

# Immunhiányos állapotok: a gyanútól a diagnózisig

Dr. Griger Zoltán

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológiai Tanszék

**Az immunhiányos állapotok visszatérő, gyakran súlyos fertőzésekkel jellemezhető betegségek. Felismerésük nem könnyű, pedig a korai diagnózis és kezelés biztosítja a jobb kimenetelt. A laboratóriumi módszerek fejlődése ellenére még napjainkban is jelentős a diagnosztikai késedelem és magas a túl későn felismert vagy elrejtőző esetek száma. Jelen összefoglaló célja, hogy rávilágítson az immundefektusok felismerésének alapvető elemeire, valamint ismerteti a diagnózis felállításához szükséges központi vizsgálati eljárásokat.**

## Bevezetés

Az immunhiány legtöbbször visszatérő, súlyos fertőzések előfordulásával jellemezhető kórállapot. A fertőzéseken túlmenően ugyanakkor az immundefektushoz társuló immunregulációs zavar miatt gyakran észlelhetünk más betegségekre jellemző tüneteket, megnyilvánulási formákat is (pl. allergiás betegségek, autoimmun betegségek, gyulladásos bélbetegségek, lymphomák, daganatok). Az immundefektusok felosztásakor megkülönböztetünk átmeneti formákat, primer, veleszületett immundeficienciákat (PID), valamint szekunder és szerzett immunhiányos állapotokat. Az első, X-hez kötött agammaglobulinaemia felfedezése óta eltelt mintegy 60 év alatt az alap kutatásban elért eredményeknek köszönhetően számos új ismerettel gazdagodtunk a betegség patogenezisével kapcsolat-

ban. Mára már 200-nál is több, különböző klinikai képpel bíró primer immundefektust írtak le, melyek többségének genetikai etiológiája is ismertté vált.

Ennek következtében a primer immundefektusokat tekintve az utóbbi időben paradigma-váltás történt. Míg korábban azt gondoltuk, hogy a primer immundeficienciák ritka, familiárisan előforduló, gyermekkorban manifesztálódó, súlyos, progresszív betegségek, manapság már egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a kórállapot igen gyakori, sporadikusan, illetve felnőttkorban is megjelenő, enyhébb formákkal is bír<sup>1</sup>. Ezzel párhuzamban a primer immundefektusok prevalenciája is jelentősen megváltozott az utóbbi időben. Míg 15 éve 1:50 000-nek tartották a betegség előfordulását, napjainkban ezt már 1:500 körülinek becsülik és a PID-es betegek száma elérheti a hat (egyes adatok szerint a tíz) milliót a világban<sup>2,3</sup>.

Mindezeknek köszönhetően a PID klasszifikációja is megváltozott, a legutóbbi felosztás alapján a különböző kórfarmák nyolc, a patomechanizmuson alapuló csoportba sorolhatók (1. táblázat)<sup>4</sup>. Az egyre fejlettebb diagnosztikai lehetőségek ellenére ugyanakkor bizonyos betegségek esetén a diagnosztikus késedelem nem csökkent szignifikánsan és valószínűleg ma is igen nagy azon betegek száma, akik betegsége nem kerül felismerésre<sup>5</sup>.

## Mikor gondoljunk primer immundeficienciára?

A primer immundefektusok minél korábbi felismerése és kezelése alapvető jelentőségű a késői szervkárosodás és a hosszú távú kimenetel szempontjából. Ezért számos próbálkozás történt az olyan figyelmeztető jelek összegyűjtésére, amelyek felkelthetik a primer immundeficiencia gyanúját, és célzott diagnosztikai módszerek alkalmazását indokolják. Tudjuk azt is, hogy a különböző immundeficienciák jellegzetes kor, illetve nem szerinti megoszlással bírnak. Míg például 2 éves kor alatt döntően a kombinált immundefektusok, a phagocytadefektusok és az immun-diszregulációs betegségek képezik a PID döntő többségét, ezzel szemben felnőttkorban, 30 éves kor felett az antitesthiánnyal bíró kórképek dominálnak<sup>6</sup>. Ezen túlme-

