

Infekce u imunokompromitovaných pacientů



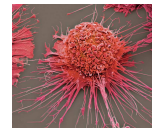
MUDr. Vanda Chrenková
MUDr. Eliška Běbrová



ÚLM 2. LF UK a FN Motol

Imunodeficiencie

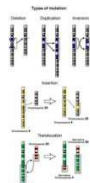
- obecné obranné mechanizmy
 - povrch kůže, sliznic (pot, hlen, řasinky, prostředí žaludku, střevní mikroflóra)
- imunologické mechanizmy
 - vrozené
 - humorální – komplement, sérové bílkoviny
 - celulórní – fagocyty (PMN, Mo-Ma) a NK-buňky
 - získané
 - humorální – protilátky
 - celulórní – T a B lymfocyty



Šedivá, Klinická pediatrie 2012

Primární imunodeficiencie

- velmi vzácné
- poruchy na genové úrovni – mutace
- buněčné a kombinované
- fagocytární deficiencie
- deficit komplementu
- protilátkové



Šedivá, Klinická pediatrie 2012

Sekundární imunodeficiencie

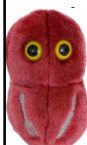
- velice časté, mnohočetné, různorodé
- celosvětově nejčastější – malnutrice a HIV
- u nás
 - metabolické choroby (DM)
 - IS a cytostatická léčba
 - poruchy výživy, choroby zažívacího traktu, dlouhodobé redukční diety
 - alkoholismus
 - věk
 - závažná poranění
 - stavy po virových infekcích, chronické infekce
 - chronická expozice chemickým škodlivinám
 - chronické stresové situace
 - závažná jaterní onemocnění
 - lymfo/myeloproliferativní onemocnění
 - imunokomplexové choroby
 - septické stavy



Šedivá, Klinická pediatrie 2012

Protibakteriální imunita

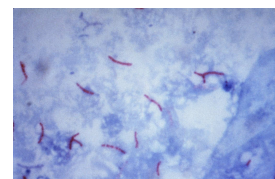
1. extracelulární bakterie (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*...)
1. opsonizace → neutrofil/makrofágy → NADPH-oxidáza → IL-1, IL-6, TNF
2. později B-ly → IgM a s pomocí T-ly IgG
3. g+ bakterie – likvidace fagocytujícími buňkami
4. g- bakterie (LPS) – jsou citlivé na lýzu membrány – komplement, cytotoxické buňky
- toxin produkující bakterie – neutralizační protilátky
- slizniční IgA
- aktivace komplementu specifickými protilátkami



Hořejší, Imunologie 2013

Protibakteriální imunita

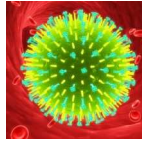
2. intracelulární bakterie a plísňe (*Yersinia*, mykobakteria, *Listeria*, *Brucella*)
 1. makrofágy nebo dendrit.bb. → IL-12 → Th1-ly → IFN-γ → NO
 2. také Tc-ly



Hořejší, Imunologie 2013

Protivirová imunita

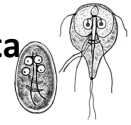
- vrozená imunita
 - IFN- α a IFN- β , NK-buňky
 - infikované makrofágy \rightarrow IL-12
 - brzdí časné stádium infekce a šíření viru
- protilátky
 - slizniční IgA
 - po průniku do organismu – neutralizační IgG, IgM \rightarrow komplement
 - brzdí šíření viru – neutralizace, zábrana re-infekce
 - T_C – lymfocyty – likvidují napadené buňky před replikací viru
- únik imunitním systémům
 - latence, antigenní variabilita, produkce nádorových proteinů
 - integrace do hostitelského genomu (varicella, EBV, papillomaviry)



Hořejší, Imunologie 2013

Protiparazitární imunita

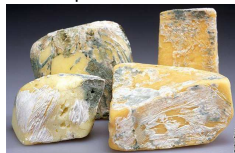
- Prvoci
 - extracelulární (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*)
 - protilátky
 - intracelulární (*Leishmania*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium*, *Trypanosoma*)
 - CD4+ i CD8+ Th1-ly a makrofágy
- Helminti
 - IL-4
 - tkáňové poškození - typicky nárůst Eo a cirkulujících IgE;
 - intestinální červi - TH2-ly se účastní odstraňování intestinálních červů



Hořejší, Imunologie 2013

Protihoubová imunita

- vrozená buněčná – fagocyty (PRRs = pattern recognition receptors – přímé i nepřímé rozpoznání)
 - neutrofilů, monocytů, makrofágů, dendritické bb.
 - \rightarrow oxidativní vzplanutí, NO, antimikrobiální peptidy, hydrolázy, hladovění
 - TLR, Dectin-1, Mannose receptor...
- stimulace adaptivní Th1, Th2 i Th17 odpovědi



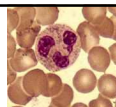
Brown, ARI 2011

Oportunní patogeny

- neinvazivní nebo dokonce za normálních okolností nepatogenní mikroorganismy



Neutropenie



Definice: Pokles polymorfonukleárních leukocytů (PMN) $<500/\text{mm}^3$ vedoucí k závažnému riziku infekcí.

