

A felnőttkori immunhiány klinikai jellegzetességei

Dr. Tuba Éva, Dr. Sütő Gábor, PTE KK Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

Az immunrendszer fontos szerepet játszik a szervezet kórokozóktól való védelmében, emellett feladata az elpusztult sejtek eltávolítása, a kontrollálatlan sejtproliferáció megakadályozása. Az immunválaszt a veleszületett (natív) és a szerzett (adaptív) immunrendszer egymásra épülve hozza létre. A veleszületett immunválaszban részt vevő sejt elemek (makrofágok, dendritikus sejtek, NK-sejtek, granulociták) és a komplement rendszer gyors, de nem fajlagos mechanizmussal pusztítják el a szervezetet támadó patogéneket, illetve részt vesznek az elpusztult sejtek eltávolításában is. Ezzel szemben a szerzett immunválasz elemei (limfociták, citokinek, antitestek) lassabban, de sokkal célzottabban, specifikusan ismerik fel a patogéneket. A B-sejtek képződése és differenciálódása a csontvelőben, a T-sejteké a thymusban történik. Ezek az elsődleges nyirokszervek. A képződött limfociták a másodlagos nyirokszervekbe, a nyirokcsomókba kerülve találkoznak az antigénnel, kialakítva az adaptív immunválaszt. Ez utóbbi elindításában fontos szerepe van a veleszületett immunrendszernek, amelynek sejtjei azt is meghatározzák, hogy celluláris vagy humorális folyamatok dominálnak a kórokozók eliminálásának folyamatában¹.

A primer immunhiányos állapotok (PID) congenitalis defektusok, melyekben az immunrendszer bizonyos elemei hiányoznak vagy diszfunkcionálisak. Ennek ellenére nem feltétlenül manifesztálódnak gyermekkorban. A sekunder immunhiányos állapotok esetén ezzel szemben a születéskor intakt immunrendszert a későbbiekben érő külső vagy belső (pl. diabetes, égés, malnutritio, lymphoma, iatrogén ok) hatás következtében lép fel a defektus. Gyakran áll a háttérben bakteriális (pl. tuberculosis) vagy virális (pl. HIV, parvovirus B19) infekció is².

A PID prevalenciája 1:2000 és 1:10000 között változik³, az ismert és kezelt betegek száma ennek ellenére hazánkban jóval kevesebb ennél, mivel a betegség rendszerint nem kerül felismerésre. Az immunhiányos állapotok az orvosképzésben alulreprezentáltak, pedig ezeknek a betegségeknek a késői felismerése és kezelése jelentősen rontja a prognózist. Minél később kezdődik meg a kezelés, annál gyakoribbá válnak a súlyos infekciók miatt kialakuló maradandó szövetkárosodások (pl. halláskárosodás, bronchiectasia).

A primer immundeficienciák közé számos betegségcsoport tartozik attól függően, hogy az immunrendszer mely sejtjei érintettek. A T- és B-limfociták kevert hiánya (SCID) a legsúlyosabb gyermekkorban manifesztálódó immunhiányos állapot. A T- és NK-sejteket érinti a Chediak-Higashi szindróma. A T-limfociták csökkent száma DiGeorge-szindrómában (thymus aplasia, szívfejlődési rendellenesség, hypocalcaemia) fordul elő. A B-limfociták hiányával jár a Bruton-betegség, amit főként szintén gyermekkorban diagnosztizálnak. A B-limfociták csökkent számát figyelhetjük meg hyper-IgM szindrómában és a közönséges variábilis immunhiányban (CVID) is⁴.

A variábilis immundeficiencia

A leggyakoribb (>50%) felnőttkorban manifesztálódó immunhiány a variábilis immundeficiencia (Common Variable Immune Deficiency=CVID). A CVID egy heterogén etiológiájú betegségcsoport, amely nagyon hasonló fenotípusban manifesztálódik⁵. A betegség az esetek többségében poligénes defektus. Ritkább genetikai mutációk mellett az esetek ~8-10%-ában mutatták ki a TNFRSF13B fehérje (TACI) mutációját⁵, ami a B-sejtek felszínén található, és az antitest válasz kialakulásában van szerepe. A CVID lényege a centrum germinativum kóros működéséből eredő B-sejt differenciációs zavar, amelynek következtében nem jönnek létre plazmasejtek, ezért antitesthiány alakul ki. A diagnózis felállításának ideje általában a betegek 20–40 év közötti életkorára esik, de az immundeficienciák kb. 20%-át diagnosztizálják 20 éves életkor előtt. A CVID jellemzői – az infekciókra való fokozott hajlam mellett – az immuniszregulációból eredő fokozott gyulladáshoz és autoimmun jelenségekhez.

