

Recidivující meningitidy a vrozený deficit komplementového systému

Šrotová A.¹, Litzman J.², Rumlarová Š.³, Drahošová M.¹, Bartoňková D.², Krčmová I.¹, Roberts A.⁴, Jolles S.⁴, Králíčková P.¹

¹Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Masarykova univerzita v Brně

³Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴Immunodeficiency Centre for Wales University Hospital of Wales Cardiff, UK

SOUHRN

Deficity komplementu představují v celosvětovém měřítku přibližně 5 % ze všech hlášených primárních imunodeficiencí. Koncem roku 2015 bylo v České republice nahlášeno celkem 7 nemocných s deficitem klasické cesty komplementové kaskády. Typickými příznaky nemocných s deficitem komplementu jsou recidivující meningitidy, další opakované bakteriální infekce, autoimunitní onemocnění a postižení ledvin. Práce prezentuje dvě kazuistická sdělení nemocných s geneticky prokázaným deficitem C7 (složený heterozygot s mutacemi c.663_644del v exonu 6 a c.2350+2T:>C v intronu 16) a C8 (homozygot, nonsense mutace, c.1282C>T v exonu 9) složky komplementu. První nemocný prodělal 4 ataky meningokokové meningitidy a jednu epizodu pneumonie neznámé etiologie v dětském věku. Druhý pak celkem 6 atak meningitidy. Zvýšenou nemocností (otitidy, angíny, chronická mukopurulentní rinitida a následně pansinusitida s tvorbou nosních polypů) trpěl od dětského věku. Autoimunitními

komplikacemi ani jeden netrpěl. Oba nemocní byli preventivně vakcinováni proti meningokoku a pneumokoku. Antibiotickou profylaxi dostával přechodně pouze druhý nemocný, to vedlo ke snížení frekvence infekcí horních cest dýchacích.

Podezření na deficit v oblasti komplementového systému by mělo vzniknout u všech nemocných s recidivujícími meningokokovými infekcemi, zejména v kombinaci s dalšími infekcemi opouzdřenými bakteriemi, či onemocněními autoimunitními. Obecně je doporučováno tyto nemocné preventivně očkovat polysacharidovými vakcínami konjugovanými na proteinový nosič, vhodné je zvážit profylaktickou antibiotickou léčbu.

KLÍČOVÁ SLOVA:

komplementový systém – imunodeficience – meningitida – invazivní meningokoková onemocnění – vakcinace

ABSTRACT

Šrotová A., Litzman J., Rumlarová Š., Drahošová M., Bartoňková D., Krčmová I., Roberts A., Jolles S., Králíčková P.: Recurrent meningitis and inherited complement deficiency

Complement deficiency represents 5% of primary immunodeficiencies worldwide. A total of seven patients with deficiencies of the classical complement pathway were reported in the Czech Republic by the end of 2015. Typical manifestations of complement deficiency are recurrent meningitis, other bacterial infections, autoimmunity and kidney disease.

Two case reports are presented of patients with molecularly confirmed C7 (compound heterozygote, c.663_644del in exon 6 and c.2350+2T:>C in intron 16) and C8 (homozygous c.1282C>T in exon 9) deficiency. The first patient had four attacks of meningococcal meningitis and an episode of pneumonia of unknown aetiology in childhood. The second had six attacks of meningitis. He also suffered from recurrent

infections (otitis media, tonsillitis, chronic mucopurulent rhinitis and subsequent pansinusitis complicated by nasal polyposis) since childhood. No autoimmune disease was documented in either patient. They both received meningococcal and pneumococcal vaccines. Antibiotic prophylaxis was used only in the second patient, leading to a decline in the number of ENT infections.

Complement deficiency should be suspected in patients with recurrent meningococcal infections, especially if combined with other infections caused by encapsulated bacteria or autoimmunity diseases. Prophylaxis with conjugate polysaccharide vaccines is recommended and antibiotic prophylaxis should be considered in individual cases.