1. Kombinált T- és B-sejt immundeficienciák (pl. SCID, Omenn szindróma, CD40L defektus, stb.)

2. Más, jól definiált immundefektussal járó szindrómák (AT, WAS, HIGE, DiGeorge szindróma, stb.)

3. Döntően antitesthiánnyal járó defektusok

4. Immundiszregulációs betegségek

5. Phagocytadefektusok (funkcionális, számbeli)

6. Az innate immunitás defektusai

7. Autoinflammatorikus betegségek

8. Komplement defektusok

**1. táblázat:** A primer immundefektusok felosztása

Kórokozó	Antitestdefektusok	Kombinált immundeficienciák	Phagocytadefektusok	Komplement deficienciák
<b>Vírusok</b>	Enterovírusok	mindegyik, de leginkább: CMV, respiratory syncytial virus EBV, parainfluenza	nem jellemző	nem jellemző
<b>Baktériumok</b>	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus Neisseria meningitidis Mycoplasma pneumoniae	mint az antitestdefektusnál, valamint: Salmonella typhi Listeria monocytogenes	Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Nocardia asteroides Salmonella typhi	mint az antitestdefektusnál, de leginkább: Neisseria meningitidis
<b>Mycobactérium</b>	nem jellemző	Nontuberculosis, beleértve a BCG-t	Nontuberculosis, beleértve a BCG-t	nem jellemző
<b>Gombák</b>	nem jellemző	Candida species Aspergillus species Cryptococcus neoformans Histoplasma capsulatum	Candida species Aspergillus species	nem jellemző
<b>Protozoonok</b>	Giardia lamblia	Pneumocystis jiroveci Toxoplasma gondii Cryptosporidium parvum	nem jellemző	nem jellemző

**2. táblázat:** A különböző primer immundefektusokhoz társuló infekciótípusok<sup>7</sup>

nően a különböző fertőzési típusok is bizonyos PID kategóriákkal kapcsolhatóak össze (2. táblázat)<sup>7</sup>.

Mindezeket alapul véve számos európai, illetve amerikai kutatási központ, valamint globális nonprofit szervezetek, mint például a Jeffrey Modell Alapítvány (JMF) tett erőfeszítéseket arra, hogy a primer immundefektusok mihamarabb felismerésre kerüljenek. Elkészült egy 10-10 pontból álló, figyelmeztető jeleket tartalmazó táblázat, külön a gyermekek, külön a felnőttek részére (3. táblázat), amelyek validálása is megtörtént időközben. Két vagy több figyelmeztető jel megléte esetén nagy valószínűséggel primer immundefektus áll fenn, ami miatt további diagnosztikus vizsgálatok elvégzése javasolt. Retrospektív vizsgálatokat alapul véve gyermekek esetén a PID jelenlé-

tével a legszorosabb összefüggést a pozitív családi anamnézis, az intravénás antibiotikumok használata és a fertőzések miatti növekedésbeli elmaradás mutatott<sup>8</sup>.

### Mikor ne gondoljunk primer immundeficienciára?

A primer immundefektus gyanúja mellett azt is fontos hangsúlyozni, hogy mikor ne gondoljunk primer immunhiányra. Egy közösségbe járó gyermek évi 6-7 felső légúti infekciója, 1-2 otitise vagy 2-3 gastroenteritise még normális lehet, ha a szokványos kezelésre könnyen gyógyul, nem igényel parenterális antibiotikumot, nem alakulnak ki maradványtünetek. Minden esetben keresni kell szisztémás vagy lokális okokat az infekciók kialakulásának hátterében, mint például koraszülöttség, cisztás fibrózis,

