

Primární a sekundární imunodeficity

E. Hlaváčková

Praktika UKIA

III. Ročník

Praktikum č.10

Imunodeficiency

Primární vrozené

- **Vzácné**
- **Závažný průběh**
- **Genetický podklad**
- **Fenotypová variabilita**

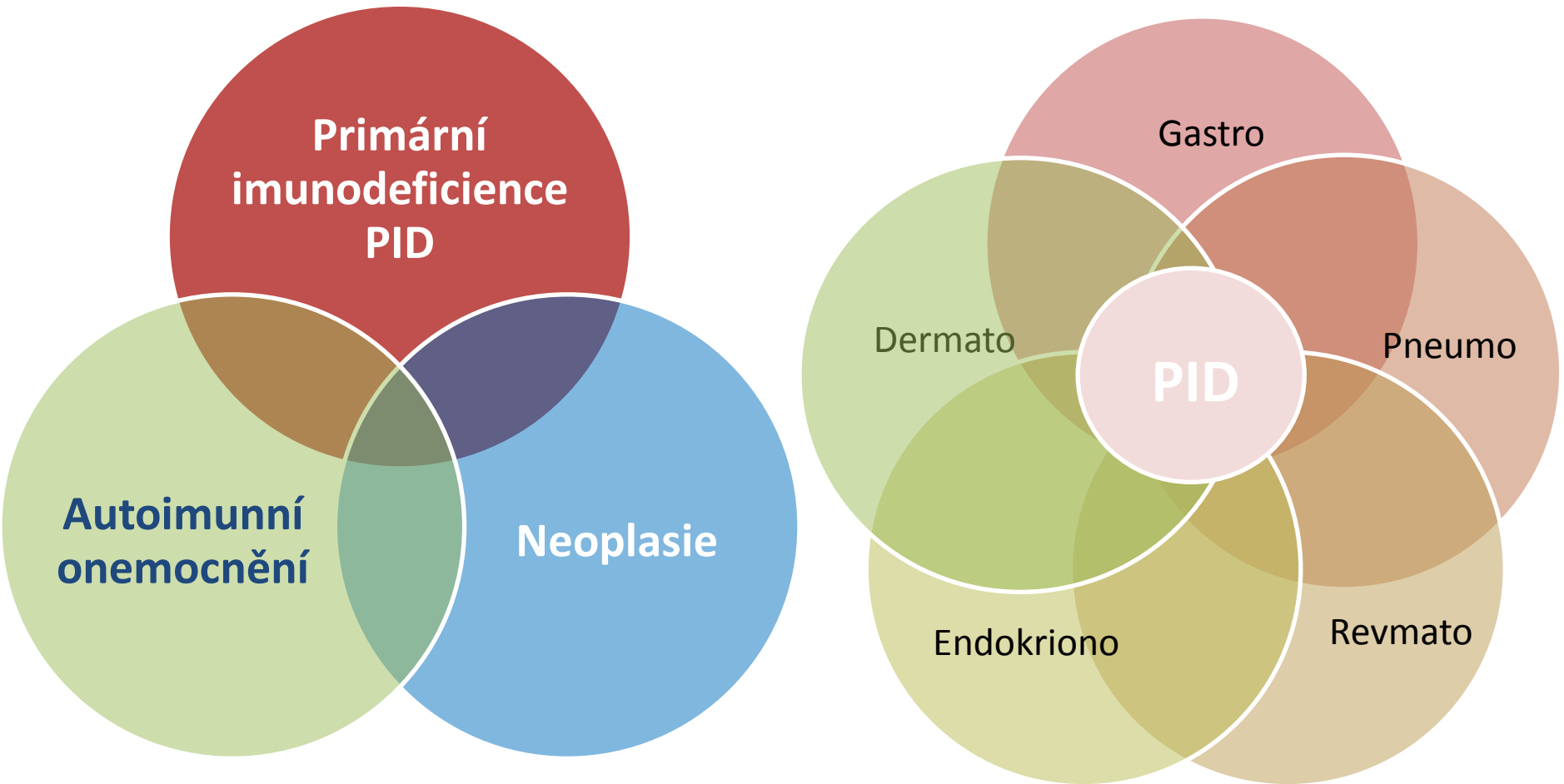
Sekundární získané

- **Časté, opomíjené**
- **Variabilní průběh**
(němé x manifestní)
- **Důsledek základního onemocnění, léčby nebo traumatu**

Primární imunodeficity

Výskyt	Dědičnost	Zastoupení
<ul style="list-style-type: none">• Incidence 1:2000• 1-2% celkové populace• Více jak 330 diagnos• Stoupající počet DG	<ul style="list-style-type: none">• XR• AR• AD • GOF x LOF • Častější postižení chlapců	<ul style="list-style-type: none">• Predominantně protilátkové imunodefictiy 53% globálně• (63.4% US) • Jasně definované syndromy s imunodeficiencí 12.9% globálně• (16. % in US)

Primární imunodeficity manifestace



Primární imunodefcience

Původní dělení deficitů

- **Kombinované**
- **Protilátkové**
- **Buněčné**
- **Fagocytární**
- **Deficity komplementu**
- **Deficity nespecifické imunity**
- **Autoinflamatorní stavy**

IUIS 2017

- Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity (SCID...)
- CID with associated or syndromic features (WAS, HIE..)
- Predominantly antibody deficiencies (CVID, HIGM ..)
- Diseases of immune dysregulation (HLH)
- Congenital defects of phagocyte number, function or both (CGD,LAD..)
- Defects in intrinsic and innate immunity (IRAK4, MYD 88..)
- Autoinflammatory disorders.
- Complement deficiencies (SLE like, HAE, HUS..)
- Phenocopies of PID

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1** Four or more new ear infections within 1 year.
- 2** Two or more serious sinus infections within 1 year.
- 3** Two or more months on antibiotics with little effect.
- 4** Two or more pneumonias within 1 year.
- 5** Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- 6** Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- 7** Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.
- 8** Need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 9** Two or more deep-seated infections including septicemia.
- 10** A family history of PI.

Presented as a public service by:

Klinická manifestace primárních imunodeficiencí

Závažné infekčních komplikace:...

- pneumonie, sinusitidy, meningitidy, sepse, abscesy, flegmony

Atypická agens, oportunní patogeny.

Infekce špatně odpovídající na konvenční léčbu.

Častější nádorová onemocnění než v běžné populaci

PID diagnostika

Anamnéza

- RA
- OA
- FA
- AA
- NO

Laboratoř

- **Hematologie**
- **Biochemie**
- **Mikrobiologie**

- **Imunologie**
- **Serologické metody**
 - Flow cytometrie
 - Funkční testy

- **Genetika**

Zobrazovací metody

- RTG
- CT
- UZ
- MRI
- Endoskopie
-

PID diagnostika

KO
Leu dif

- Leu...
- Lym, neu....

Gama
globuliny
Specifické IgG

- IgG, IgA IgM. IgE
- Anti TET anti PCP anti HiB

Lymfocytární
subpopulace

- T CD3+
- CD3+CD4+,CD3+CD8+
- CD19+, CD16/56+

Komplement

- C3 C4, C2, C5,C1INH
- C1INH FT
- CH50 AH5

Fagocytární
testy

- burst test
- myeloperoxidasa
- CD11/CD18

Genetika

- TREC, KREC
- WES, NGS, Sangren

Funkční testy
drah

- NFkB
- STAT ...

I. kombinované imunodeficity

SCID těžký kombinovaný imunodeficit

Charakteristika

- Kombinovaný celulární a humorální imunodeficit
- Incidence 1:50 000 -100 000
 - XR x AR
- Novorozenec, kojeneček (letální max do 2 let věku)

Klasifikace

- Nově dle molekularního defektu
- Původně: T-B+NK+ T-B+NK- T-B-NK+ T-B-NK-

Klinika:

- **Infekty: závažné bakteriální ,virové, mykotické, oportunní, vakcinační kmeny (BCG x rotavirus)**
- **průjmy, neprospívání, exantémy,**



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

I. kombinované imunodeficity

SCID těžký kombinovaný imunodeficit

Diagnostika

- Absence/redukce lymfocytárních subpopulací
- T - x B- x NK-
- Hypogamaglobulinemie (CAVE maternání IgG)
- Porucha T lymfoproliferace
- Absence TREC ev. KREC
- Genetika
- CAVE OMEN lymfocyty přítomny, eosinofilie

Léčba

- alo HSCT urgentní
- Genová terapie (ADA def)

- Profylaxe: ATB, antimykotikum, virostatikum
- Léčba komplikací
- Ukončení kojení u CMV pos. matk

II. Kombinované imunodefikty s asociovanými nebo syndromologickými rysy

Kongenitální
trombocytopenie: WAS ...

