

Enterális manifesztációk primer immunhiányos állapotokban

Kriván Gergely

Dél-pesti Centrumkórház- Országos
Hematológiai és Infektológiai Intézet

Kórokozó
virulenciája

The diagram consists of two blue, arrow-shaped boxes pointing towards each other, meeting at a central point. The left box contains the text 'Kórokozó virulenciája' and the right box contains 'Szervezet ellenálló képessége'.

Szervezet
ellenálló
képessége

Immunhiánnyal járó állapotok

- Primer immundefektusok
- Szekunder immunhiányos állapotok
 - Aplasztikus anaemia
 - Malignus betegségek (leukaemia, lymphoma)
 - Autoimmun kórképek
 - HIV és más vírusok (pl. CMV, EBV, HCV)
 - Egyéb krónikus betegségek (vese, máj, diabetes mellitus)
 - Splenectomia, égés

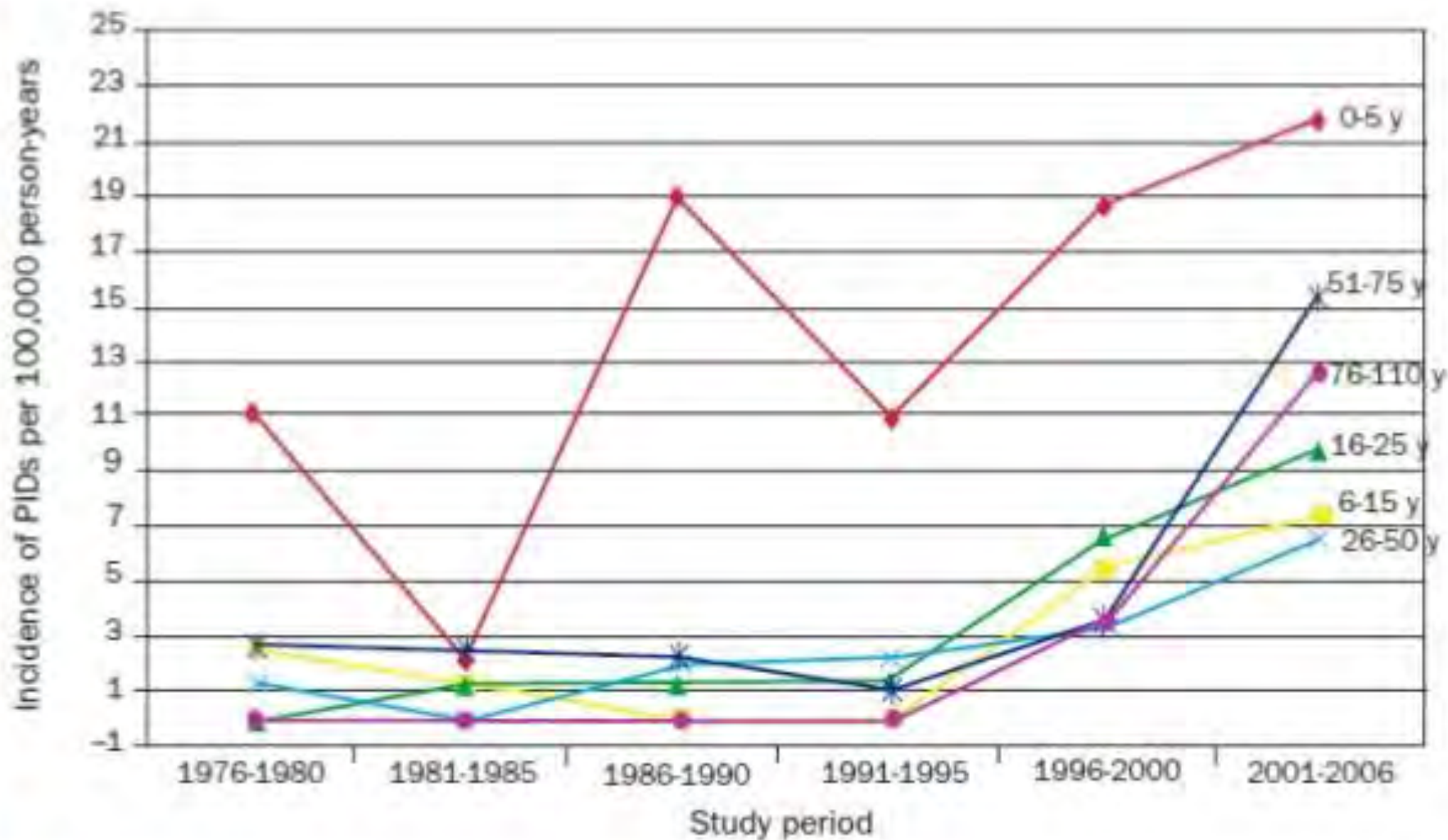
Fertőzésekre hajlamosító tényezők

