

Veleszületett immunhiányos állapotok kezelése

Kriván Gergely
Egyesített Szent István és
Szent László Kh

Immunhiányos állapotok

Az immundeficienciák az immunrendszer hiányos működését jelentő kóros állapotok, melyek elsősorban az infekciók elleni csökkent védekezőképességben nyilvánulnak meg.

Tartósan fennálló immundeficienciákban, amennyiben a beteg az infekciós halálozást elkerüli, tumoros betegségek, egyes immundeficienciákban autoimmun betegségek léphetnek fel.

Tévhitek

- A veleszületett immunhiányos (PID) állapotok ritka betegségek
- A PID súlyos betegség
- A PID gyermekkorban jelenik meg
- A PID előterében mindig a fertőzések állnak
- A PID többféle kórokozóval szembeni fogékonyságot jelent

PID gyakorisága

15 éve	1:50 000
10 éve	1:10 000
5 éve	1:1 000
Napjainkban	1:250-500



INFEKCIÓK jellemzői	normális	kóros (ID)
Gyakoriság	max. 8-12 enyhe infekció/év, iskolakezdés után kevesebb	több mint 12 infekció/év
Súlyosság	enyhe	súlyos
Lezajlás	akut	krónikus, sok visszaesés
Maradandó károsodások	nem	krónikus
Visszaesés - ugyanazon kórokozó	általában nem	igen
Infekciók apatogén/részlegesen patogén kórokozókkal	nem	igen