KEYWORDS

complement system – immunodeficiency – meningitis – invasive meningococcal disease – vaccination

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 65, 2016, č. 4, s. 238-242

Purulentní meningitidy z hlediska výše mortality a frekvence trvalých následků zasluhují zvýšenou pozornost. V populaci dospělých pacientů bývají v České republice způsobeny nejčastěji infekcí *Streptococcus pneumoniae*,

Neisseria meningitidis, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, eventuálně gramnegativními bakteriemi, jako jsou *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* či *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Při recidivujícím výskytu

hnisavé meningitidy je vždy na prvním místě nutno uvažovat o komunikaci nitrolebí se zevním okolím, např. následkem úrazu hlavy, nebo o komunikaci nitrolebí s vedlejšími dutinami nosními (důsledek chronického zánětu, tumoru, operace v této oblasti). Z dalších neimunologických příčin to pak bývají meningokéla, sinus pilonidalis, vrozené anomálie lebky, chronická otitis media či mastoiditis [2]. Pokud se neprokáží tyto sekundární faktory, je nezbytné uvažovat o přítomném imunodeficitu, primárním či sekundárním. Purulentní meningitidy mohou být manifestací protilátkových imunodeficitů (běžný variabilní imunodeficit – CVID, X-vázaná agamaglobulinémie) [3]. Ve zvýšeném riziku jsou i pacienti s HIV infekcí a osoby s asplenií [4]. Důležitou skupinou primárních imunodeficiencí doprovázených hnisavými meningitidami jsou poruchy komplementového systému, přičemž opakované meningitidy meningokokového původu jsou typické zejména pro deficity terminálních C5–C9 složek komplementového systému [5].

KAZUISTIKA 1

Pacient byl odeslán k imunologickému vyšetření ve věku 33 let pro opakované výsevy herpes labialis, tyto obtíže trvaly asi 3 roky před vyšetřením. Jeho rodinná anamnéza byla negativní z hlediska pravděpodobných imunodeficiencí, alergických nebo autoimunitních chorob, rodiče nebyli konsangvinolentní.

Do dvou let věku byl léčen pro atopický ekzém. Asi 5 posledních let před naším vyšetřením pozoroval časté svědění očí a slzení, zejména v období duben až květen. Doposud byl symptomaticky léčen běžnými antihistaminiky. Alergologické vyšetření prokázalo polyvalentní pylovou alergii. V pubertě byl sledován pro podezření na hypotyreózu, krátkodobě byl léčen substitucí levothyroxinem. Léčba byla ale vysazena.

V časném dětství pravděpodobně prodělal pneumonii neznámé etiologie, nebyl hospitalizován. Dále netrpěl častějšími respiračními infekcemi, neuváděl ale ani další výskyt pneumonií, sinusitid či otitid. V 8 letech prodělal první meningitidu meningokokového původu. Recidiva se objevila ve 12 letech. V obou případech byl průběh zřejmě poměrně lehký. V 19 letech se objevila druhá recidiva, v dokumentaci jsou popsány příznaky meningokokové sepse spolu s trombocytopenií a petechiemi. Původcem byla *N. meningitidis* séroskupiny B. Ve 22 letech byl očkován vakcínou NeisVac-C (Baxter AG, Vídeň, Rakousko). Přestože se jedná o konjugovanou vakcínu proti *N. meningitidis* séroskupině C, rok po očkování se u nemocného rozvinula sepse způsobená touto séroskupinou. Při této epizodě došlo i k trombocytopenii s výsevem petechií a rozvoji diseminované intravaskulární koagulace. Od posledního invazivního meningokokového onemocnění byl zdravotní stav pacienta velmi dobrý, kromě recidiv herpes labialis netrpěl častějšími nebo závažnými infekcemi.

Fyzikální vyšetření pacienta neprokázalo žádné abnormality.

Imunologické vyšetření ve 33 letech prokázalo mírně zvýšenou hladinu IgG (16,6 g/l, ref. meze 7,5–15,5 g/l) normální hladiny IgA (3,5 g/l) a IgM (0,9 g/l), normální počty CD3+, CD4+, CD8+ T-lymfocytů, stejně jako B-lymfocytů a NK buněk. V testu oxidace dihydrorhodamidu (Burst

test) nebyl prokázán deficit fagocytózy. Nalezli jsme však nulovou aktivitu v testu aktivace komplementu klasickou i alternativní cestou při normálních sérových koncentracích C2, C3, C4 a C5. Následné vyšetření prokázalo deficit C7 (sérová hladina 17,6 mg/l; ref. meze 55 až 85 mg/l, radiální imunodifuze, kit C7-NL RID, The Binding Site, UK), genetické vyšetření ukázalo, že pacient je složený (compound) heterozygot s mutacemi c.663_644del v exonu 6 a c.2350+2T:>C v intronu 16.