Gyermekek	Felnőttek
1. Négy vagy több új otitis egy éven belül	1. Négy vagy több antibiotikus kezelést igénylő infekció egy éven belül (sinusitis, bronchitis, pneumonia, otitis)
2. Kettő vagy több súlyos sinusitis egy éven belül	2. Visszatérő infekciók, antibiotikus kezelésre nem reagáló fertőzések
3. Legalább 2 hónapos antibiotikus kezelés csekély hatással	3. Két vagy több súlyos bakteriális infekció (osteomyelitis, szzeptikus arthritis, meningitis)
4. Két vagy több pneumonia egy éven belül	4. Legalább két, képalkotókkal igazolt pneumonia három éven belül
5. Csecsemőkori súlyállás, fejlődésbeli elmaradás	5. Infekció szokatlan lokalizációban vagy szokatlan patogén által
6. Visszatérő mély bőr- vagy belső szervi tályogok	6. Visszatérő mély bőr-, nyirokcsomó vagy belső szervi tályogok
7. Perzisztáló soor oris vagy egyéb bőrgombásodás 1 éves kor után	7. Krónikus hasmenés, fogyás, Campylobacter vagy Cryptosporidium fertőzés
8. Csak intravénás antibiotikum mellett gyógyuló infekciók	8. Antibiotikus kezelés nélkül fennálló szájpenész
9. Két vagy több mélyre terjedő fertőzés vagy septicaemia	9. Visszatérő, elhúzódó, más okkal nem magyarázható láz
10. Pozitív családi anamnézis immundefektusra	10. Pozitív családi anamnézis immundefektusra

**3. táblázat:** 10 figyelmeztető jel, ami primer immundefektusra utalhat

bronchopulmonalis vagy húgyúti fejlődési rendellenességek, asztma, idegentest, stb. A felnőttek esetén a szekunder vagy szerzett immunhiány kizárása alapvető jelentőségű. Ezen túlmenően a diagnózis felállításához nélkülözhetetlen a lokális tényezők felmérése is, például izolált visszatérő húgyúti infekció (szűkület, reflux) vagy sinusitisek esetén (allergiás rhinitis, orrpolyposis).

Az infekciókon túlmenően a primer immundefektusok az immunrendszer diszregulációjának következtében számos módon megnyilvánulhatnak. Ezek közé tartoznak az autoimmun vagy az allergiás betegségek, a malignus betegségek és a lymphoproliferatív kórképek. Az autoimmun betegségek kialakulásának hátterében az esetek döntő többségében a T-sejtek megváltozott működése áll, ami megnyilvánulhat csökkent T-sejtszámmal is (kombinált immundefektusok), vagy ritkábban, kizárólag a regulatív T-sejtek defektusa áll fenn (IPEX, CD25 deficiencia, Wiskott–Aldrich szindróma, STAT 5b deficiencia).

Fontos kiemelni, hogy a primer immundeficienciákban mintegy 40–70%-ban vannak jelen bőrtünetek. A bőr fertőzéses megbetegedései mellett az ekcéma, az erythroderma, a cutan granulomák, vasculitisek, telangiectáziák, valamint a bőr és a köröm dyspláziás betegségei a leggyakoribbak<sup>5</sup>.

### **Az immunhiány diagnózisához szükséges alapvető vizsgálatok**

Primer immundefektus gyanúja esetén az elvégzendő vizsgálatok több lépésen keresztül történnek. Természetesen itt is alapvető a részletes és pontos anamnézifelvétel, mely magában foglalja az infekciók gyakoriságát és súlyosságát, a kórokozókat és azok rezisztencia-eredményeit, a képzővizsgálatokat. Ismételt fontos kiemelni a családi anamnézis jelentőségét, ami nem csak a fertőzéseket kell, hogy érintse, hanem a csecsemőhalálozást, az autoimmun és hematológiai betegségeket, a vérkonházaságokat is<sup>10</sup>. A fizikális vizsgálatnál különös figyelmet kell fordítani a bőrre (lásd korábban), a szájüregre (gingivostomatitis, aphták, periodontitis, szájpenész), a nyirokszervekre (nyirokcsomók hiánya vagy megnagyobbodása, hepatosplenomegalia), valamint a neurológiai (ataxia, microcephalia) és a szemtünetekre (retinaléziók, telangiectasia)<sup>11</sup>.