10 figyelmeztető jel PID-ben

1 8 vagy több új otitis egy éven belül

6 Visszatérő mély bőr-, vagy belső szervi tályogok

2 2 vagy több súlyos sinusitis egy éven belül

7 Perzisztáló soor oris, vagy egyéb bőrgombásodás 1 éves kor után

3 2 vagy több hónapos antibiotikum kezelés csekély hatással

8 Csak intravénás antibiotikum mellett gyógyuló infekciók

4 2 vagy több pneumonia egy éven belül

9 2 vagy több mélyre terjedő fertőzés

5 Csecsemőkori súlyállás, fejlődésbeli elmaradás

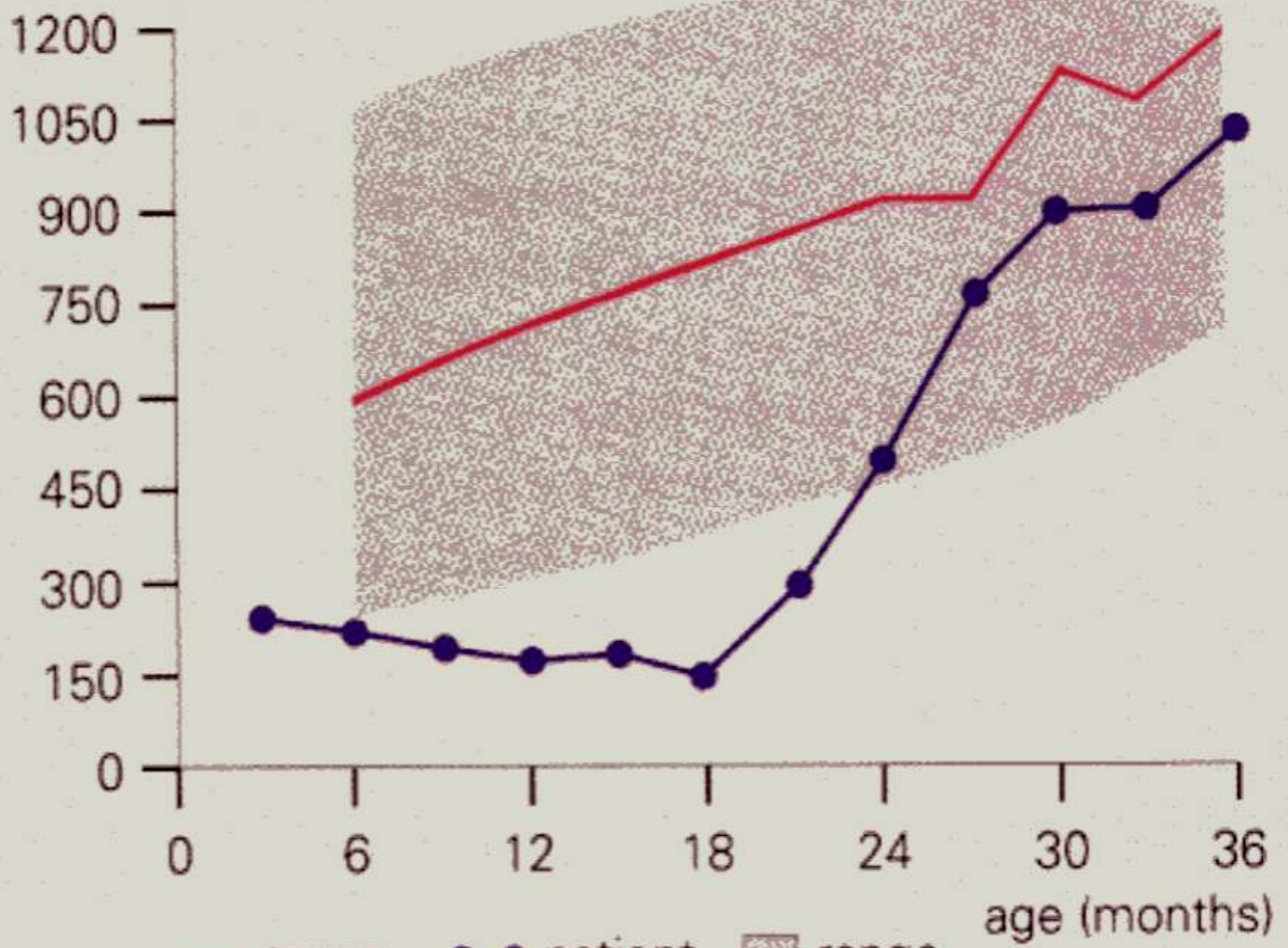
10 Pozitív családi anamnézis ID-ra

Az immundefektusok felosztása

- FIZIOLÓGIÁS ÉS ÁTMENETI
IMMUNDEFICIENCIÁK
(koraszülött/újszülött, csecsemő, kisded)
- Primer ID
- Szekunder ID

IgG in transient hypogammaglobulinaemia

serum IgG (mg/dl)



— mean ●—● patient [shaded] range

age (months)

Az immundefektusok felosztása

- Átmeneti ID
- **PRIMER IMMUNDEFEKTUSOK**
- Szekunder ID

Családi anamnézis!!!

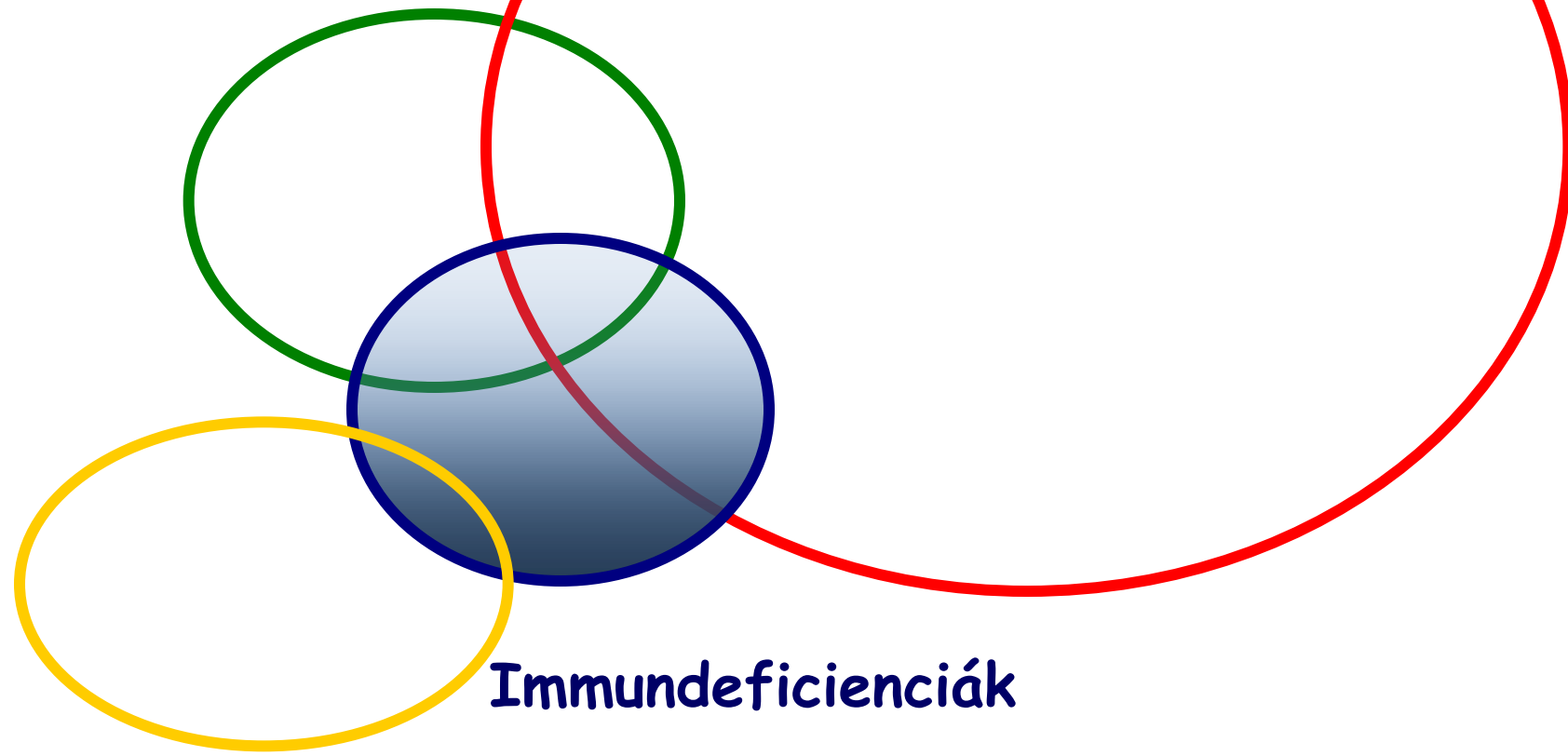
- Vérokonság
- Váratlan csecsemő-, kisdedkori halálozás (oltás, infekció)
- Gyakori infekciók családtagoknál, autoimmunitás, halmozottan malignitás