Výskyt: léčba akutní leukémie, po chemoterapii, po aktinoterapii a u pacientů v časné fázi (přibližně první měsíc) po transplantaci kostní dřeně.

Etiologie:

1. **G-tyčinky** (*Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterie, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*)
2. **G+ koky** (*Staphylococcus aureus*, Stafylokoky koaguláza negativní, viridující streptokoky, *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*)
3. **Houby** (*Candida* sp., *Aspergillus* sp., *Mucor* sp.)

Klinické manifestace: febrilní neutropenie, seps, méně často bakteriální pneumonie, nekrotizující enterokolitida, hepatolienální kandidóza, kožní infekce

Rozsypal, 2008

Febrilní neutropenie

- PMN $<500/\text{mm}^3$ (nebo $<1000/\text{mm}^3$ s výhledem dalšího poklesu do 48 hod) a TT $>38,5^\circ\text{C}$ (nebo dvakrát $>38^\circ\text{C}$)
- klin.projevy
 - horečka nebo nespecifické změny – apatie, zmatenost, hypotenze, dekompenzace DM apod.
 - nárůst CRP a prokalcitoninu



Beneš, Infekce, 2009

Febrilní neutropenie



- dg. hledání pravděpodobného ložiska
 - DCD, GIT
 - HK, PCR, kultivace, mikroskopie - přímý průkaz
- th. razantní baktericidní terapie
 - vysoce riziková pacientí
 - 1. volba – enterobakterie, stafylokoky, streptokoky, pseudomonády (širokospektrá betalaktamová antibiotika)
 - event. doplnění o aminoglykosidy, vankomycin
 - zvažení okamžitého nasazení antimykotické terapie
 - níže riziková pacientí – v dobrém klinickém stavu
 - amoxicilin/klavulanát + gentamicin/fluorochinolon

Beneš, Infekce, 2009

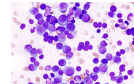
Porucha protilátkové imunity

Definice: vede k neschopnosti opsonizovat opouzdřené bakterie.

Výskyt: myelom, lymfatická leukémie, ztráty/porucha syntézy – střevní lymfagjektázie, dlouhodobé průjmy, celiakie, ztráty ledvinami při proteinurii, ztráty při popáleninách, závažných poraněních

Etiologie: Původci infekčních komplikací poruchy protilátkové imunity jsou různé opouzdřené bakterie:

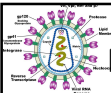
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Escherichia coli.



Klinické manifestace: Respirační infekce (mesotitid., perianální pneumonie), gastrointestinální infekce (gastroenteritida), infekce močových cest, kožní infekce, neuroinfekce (hnisavá meningitida).

Rozsypal, 2008

Porucha buněčné imunity



Definice: pokles T lymfocytů <1000/mm³ nebo CD4+ lymfocytů <500-200/mm³; infekce převážně intracelulárními mikroorganismy.

Výskyt:

- HIV infekce, imunosupresivní terapií, a nastupuje asi za měsíc po orgánových transplantacích, event. po transplantaci kostní dřeně
- přechodné snížení po virových infekcích
 - spalničky, rubeola...
- porucha produkce myeloidních buněk v kostní dřeni (farmakoterapie, ozáření, toxické chemikálie)
- destrukce autoprotilátkami či vychytávání ve zvětšené slezině
- funkční poruchy fagocytů (metabolické choroby, myeloproliferativní onemocnění)

Rozsypal, 2008

Porucha buněčné imunity

Etiologie: Mikroorganismy vyvolávající onemocnění u osob s převažující poruchou buněčné imunity jsou obvykle typické oportunní patogeny:

1. **Bakterie** (*Mycobacterium tuberculosis* a atypická mykobakteria, *Salmonella enterica*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia sp.*)
2. **Houby** (*Pneumocystis jirovecii*, *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, Mucorales (třída Zygomycota)
3. **Viry** (Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, Varicella-zoster virus, Epstein-Barrové virus)
4. **Paraziti** (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum*, Mikrosporidie, *Strongyloides stercoralis*)



Rozsypal, 2008

Porucha buněčné imunity

Klinické manifestace:

- Pneumonie (mykotická, legionelová, pneumocystová, cytomegalovirová), tuberkulóza plicní a mimoplicní, mykobakteriáza plicní a diseminovaná,
- orogastrointestinální infekce (ezofagitida kandidová, cytomegalovirová, herpetická; intestinální kryptosporidióza, perianální celulitida či absces), hepatální infekce (cytomegalovirová hepatitida),
- kožní infekce (herpetické, ektyma, gangréna),
- neuroinfekce (hnisavá meningitida listeriová, korynebakteriální, meningitida kryptokoková, tuberkulózní),
- generalizované infekce (salmonelová bakterémie,
- fungémie [*Candida*, *Aspergillus*], cytomegalie
- Progresivní multifokální leukencefalopatie (PML)
- subakutní demyelinizační onemocnění CNS - JC virus (polyomavirus)

Rozsypal, 2008

Infekce pacientů po transplantaci

- imunosupresivní terapie → tolerance vůči štěpu
 - kombinace cyklosporinu, azathioprinu, gusperimu a kortikosteroidů, event. ještě s podáním antilymfocytárních protilátek a aktinoterapií, i novější imunosupresiva: tacrolimus či mykofenolat mofetil
- mechanismy potransplantační infekční komplikace
 - vnímavosti transplantovaného orgánu vůči infekci (locus minoris resistentiae)
 - expozice specifickým agens (nozokomiální mikroby, mikroorganismus v transplantovaném orgánu).



Infekce po agresivní cytostatické léčbě

- buněčná imunita
 - paměťové lymfocyty a plasmatické buňky si do jisté míry zachovávají funkci, protilátky mají poločas několik týdnů, ale již nedochází k reakci na nové antigenní podněty, přestává množení a diferenciacie lymfocytů a buněčná imunita začne selhávat
 - reaktivace latentních infekcí – herpetické viry, adenoviry, tuberkulóza, toxoplasmóza
 - riziko podmiňně patogenních mikroorganismů – *Listeria*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*...
 - výskyt oportunních infekcí lze očekávat za 1. – 6. měsíců od CHT
- alogenní transplantace orgánů nebo kmenových buněk krvetvorby
 - navíc riziko přenosu latentní infekce od dárce
 - herpetické viry (CMV, EBV, HHV-6), viry hepatitid (HBV, HCV), retroviry (HIV), vzácněji adenoviry, papillomaviry
 - *Toxoplasma gondii*
 - výjimečně – arboviry, malarická plasmodia, leishmanie

Beneš, Infekce, 2009

Infekce po agresivní cytostatické léčbě

- podávání vysokodávkovaných cytostatik event. s kortikosteroidy
 - zejména hematologické malignity
 - těžce probíhající autoimunitní onemocnění
 - transplantační medicína – KD
- poškozování zejména děličích se buněk
 - rychlý nástup neutropenie
 - mukozitida
 - bolestivý zánět a ulcerace sliznic DÚ a GIT ze zástavy obnovy epitelových buněk (klin.obraz podobný herpetické stomatitidě)
 - 3.stupeň – pacient nemůže jíst, 4. stupeň – nemůže ani pít
 - silně kolonizované sliznice – riziko invaze zde sídlících mikrobů
 - rozvoj 3. – 5. den s maximem cca 10. den a pozvolný ústup během několika týdnů



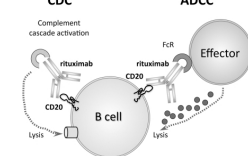
Beneš, Infekce, 2009

Infekce po „biologické“ léčbě

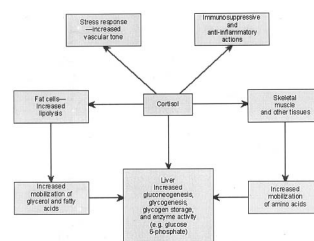
- biologická léčba = označení léků, které zasahují do mezibuněčné komunikace na úrovni interleukinů a jiných signálních molekul
 - monoklonální protilátky uměle připravené (rituximab, alemtizumab, bevacizumab, abciximab...)
 - př. protilátka proti TNF- α – zhoršování průběhu mikrobiálních infekcí, při dlouhodobém podávání může dojít k aktivaci latentních infekcí (TBC) a často i k infekcím méně obvyklými patogeny – pneumocystová pneumonie, invazivní mykotická infekce, listerióza, mykobakterií



Beneš, Infekce, 2009



Infekce pacientů léčených kortikosteroidy



Corticosteroid therapy	
Effect on	Physiological effects
↓ IL-1, TNF- α , GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, IL-6	Inflammation caused by cytokines
↓ NOS	↓ NO
↓ Phospholipase A ₂ ↓ Cyclooxygenase type 2 ↑ Lipocortin-1	↓ Prostaglandins ↓ Leukotrienes
↓ Adhesion molecules	Reduced emigration of leukocytes from vessels
↑ Endonucleases	Induction of apoptosis in lymphocytes and osteocytosis

Janeway 2007

Infekce pacientů léčených kortikosteroidy

Definice: zvyšují náchylnost k řadě infekcí, zejména intracelulárními patogeny.