Po stanovení diagnózy byl pacient přeočkován vakcínami proti *N. meningitidis* (Bexsero Novartis, Siena, Itálie) a konjugovanou vakcínou proti séroskupinám A, C, Y, W (Menveo, Novartis, Siena, Itálie). Antibiotická profylaxe nebyla po dohodě s pacientem nasazena.

KAZUISTIKA 2

K imunologickému vyšetření byl doporučen 43letý muž s anamnézou recidivujících meningitid. Rodinná anamnéza pacienta byla bez pozoruhodností. Rodiče ani sestra netrpěli zvýšenou nemocností či autoimunitním onemocněním, meningitidu nikdo z nich neprodělal.

Do doby imunologického vyšetření bylo v jeho anamnéze celkem 6 atak meningitidy. První ataku prodělal již v 18 měsících věku, další následovaly v 10, 16, 20, 21 a 29 letech. Kultivačně byla ve dvou případech zachycena *N. meningitidis* (rutinní určení séroskupiny nebylo v té době dostupné), při poslední recidivě meningitidy svědčil likvorový nález pro bakteriální etiologii. Mikroskopicky byly v likvoru zjištěny gramnegativní diplokoky, nicméně následné kultivační vyšetření likvoru i PCR vyšetření bylo negativní.

V dětském věku pacient trpěl na záněty středního ucha a četné angíny, pro které mu byla v 19 letech provedena tonzilektomie. Od školního věku byl léčen pro chronickou mukopurulentní rinitidu a časté pansinusitidy. V 17 letech bylo vysloveno podezření na revmatickou horečku s následnou pendeponizací. Ve 23 letech mu byla pro polyózu provedena endoskopická operace paranazálních dutin – FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery). Pro recidivu obtíží byl reoperován ve 30 letech.

Pomocí RTC lebky, izotopové cisternografie a CT mozku byla u nemocného vyloučena extra-intrakraniální komunikace. Imunologicky byl poprvé vyšetřen ve 20 letech. Laboratorní vyšetření prokázalo sníženou funkční aktivitu komplementu – CH50 15,5 j (ref. meze 22,5–51,5 j/ml), tomuto nálezu ale nebyla věnována patřičná pozornost. V dalších vyšetřeních byl pak prokázán pouze zvýšený relativní počet eozinofilních granulocytů v periferní krvi 8 % (ref. meze do 5 %) a mírný pokles sérové koncentrace IgA 0,52 g/l (ref. meze 0,8–4,8 g/l), Z „normálních hodnot“ nevybočovaly sérové koncentrace IgG a IgM, C3 a C4 složek komplementu, relativní i absolutní počty CD3+ lymfocytů, CD4+ lymfocytů, CD8+ lymfocytů, a NK buněk. Kožní prick testy i specifické IgE běžných inhalačních alergenů byly negativní. Sérové koncentrace složek komplementu C2–C5 byly opakovaně v mezích referenčních hodnot. Při vyšetření ve 43 letech bylo vyšetření CH50 doplněno vyšetřením aktivity jednotlivých aktivacních cest metodou ELISA s nálezem významného snížení aktivity všech cest – klasické 5 % (ref. meze > 40 %), alternativní 4 % (ref. meze > 10 %) i lektinové cesty 5 % (ref. meze > 10 %). Specifická protilátková odpověď hod-

PŮVODNÍ PRÁCE

nocena pomocí stanovení sérové koncentrace anamnestických protilátek proti tetanickému anatoxinu a kapulárnímu pneumokokovému antigenu byla zachována. Hodnota sérové koncentrace IgA se při kontrolním vyšetření znormalizovala, hodnoty podtříd IgG byly taktéž v mezích referenčních hodnot.

Na základě anamnézy a provedených vyšetření bylo vysloveno podezření na deficit v oblasti terminální části komplementového systému, což bylo následně potvrzeno vyšetřením sérové koncentrace C8 složky komplementu (25 mg/l; ref. meze 40–80 mg/l, radiální imunodifuze, kit C8-NL RID, The Binding Site, UK). Genetické vyšetření potvrdilo příčinnou homozygotní mutaci (homozygotní nonsense mutace, c.1282C>T v exonu 9).

