

Primer immunhiányos betegségek manifesztációi

Dr. Maródi László

Debreceni Tudományegyetem Gyermekklinika

Immunhiányos betegségekben a szervezet immun-védekezőrendszerének működése elégtelen, ami származhat e komplex rendszer elemeinek részleges vagy teljes hiányából vagy funkciózavarából. Legjellemzőbb az ide tartozó betegségekre a gyakori, elhúzódó, súlyos lefolyású, terápiára rosszul reagáló, gyakran maradványtünetekkel gyógyuló fertőzések előfordulása.

Az immundefektusok lehetnek átmeneti, másodlagos, szerzett vagy primer betegségek. A posztnatális életben az immunrendszer érése a 10–12. életévig tart. Ezt az időszakot, a szervezet immunkompetenciáját tekintve, *átmeneti immundeficiencia* jellemzi. Az átmeneti immundefektus újszülöttkorban a legsúlyosabb. *Másodlagos immundefektusok*ban a genetikailag ép immunrendszert olyan káros hatások érik, amelyek más szervek vagy szervrendszerek betegségeinek következményei (pl. nephrosis syndroma). *Szerzett immundeficienciában* az immunrendszer funkcionális zavarát valamilyen, az immunrendszer sejtjeit, mint célsejteket, közvetlenül károsító ágens (pl. HIV, EBV) váltja ki. *Primer immundeficiencia* esetén az immunrendszer funkcionális vagy anatómiai defektusának az oka magában az immunrendszerben keresendő, immungenetikai okokra vagy az immunrendszert is érintő fejlődési rendellenességekre vezethető vissza.

A primer immundefektusok prognózisa annál rosszabb, minél későbbi életkorban ismerjük fel a betegséget és kezdjük el a kezelést és a gondozást. A korai felismeréssel nem csak a súlyos infekciók és a következményes, maradó szöveti károsodások előzhetőek meg, de iatrogén komplikációk is elkerülhetőek (pl. graft versus host reakció nem irradiált vér transzfúzióját követően).

B sejt defektusok

A ma ismert, több mint 90 primer immunodeficiencia kb. 50%-a a B sejtek immunglobulin termelésének zavarával függ össze. A klinikai tünetek rendszerint az anyai immunglobulinok katabolizmusát követően, születés után 4-6 hónap után jelentkeznek. Előfordul azonban, hogy a hypogammaglobulinaemia csak nagyobb gyermekekben vagy felnőttkorban manifesztálódik, ezek az ún. késői kezdetű (late onset) hypogammaglobulinaemiák. Az infekciók típusos helye a sino-pulmonális tractus, manifesztációi az otitis media, a sinusitis, a bronchitis és a pneumónia. A fertőzések leggyakoribb kórokozói a polysaccharid tokkal rendelkező baktériumok (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.pyogenes*, *P.aeruginosa*). A kórokozók az extracelluláris pathogének csoportjába tartoznak, amelyekre jellemző, hogy hatékony eliminálásuk a szervezeten belülről opszonofagocitózis-függő. Opszonizáció nélkül a fagocita-sejtek nem fagocitálják az extracelluláris baktériumokat, az opszonizációhoz viszont

kórokozó-specifikus antitestek (immunglobulinok) szükségesek, amelyek B sejt defektusban nem képződnek.

Laboratóriumi diagnózis:

A B sejt defektusok többsége X-kromoszómához kötött öröklődéses menetet mutat. Az immunlaboratóriumi vizsgálatokat a *szérum immunglobulin izotípusok* meghatározásával kezdjük. Az IgG-, IgA-, IgM-koncentrációk Bruton agammaglobulinaemiára, szelektív IgA hiányra, hyper-IgM szindrómára és variábilis immundeficienciára utalhatnak (1. táblázat).

A következő diagnosztikai lépés a *tesztimmunizáció*, amelynek során ismert antigénnel szembeni specifikus antitest koncentrációkat mérünk immunizált betegek szérumában. A DiPerTe immunizáción átesett betegek szérumában 2 héttel a booster oltást követően határozzuk meg az antitoxin koncentrációt. Két évnel fiatalabb gyermekek esetében tesztimmunizációra jól alkalmazhatók a polysaccharid conjugatum vaccinák. Két éves koron túl a polysaccharid ellenes antitestek termelését is vizsgálunk kell. Erre kiválóan alkalmas a 23 komponensű pneumococcus polysaccharid vaccina. A tesztimmunizáció a B sejtek antitesttermelő képességéről nyújt információt.