PRIMER IMMUNDEFEKTUSOK KÖVETKEZMÉNYEI

- infekciók elleni védelem hiánya
- lymphoproliferatív betegségek és tumorok gyakoribb előfordulása (főleg T- és NK sejt hiányban)
- allergiás kórképek
- autoimmun betegségek - arthritis, SLE, gyulladáscélzó bélbetegségek - gyakoribb előfordulása
(T-sejt, B-sejt és komplement hiányokban)

Allergia

Autoimmun betegségek



Immundeficienciák

Malignus betegségek

Specifikus bakteriális fertőzésekre hajlamosító tényezők

Kórokozó	Megjelenés	Érintett gén/ kromoszóma régió	Funkcionális hiba	Megjegyzés
<i>S. pneumoniae</i>	Invazív betegség	IRAK-4, MyD88	Csökkent gyulladáscsökkentő citokin termelés TLR stimuláció után	Más pyogén baktériumokkal (pl. <i>S. aureus</i>) szemben is
<i>Neisseria</i>	Invazív betegség Invazív betegség, rossz prognózissal	MAC komponensei (C5,C6,C7,C8A,C8B,C8G,C9) PFC	MAC hiány Properdin hiány	
Mycobacteriumok	MSMD	IL12B,IL12RB1, IKBKG IFNGR1, IFNGR2, STAT1	Csökkent IFN γ válasz IL-12/23-ra Csökkent sejtválasz IFN γ -ra	<i>Salmonella typhi</i> fertőzésre is hajlamosít
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lepra	PARK2 LTA	Ismeretlen Ismeretlen	E3-ubiquitin ligáz diszfunkció lehetséges

Specifikus vírus fertőzésekre hajlamosító tényezők

Kórokozó	Megjelenés	Érintett gén/ kromoszóma régió	Funkcionális hiba	Megjegyzés
Herpes simplex (HSV-1)	HSV encephalitis	UNC93B1, TLR3	Csökkent IFN γ -1 termelés	STAT-1 és NEMO hiány is hajlamosít HSV fertőzésekre, de másra is
Epstein-Barr vírus	XLP	SH2D1A XIAP/BIRC4	SAP hiány XIAP hiány	Fulmináns mononucleosis. Malignus és nem malignus lympo-proliferáció, dysgammaglobulinaemia, autoimmunitás
Human papillomavírusok	Epidermoplasia verruciformis WHIM	EVER1/TMC6 EVER2/TMC8 CXCR4	EVER1 hiány EVER2 hiány Truncált CXCR4	Megváltozott neutrophil mobilizáció, T sejtes lymphopenia, visszatérő bact. fert., chr. cutan és genitális papilloma fertőzések

Primer immundefektusok felosztása

1. Természetes immunitás zavarai
2. T-sejt defektusok (kombinált immundeficienciák)
3. B-sejt defektusok (antitesthiány szindrómák)
4. Jól meghatározott ID szindrómák
5. Immunreguláció primer zavarai
6. Fagocita defektusok
7. Autoinflammatorikus szindrómák
8. Komplement defektusok

WHO osztályozás

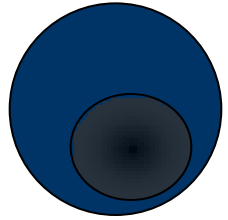
kb. 200 féle primer immundeficiencia

- B-sejt defektus (antitest hiány) 65%
- T-sejtes/kombinált immundeficiencia 20%
- Komplement hiány 4%
- Phagocytá defektus 9%
- Egyéb 2%