Nemocný byl poprvé očkován ve 23 letech, a to vakcínou Meningococcal Polysaccharide A+C Vaccine (Sanofi Pasteur, Lyon, Francie), následovala pendeponizace mezi 24.–29. rokem věku. V té době se nevyskytla žádná ataka meningitidy a nemocnost obecně významně poklesla. Současně s pendeponizací dostával vždy v zimním období dialyzát lidských leukocytů (Immodin, Sevapharma, Česká republika). V 31 letech došlo ke čtvrté atace meningitidy, následně byl přeočkován stejnou vakcínou, doplněnou třetí dávkou za 3 roky. Současně s tím byl vakcinován konjugovanou vakcínou proti *H. influenzae* typu b (Act Hib, Sanofi Pasteur, Lyon, Francie). Ve 35 letech následovalo očkování polysaccharidovou pneumokokovou vakcínou Pneumo 23 (Sanofi Pasteur, Lyon, Francie) a přeočkování konjugovanou vakcínou proti *N. meningitidis* séroskupiny C (NeisVac-C, Baxter AG, Vídeň, Rakousko). Ve 44 letech bylo ještě doplněno očkování tetravalentní konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupin A, C, W135 a Y (Menveo, Novartis, Siena, Itálie) a dvěma dávkami rekombinantní čtyřkomponentní vakcíny proti meningokoku skupiny B (Bexsero). V posledních 14 letech nedošlo u nemocného k další recidivě purulentní meningitidy. S ohledem na uspokojivou nemocnost a provedená očkování zatím odmítá dlouhodobou antibiotickou profylaxi.

Diskuse s přehledem problematiky: invazivní meningokokové onemocnění

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) probíhá pod klinickým obrazem meningokokové sepse, meningokokové meningitidy nebo sepse s meningitidou. Za většinu IMO jsou odpovědné meningokoky séroskupiny A, B, C, Y a W. Zdrojem infekce může být nemocná osoba nebo zdravý nosič. *N. meningitidis* je patogen, který se vyskytuje celosvětově, liší se ale geografické zastoupení jednotlivých séroskupin. Známý je endemický výskyt IMO v subsaharské Africe („meningitis belt“). Meningokoky obvykle kolonizují lidský nosohltan a přenášejí se kapénkovou infekcí [4, 6].

Současná epidemiologická situace IMO v České republice je relativně příznivá, nemocnost v běžné populaci se pohybuje pod hodnotou 1/100 000 obyvatel. Etiologicky dominuje výskyt séroskupiny B (75 %), následuje séroskupina C, v posledních letech se nově objevují i jednotlivé případy vyvolané séroskupinou Y vykazující vysokou smrtnost (16,7 % v. s. průměrné smrtnosti všemi sérotypy souhrnně 10 %). Séroskupiny B a C jsou souhrnně původci u 94 % případů IMO v ČR [7].

Populace kmenů *N. meningitidis* způsobující invazivní meningokokové onemocnění se jeví jako geneticky odlišná

od kmenů zjišťovaných u zdravých osob [8]. Nosičství mezi adolescenty a mladými dospělými se v České republice pohybuje kolem 16 % [9], v některých skupinách obyvatelstva obecně (vojáci, obyvatelé studentských kolejí či uprchlíci v utečeneckých táborech, poutníci do Mekky) může podíl nosičů přechodně dosahovat i více než 50 %. Se zvyšujícím se věkem naopak dochází k poklesu nosičství [10].

IMO nejčastěji onemocní děti do jednoho roku věku v důsledku snížené schopnosti adekvátní protilátkové odpovědi vůči opouzdřeným bakteriím. Druhý menší vrchol lze pak zaznamenat ve věkové kategorii 15–25 let. *N. meningitidis* je dobře citlivá na celou řadu antibiotik, přesto i při včasné a správné diagnóze se u některých jedinců rozvine významná systémová zánětlivá odpověď, která vede k rozvoji těžkého multiorgánového selhání a limituje přežití nemocného. Vyvolavatelem této reakce je endotoxin, který je hlavní komponentou v zevní membráně meningokoků. Je jím aktivována celá řada mediátorů zánětu včetně cytokinů (TNF- α , IL-1), které pomáhají zastavit infekci, zároveň však vedou k poškození orgánů. Je také aktivována koagulační kaskáda, což může vést k rozvoji diseminované intravaskulární koagulopatie. Ta je příčinou trombózy v mikrocirkulaci a následně těžkého krvácení při spotřebě koagulačních faktorů a trombocytů [11].