Az *IgG alosztályok* koncentrációjának meghatározására a B sejt defektusok diagnosztikájában általában nincs szükség. Az IgG alosztály meghatározás az egyik legköltségesebb és legkevesebb információt nyújtó vizsgálat a B sejt deficienciák diagnosztikájában.

X-kromoszómához kötött agammaglobulinemia (XLA)

A betegség tünetei az anyai ellenanyagok katabolizmusa után, a 3-6. élethónapban jelentkeznek. Az ismétlődő, súlyos, elhúzódó infekciókat vírusok, baktériumok (*H.influenzae*, *S.pneumoniae*), és protozoonok (*G.lambliia*) okozzák, változatos légúti és gasztrointesztinális tüneteket idézve elő. Bizonyos vírusfertőzésekkel szemben a védekezés általában megfelelő annak ellenére, hogy a betegek nem termelnek antivirális ellenanyagokat. A kanyaró XLA-ban szabályosan zajlik le, de a betegség után a szérumban nem mutathatók ki ellenanyagok.

A diagnózist támasztja alá ha a tonsillák és a nyirokcsomók hipopláziásak, vagy egyáltalán nem láthatók, nem tapinthatók, ha a szérum össz-immunglobulin koncentráció nem haladja meg a 2,5 g/l-t, az IgG koncentrációja pedig a 2 g/l-t.

Idéjében elkezdett, 3-4 hetente adott, intakt IgG-t tartalmazó intravénás immunglobulin készítmény 300-600 mg/kg adagban igen jó terápiás hatású. *Rendszeres immunglobulin szubsztitúcióval a progresszív tüdőszöveti károsodás és a bronchiectasia megelőzhető.* Az akut infekciók célzott antibiotikum kezelése, a fizioterápia és a váladékköldő kezelés (belsőleg vagy lokálisan alkalmazott expectoránsok) IgG szubsztitúció esetén sem mellőzhető a betegek kezelésében.

Variábilis immundeficiencia (common variable immunodeficiency, CVI)

Különböző molekuláris háttérű és immunpathomechanizmusú B sejt defektusok tartoznak ezen szám szerint nagy humorális immunodeficiencia csoportba. Az antitest hiány annak következménye, hogy antigén stimulusra a B sejtek nem differenciálódnak immunglobulint termelő plazmasejteké.

A variábilis jelző azt jelenti, hogy a betegség súlyossága betegenként változik és ugyanazon beteg esetében különböző időpontokban eltérő lehet. A betegség mindkét nemből előfordul; a csecsemőkortól a felnőttkorig bármely életkorban kezdődhet. Az

infekciók az előző kórképekben leírtakhoz hasonlóak. A késői gyermekkorban diagnosztizált esetekben a betegek anamnézisében krónikus légúti fertőzések szerepelnek, gyakori a vezetései hallászavar, a dobverőujjak kialakulása és a bronchiectasia.

Az immunlaboratóriumi vizsgálatok rendszerint hypogammaglobulinemiára és a specifikus antitest termelés zavarára utalnak. A perifériás vérben a B sejtek száma normális vagy csökkent (1. táblázat), a B sejtek funkciója azonban minden esetben kóros.

A havonként adott intravénás immunglobulin jó terápiás hatású a betegek többségében.