Az infekciókat „közönséges” kórokozók okozzák, azonban a fertőzések lényegesen gyakoribbak és súlyosabbak az átlagpopulációban észlelt infekciónál. Jellemző továbbá, hogy bármely életkorban előfordulhatnak, antibiotikumra rosszul reagálnak, és gyakran vezetnek szervi elégtelenséghez (pl. bronchiectasia). Opportunista kórokozók az esetek <10%-ában fordulnak elő. Leggyakoribb a felső vagy az alsó légutak fertőzőes megbetegedése (>90%)⁴. Gyakran fordul elő lymphadenomegalia és splenomegalia. A betegek 40%-ában jelentkezik hasme-

nés, ritkán atrophias gastritis is diagnosztizálható. A betegek kb. 10–25%-ában fordul elő el nem sajtosodó granuloma képződés, amely a tüdő mellett egyéb szervekben – pl. máj, csontvelő, lép – is jelentkezhet, jelentősen emelve a mortalitást. CVID-ben szenvedő betegek esetén nagyobb a malignitás (15%) kialakulásának kockázata is: a non-Hodgkin lymphoma és gyomorcarcinoma prevalenciája magasabb az átlagpopulációénál.

A fokozott és sokszor autoimmun gyulladással hajlamos autoreaktív T- és B-sejtek centrális és perifériás szelekciójának elégtelensége miatt a betegek kb. 20-25%-ában jelentkeznek. A leggyakrabban cytopeniák, coeliakia, Hashimoto thyroiditis, SLE, vasculitis lép fel. A háttérben több folyamatot feltételeznek. A B-sejtek szomatikus hypermutációja károsodik, a perifériás vérben csökken a CD27⁺ memória B-sejtek és a CD19⁺ B-sejtek száma. Azoknál a betegeknél, akiknél jelen van a TACI mutációja, magasabb az autoimmun megbetegedések incidenciája. Ezen kívül a CVID-ben szenvedő betegek szérumban – hasonlóan pl. a rheumatoid arthritises betegekhez – jelentősen emelkedett a B-sejtek túléléséért felelős citokinek, a BAFF és az APRIL szintje. Felmerül továbbá egyéb tényezők – pl. a T_{reg}-sejtek relatív csökkenése, több citokin diszregulációja – szerepe is⁶.

Diagnózis

A PID diagnózisa átlagosan 6-7 évet késik a betegség kezdetéhez képest. Ezen időszak lerövidítése érdekében szükséges az immunhiányos állapotokról való ismeretek terjesztése mind az egészségügyi dolgozók, mind a betegek körében (1. táblázat).

A diagnózisban fontos szerepe van a családi anamnézisnek. Felmerül továbbá az immundeficiencia, amennyiben a betegnél egy éven belül több mint két alkalommal fordult elő súlyos, intenzív antibiotikus kezelést igénylő pneumónia, sinusitis vagy otitis. Szokatlan, opportunisták okozók (pl. *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*) jelenléte, ismeretlen eredetű cytopeniák vagy elhúzódó sebgyógyulás esetén szintén gondolnunk kell immunhiányos állapotra.

A diagnózis felállításához szükséges a szérumban immunglobulin szintjének (IgG, IgM, IgA) meghatározása. Ez a vizsgálat azonban nem minden

laboratóriumban érhető el. Nagyobb, populáció szintű szűrésre alkalmas lehet a kalkulált globulin szint is. Mivel a szérumban globulin szintjének nagy részét az immunglobulinok jelentik, a rutin laborban elvégzett összfehérje- és albumin szintkülönbségének meghatározásából is következtetni lehet a teljes immunglobulin szintre⁷. Ezáltal egy egyszerű, rutin laborvizsgálat során is felmerülhet az immunhiány lehetősége, lerövidítve ezzel a diagnosztikus folyamatot. Figyelembe kell venni azonban, hogy az α - és β -globulin frakció akut fázis proteinként funkcionálhat, emelkedett szintjük elfedheti az esetleges alacsony γ -globulin szintet. Alacsony immunglobulin szint esetén ki kell zárni a sekunder okokat, pl. nephrosis syndroma, malnutritio, egyes gyógyszerek (krónikus szteroidhasználat, rituximab, azathioprin, antikonvulzív szerek) szedése⁵.

Az immunglobulin szintek mérése mellett vérvkép, mikrobiológiai vizsgálatok és képalkotó vizsgálatok elvégzésére is szükség van. A másodlagos immunhiányos állapotok közül fontos a HIV kizárása. Részletesebb immunológiai vizsgálat során a T- és B-sejt szubpopulációk kvantitatív (sejtszám) és kvalitatív (DTH, antitest titer) vizsgálatát végezhetjük el.