Reparační defekty DNA –
NBS, AT ...

Thymické defekty spojené s
vrozenými anomáliemi
Di George sy

Hyper IgE sy

Manifestace

- Variabilní
- Převážně od narození

Klinika

- Syndromologické rysy
- Postižení více systémů
- Variabilní projev
imunodeficitu

Wiskott Aldrich syndrom WAS

II. Kombinované imunodeficity s asociovanými nebo syndromologickými rysy

Charakteristika

- Incidence 1:100 000
- AR
- trias
- **Atopický ekzém**
- **Trombocytopenie - mikrotrombocytopenie**
- **Imunodeficit**

Klinika

- Hemoragické diathesy, petechie, hematemesa
- Erythrodermie, AD
- Infekce bakteriální, virové, mykotické, oportuní
- **Autoimunity, Malignity**

Laboratoř

- **IgA ↑ IgG N ↓ IgM ↓**
- **T lymfocytopenie**
- **Mikrotrombocytopenie**
- **Průkaz mutace**

Léčba

- **Profylaxe: antibiotická antivirová antimykotická**
- **Krevní deriváty**
- **IVIG x SCIG**

- **Alogenní transplantace kostní dřeně - alo HSCT**
- **Genová terapie**

Syndromy s poruchou reparace DNA

Nijmegen breakage sy NBS

Ataxie teleangiectasie AT

II. Kombinované imunodefikty s asociovanými nebo syndromologickými rysy

Porucha genů účastnících se kontroly buněčného cyklu

- **Porucha reparace DNA**
 - **Zvýšená spontánní lomivost** chromosomů
 - **Zvýšená radiosenzitivita**

Manifestace

- **Imunodeficiencie**
- **Neurologické postižení, PMR, mikrocefalie**
- **Časná malignita**

Léčba

- **ATB profylaxe, IVIG, SCIG**
- **Léčba malignit**

Thymické defekty spojené s vrozenými anomáliemi Di George sy

II. Kombinované imunodeficity s asociovanými nebo syndromologickými rysy

Charakteristika velokardiofaciální syndrom

- Incidence 1:400
- Heterozygotní chromosomální delece 22q11.2
- **Trias :**
- **conotrunkální kardiální anomalie**
- **hypoplasie thymu**
- **hypokalcemia (hypoplasie**

Manifestace

- VV srdce
- Faciální dysmorfismus
- Rozštěp patra
- Imunodeficit
- PMR

Diagnostika

- Biochemie - hypokalcemie
- RTG/CT- hypoplasie/aplasie thymu
- Imunologie: T celulární deficiencie – variabilní
- Kardiologie: VV srdce
- ORL: rozštěp patra
- Endokrinologie: hypoparathyreoidismus

Léčba

- **Kauzální x symptomatická**
- **Alo HSCT u SCID varianty x ev. transplantace thymu**

Thymické defekty spojené s vrozenými anomáliemi

Di George sy

II. Kombinované imunodeficty s asociovanými nebo syndromologickými rysy



III. Predominantně protilátkové imunodeficity

Charakteristika

- **Manifestace od 5-6měsíce věku**
- Pokles maternálních IgG od 5 měsíce věku
- Genetická porucha vývoje B lymfocytární řady a tvorby protilátek
- Porucha interakce T a B lymfocytů
- **Agamaglobulinemie x hypogamaglobulinemie**

Patogeny

- Enkapsulované patogeny
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ...
- Enteroviry
- *Salmonella* and *Giardia* sp.

Klinika - variabilní

- Chronická bronchitis s progresí do bronchiectasií
- Pneumonie
- Chronická sinusitis
- Chronické průjmy
- Autoimunity

Léčba

- IVIG/SCIG
- Léčba komplikací

Selektivní deficit IgA

III. Predominantně protilátkové deficiency

Charakteristika

- **1:400 IgA <0.05 (0,07)g/l**
- Dg finálně po 7 roku věku dítěte

Manifestace

- Klinicky němý oj. banální respirační infekty
- Zvýšená incidence autoimunit
- CAVE anti IgA protilátky
- Ošetření transfusních přípravků

Transientní hypogamaglobulinemie v dětství THI

Charakteristika

- Kojenecký, batolecí věk
- Opožděný nástup tvorby gamaglobulinů
- Spontánní úprava

Manifestace

- Klinicky nemá
- Bez terapie

X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinémie XLA

III. Predominantně protilátkové deficity

Charakteristika

- XR (60% spont. mutace)
- Deficit Bruton tyrosin kinasy BTK
- Manifestace mezi cca 3- 6M věku

Manifestace

- Absence CD19+B /výrazná redukce CD19+B
- Agamaglobulinemie /těžká hypogamaglobulinemie

Klinika

- **BPN, bronchitis, sinusitis, ostomyelitis:** *Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Streptococcus pyogene Pseudomonas species*
- **Gastroenteritis:** *Salmonella* and *Campylobacter*
- **Menigoencefalitis:** Enetrovirus sp.

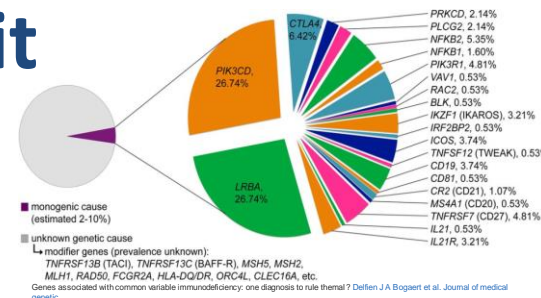
Léčba

- IVIG/SCIG
- terapie komplikací



Běžný variabilní imunodeficit CVID

III. Predominantně protilátkové deficity



Charakteristika

- Heterogenní skupina
- Manifestace v jakémkoliv věku (4+)
- Dg per exclusione

Kriteria

- Hypogamaglobulinemie IgG, IgA, IgM (IgG < 2SD pro daný věk)
- Porucha postvakcinační odpovědi na proteinový a polysacharidový antigen
- Vyloučena jiná forma PID
- Závažná infekční komplikace

Klinika:

- **Závažné infekční komplikace** bronchitis, pneumonie, chron. sinusitis, bronchiectasie
- Granulomy
- Autoimunity (ITP, AIHA, ...)
- Malignity

Léčba

- IVIG / SCIG
- ATB profylaxe
- léčba komplikací včetně biologik

V. Vrozené defekty fagocytosy

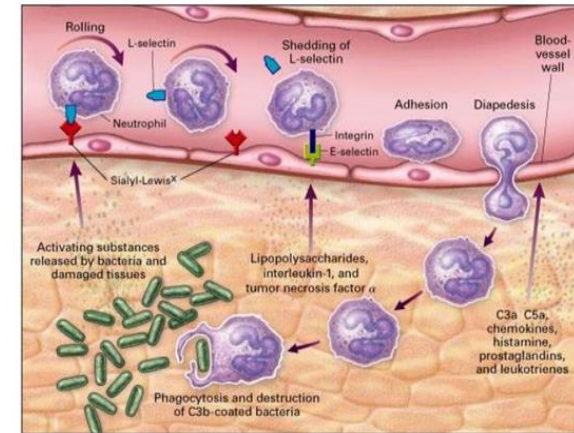
Charakter defektu:

- Porucha vývoje granulocytů a jejich uvolnění do cirkulace – **primární neutropenie**
- Porucha chemotaxe – **LAD**
- Porucha mikrobicidních mechanismů – **CGD**