leggyakoribb: IgA hiány, 1/400-700

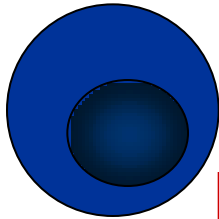
Csontvelő

Limfoid sejtvonal



Haemopoetikus
őssejt CD34+

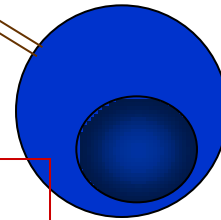
Pro-B-sejt



AR Agamma-globulinaemia
RAG1, RAG2,
Iga, Igμ, γ5, BLNK

Pre BCR

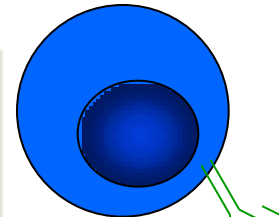
Pre-B-sejt



XLA
Btk

Negatív szelekció
Receptor érés

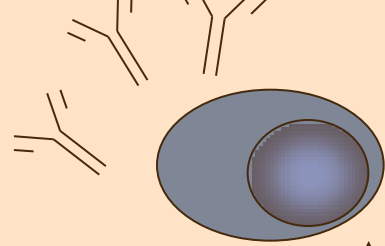
Éretlen-B-sejt



IgM

Periféria

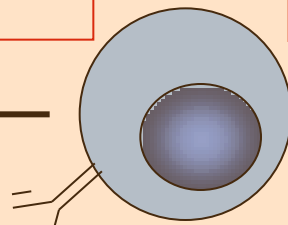
Plazmasejt



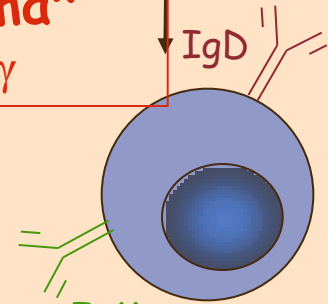
CVID
ICOS, BAFFR,
CD19, TACI

IgA hiány, IgG alosztály hiány,
Spec antitest hiány
Hyper-IgM szindróma*
CD40, AID, UNG, IKK-γ

Ig osztályváltás
Szomatikus hypermutáció,
affinitás érés

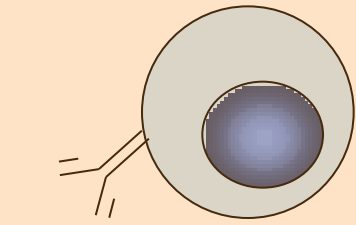


B-Lymphoblast
(aktivált B-sejt)



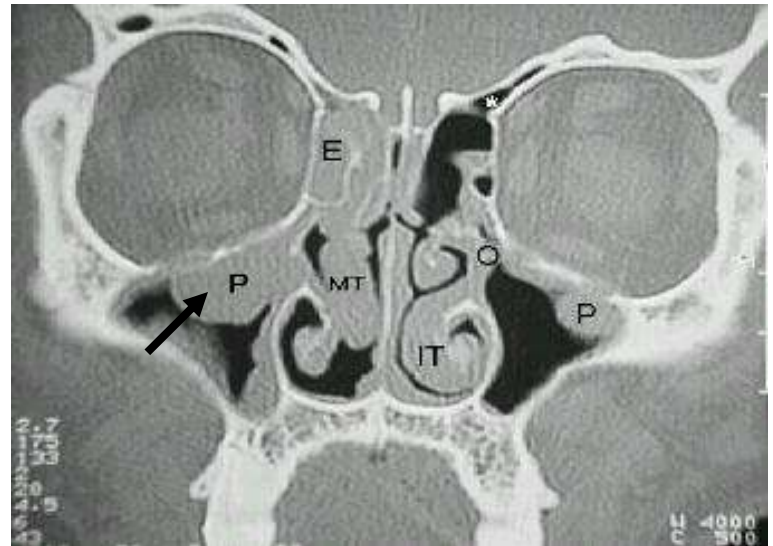
Érett-B-sejt

Memória B-sejt



B sejt defektusok klinikai jellemzői

- Visszatérő sinopulmonális fertőzések vagy szepszis (elsősorban Ps tokkal bíró baktériumok)
- Bronchiectasiák
- Krónikus vagy visszatérő hasmenések (gyakran Giardia vagy enterovírusok)
- Növekedési zavar
- Krónikus enterovírus meningoencephalitis
- Arthritis