A laboratóriumi vizsgálatokat négy szintre lehet bontani. Többféle protokoll létezik, melyek közül talán a legelfogadottabb, ha a tünetek orientálják a diagnosztikai algoritmust. Az első lépésben minden esetben teljes vérkép, abszolút sejtszámok meghatározása szükséges, lymphopenia, neutropenia kizárása, amely kombinált immundefektusra, illetve phagocytadefektusra utalhat. A

kémiai enzimvizsgálatok, a vizeletvizsgálat, a HIV teszt és a gyulladáshoz kapcsolódó markerek vizsgálata a metabolikus betegségek és a szekunder immunhiány kizárásához szükségesek. Ezen túlmenően ide tartoznak a különböző képzővizsgálatok is, az infekciók lokális okainak keresése miatt. Még az első lépések közé sorolható az immunoglobulin szintek (IgG, IgA, IgM és IgE) meghatározása és a szérum fehérje-elektroforézis. Ezen alapvető vizsgálatokkal a primer immunhiány már kiszűrhető, illetve az eredménytől függően, a fertőzések jellegét is figyelembe véve következtethetünk arra, hogy neutropenia, phagocytadefektus, komplementdefektus, antitesthiány vagy kombinált immundefektus valószínű.

A második lépéshez a specifikus (funkcionális) antitestszintek és az immunoglobulin-alsztály meghatározás tartozik. Ide sorolhatjuk az isohaemagglutinin titert, illetve az különböző vakcinációkat vagy természetes fertőzéseket követően kialakult antitesttiter (pl. *Pneumococcus* elleni antitest) mérését. Fontos megjegyezni, hogy önmagában a csökkent immunoglobulin szint normális antigénspecifikus IgG termeléssel inkább másodlagos hypogammaglobulinæmiára utal, míg a közel normális IgG melletti csökkent szelektív IgG titer már primer immunhiányra jellemző<sup>12</sup>.

A harmadik lépcső során viszonylag egyszerűen elvégezhető az in vivo sejtes immunitás vizsgálatára a késői típusú hiperszenzitivitási reakció (*Candida*, tetanus, PPD bőrtesztek). Pozitív teszt esetén az intakt antigénfelvételtől kezdve az antigénprezentáción, a T-sejtek citokintermelésén át a makrofágaktivációról is információt kapunk, ugyanakkor a negatív leletet körültekintően kell értékelni, hiszen a gyulladás bármely lépésének károsodása negatív eredményt adhat. Ezen túlmenően számos endogén (pl. 1 éves kor alatti gyermek), illetve exogén (immunszuppresszív gyógyszerek) tényező befolyásolhatja a kimenetelt.

A további vizsgálatok közé tartozik az áramlási citométerrel végzendő lymphocytápopuláció meghatározás (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16, CD56), ami lymphoma kimutatására is alkalmas lehet, valamint az in vitro lymphocytá proliferációs tesztek, úgymint mitogén (phytohaemagglutinin, CD3) stimuláció, antigén (tetanus, *Candida*) stimuláció; IGRA (quantiferon) teszt. A phagocytáfunkciók vizsgálatára alkalmas tesztek közé tartoznak az oxidatív burst tesztek, melyek közül manapság már az áramlási citométerrel vizsgálható dihidrorhodamin (DHR) teszt kezdi háttérbe szorítani a nitroblue tetrazolium tesztet és a kemilumineszcencián alapuló módszereket. Komplementdefektusok gyanúja esetén szűrőmódszerként az összkomplement-aktivitás (CH50) mérését javasolják, ami a klasszikus útvonal funkcióján alapszik. Csökkent szintek esetén az egyes individuális komplementszintek