Manifestace kdykoliv od narození

Klinika

- Rekurentní a těžké **mykotické a bakteriální infekce**
- **Granulomy, flegmony, abscesy**
- Patogeny *Candida*, *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardia asteroides*, *Salmonella typhi*



https://www.google.cz/search?btnw=1366&bih=658&btm=isch&sa=1&ei=GWzGWUjeO-ep6ATcL0oBA&q=neutrophile+migration&qq=neutrophile+migration&gs_l=psy-ab.3.0119k112.6225576.6241956.0.6242336.22.20.0.2.2.0.102.1633.16j3.20.0...0...1c.1.64.psy-ab.0.21.1644.0.0j0i67k1j0i30k1j0i13k1j0i1330k1j0i8133019k1.63.lqu50mwr3Q#mrc=6zq8hRzo4DhZM



<https://www.actimmune.com/chronic-granulomatous-disease/signs-and-symptoms>

V. Vrozené defekty fagocytosy

CGD

Klinická manifestace

- Recidivující **abscesy** (GIT, dýchací cesty, CNS ..)
- **Granulomy** (GIT, pulmo...)
- **Purulentní lymfadenitis**
- **Osteomyelitis**

Patogeny

- **G-tyč., Staph.aur., Candida**

Terapie

- Profylaxe ATB, antimykotika
- **alo HSCT**

LAD

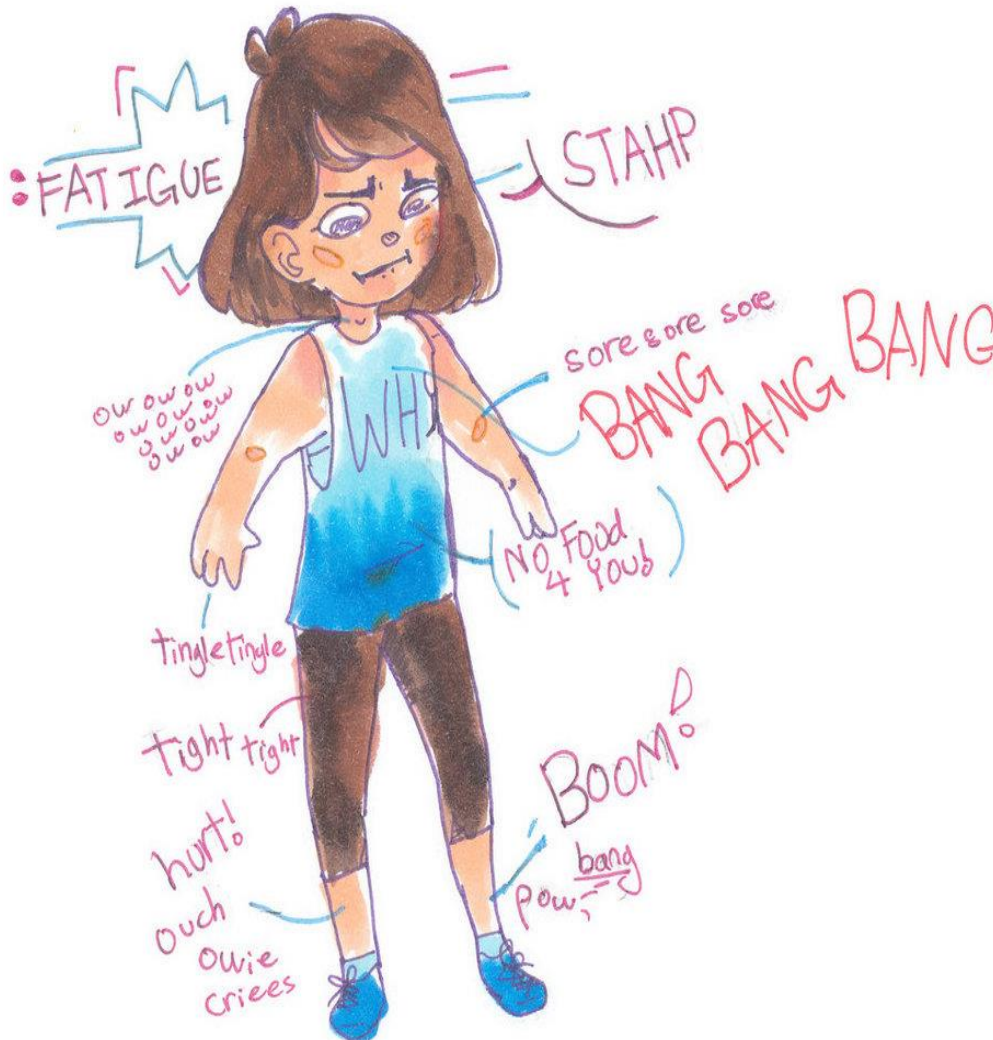
Klinická manifestace

- **Opožděné odhojování pupečníku**
- **Protrahované hojení ran**
- **Absence hnisu**
- OMA, periproktitis, sepse, periodontitis , lymfadenitis

Terapie

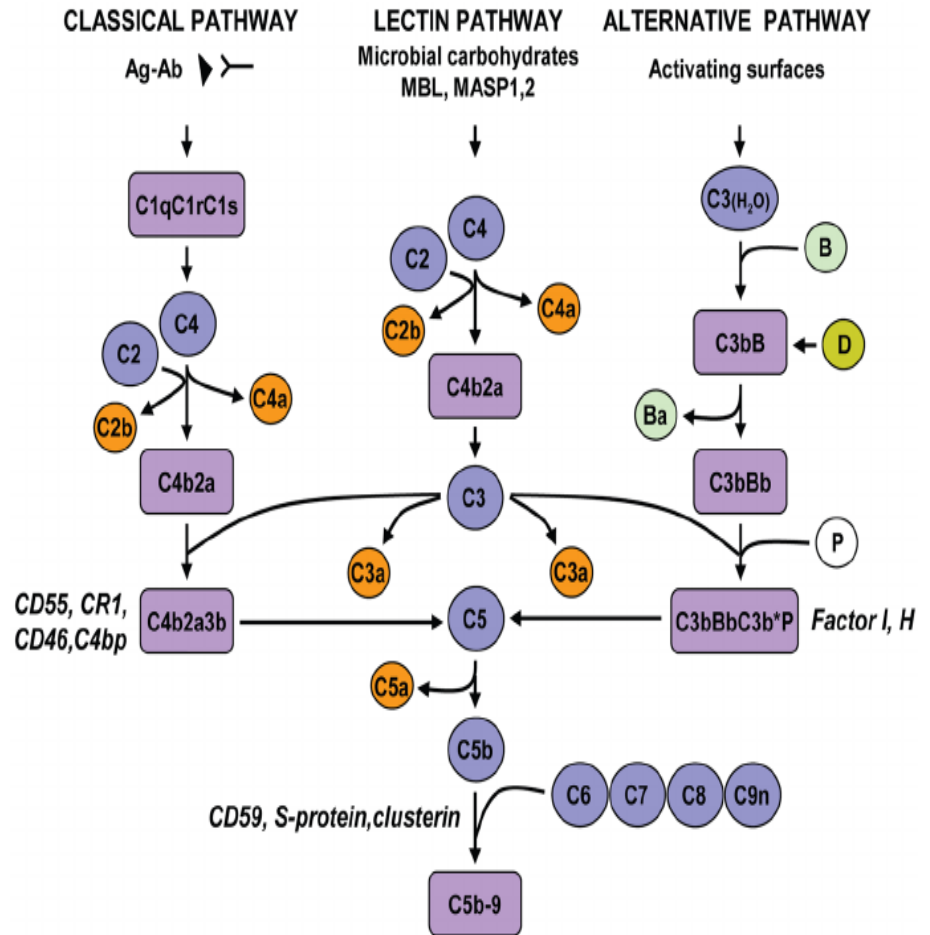
- Hygienický režim
- ATB
- GM - CSF
- **aloHSCT**

VII. Autoinflamatorní stavy



IX. Poruchy komplementu

Def C1-C4	SLE like
DEF C5-C9	Bakteriální inf.
DEF C9	Neiseriové inf.
DEF C1INH	HAE
DEF MBL	Banální infekty
F H, F I, F D...	HUS