- Immunszuppresszív terápia (citosztatikumok, szteroid, egyéb immungyengítő szerek, biológiai terápiák, ATG)
- Sugárkezelés
- Invazív diagnosztika
- Beültetett eszközök (centrális kanülök, hólyagkatéter stb.)

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

A primer immundefektusok incidenciájának változása



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

2 2 vagy több súlyos sinusitis egy éven belül

3 2 vagy több hónapos antibiotikum kezelés csekély hatással

4 2 vagy több pneumonia egy éven belül

5 Csecsemőkori súlyállás, fejlődésbeli elmaradás

6 Visszatérő mély bőr-, vagy belső szervi tályogok

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

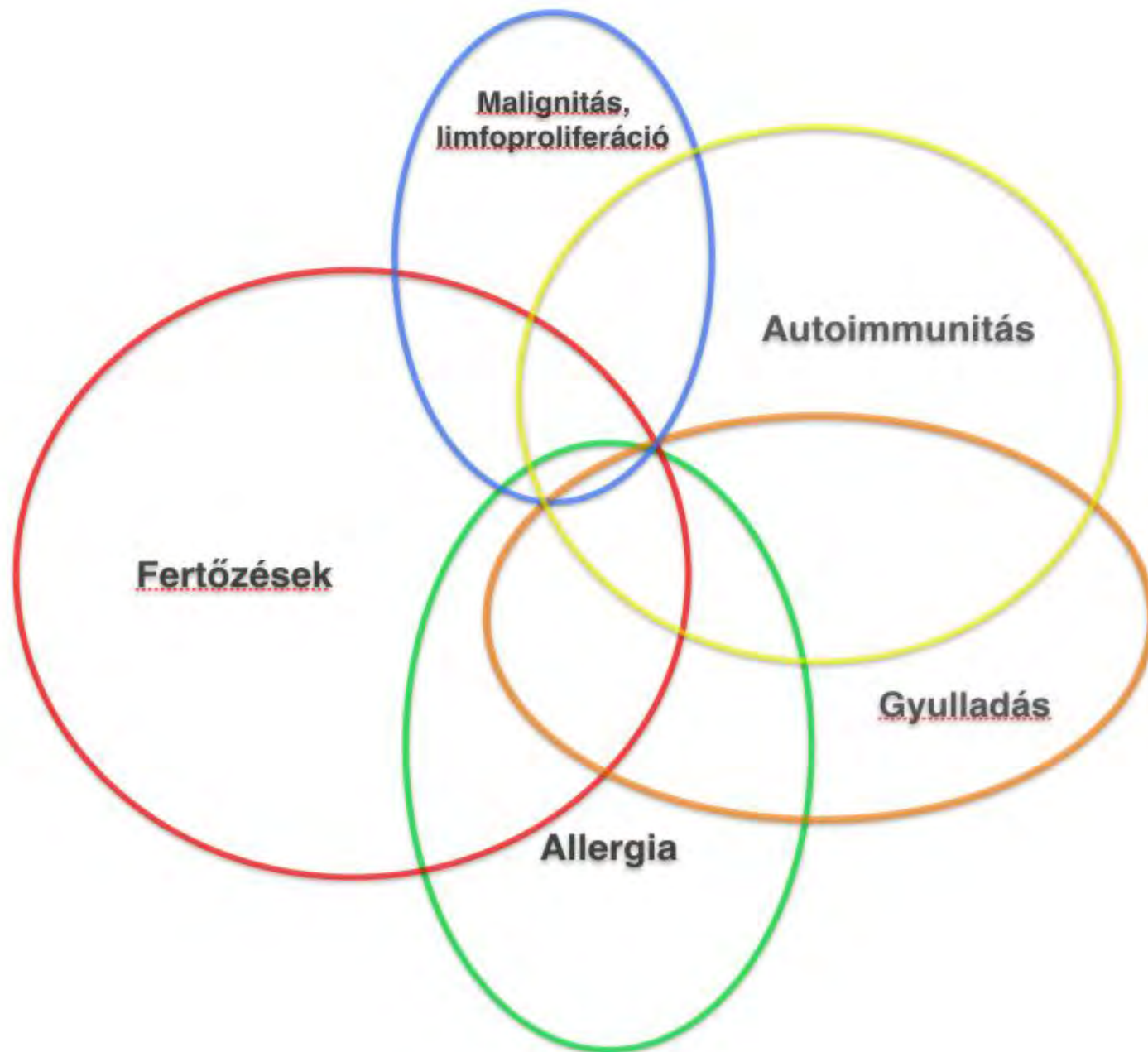
8 Csak intravénás antibiotikum mellett gyógyuló infekciók