Deficity komplementového systému ve vztahu k purulentní meningitidám

Komplementový systém (KS) představuje nespecifickou humorální složku imunitního systému. Jeho hlavními funkcemi jsou: opsonizace, chemotaxe, prozánětlivé účinky a schopnost usmrcovat cílové buňky osmotickou lýzou působením membranolýtického komplexu. Dále se podílí na modulaci adaptivní imunity, eliminaci imunokomplexů a apoptotických buněk či na regeneraci tkání. Aktivace komplementové kaskády je dosaženo sekvencí proteolytických štěpení. Omezená proteolýza dává vznik molekulám, které mají rozmanité biologické účinky. Aktivace KS probíhá do úrovně složky C5b cestou enzymatické kaskády. Od aktivované složky C5b již dochází k neenzymatickému sestavení tzv. komplexu napadajícího membránu (MAC – membrane attack complex). Aktivace KS probíhá třemi základními cestami: alternativní, klasickou a lektinovou [12].

Deficity komplementu představují podíl přibližně 5 % ze všech hlášených primárních imunodeficiencí [13]. V obecné populaci je předpokládána prevalence 0,03 %. Výjimku tvoří deficit manózu-vážího lektinu (MBL), homozygotní výskyt tohoto deficitu je odhadován asi u 5 % bělošské populace [14]. Výskyt některých deficitů má svá geografická specifika, je například známa vysoká frekvence deficitu složky C9 v japonské populaci [15]. Naproti tomu v evropské populaci je tento deficit velmi vzácný. V České republice v rámci Národního registru primárních imunodeficiencí bylo ke konci roku 2015 nahlášeno celkem 7 nemocných s deficitem klasické cesty komplementové kaskády, což může ukazovat na nízkou frekvenci výskytu v ČR nebo naopak na vysokou poddiagnostikovanost těchto onemocnění.

Dědičnost je v naprosté většině případů autozomálně recesivní (kromě X-vázaného deficitu properdinu a dále autozomálně dominantního přenosu faktoru B, C1-inhibitoru a MPC/CD46). Heterozygotní přenašeči

bývají klinicky zcela zdraví. Typickými příznaky nemocných s deficitem komplementu jsou opakující se bakteriální meningitidy, dále opakované jiné závažné bakteriální infekce (artritidy, pneumonie, septikémie či otitidy) [16–19]. Asi u dvou třetin pacientů dojde k manifestaci deficitu v první dekádě života. Šedesát procent nemocných učiní někdy v průběhu života zkušenost s minimálně jednou závažnou invazivní infekcí [5].

U deficitů C1–C4 je vysoký výskyt autoimunitních chorob typu: systémový lupus erythematoses, lupus-like onemocnění, méně častě dermatomyozitida, revmatoidní artritida. Onemocnění ledvin charakteru atypického hemolyticko-uremického syndromu či membrano-proliferativní glomerulonefritidy jsou typické pro deficit či polymorfismus faktorů H a I [20].

Typickými původci onemocnění u pacientů s deficitem komplementu jsou opouzdřené bakterie *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, vyskytují se i nevenerologické komplikace infekce *Neisseria gonorrhoeae*. Ačkoliv je vyšší frekvence meningokokových infekcí u nemocných s přítomným deficitem v oblasti terminální části aktivity KS, mají tyto epizody obvykle nižší mortalitu než u imunokompetentních nemocných. Tento poznatek můžeme částečně vysvětlit nižší schopností uvolňovat endotoxin z bakteriálních povrchů při snížené aktivitě terminální části komplementu [21]. V obou námi prezentovaných případech nemocných s deficitem v terminální části aktivity komplementu můžeme potvrdit výskyt první závažnější bakteriální infekce již v předškolním věku. Kromě několika atak meningitid, které proběhly ve všech případech bez trvalých následků, nemocní prodělali i další bakteriální infekce. Významně častěji byl nemocen druhý pacient, který trpěl opakovanými otitidami, angínami, sinusitidami.