Hereditární angioedém HAE

IX. Poruchy komplementu

C1INH serpin proteázový inhibitor

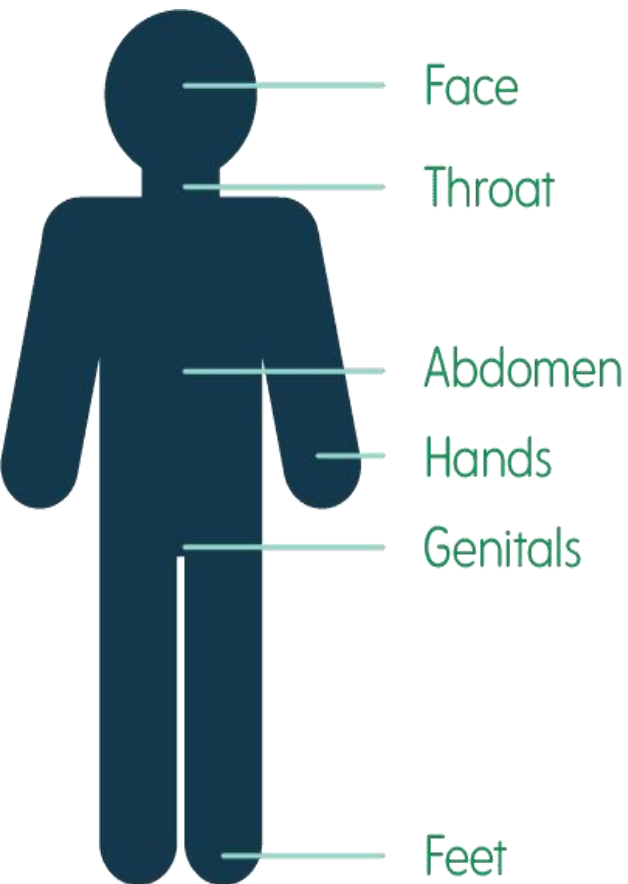
- ⓐ aktivitu kalikreinu v **kalikreinkininovém systému**, reguluje tvorba **bradykininy** z vysokomolekulárního kininogenu
- tvorbu plasminu ve **fibrinolytické** kaskádě
- faktoru XII v **koagulační** kaskádě
- **komplementovou kaskádu**

Klinika

- Otok podkoží a sliznic
- Forma atak

Léčba

- Antihistaminika, kortikoidy, adrenalin bez efektu
- **C1INH** ecallantide nebo icatibant
- **C1INH** plasam derivovaný

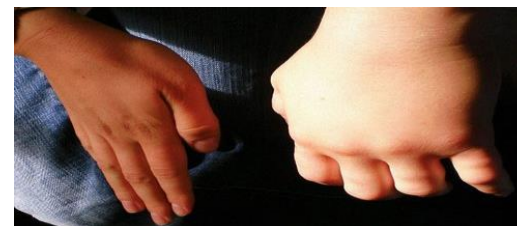
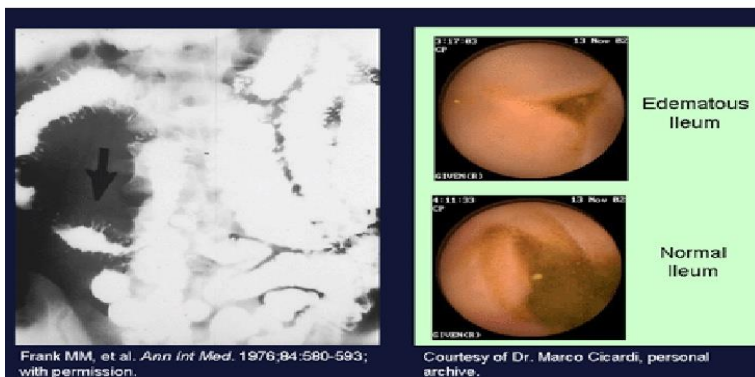


<http://www.geneticdisorders.info/article/6319199815/health-welfare-2/>

Prodrom
Otoků kůže a sliznic
Zarudnutí, otok, napětí, bolest
Absentující pruritus

Otoky lokalizované x
generalizované
DD: náhlá příhoda břišní ,alergie

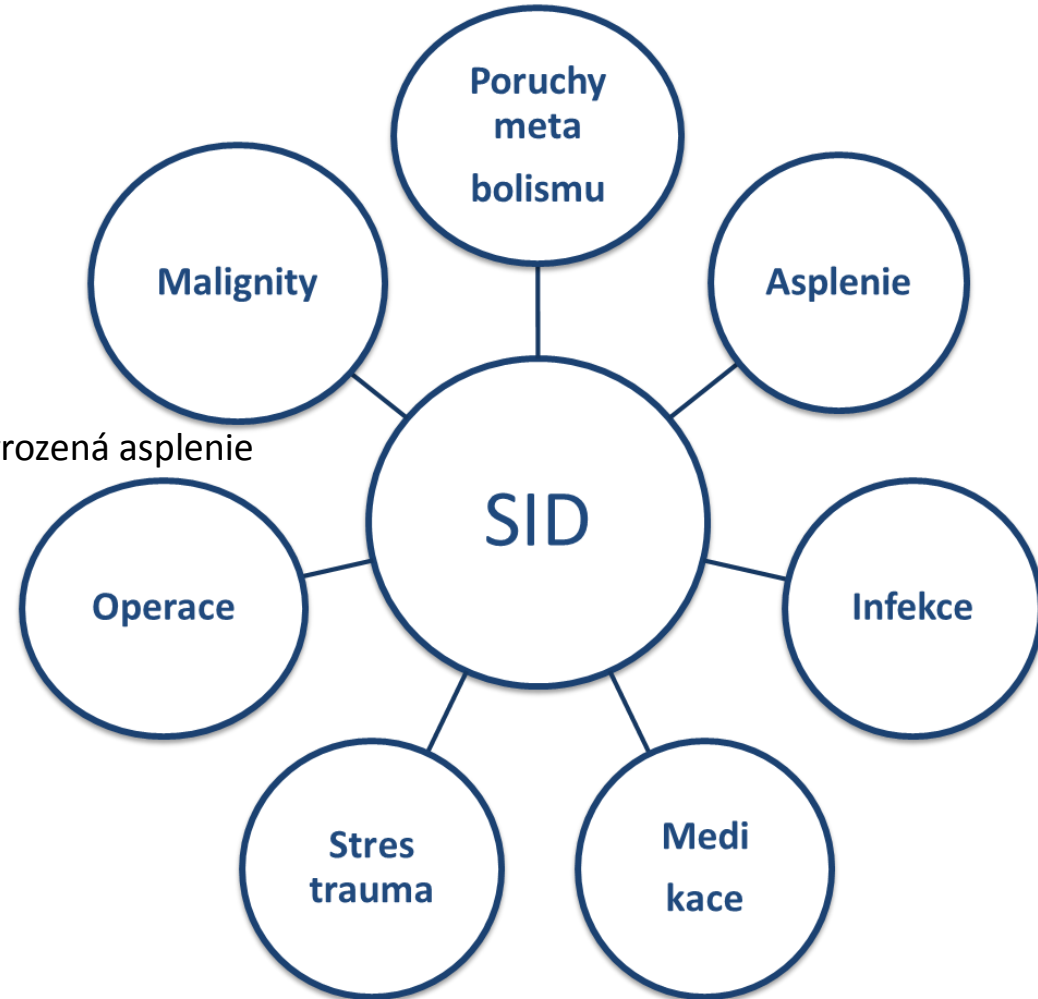
HAE Abdominal Attacks



<http://www.gmoutlook.com/new-market-research-hereditary-angioedema-pipeline-review-h1-2017-industry-drugs-diagnostics-vaccines-and-key-companies-93200.html>

Sekundární imunodeficity

- **Poruchy metabolismu**
- urémie, diabetes malnutrice
- **Iatrogenní vlivy**
- Anti B cílené terapie
- kortikoidy
- **Asplenie**
- Splenectomie terapeutická/traumatická vrozená asplenie
- **Stres**
- **Trauma**
- polytrauma operace
- celková anestezie
- **Viroinfekty**
- CMV, EBV, spalničky ,HIV
- **Malignity**
- MM, leukemie, NHL, HL ...



Sekundární hypogamaglobulinemie

Sekundární imunodeficity

IgG menší než 2 SD pro danou věkovou kategorii

- Evaluace ostatních Ig tříd
- Evaluace **specifické protilátkové odpovědi**
- Evaluace **lymfocytárních subpopulací**

DD

- PID

Manifestace

- Asymptomatická
- Symptomatická



Imunodeficiency při asplenii

Sekundární imunodeficity

Příčina

- Trauma
- Terapeutická splenektomie – hematologie
- Systémové onemocnění splenická dysfunkce (sarkoidosa ...)
- Vrozená asplenie

Podstata defektu

- Absence non T dependetní protilátkové odpovědi proti polysacharidovým Ag

Klinická komplikace

- Perakutní sepse
- *Streptococcus pneumoniae*,
Haemophilus influenzae,
Neisseria meningitidis.