9 2 vagy több mélyre terjedő fertőzés

10 Pozitív családi anamnézis ID-ra

Primer immunhiány következményei

- Külső patogének csökkent eliminációja
- Megváltozott belső antigének csökkent eliminációja
- Dysregulált immunfolyamatok
 - Autoimmunitás
 - Krónikus gyulladós állapotok (pl. bél)
 - Granuloma képződés
 - Lymphoproliferáció (lymphadenopathia, splenomegalia)
 - Fokális vagy diffúz lymphocytás szervinfiltrációk (pl. GLILD)
 - Haemophagocytosis

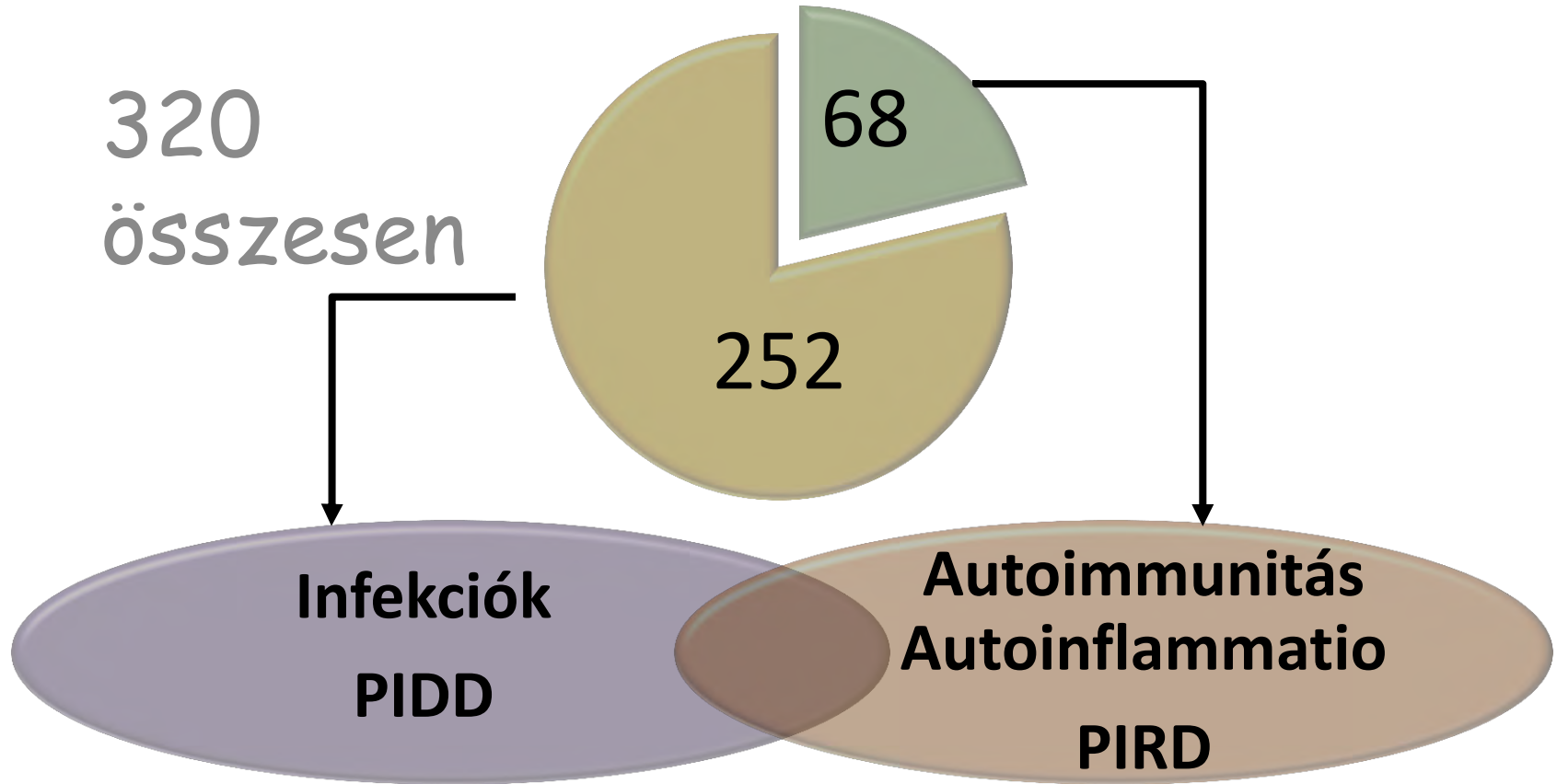


Primer immundefektusok felosztása

1. Természetes immunitás zavarai
2. A sejtes és a humorális immunitást érintő PID (kombinált immundeficienciák)
3. Elsősorban antitesthiány szindrómák
4. Kombinált immunhiányok jól meghatározott ID szindrómákkal:

pl. Wiskott-Aldrich sy. (WAS), Di George sy., Ataxia teleangiectasia (AT), Chediak-Higashi sy (CHS)
5. Immunreguláció primer zavarai
6. Fagocita defektusok
7. Autoinflammatorikus szindrómák
8. Komplement defektusok
9. PID fenokópiák