Lobaris pneumonia

Csökkent IgG szinttel járó primer antitest hiány állapotok

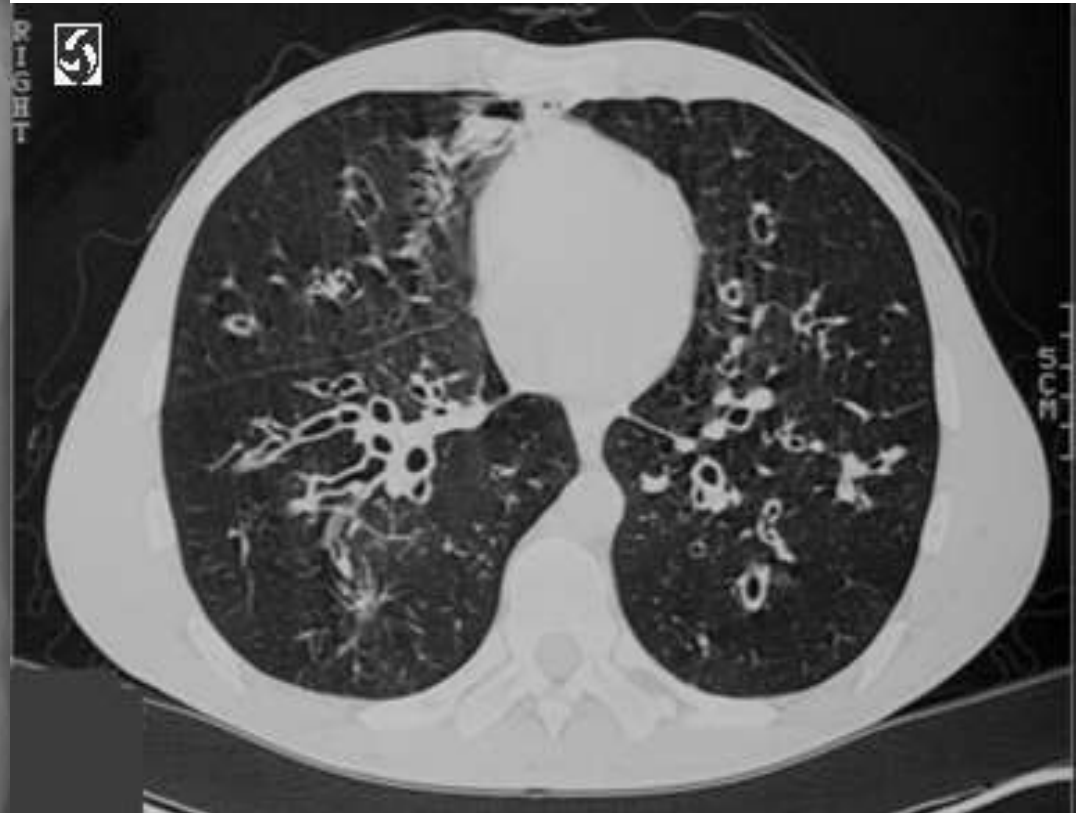
- X-hez kötött agammaglobulinaemia (\downarrow IgG, IgA és IgM)*
- Hyper IgM szindróma (\uparrow v. norm. IgM, \downarrow IgG és IgA)*
- Változó immundeficiencia (CVID) (\downarrow IgG, \downarrow v. norm. IgM és IgA)*
- X-hez kötött lymphoproliferatív betegség hypogammaglobulinaemiával*
- Csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemia (\downarrow IgG)
- Perzisztáló enyhe IgG hiány
- IgA hiány

*IgG pótlás csaknem mindig szükséges

Antitest hiány normális Ig szint mellett

- IgG2 alosztály hiány
- IgG3 alosztály hiány
- IgG4 alosztály hiány
- Specifikus antitest hiány normális immunglobulin szint mellett

Bronchiectasia



Common variable immunodeficiency - CVID klinikai jellemzői

- Incidencia 1:25.000 (de 1:10.000- 1:100.000)
- Rendszerint 30 éves kor előtt; dg és a klinikai tünetek megjelenése között 5-7 év telik el
- Visszatérő és/vagy súlyos fertőzések
- Granuloma (tüdő, nyirokcsomó, lp, bőr, máj, csontvelő, vese stb.)
- Autoimmunitás 25-50%-ban (ITP, AIHA, RA, AP, TH, Sjögren sy, SLE, IBD stb.) Elsősorban a cytopeniák megelőzhetik az infekciókat.
- Autoinflammáció, allergiás kórképek
- Malignitás (30x lymphoma, 50x gyomorrák incidencia)
- > poligénes öröklésmenet (10-20%-ban CVID vagy IgA hiány a családban)
- T sejt aktiváció és proliferáció zavart lehet, a dendritikus sejtek és a citokinek defektusa is kísérheti
- Kizáráson alapuló, aluldiagnosztizált, „hypervariábilis” kórkép

CVID - definíció*

- Kezdet: 4 éves kor után
- Nagymértékben csökkent se IgG (<4,5 g/l), IgA és/vagy IgM
- Csökkent vagy hiányzó antitest válasz az immunizációra
- Egyéb specifikus primer immundefektusok és szekunder antitesthiányos betegségek kizárhatók

CVID - új kritériumrendszer (2013)*

- „A” = major kritériumok (mindegyik kötelező):
 - Hypogammaglobulinaemia: IgG < 5 g/l felöttkorban
 - Az immunhiánynak más egyéb oka nem azonosítható
 - Életkor > 4 év (ez alatt nem mondjuk ki a CVID diagnózisát, várunk, de ha kell, kezelünk)

CVID - új kritériumrendszer (2013)*

- „B” = az immunrendszer hibájából következő klinikai tünetek közül 1 vagy több:
 - Rekurrens, súlyos vagy szokatlan infekciók
 - Antibiotikumra adott gyenge válasz
 - Antibiotikum profilaxis ellenére kialakuló bakteriális fertőzés
 - Egy adott védőoltás ellenére kialakuló fertőzés
 - Bronchiectasia és/vagy krónikus sinusitis
 - Inflamációs betegségek vagy autoimmunitás

CVID - új kritériumrendszer (2013)*

C'' = alátámasztó laboratóriumi eredmények (3 vagy több):

- IgA (< 0,8 g/l) és/vagy IgM (< 0,4 g/l) társuló hiánya vagy csökkent cc-ja
- B sejtek jelenléte, de a CD27+ memória B-sejtek száma csökkent és/vagy emelkedett CD21(low)+ sejtszám
- IgG3 deficiencia < 0,2 g/l
- Csökkent vakcinációs válasz az életkori kontrollhoz képest
- Átmeneti vakcinációs válasz az életkori kontrollhoz képest
- Isohaemagglutininek hiánya (ha nem AB vércsoportú)
- Az autoimmunitást támogató laboratóriumi érték (pl. Coombs poz.)
- Genetikai eltérés (TACI, BAFFR, MSH5 stb.)