Terapie

- Profylaktická vakcinace pneumokoky, meningokoky
- ATB profylaxe

Co není typickým znakem PID ...

Četné banální infekty
odpovídající na běžnou
léčbu

Nástup infektů ve vazbě
na **nástup do**
předškolního zařízení

Onemocnění způsobené Virem HIV

AIDS syndrom získaného imunodeficeince

HIV infekce

- ⑩ **Sexuálně přenosné onemocnění způsobené virem lidské imunodeficeince HIV**
- ⑩ **HIV napadá a destruuje buňky imunitního systému.**
- ⑩ **Onemocnění probíhá ve 3 fázích**
- ⑩ **Konečným stádiem onemocnění je rozvoj AIDS.**

AIDS

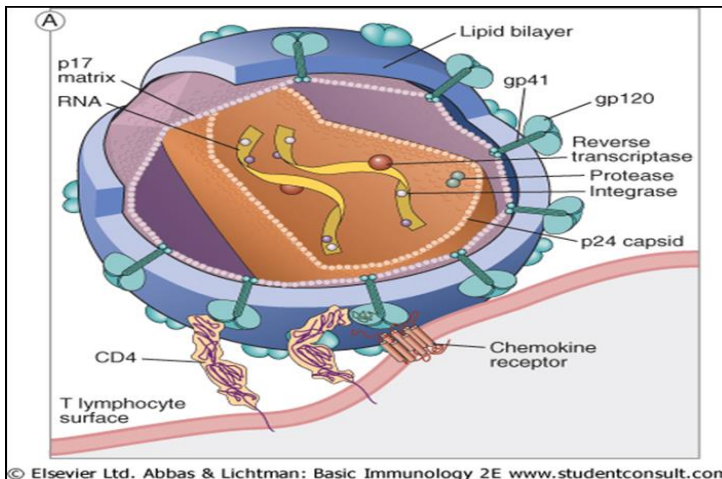
- **Chronický, potenciálně život ohrožující syndrom projevující se jako soubor klinických onemocnění, především oportunních infekcí a malignit, které se rozvinou v důsledku destrukce funkcí imunitního systému virem HIV.**

HIV

HIV virus

- Čléd' **retroviridae**
- Rod **lentiviridae**
- **ss RNA virus**

- **HIV 1 HIV 2**
- liší se geneticky, antigenně, původem, patogenitou



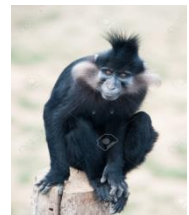
HIV1

- Střední Afrika , šimpanzi
- Rozvinutý světě
- Vyšší virová nálož, rychlejší progresse do AIDS
- *gag, pol, envt*
- *at, rev, nef, vif, vpu, vpr*



HIV2

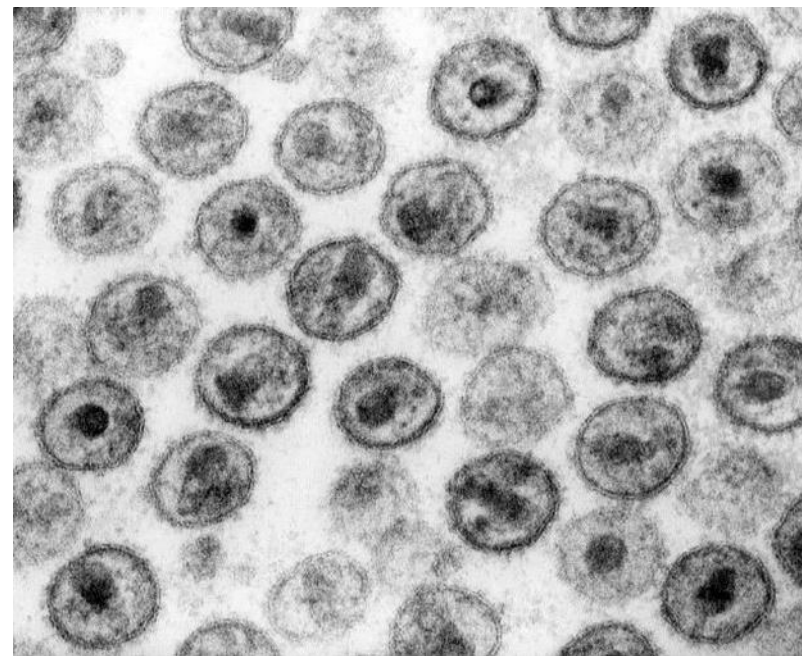
- Západní Afrika mangabeici
- Rozvojový svět
- Nižší virová nálož
- Pomalejší progresse do AIDS
- *gag, pol, envt*
- *tat, rev, nef, vif, vpx vpr*



Historie

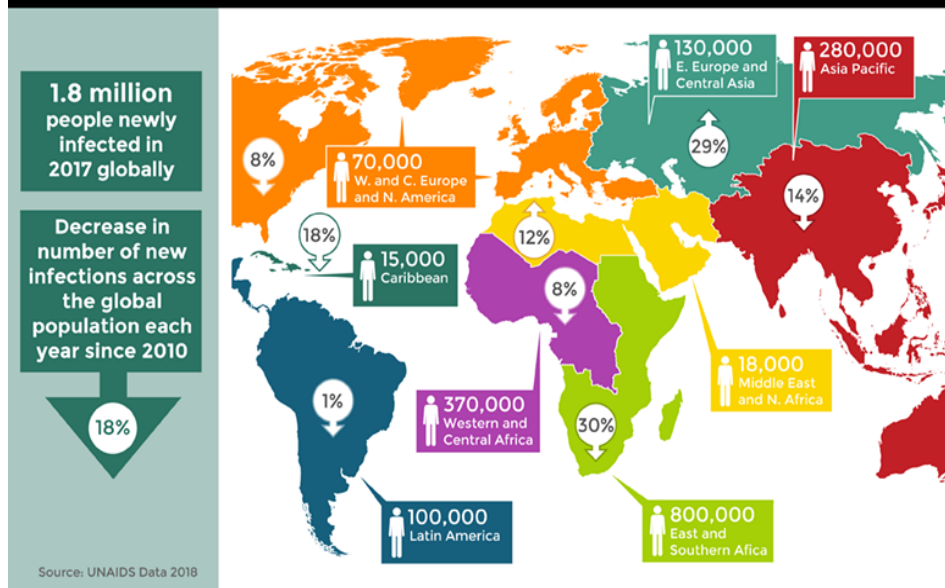
- ? Přenosy přelom 19/20století? Kongo 1920?
- 60 létá tiché období
- 1976-80 nárůst pneumocystových pneumonií u neimunokompromitovaných jedinců v USA
- 1981 poprvé popsáno HIV v komunitách v NY a LA (PCJ a KS manifestace)
- 1983-4 identifikace viru HIV (a LAV Francie 1983 HTLV3 1984 USA)
- 1985 ELISA test
- 1986 HTVL3 a LAV se stává HIV
- 1989 Zidovudin v KH
- 1995 FDA approve pro první proteasový inhibitor
- 1995 18 mil nakažených HIV 9 mil úmrtí na AIDS
- 1999 33 mil žilo s HIV a 14 mil zemřelo na AIDS v rámci epidemie
- 2000 první dohoda farma průmyslu stran zlevnění léků na HIV
- 2005 levná dostupná genetika dohoda
- 2013 30 mil žije s HIV, úmrtí na AIDS kleslo o 30%
- 2017 polovina nemocných má přístup k HAART antiretrovirové terapii

<https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>
<https://www.news-medical.net/health/History-of-AIDS.aspx>



Electron microscopy of human immunodeficiency virus (HIV)–1 virions. Courtesy of CDC (Dr Edwin P Ewing,