1. Táblázat

B SEJT DEFEKTUSOK

Immundefektus	A serum Ig-ok koncentrációja	A keringő B sejtek száma	Öröklődésmenet
XLA	Mindegyik izotípus ↓	↓	X-kromoszómához kötött
ARA	Mindegyik izotípus ↓	↓	Autoszóm recesszív
Hyper-IgM szindróma	IgM ↑, IgD ↑,	mIgM ⁺ ↑, mIgD ⁺ ↑,	X-kromoszómához kötött;
	IgG ↓, IgA ↓	mIgG ⁺ ↓, mIgA ⁺ ↓	Autoszóm recesszív; Ismeretlen
Variábilis immundeficiencia	változó, gyakran ↓	normális vagy ↓	Autoszóm recesszív; Autoszóm domináns; Ismeretlen
IgA deficienci	IgA1 vagy IgA2 ↓	normális	Autoszóm recesszív; Ismeretlen
IgG alosztály deficiencia	egy vagy több IgG alosztály ↓	normális	Ismeretlen

XLA = X-kromoszómához kötött agammaglobulinémia;

ARA = autoszómális recesszív agammaglobulinémia;

↑ = emelkedett

↓ = csökkent

Specifikus antitest deficiencia

A B sejt defektusok külön csoportját képezik azok a betegségek, amelyekben a szérum immunglobulin izotípus és alosztály szintek normálisak, különböző fehérje és polysaccharida antigénekkal végzett tesztimmunizációra azonban nem következik be specifikus antitest válasz. A klinikai tünetek a variábilis immundeficienciában látottakhoz hasonlóak. Az ilyen esetek felismerése irányította a gyermekimmunológusok figyelmét arra, hogy a B sejt defektusok diagnosztikájában a tesztimmunizáció nélkülözhetetlen eszköz.

Vannak olyan antitest deficiencia szindrómák is, amelyekben a betegek B sejtjei csak fehérje antigénekre termelnek antitesteket, polysaccharida antigénekre azonban nem következik be antitest válasz.

Az intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés általános elvei és gyakorlata B sejt defektusokban

Primer B sejt deficienciában a ma általánosan alkalmazott kezelési mód a tartós immunglobulin szubsztitúció, amellyel elkerülhető a súlyos, irreverzibilis tüdőszöveti károsodás kialakulása. A kezelésre több tízezer donor plazmájából előállított, intakt IgG monomereket tartalmazó, aggregátum mentes, vírusinaktivált intravénás immunglobulin készítményeket használunk. A készítmények liofilizált vagy oldott formában kerülnek kiszerezésre. Az IVIG dózisa 300-600 mg/kg, 3-4 hetente. Az optimális dózist egyedileg kell megállapítani, mert ugyanazon készítmények hatása ugyanazon betegségben szenvedő két beteg esetében is eltérő lehet. A dózis beállítása során mindenképp a klinikai tünetek alakulását, emellett a soron következő infúzió előtti szérum IgG koncentrációt, a völgykoncentrációt vesszük figyelembe. A megfelelő IVIG dózis beállítása 4-5 hónapot vesz igénybe.

Az IVIG terápia nem kockázatmentes (2. táblázat). Az előállító cégek nagy hangsúlyt helyeznek a vírusinaktiválásra és a víruseliminálásra. Kötelező a felhasznált plazmaminták szerológiai és molekuláris genetikai vizsgálata hepatitis A, B és C vírus, HIV és Parvovírus B19 markerekre. Emellett szigorú előírás a vírusvalidáció, amelynek lényege, hogy ismert számú víruspartikulummal fertőzött plazmamintában a gyártási technológia menetét laboratóriumi körülmények között rekonstruálva több fázisban meghatározzák a maradék vírusszennyezettségét, és bizonyítják (validálják), hogy a vírus inaktiváció bekövetkezett.