IUIS* - Immundefektusok

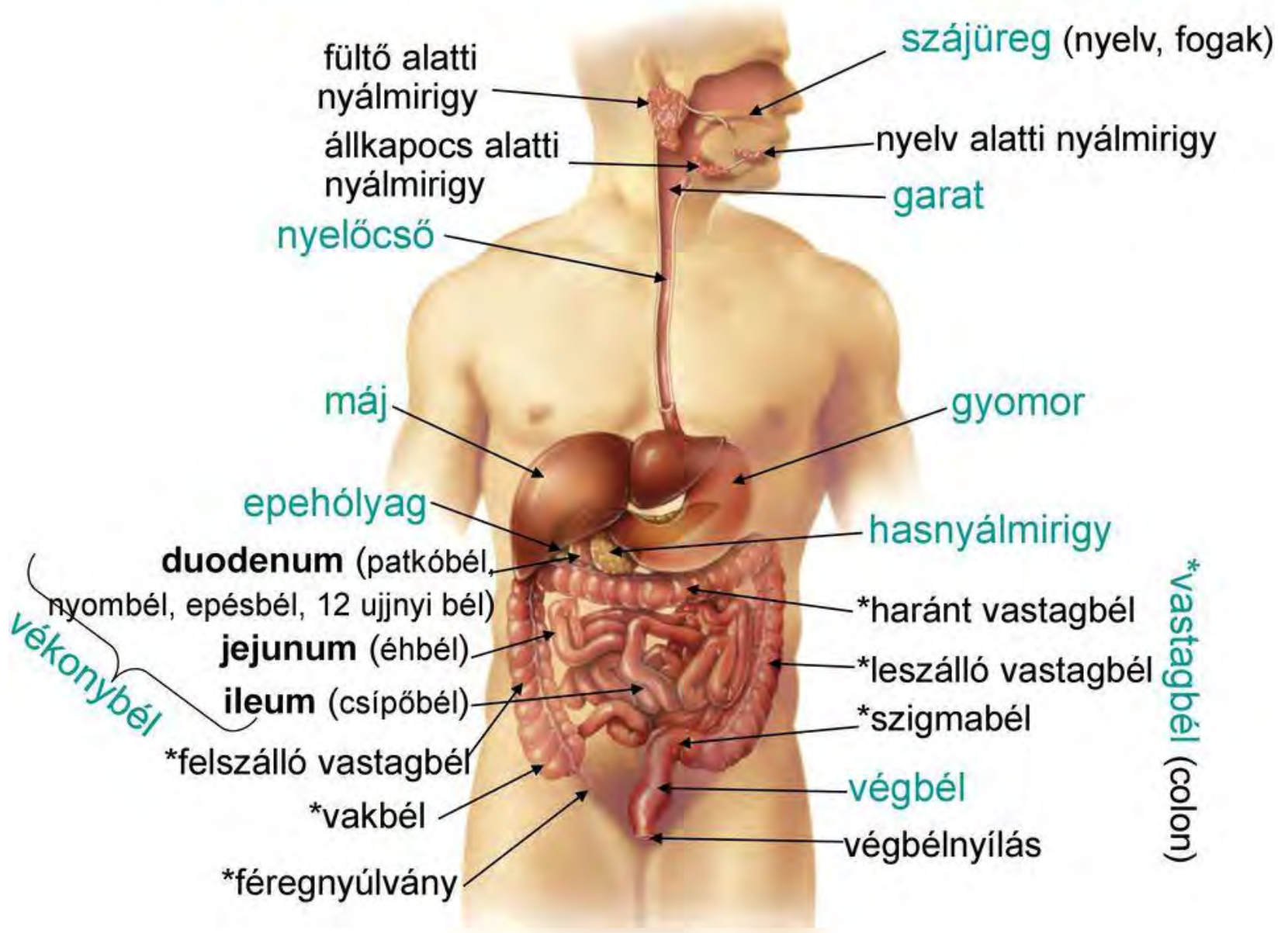


- **Elsősorban infekciók**
- autoimmunitás/autoinflammatio előfordul
 - CVID – bél, tüdő, máj, bőr stb.
 - CGD – bél, stb.
 - WAS – vasculitis, stb

- **Elsősorban autoimmunitás/autoinflammatio**
- Infekciók előfordulhatnak
 - STAT1-GOF – CMC, Mycobacteria

*International Union of Immunological Societies

Az emésztőrendszer felépítése



A normál bélflóra