Number of new HIV infections in 2017 and change since 2010



Source: UNAIDS Data 2018

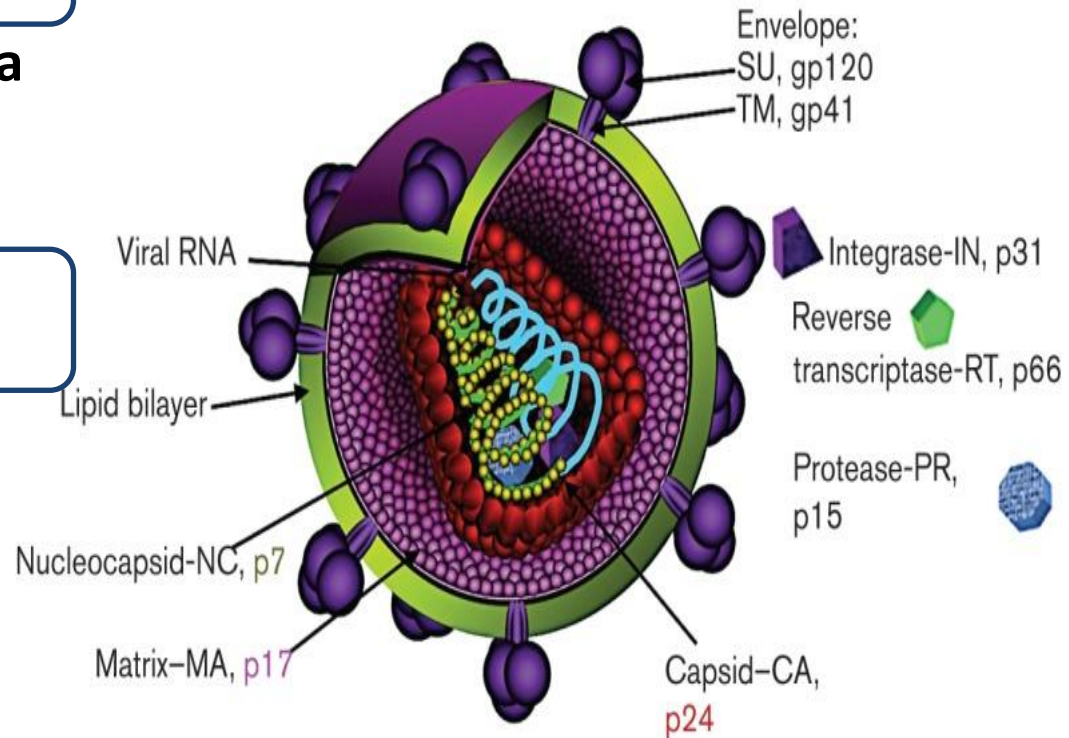
Struktura HIV

Struktura viru

- **Lipidový obal + nukleokapsida (nukleoid) + matrix**
- **Genom**

Struktura genomu

- **Gag** - matrixový protein p17 + protein kapsidový p24
- **Pol** - proteasa, reversní trnaskriptáza, integrasa
- **Env** - obalové glykoproteiny zevní gp 120 a transmebránový gp 41



HIV infekce

Přenos

- 1. Sexuálně**
nechráněný pohlavní styk s HIV pozitivní osobou
- 2. Parenterálně**
nitrožilní abusus drog
příjemci krve a krevních derivátů
- 3. Vertikálně**
z HIV pozitivní matky na dítě

Cyklus viru:

- **Infekce** napadené buňky
- **Produkce virové DNA** (přepis ssRNA rev. transkriptásou)
- **Integrace virové DNA do genomu** buňky
- **Produkce virových partikulí**

Infekce HIV

HIV infikuje

- lymfocyty T s transmembránovým glykoproteinem CD4 = subpopulace Th
- plicní makrofágy
- mozkové mikroglie
- dendritické buňky
- Langerharsovy buňky kůže