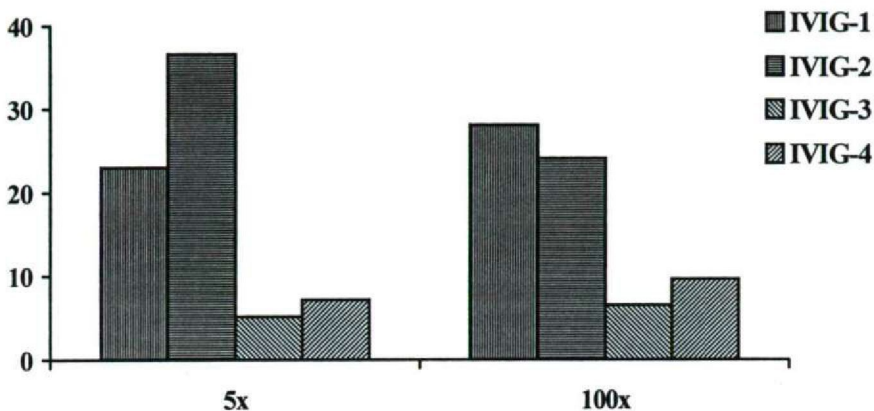
2. Táblázat

INTRAVÉNÁS IMMUNGLOBULIN INFÚZIÓ ADÁSÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ MELLÉKHATÁSOK/SZÖVŐDMÉNYEK

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1. Fejfájás (migrain) | 13. Ízületi fájdalom |
| 2. Gyengeség | 14. Hasfájás |
| 3. Fáradékonyság | 15. Hőemelkedés |
| 4. Szorongás | 16. Láz, hidegrázás |
| 5. Remegés | 17. Kötőhártya gyulladás |
| 6. Szédülés | 18. Anaphylaxia |
| 7. Hányinger | 19. Bőrküütések |
| 8. Hányás | 20. Viszketés |
| 9. Hátfájás | 21. Vérnyomásingadozás |
| 10. Mellkasi fájdalom | 22. Aszeptikus meningitis |
| 11. Végtagfájdalom | 23. Hepatitis C |
| 12. Izomfájás | |

Az anaphylaxiás és egyéb IVIG adással összefüggő mellékhatások immunhiányos betegekben gyakrabban lépnek fel, mint azokban a betegekben, akiknek immunmoduláció céljából adjuk az IVIG-et. Mellékhatásokra akkor is számíthatunk, ha a beteg hosszú időn keresztül komplikációmentesen kapta az immunglobulint. Ezért nem fogadható el az a gyakorlat, hogy a betegek az IVIG-et otthonukban kapják.

A terápia hatékonysága a készítmények specifikus antitest tartalmától nagymértékben függ (1. ábra).



1. ábra. Négy különböző, Magyarországon forgalomban lévő intravénás immunoglobulin készítmény anti-*H. influenzae* tartalmát ELISA módszerrel határoztuk meg. Az IVIG-1 és IVIG-2 jelzésű készítmények antitest koncentrációja mindkét hígításban többszöröse volt az IVIG-3 és IVIG-4 jelű készítményekben mért értékeknek.

Fagocitasejt defektusok

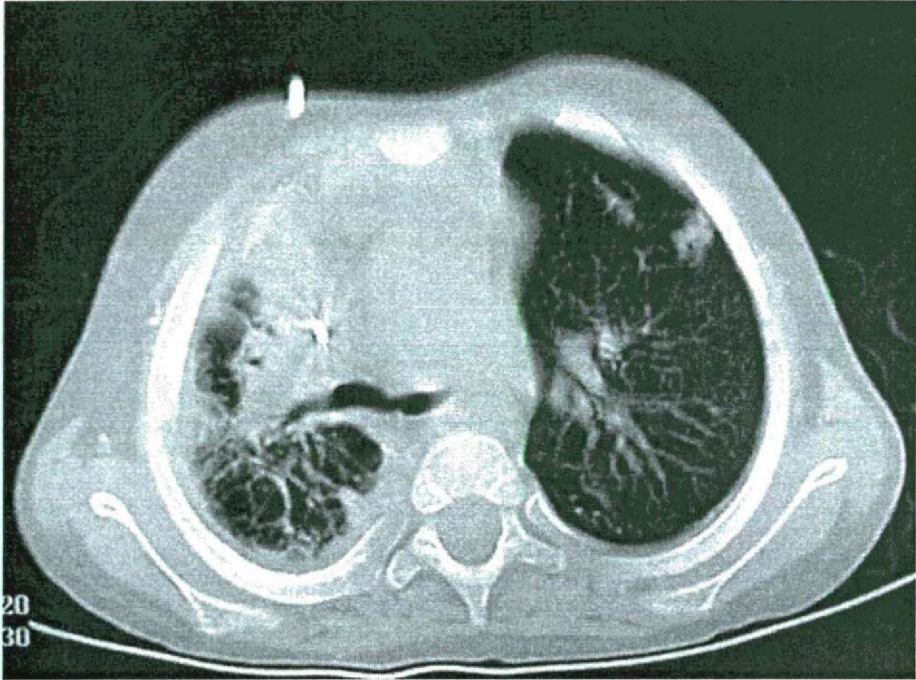
A fagocitasejt quantitív vagy qualitív defektusa következtében a szervezet piogén baktériumok és gombák (*Candida*, *Aspergillus*) iránt fokozottan fogékonyá válik, azok visszatérő, gennyes fertőzéseket, granulomákat okozhatnak a belső szervekben, leggyakrabban a tüdőben és a májban, továbbá a bőrben és a nyirokcsomókban.