- **Egyénre jellemző**

az emberek genom tekintetében 99,9%-ban azonosak
a bélflórájuk 80%-ban különbözik

- **10^{14} (100 000 000 000 000)**
- **(az emberi sejtek száma 10^{13})**
- **500?- 1000? Faj**
- **Emberi genom 35 000 ,**
- **Bakteriális genom > 2 millió**

MICROBIAL CELLS
-100 TRILLION
(-70-90%)



HUMAN CELLS
~30 TRILLION

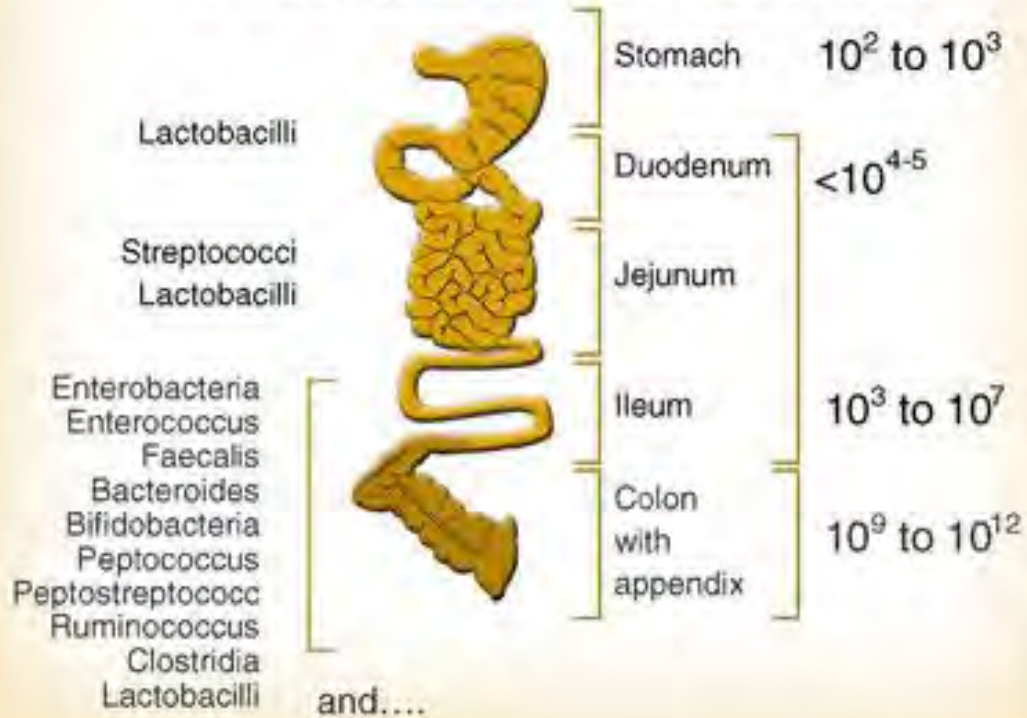
MICROBIAL GENES
~2,000,000
(-99%)