CVID - új kritériumrendszer (2013)*

- „D” = bármely, a CVID-et alátámasztó, jellemző szövettani kép (nem kötelező):
 - Lymphocytas interstitialis pneumonia
 - Granulomás betegség
 - A máj nodularis regeneratív hyperplasiaja
 - A bél nodularis lymphoid hyperplasiaja
 - A bélbiopsziás anyagban a plazmasejtek hiánya

A javasolt új kritériumrendszer alkalmazása

- Valószínű CVID: ABC vagy ABD kritériumok teljesülnek, szükséges az immunglobulin szubsztitúció.
- Lehetséges CVID: A, AB vagy AC vagy AD, néhány beteg ezek közül igényelheti az immunglobulin pótlást.
- IgG > 5 g/l és egyetlen más kritériumot sem teljesít = HGUS (hypogammaglobulinaemia of uncertain significance). Kezelést nem, de követést igényel immunhiány illetve autoimmun betegség irányában.

CVID - Szent László Kh

- 55 beteg (ffi/nő: 29/26)
- Átlagéletkor: 33,5 év (13-61 év)
- Az első tünetek megjelenése: 21 év (3-52 év)
- A diagnózis ideje: 26 év (3-57 év)
- A tünetek kezdete és a dg. között eltelt idő: 30 hónap (2-480 hónap)

Esetismertetés

- T. S. (szül.: 1965. 06. 10.), nő
- 2001 óta visszatérő pneumoniák (2-3x/évente), pleuropneumoniák, sinusitis maxillaris, COPD, mastoiditis, súlyos bronchiectasiák, gyakori bronchoscopiák, halláscsökkenés, átmeneti cytopeniák, csontvelő biopszia
- 2004 óta ismert agammaglobulinaemia
- 2009 óta enterális tünetek, krónikus hasmenés, súlyvesztés (45 kg-ra) → leszázalékolás
- Kezdeti Ig szintek: IgG: 0,02 g/l, IgA és IgM mérhetetlen
- A klinikum előterében: felső légúti hurutok és enterális tünetek (van átmeneti cytopenia is)
- **Soha nem részesült Ig pótlásban!**

Zárójelentés

Ismert agammaglobulinaemiás beteg.

Immunhiányos állapota miatt

fertőzésekre fokozottan fogékony,

ezért kerülje azokat"

CVID - Szent László Kh

- Prezentációs tünetek:
 - 53/55 (96%) beteg - infekciók
 - 21/55 (38%) beteg - enterális tünetek
 - 14/55 (25%) beteg - hematológiai eltérések (AIHA, ITP, neutropenia)
 - 5/55 (9%) beteg - ízületi panaszok
 - 2/55 (3%) beteg - granuloma képződés
- Tumorok:
 - Limfómák (5/55): HD - 3 beteg, NHL- 2 beteg
 - 3 autológ és 1 allogén átültetés
 - Ewing sc - 1 beteg

CVID - Szent László Kh

- Alacsony B sejtszám: 22 eset
- Csökkent CD4/CD8 arány: 33 eset
- Ig szintek a diagnóziskor:
 - IgG: 1,3 g/l (0- 6,23 g/l)
 - IgA: 0,022 g/l (0-0,89 g/l)
 - IgM: 0,11 g/l (0-2,39 g/l)

Enterális tünetek

- 20%-ban krónikus gyomor-bélrendszeri tünetek: puffadás, diszkomfort, hasmenés, felszívódási zavar
- 5%-ban **súlyos tünetek és elváltozások**
- **László Kh: 8/55 (14%) súlyos enterális panaszok, malabsorptio**
- Gastrointestinális fertőzések viszonylag ritkábban (CMV, giardiasis, campylobacter)
- Terápia: antibiotikumok, elementális diéta, szteroid, Budenosid?, infliximab?

Terápia

- IVIG: 55/55 eset
- 5% és 10% IVIG
- Átlagos havi adag: 500 mg/kg (250-1700 mg/kg)
- Enterális tünetek esetén > 700 mg/kg
- IgG mélykoncentráció: 6,01 (2,88 - 12 g/l)
- ScIg: 12 esetben

Terápia

- Immunglobulin pótlás
- Szteroid, immunszuppresszív szerek
- Fertőzések agresszív kezelése,
szupportív terápia

Az IVIG készítményekről általában...