Az IgG jelentős (>2 SD) csökkenése, illetve az IgM, vagy az IgA szint jelentős csökkenése esetén, amennyiben a beteg két évesnél idősebb, és minden egyéb ok kizárásra került, nagyon valószínű a CVID diagnózisa. Ha az IgG, IgM és IgA izotípusok közül csak az egyik

1. táblázat

Tíz figyelmeztető jel primer immunhiány fennállására (a Jeffrey Model Alapítvány orvosi tanácsadó testületének ajánlása alapján. Info4pl.org)

kettő vagy több új otitis egy éven belül

kettő vagy több új sinusitis egy éven belül
nem allergiás betegnél

egy pneumónia évente – több mint egy éven keresztül
krónikus, súlycsökkenéssel járó hasmenés

recurrens vírusinfekciók
(megfázás, herpes, szemölcs, condyloma)

iv. antibiotikum szükségessége a fertőzések szanálásához
recurrens, mély fekélyek a bőrön vagy belső szerveken

recurrens gombás fertőzés a bőrön vagy
egyéb lokalizációban

általában ártalmatlan,
tuberculosis-szerű bakteriális fertőzés jelenléte

PID-re pozitív családi anamnézis

csökkent jelentősen, a CVID diagnózisa akkor is valószínűsíthető, a beteget követni kell⁸.

Kezelés

A PID kezelésének három alappillére van: megelőzni és kezelni a fertőzéseket, javítani az immunkompetenciát és gyógyítani az immundefektust³.

Prevenció

Nagyon fontos szerepe van az infekciók megelőzésének, ami jó compliance elérésével, a személyi higiéné fokozásával, szükség esetén a beteg életvitelének módosításával lehetséges. Fertőzések kialakulásakor sokszor nem elégséges a szokásos antibiotikum dózis – gyakran hosszabb ideig és magasabb adagban van szükség a kezelésre. Preventív célból trimethoprim+sulfamethoxazol adható. Ezeknek a betegeknek élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltást (polio, BCG, MMR, sárgaláz, varicella) tilos beadni. Egyéb vakcinák nem kontraindikáltak, azonban figyelembe kell venni, hogy hatékonyságuk elmarad az egészséges egyéneknél megszokottól.

Az immunkompetencia javítása

A preventív lépések mellett – a hiányzó plazmaszettek kiesett funkciójának pótlására – szükséges a rendszeres immunglobulin adagolás a betegek számára, amelyet kezdetben általában 400–600 mg/tskg adagban intravénás vagy szubkután immunglobulin készítmény formájában kapnak meg, 4-5 hetes időközönként.

A betegek élethosszig tartó rendszeres immunglobulin pótlása létfontosságú, mert ezáltal megelőzhető a súlyos fertőzések és a maradandó szövödmények kialakulása. A kezelt betegek-nél rendszeresen ellenőrizni kell az immunglobulin szinteket. A szubsztitúciós kezelések előtti, úgynevezett immunglobulin „völgykoncentrációt” 5-6 g/l liter értéken kell tartani. Amennyiben a völgykoncentráció alacsony, felmerül a dózis emelése, illetve a vénás adagolásról szubkután készítményre való áttérés lehetősége is.

A szubkután készítmény hetente történő alkalmazása magasabb völgykoncentrációt biztosít, beadása egyszerűbb és kényelmesebb, ennél fogva jobb compliance-t is biztosít a beteg részéről. Szintén terápia módosításra van szükség,

ha az immunglobulin szintek normál tartományban vannak, azonban ennek ellenére a betegnél továbbra is gyakran fordulnak elő infekciók. A szubsztitúció megválasztásánál mérlegelni kell a különböző készítmények fiziko-kémiai és biológiai tulajdonságait, az eltérő ozmolaritást, glükóz-, nátrium-, IgA- és isohemagglutinin-tartalmat. Az eltérő vivőanyagok lehetővé teszik, hogy amennyiben allergiás reakció lép fel, a továbbiakban másik készítménnyel folytassuk a kezelést.

Üzenet

A PID gyakorisága folytán bármely orvos találkozhat immunhiányos beteggel. Könnyű elsiklani a korai figyelmeztető jelek felett, azonban az 1. táblázatban felsorolt kritériumokat szem előtt tartva egyszerűen felállítható a diagnózis. Az időben diagnosztizált és megfelelő kezelésben részesülő immunhiányos betegeknek nemcsak az élettartamát, de az életminőségét is jelentősen javítja a szubsztitúciós kezelés. A ritkábban jelentkező, és kevésbé súlyos fertőzések eredményeképpen az egészségügyi kiadások is csökkennek mind a beteg, mind az egészségügyi szolgáltató részéről. ■

A közlemény a CSL Behring támogatásával készült.

Irodalom

1. Erdei Anna (szerk.) Immunológia, pp 29-40. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012.
2. Czirják László (szerk.) Klinikai immunológia, pp 793-795. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006.
3. Turvey SE, Bonilla FA, Junker AK. Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians. *Postgrad Med J* 2009; 85: 660-666.
4. Thiel J, Sibilia J, Warnatz K. Systemic manifestations of primary immun and Fas deficiencies. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases – module n°38b, 2014
5. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 260-265.
6. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clinical and Experimental Immunology* 2011; 164 (Suppl. 2), 6-11.
7. Jolles S, Borrell R, Zouwail S, et al. Calculated globulin (CG) as a screening test for antibody deficiency. *Clinical and Experimental Immunology* 2014; 177: 671-678.
8. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Immunology* 2013; 174: 203-211.