U nositelů mutace alternativní cesty bývá průběh meningitid naopak závažný [22]. Etiologicky je v této skupině srovnatelná frekvence výskytu původců *N. meningitidis* a *S. pneumoniae* [5]. U nemocných s deficitem C1–C4 jednoznačně převažují infekce vyvolané *S. pneumoniae* (až v 75 %), naopak meningokokové infekce byly zaznamenány jen asi u 13 %. Za nejčastější je v bělošské populaci pokládán deficit složky C2 složky. Nositelé homozygotní mutace mohou být zcela klinicky asymptomatici. Význam mutace zvyšují další přidružené poruchy imunitního systému [16].

Vysoká náchylnost k neisseriovým onemocněním u pacientů s deficitem terminálních složek komplementové kaskády není jednoznačně vysvětlena. Zdá se ale, že velmi významnou roli v obraně proti neisseriím hraje komplement-mediovaná lyza způsobená aktivací membranolýtického komplexu C5–C9. Naproti tomu při infekci způsobené pneumokoky hraje zásadní úlohu schopnost opsonizace aktivovanou složkou C3 (C3b), a proto je tento druh infekcí typický pro nemocné s deficitem složek C1–C4 [22].

Nicméně mezi nemocnými, kteří prodělali IMO, byl deficit v komplementu zjištěn pouze u 1–3 % sledovaných. Není proto absolutně nutné hledat deficit komplementového systému u všech osob, u kterých se vyskytlo IMO [21]. Přítomnost rizikových faktorů v podobě neobvyklé séro skupiny meningokoků, opakovaného onemocnění nebo nápadného hromadění IMO v rodině, by však mělo klinika na tuto možnost upozornit.

Specifická léčba deficitu komplementu není dostupná. Z preventivních opatření je indikována vakcinace

a eventuálně profylaktické podávání antibiotik. K získání co možná nejširší ochrany proti IMO je v současné době doporučena kombinace konjugované tetravalentní vakcíny proti meningokokům séro skupin A, C, Y, W a vakcíny proti meningokokům séro skupiny B [7, 23]. Dále je vhodné zvážit vakcinaci pneumokokovou konjugovanou vakcínou, eventuálně v kombinaci s polysacharidovou vakcínou k rozšíření protektivity vůči dalším sérotypům a očkování proti invazivním hemofilovým onemocněním.

Někdy doporučovaná dlouhodobá antibiotická profylaxe je častěji diskutována, doposud k této problematice neexistují závazná doporučení. Nejvíce je v Evropě využívána ve Velké Británii. Podporu pro dlouhodobé podávání antibiotik nacházíme i u našeho nemocného, který v období pendeponizace neprodělal žádnou závažnější infekci či ataku meningitidy.

Výsledky evropské studie zahrnující 66 nemocných z 18 center jsou však poměrně skeptické, ani profylaktické podávání antibiotik, ani preventivní vakcinace nebyly provázeny signifikantním poklesem infekčních příhod, byť se zdálo, že po stanovení diagnózy frekvence infekcí poklesla [5]. Jednalo se však o velmi heterogenní, retrospektivně získaný soubor. Řada sledovaných nemocných byla vakcinována pouze polysacharidovými vakcínami a nebyly dostupné údaje o sérotypech původců onemocnění. Problematiku vakcinace obecně znesnadňuje nemožnost rutinně měřit vakcinační odpověď se stanovením míry protektivity. Účinnost dříve dostupných polysacharidových vakcín u nemocných s imunodeficitem může být nižší ve srovnání s běžnou populací. Dostupnost konjugovaných vakcín (tj. s vazbou polysacharidového antigenu na proteinový nosič), které navozují lepší odpověď po očkování, a zejména dostupnost vakcíny proti meningokoku séro skupiny B je otázkou až posledních let. Navíc nelze vyloučit možnost infekce i méně častými séro skupinami.

ZÁVĚR

Podezření na deficit v oblasti komplementového systému by mělo vzniknout u všech nemocných s recidivujícími meningokokovými infekcemi, zejména v kombinaci s dalšími infekcemi opouzdřenými bakteriemi, či onemocněními autoimunitními (SLE). Příčinná léčba doposud neexistuje. Obecně je doporučováno tyto nemocné preventivně očkovat vakcínami konjugovanými na proteinový nosič. V indikovaných případech pak sáhnout k dlouhodobé antibiotické profylaxi. Rutinní by mělo být aktivní vyhledávání autoimunitních komplikací.