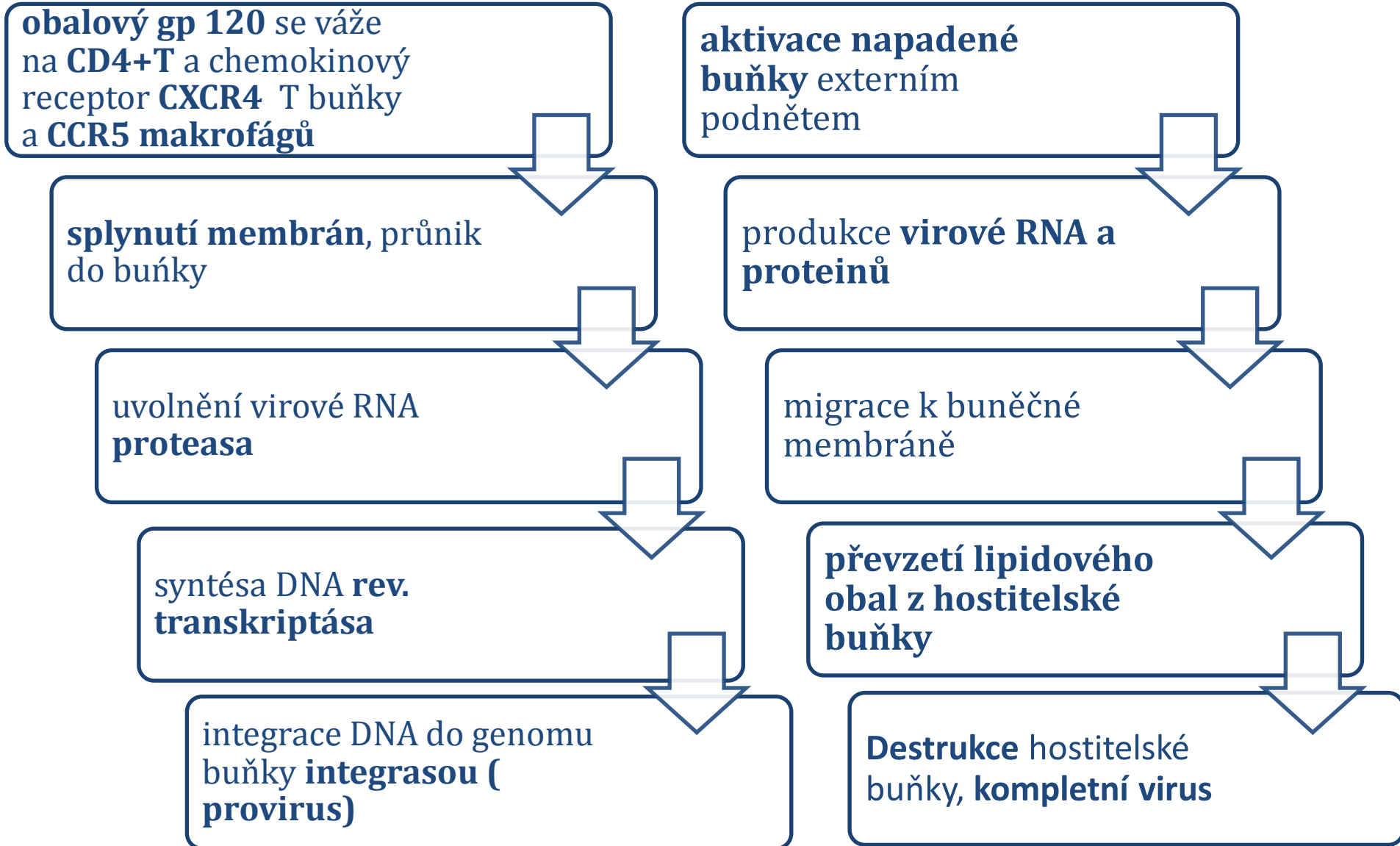
Persistence

- GALT rezervoár
- Imunokompromitované orgány

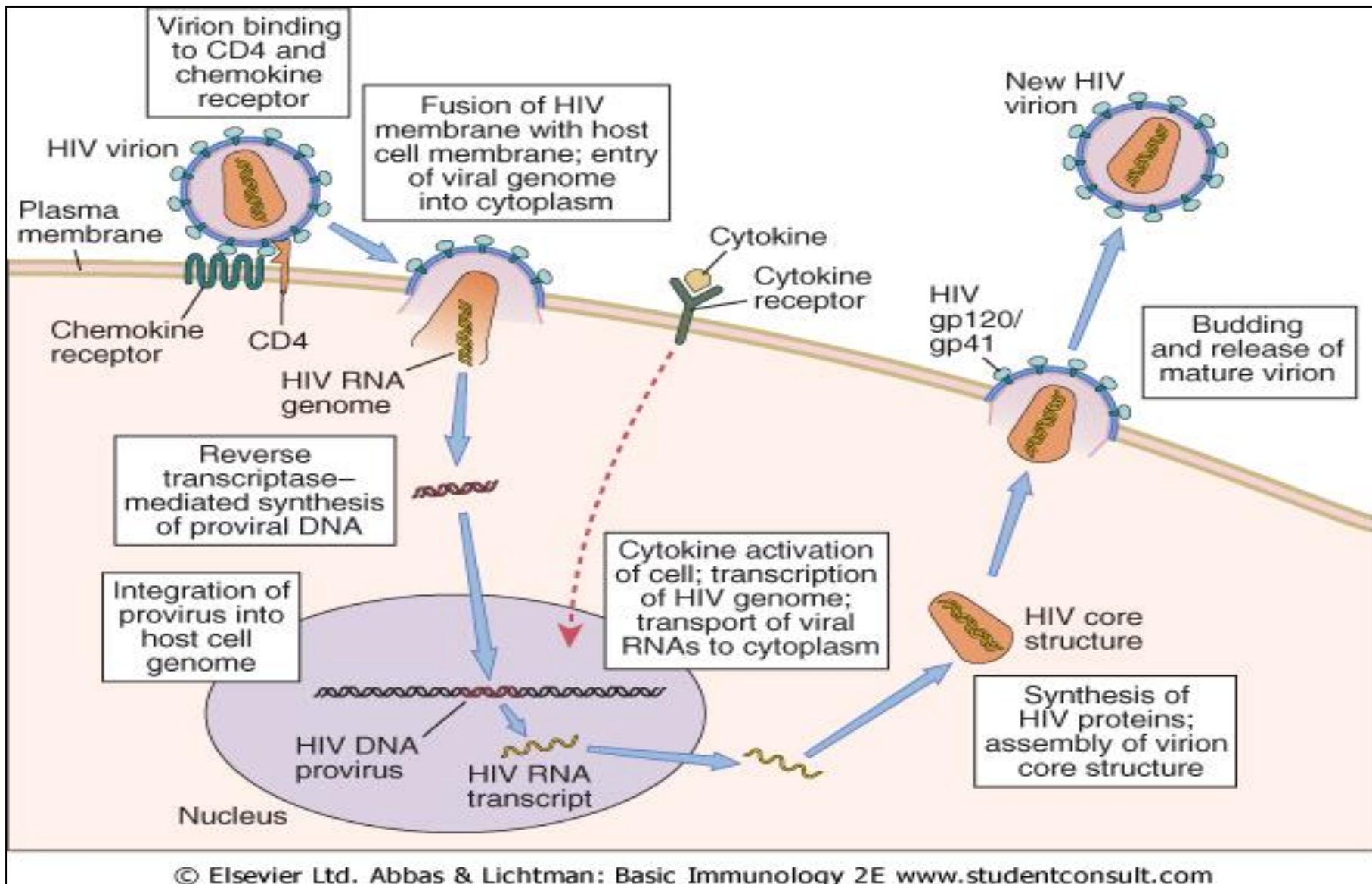
Receptory pro HIV gp120

- **CD4**
- **CCR5** (makrofágy a DC) a **CXCR4** (CD4+T) chemokinové receptory
- nosiči alely CCR5 Δ 32 jsou výrazně rezistentnější proti infekci pohlavní cestou a mají při infekci lepší prognózu

Infekce HIV



Cyklus HIV v napadené buňce



Sekundární imunodeficit HIV

▪ **Infekce a destrukce
APC a CD4+ T
lymfocytů**

**Cytopatický efekt
viru**

**Thymická dysfunkce
neschopnost regenerace
počtu a funkce CD4+**

**Porucha tvorby
protilátek
Váznoucí spolupráce
T a B řady**

**Porucha cytotoxické
funkce T CD8+
a makrofágů
nedostatečná role TH1**

Šíření infekce viru HIV v organismu

▪ Rychlé mutace obalového gp120

- snižují možnou účinnost protilátek tvořených proti viru

Inhibice exprese MHC I virem

Omezí potenciální prezentaci pro CTL buňkou

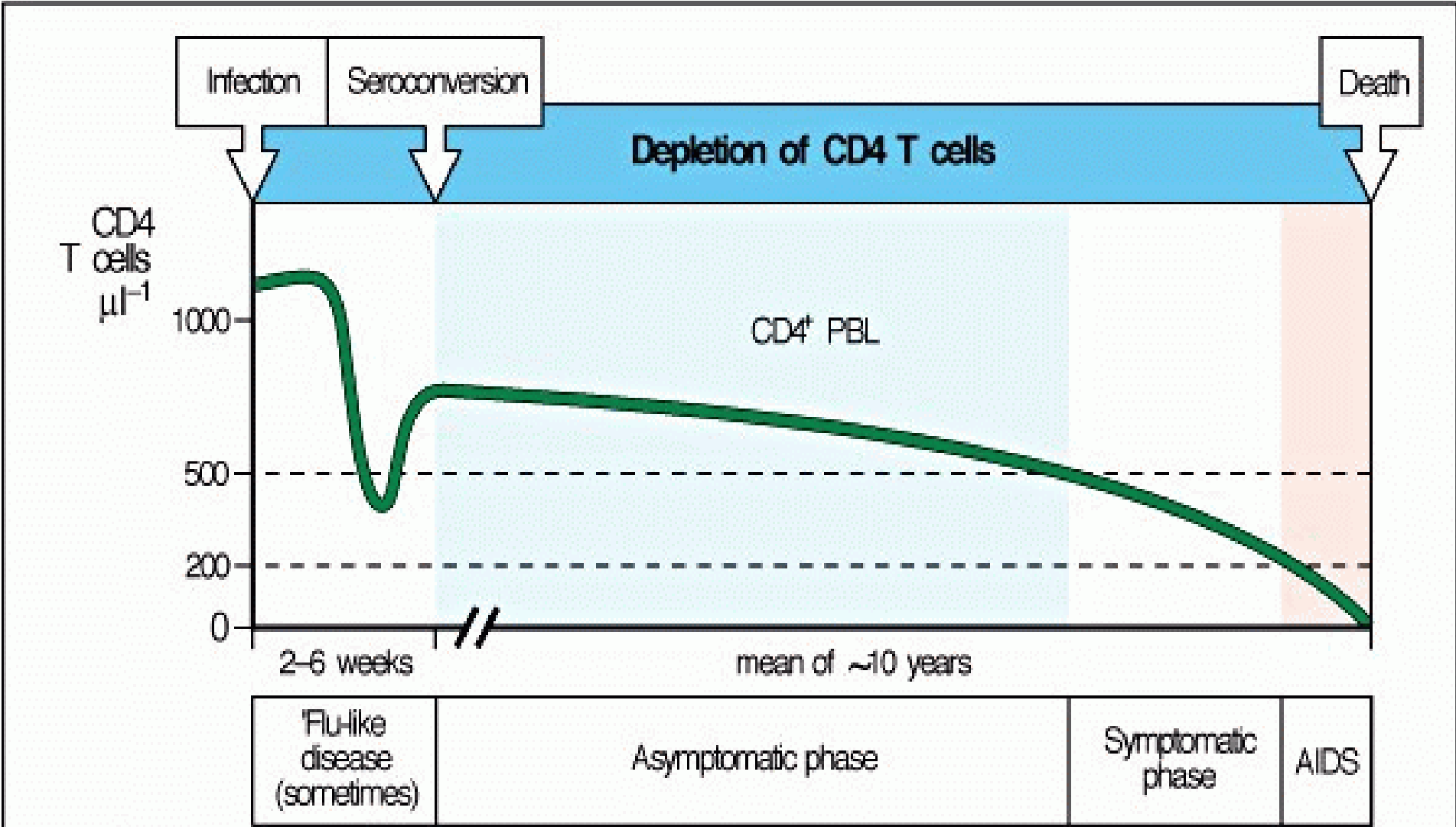
Aktivace imunitní odpovědi vede k aktivaci CD4+ buněk a dalšímu šíření infekce z proviru a redukcii CD4+T

Infekce makrofágů

při fagocytose odumřelých buněk zničených CTL

Ab vázané na virové partikule se váží na Fc receptory makrofágů a FDC a šíří infekci do lymfatických orgánů

Vliv počtu CD4+ lymfocytů na symptolalogiii HIV infekce



HIV infekce

- **Akutní serokonverze – akutní infekce**
- **Asymptomatická fáze**
- **AIDS**

Viral transmission.

