nemoci a snížení rizika přenosu nemoci.**

**Zahajuje se u všech HIV pozitivních pacientů.**

**Terapie je celoživotní.**

Cíl terapie

**Snížení vysoké morbidity a mortality.  
Maximální inhibice replikace HIV .  
Dosažení konstantní virové suprese.**

Typy terapie u HIV

**ART**

**Profylaxe oportunních infekcí  
Léčba komplikací**

**Nukleotidové inhibitory reverzní NtRTI**

**Nukleosidové inhibitory reverzní NRTI**

**Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy NNRTI**

**Inhibitory proteinázy PI**

**Inhibitory integrázy InSTI**

**Inhibitory vstupu**

(entry inhibitors, EI), tj. inhibitory fúze, antagonisté koreceptoru CCR5  
inhibitory připevnění.