LITERATURA

1. Džupová O, Polívková S, Smíšková D, et al. Etiologie a epidemiologie purulentní meningitidy u dospělých pacientů. *Cesk Slov Neurol*, 2009; 105(4): 331–335.
2. Janocha-Litwin J, Simon K. Recurrent meningitis – a review of current literature. *Przegl Epidemiol*, 2013; 67(1): 41–49.
3. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis*, 2003; 36(2): 189–194.
4. Dwiłow R, Fanella S. Invasive meningococcal disease in the 21st century – an update for the clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015; 15(2): 1–9.

PŮVODNÍ PRÁCE

5. Turley AJ, Gathmann B, Bangs C, et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. *J Clin Immunol*, 2015; 35(2): 199–205.
6. Plíšek S, Chlíbek R, Kosina P, et al. Invazivní meningokoková onemocnění. *Interní Med*, 2011; 13(10): 391–393.
7. Křížová P, Vacková Z, Musílek M, Kozáková J. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice – analýza epidemiologické situace a doporučení k vakcinační strategii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2013; 62(4): 138–147.
8. Jandová Z, Musílek M, Vacková Z, et al. Klonální analýza populace meningokoků z invazivního onemocnění a od zdravých nosičů izolovaných v České republice v období 1971–2014 (květen). *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2015; 64(3): 147–152.
9. Křížová P, Kalmusová J, Musílek M, et al. Studie dlouhodobosti a mnohočetnosti nosičství *Neisseria meningitidis* ve zdravé populaci molekulárně biologickými metodami. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2004; 53 (1): 25–36.
10. Kartusek S, Douda P, Gál P, et al. Dlouhodobé sledování nosičství *Neisseria meningitidis* v nosohltanu a séroprevalence specifických protilátek u imunizovaných a neimunizovaných osob. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 1998; 47(4): 145–149.
11. Virji M. Pathogenic *Neisseriae*: surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nat Rev Microbiol*, 2009; 7(4): 274–286.
12. Krejsek J, Kopecký O. *Klinická imunologie*. Hradec Králové: NUCLEUS; 2004.
13. Modell V, Gee B, Lewis DB, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)-diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res*, 2011; 51(1): 61–70.
14. Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Ten RM. Mannose-binding lectin (MBL) deficiency. variant alleles in a midwestern population of the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999; 82(2): 134–138.
15. Fukumori Y. A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka Japan. *Int Immunol*, 1989; 1(1): 85–89.
16. Litzman J, Freiburger T, Bartoňkova D, et al. Early manifestation and recognition of C2 complement deficiency in the form of pyogenic infection in infancy. *J Paediatr Child Health*, 2003; 39(4): 274–277.
17. Athwood JT, Williams Y, Feighery C. Impaired IgG responses in a child with homozygous C2 deficiency and recurrent pneumococcal septicaemia. *Acta Paediatr*, 2001; 90 (1): 99–101.
18. Hussain A, Prasad K, Bhattacharyya D. C2 deficiency primary meningococcal arthritis of the elbow by *Neisseria meningitidis* serogroup Y in a 12-year old girl. *Infection*, 2007; 35(4): 287–288.
19. Gaschignard J, Levy C, Crabieh M, et al. Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*, 2014; 59(2): 244–251.
20. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*, 2014; 61(2): 110–117.
21. Kvalsvig AJ, Unsworth DJ. The immunopathogenesis of meningococcal disease. *Clin Pathol*, 2003; 56(6): 417–422.
22. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*, 2014; 5(1): 98–126.
23. Křížová P, Musílek M, Vacková Z, et al. Sekvenční analýza antigenů zařazených v čtyřkomponentní vakcíně proti meningokoku B v českých izolátech *Neisseria meningitidis* v období 2007–2013. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2014; 63(1): 61–68.

Do redakce došlo dne 12. 4. 2016.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Adriana Šrotová

Ústav klinické imunologie a alergologie
Fakultní nemocnice
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: adriana.srotova@fnhk.cz

MUDr. Pavla Králíčková, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie
Fakultní nemocnice
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: pavlina.kralickova@fnhk.cz