Výskyt: Stupeň imunoprese koreluje s výší denní i celkové dávky.

Etiologie: K mikroorganismům vyvolávajícím onemocnění u osob na kortikoterapii patří patogeny, zejména intracelulární:

1. Bakterie (*Staphylococcus* sp., *Salmonella* sp., *Mycobacterium tuberculosis*)
2. Houby (*Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp., *Pneumocystis jirovecii*)
3. Viry (Herpetické viry, hl. HSV, VZV)

Klinické manifestace: Pneumonie (bakteriální, mykotická), plicní tuberkulóza, plicní aspergiloza, orogastrointestinální infekce (gastroenteritida), hepatální infekce (cytomegalovirová hepatitida), infekce kůže a měkkých tkání (pyodermie, herpes zoster), neuroinfekce (hnisavá meningitida, zvláště listeriová, meningitida kryptokoková)

Rozsypal, 2008



Infekce u pacientů po splenektomii



Definice: narušena sekvestrace neopsonizovaných opouzdřených bakterií, tj. takových, s kterými jedinec nepřišel nikdy do styku.

Etiologie: Těžké infekce některými opouzdřenými bakteriemi (*Streptococcus pneumoniae*, méně *Haemophilus influenzae* a *Neisseria meningitidis*). Vzácně *Plasmodium* a *Babesia*.

Klinické manifestace: Perakutní (blesková) pneumokoková sepsis (sepsis acutissima, overwhelming pneumococcal sepsis syndrome, overwhelming postsplenectomy infection, OPSI) zejména dětí, těžká malárie, babesióza.

Prevence: Každá splenektomie musí být přísně zvážena, při traumatu sleziny má být upřednostněna sutura před splenektomií.

Profylaxe: Očkování proti pneumokoku, meningokoku a hemofilu, chemoprophylaxe (penicilin, co-amoxicilin, kotrimoxazol) po splenektomii (<3 roky) a u dětí s asplenií (<5 roků věku).

Rozsypal, 2008

Infekce diabetiků

Definice: porucha funkce fagocytujících buněk v důsledku IC nedostatku Glc

Klinické manifestace:

- Pneumonie (bakteriální, mykotická), infekce močových cest, neuroinfekce (cerebrální mukormykóza), infekce kůže a sliznic (vulvovaginitida, balanitida, pyodermie, erysipel, kandidové intertrigo, dermatofytózy, herpes zoster), infekce měkkých tkání, syndrom diabetické nohy.
- Infekční onemocnění může být modifikováno (vleký průběh), naopak může dojít k snížení glukózové tolerance a dekompenzaci diabetu akutním infekčním onemocněním.

Terapie: Pro dobrou funkci imunitního systému (např. fagocytózy) je ve většině případů důležité udržování euglykémie.



Rozsypal, 2008

Infekce u i.v. narkomanů

Definice: v důsledku zanedbání pravidel aseptiky při aplikaci intravenózních drog, společného sdílení jehel a stříkaček, promiskuity motivované prostitutací nebo v důsledku poruchy chování, nedodržování základních hygienických návyků, aspirace při poruše vědomí, imunosuprese drog (heroinu, methadonu) nebo alkoholu.

Etiologie: Infekce bývají vyvolány:

1. Bakteriemi (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, jinými gramnegativními bakteriemi, orofaryngeálními komenzály, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*)
2. Houbami (*Candida parapsilosis*, *C. albicans*)
3. Viry (viry hepatitid A-E, HIV, *papillomavirus*)



Infekce u i.v. narkomanů

Klinické manifestace: Septická tromboflebitida, infekce kůže a podkoží, po hematogenní diseminaci: sepsis, infekční endokarditida (hl. pravostranná se septickými embolizacemi do plic), abscesy v orgánech (renální, splenický, mozkový), osteomyelitida a septická artritida, infekce měkkých tkání (celulitida, absces, nekrotizující fasciitida), pneumonie (bakteriální), mj. i aspirační, tuberkulóza plicní i mimoplicní, virové hepatitidy (A, B, C), pohlavně přenosné nemoci (syfilis, gonorrhoea, chlamydióza, HIV infekce).

Terapie: u toxikomanů je vyšší prevalence rezistentních mikroorganismů vzhledem k častému samoléčení ilegálně nabytými antibiotiky, tolerance analgetik a sedativ, nedodržování léčebného režimu a svévolné předčasné ukončení léčby



Rozsypal, 2008

Kazuistika

DĚKUJI ZA POZORNOST