mérése javasolt (C3, C4, C1E-INH). Amennyiben normális CH50 mellett is nagy valószínűségű a komplementdeficiencia, az AH50 szűrőteszt elvégzése szükséges az alternatív útvonal defektusának igazolására. A negyedik lépésben elvégzendő vizsgálatok speciális, jól felszerelt immunológiai, genetikai laboratóriumot igényelnek. Ide tartoznak az enzimvizsgálatok (adenozin deamináz, purin nukleozid foszforiláz), NK cytotoxicitás, citoplazmatikus molekula-meghatározás, citokinvizsgálatok (IL-12, IL-23, IFN-gamma), Toll-like receptor tesztek (IRAK4, MYD88, NEMO, UNC-93B, ADAM17, IL-36Ra), családfavizsgálat, genetikai tesztek, stb.<sup>12</sup>.

### Összefoglalás

Ahhoz, hogy eljuthassunk az immunhiány gyanújától a diagnózisig, az a legfontosabb, hogy felmerüljön a fertőzések hátterében az immunhiány lehetősége. Bizonyos esetekben (pl. SCID) az immundefektus sürgősségi kórképnek minősül, mert gyors kezelés nélkül halálhoz vagy súlyos szervi károsodáshoz vezethet. Primer immundeficiencia esetén szinte mindig jelen van egy vagy több az ismertetett figyelmeztető jelekből, ezért ezek ismerete elengedhetetlen. Amennyiben felmerül a PID gyanúja, többlépcsős diagnosztikai procedúra elvégzése szükséges, melyek közé tartozik a másodlagos és a szerzett immunhiány kizárása is.

Az immunhiány diagnosztikája mellett a terápiában is számos újdonság, új terápiás eljárás létezik. Elérhetővé vált például a betegek otthonában is a hetente vagy kéthetente 1 alkalommal alkalmazható subcutan immunglobulin szubsztitúció lehetősége, amivel – bár gyakoribb adagolás szükséges – egyenletesebb szérumszintet lehet biztosítani és talán kevesebb mellékhatással, kisebb összköltséggel jár<sup>13</sup>. Mivel az immunhiányhoz társuló fertőzések, társbetegségek szinte minden szerven kialakulhatnak, ezért az alapellátás mellett szinte minden szakma, szubdiszciplína találkozhat a kórképpel.

A primer immundefektusok felismerésének javítása érdekében ezért rendkívül fontos a betegek mellett az alapellátásban és szakrendelőknél dolgozók edukációja, valamint a különböző szakmák (ideértve a labor diagnosztikát is) közötti kommunikáció és a megfelelő betegutak kialakítása. ■

### Köszönetnyilvánítás

Az összefoglaló a CSL Behring Kft. támogatásával készült.

### Irodalom

1. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: A field in its infancy. *Science* 2007; 317: 617.
2. Joshi AZ, et al. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 16-22.
3. Bousfiha AA, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* doi 10.1007/s10875-012-9751-7
4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011; 2: 1-26.
5. Gathmann B, et al. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology* 2013; 173: 372-380.
6. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: A report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol* 2013; 33: 716-724.
7. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S182-94.
8. Subbarayan A, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011; 127: 810-816.
9. Lehman H. Skin manifestations of primary immune deficiency. *Clinic Rev Allerg Immunol* doi 10.1007/s12016-013-8377-8.
10. Bonilla FA, Stiehm ER, Wood RA, Feldweg AM. Laboratory evaluation of the immune system. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); last updated: Jul 02, 2013
11. de Vries E, in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clinical and Experimental Immunology* 2011; 167: 108-119.
12. Pasternack MS, Stiehm ER, Feldweg AM. Approach to the adult with recurrent infections; [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); last updated: Jan 31, 2013
13. Gouilleux-Gruart V, Schleinitz M, Fischer A. Primary immune deficiencies: practical questions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (Suppl 2): S67-78.