Krónikus granulomatózis

A fagocitasejt defektusok prototípusa a krónikus granulomatózis. A betegség lényege, hogy a fagocitasejt oxidázok aktivitása hiányzik vagy jelentősen csökkent és emiatt a granulociták és a mononukleáris fagocitasejtek nem képesek az extracelluláris térből felvett oxigént toxikus metabolitokká (O_2 , H_2O_2 , OH) redukálni. A defektus leggyakrabban X-kromoszómához kötött, recesszív öröklődésmenetet mutat, de autoszomális recesszív öröklődésű formái is vannak. Fiúkban a betegség 5x gyakoribb, mint lányokban.

A betegség tünetei már fiatal csecsemőkorban mutatkozhatnak. Különösen gyakoriak a légutakban, a bőrben, és a nyirokcsomókban jelentkező gennyes fertőzések, tályogok.

A leggyakoribb kórokozók a *S.aureus*, a *S.marcescens*, a *Candida* speciesek és az *Aspergillus* fajok. Ugyanakkor a catalase-negatív *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, és *E.coli* okozta infekciók ritkák, mert ezen baktériumok által termelt H_2O_2 -t a fagocitasejt felhasználja az intracelluláris killinghez. A 2. ábra krónikus granulomatózisban szenvedő beteg pulmonális aspergillózisát mutatja.



2. ábra. M. T. H., 2 éves fiúbeteg mellkas CT felvétele. A jobb tüdőfélben és extrapulmonárisan is, kiterjedt, összefüggő, inhomogén infiltráció. Foltos infiltráció több helyen, a bal oldali tüdőfélben is észlelhető. A felvételen granulómaképződés nem látható. A vérből, a hörgőmosó folyadékból és a tüdőbiopsziás anyagból atypusos mycobacteriumok (*Mycobacterium avium* complex) tenyésztett ki. Dg.: Interferon- γ receptor 1 deficiencia. Disseminált MAC infectio. (Dr. Steven M. Holland, NIAID, NIH anyagából).

Hyper IgE-visszatérő infectio szindróma (Jób-szindróma)

A betegség etiológiája és pathomechanizmusa nem teljesen tisztázott. Már korai csecsemőkorban jelentkezhetnek *S.aureus*, *H.influenzae*, és *C.albicans* okozta bőr és légúti hidegtályogok, amelyek hegesedéssel gyógyulnak. A vérben eosinophilia, emelkedett IgE szint, IgE típusú antistaphylococcus ellenanyagok találhatók.

Interferon(INF)- γ és interleukin (IL)-12 receptor deficienciák

In vivo a leghatékonyabb makrofág-aktiváló ágens az IFN- γ , amelyet az aktivált T lymphociták és NK sejtet termelnek. A lymphocita aktivációban azonban meghatározó szerepe van a makrofágok által termelt IL-12-nek és az IL-18-nak (korábbi nevén interferon-gamma inducing factor) is. A makrofág aktiváció tehát szoros T sejt-makrofág interakciót tételez fel és ebben az IFN- γ és az IL-12 játszanak kulcsszerepet.

A 90-es évek második felében felismert primer immundefektusok közé tartoznak az INF- γ receptor α lánc deficiencia, az INF- γ receptor β lánc deficiencia, az IL-12 receptor β 1 lánc deficiencia és az IL-12 deficiencia. Klinikailag ezen citokin és citokin-

receptor defektusokra terápia rezistens, perzisztáló, atípusos mycobaktérium infekciók jellemzők (2. ábra). A betegekben a BCG oltás fatális kimenetelű disszeminált fertőzést okozhat. A betegséget el kell különíteni súlyos kombinált immundefeciáciától, chronicus granulomatózistól és HIV fertőzéstől.