- 15.000-60.000 donor plazmájából
- Vírus és egyéb patogén mentesített
- 3-12% IgG koncentráció
- > 90% IgG monomer és dimer
- Mellékhatásokat a polimer aggregátumok aránya befolyásolja - csökkentése stabilizáló szerekkel (albumin, **glicin**, polietilén glikol, D-mannitol, D-szorbitol, szukróz, **glukóz**, **maltóz**, **prolin**)
- Ozmolaritás: 253 mOsm/l (5%) - 1250 mOsm/l (10%)
- Stabilitást növeli: alacsonyabb pH
- IgA tartalom (0,4 $\mu\text{g/ml}$ - 720 $\mu\text{g/ml}$)

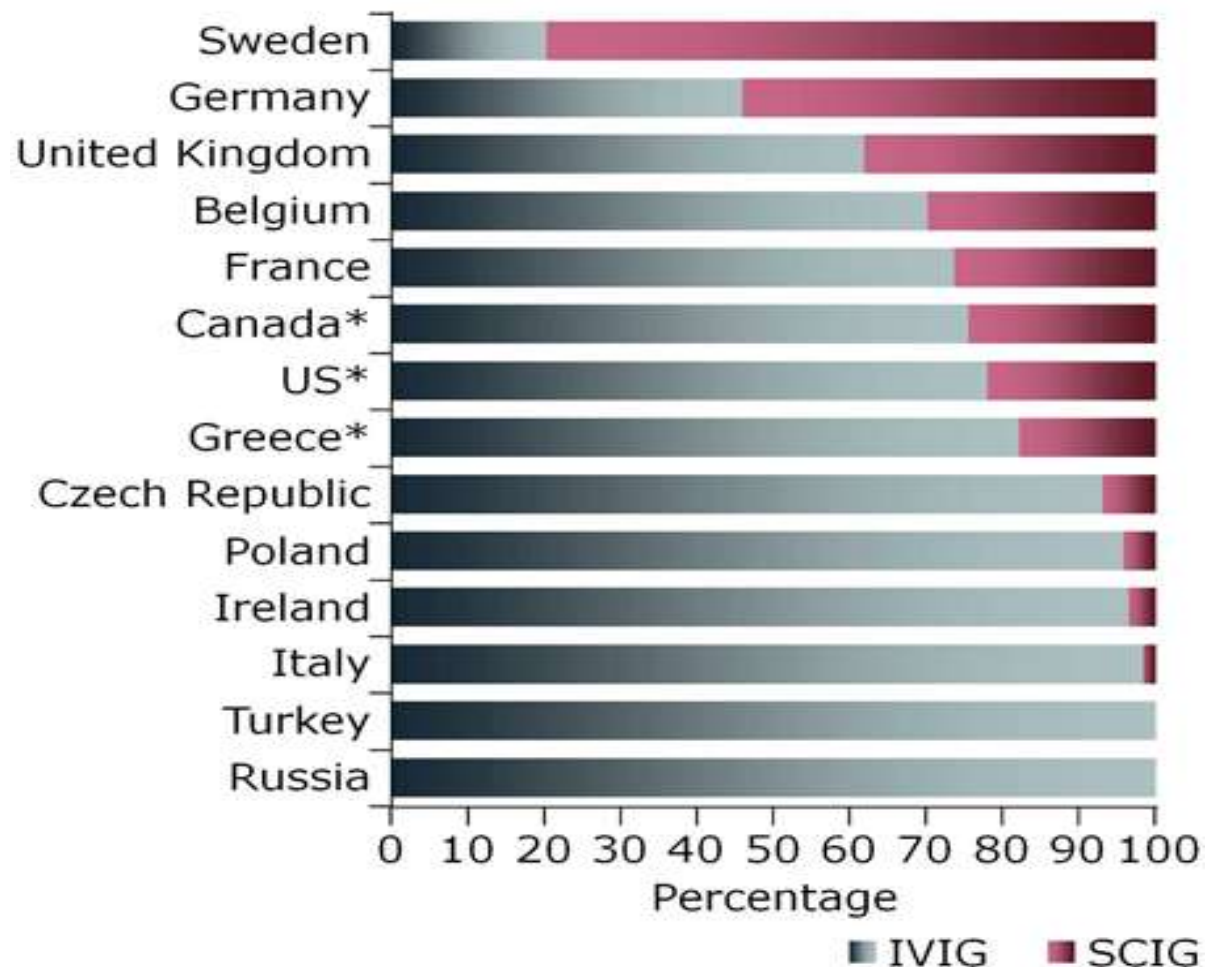
Magyarországon forgalmazott IvIg és ScIg készítmények