- **Acute HIV infection** primary HIV infection or acute seroconversion syndrome, among other terms

- **Seroconversion**

the development of detectable antibodies, which generally occurs within the first several weeks after infection (depending on the antibody test used).

- **Chronic HIV infection.**

- **Asymptomatic.**

- **Early symptomatic HIV infection**

previously known as AIDS-related complex [ARC] or Class B

- **AIDS** characterized by a CD4 cell count <200 cells/microL or the presence of any AIDS-defining condition
- **Advanced HIV infection** characterized by a CD4 cell count <50 cells/microL

Klasifikace HIV infekce

A asymptomatický průběh

B „malé“ oportunní infekce

C „velké“ oportunní infekce a jiné stavy definující AIDS

▪ **Kategorie A:** Asymptomatická HIV infekce s absencí anamnézy nebo symptomů AIDS
akutní (primární) HIV infekce
asymptomatická HIV infekce
perzistující generalizovaná lymfadenopatie
asymptomatic HIV infection without a history of symptoms or AIDS-defining conditions.

Kategorie B: HIV infekce se symptomy přímo souvisejícími s HIV infekcí nebo symptomy T buněčné deficience nebo symptomy onemocnění zhoršené HIV infekcí
HIV infection with symptoms that are directly attributable to HIV infection (or a defect in T-cell-mediated immunity) or that are complicated by HIV infection

Kategorie C: HIV infekce s projevy AIDS definovaného manifestací oportunních infekcí

HIV infection with AIDS-defining opportunistic infections

Kategorie A

Primoinfekce

50-70% infikovaných
2-6 týdnů po expozici

akutní retrovirový syndrom

primární HIV infekce
syndrom infekční
mononukleózy
(„mononucleosis-like
syndrom“)

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

Asymptomatická fáze

Měsíce/ léta

Postupný pokles CD4+T
lymfocytů

Vzestup virové nálože

Generalizovaná lymfadenopatie

Persistence déle než 3
měsíce

1/3 HIV infikovaných
Počet CD4 lymfocytů
nerozhoduje

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

Biopsie
nespecifická
lymfadenitida s
hyperplázií folikulů

Kategorie B

Symptomy přímo spojené s HIV infekcí nebo komplikující HIV infekci

febrilie > 38,5°C déle než měsíc

průjem déle než měsíc

orofaryngeální **kandidiáza**

vulvovaginální kandidiáza

herpes zoster recidivující nebo postihující více dermatomů

orální „vlasatá“ leukoplakie

Kategorie C

AIDS s definovanými oportunistními infekcemi

- Pneumocystová pneumonie
- Toxoplazmová encefalitida

Kandidáza
ezofageální tracheální
plicní

Herpetické infekce HSV,
HZV
bronchitida,
pneumonie ezofagitida

CMV infekce
retinitida,
generalizovaná CMV
infekce

Progresivní multifokální
leukoencefalopatie

Malignity
CNS lymfomy,
Kaposiho sarcom

Atypické
mykobakteriální infekce

Wasting syndrom

HIV encefalopatie

Dělení kategorií A B C dle počtu CD4+

- $> 500/\mu\text{L}$: Kategorie A1, B1, C1
- $200-400/\mu\text{L}$: Kategorie A2, B2, C2
- $< 200/\mu\text{L}$: Kategorie A3, B3, C3

Diagnostika HIV infekce

Testy 4 generace

Průkaz **antigenu HIV 1 p-24**

HIV 1 HIV 2 viru

PCR

HIV1 a HIV2 Ab

ELISA nebo WB

Kombinované testy

Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo test (do 2013)

simultání stanovení HIV-1 p24 antigenu

spolu s HIV-1 and HIV-2 protilátkou

v séru, plasmě, venosní krvi nebo odběru „z prstu“

Terapie AIDS

Antiretrovirová terapie

- **Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy**
 - **Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy**
 - **Inhibitory HIV proteinázy**
 - **Inhibitory fúze**
 - **Inhibice integrázy**
 - **Antagonista CCR5 co-receptoru (entry inhibitors)**
-
- Profylaxe pneumocystové pneumonie (co-trimoxazol)
 - Antivirotika
 - Antimykotika
-
- Léčba akutních komplikací
 - Nutriční terapie

HAART - Highly Active Anti Retroviral Therapy

Mega-HAART

cART

ART active retroviral therapy

Tab. 1 Monokomponentní přípravky

Léková skupina	Léčivo/Léčivý přípravek
NRTI/NtRTI Nukleosidové/ nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy	zidovudin (ZDV), Retrovir 250 mg lamivudin (3TC), Epivir 300 mg emtricitabin (FTC), Emtriva 200 mg abacavir (ABC), Ziagen 600 mg tenofovir (TDF, TAF), Viread 300 mg (TDF)
NNRTI Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	efavirenz (EFV), Stocrin/Sustiva 200 mg, 600 mg etravirin (ETV), Intelence 200 mg rilpivirin (RPV), Edurant 25 mg
PI Inhibitory proteázy	atazanavir (ATV), Reyataz 300 mg fosamprenavir (FPV), Telzir 700 mg darunavir (DRV), Prezista 300 mg, 600 mg, 800 mg ritonavir (RTV), Norvir 100 mg (inhibitor CYP450, v současné době pouze látka potencující účinek jiných PI)
INSTI Inhibitory integrázy	raltegravir (RAL), Isentress 400 mg elvitegravir (EVG), Vitekta 150 mg dolutegravir (DTG), Tivicay 50 mg
FI Inhibitory fúze	enfuvirtid (T-20), Fuzeon 90 mg inj.
EI Inhibitory vstupu (antagonisté receptoru CCRS)	maravirok (MVC), Celsenti, Selzentry 150 mg, 300 mg

EI – entry inhibitors; FI – fusion inhibitors; INSTI – integrase strand transfer inhibitors; NRTI/NtRTI – nucleoside reverse transcriptase inhibitors/nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTI – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI – protease inhibitors

Tab. 2 Preferované fixní kombinace léčiv

Dvojkombinace	Obchodní název přípravku/dávkování	Trojkombinace	Obchodní název přípravku/dávkování
zidovudin (300 mg) + lamivudin (150 mg)	např. Combivir 2x 1 tbl.	abacavir (300 mg) + lamivudin (150 mg) + zidovudin (300 mg)	Trizivir 2x 1 tbl. (obsoletní)
abacavir (600 mg) + lamivudin (300 mg)	Kivexa 1x 1 tbl.	tenofovir DF (300 mg) + emtricitabin (200 mg) + rilpivirin (25 mg)	Eviplera/Complera 1x 1 tbl.
tenofovir DF (300 mg) + emtricitabin (200 mg)	Truvada 1x 1 tbl.	elvitegravir (150 mg) + cobicistat (150 mg) + emtricitabin (200 mg) + tenofovir DF (300 mg)	Stribild 1x 1 tbl.
lopinavir (200 mg) + ritonavir (50 mg)	Kaletra 2x 2 tbl. (1x 4 tbl.)	abacavir (600 mg) + dolutegravir (50 mg) + lamivudin (300 mg)	Triumeq 1x 1 tbl.
darunavir (800 mg) + cobicistat (150 mg)	Rezolsta/Prezcobix 1x 1 tbl.	elvitegravir (150 mg) + cobicistat (150 mg) + emtricitabin (200 mg) + tenofovir AF (10 mg)	Genvoya 1x 1 tbl.
atazanavir (300 mg) + cobicistat (150 mg)	Evotaz 1x 1 tbl.	emtricitabin (200 mg) + rilpivirin (25 mg) + tenofovir AF (25 mg)	Odefsey 1x 1 tbl.
emtricitabin (200 mg) + tenofovir AF (25 mg)	Descovy 1x 1 tbl.	tenofovir DF (300 mg) + emtricitabin (200 mg) + efavirenz (600 mg)	Atripla 1x 1 tbl. (v ČR nedostupný)

AF – alafenamid fumarát; DF – disoproxil fumarát