Termék	Forma	Tárolás hűtve	IgA tartalom	Stabilizáló szer	Beadási sebesség
Intravénás					
Humaglobin	liofilizált, 5%	Igen	< 50 µg/ml	Glicin, glukóz	0,6-1,2 ml/kg/h
Intratect	5% liquid	Nem	< 2 mg/ml	Glicin	1,4-1,9 ml/kg/h
Octagam	5% liquid	Nem	≤ 0,2 mg/ml	Maltóz	Max. 5 ml/kg/h
Octagam	10% liquid	Nem	≤ 0,4 mg/ml	Maltóz	Max. 7,2ml/kg/h
Privigen	10% liquid	Nem	≤ 25 µg/ml	Prolin	Max. 7,2 ml/kg/h
Kiovig	10% liquid	Nem	140 µg/ml	Glicin	Max. 7,2 ml/kg/h
Subcutan					
Gammanorm	16,5% liquid	Nem	<82.5µg/ml	Glicin	Max. 40 ml/h
Vivaglobin	16% liquid	Nem	< 1,7 mg/ml	Glicin	Max. 1,13 ml/kg/h
Hizentra	20% liquid	Nem	<0,05 mg/ml	Prolin	Max. 25 ml/h/terület

A subcutan Ig előnyei

- A súlyos vagy szisztémás mellékhatások ritkábbak
(szisztémás : 0 - 3 százalék ↔ IVIG: 2 - 6 százalék)
- Magasabb, akár fiziológiás IgG szint
- Az igényhez illeszthető adagolás
- Otthoni alkalmazás lehetősége
- Rossz vénás viszonyok mellett is alkalmazható
- Biztonságos alkalmazás IgA hiányban
- Az esetek többségében premedikáció nem szükséges
- Proteinvesztő enteropathiában előnyös lehet

Az IVIG és a SCIG alkalmazásának aránya PID-ben*



*Jolles S, Sleasman SW, Adv Ther (2011)

IVIG a Szent László Kórházban

- Primer antitest hiány: ~150 beteg ~ 1700 kezelés
- Szekunder antitest hiány: ↑ allogén vérképző őssejt-átültetés ~ 200 kezelés
- Egyéb: ITP, Kawasaki, Guillain-Barré szindróma
- Évi IVIG felhasználás: ~ 35-40 kg
- Mintegy 1900 infúziós kezelés évente

ScIg motiváció

- **IVIG-ScIg oka**
 - Önállóság: 1
 - Munkahelyi - iskolai hiányzás 11
 - Utazás 3
 - IVIG mellékhatásai 4
 - Vénaproblémák 1
 - Hasmenés 1
 - Folyadékredukció 1
 - Külföldi utazás 2

Mikor gyanakodjunk?

- túl sokszor jelentkező
- túl súlyos formában zajló
- túl hosszan tartó
- szokatlan szövődményekkel járó
- standard kezelésre nem reagáló

fertőzések

Szűrővizsgálatok

- IgG, IgA, IgM meghatározás
- Ha nincs rá lehetőség:
 - Számított globulin (CG):
összfehérje - albumin; cut-off: 18g/l
 - Ha alatta: kivizsgálás

Lehetőségek

- „Normális gyermek”
- Atópiás betegségben szenvedő gyermek
- Krónikus betegségben szenvedő gyermek
- Immunhiányos gyermek

„Normális gyermek”

- A vizsgálatra küldött gyermekek 50%-a
- Évi átlagos betegségszám: 4-8
- Közösség, testvérek esetén akár 10-12
- Passzív dohányzás szerepe
- Átlagos gyógyulási idő: 8 nap (2 hét)
- Vírusinfekciók
- 3 éves korig max. 1 pneumónia, 2 otitis media

Atópiás betegségben szenvedő gyermek

- A vizsgálatra küldött gyermekek 30%-a
- Krónikus allergiás rhinitis
- Obstructív bronchitisek, asthma bronchiale
- Gyakrabban társul sinusitisszel, otitisszel - nyálkahártya duzzanat

Krónikus betegségben szenvedő gyermek

- A vizsgálatra küldött gyermekek 10%-a
- Pl. cisztás fibrózis, GOR, veleszületett szívbetegség, krónikus aspiráció
- Anatómiai, fiziológiai és egyéb eltérések
 - Barrier defektusok
 - Kóros váladékkürülés (pl. cilia funkció, KIR betegség)
 - Obstrukciók
 - Idegen testek
 - Rezisztens kórokozók
 - Ismételt újr fertőzések: kontaminált víz, állatok

Kit kell kivizsgálni?

- Krónikus vagy visszatérő fülfolyás, tubussal vagy anélkül
- Tubusbeültetés 5 éves kor felett
- > évi 4 bakteriális fertőzés (otitis, sinusitis, pneumonia) 3 éves kor felett
- 2 vagy több bakteriális pneumonia rövid időn belül (3 hónap)
- Szövődményes fertőzések (mastoiditis, agytályog vagy empyema)
- Antibiotikus kezelést igénylő krónikus vagy visszatérő sinusitisek

Kit nem kell vizsgálni?*

- Visszatérő felső légúti vírusfertőzések
- Nem kontrollált allergiás rhinitis
- Streptococcus pharyngitis és tonsillitis
- A légutak funkcionális és anatómiai rendellenességei
- Nem bakteriális alsó légúti fertőzések
- Húgyúti fertőzések

*Ha más probléma nincs