HUMAN GENES
~23,000

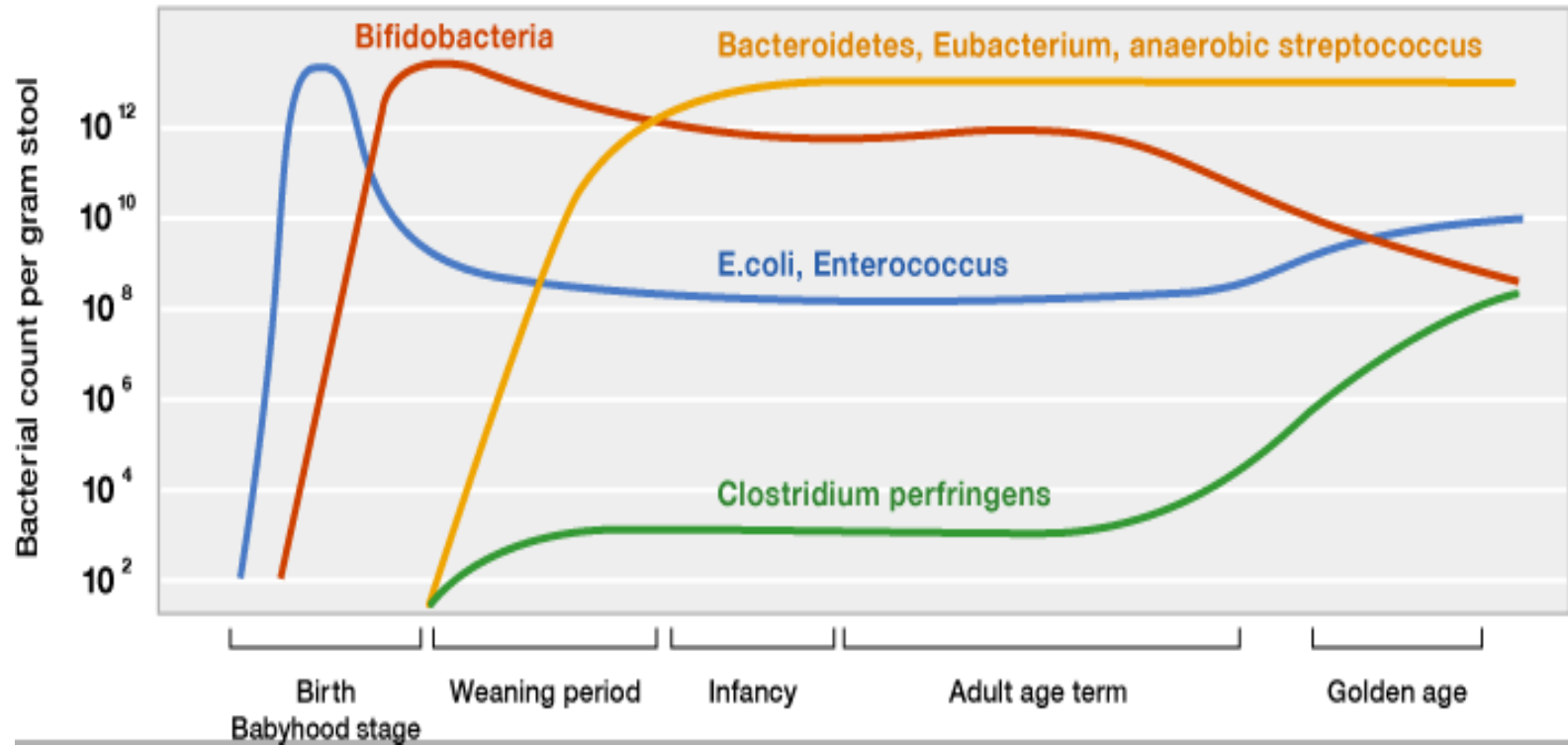
INTESTINAL MICROFLORA

10^{14} micro-organisms, >500 differentes species



Csecsemő- *Bifidobacterium*
Szénhidrát diéta- *Prevotella*
Állati fehérje- *Bacteriodes*

Intestinal Flora and Age



- **A kor előrehaladtával növekszik a flóra sokfélesége**
- **Új PCR vizsgálatokkal a 92% eddig nem ismert species**
- **Egyedi és stabil a bélflóra**
- **Az ikreké hasonlít, a lakótársaké kevésbé
(nagy különbségek lehetnek)**



Protective functions	Structural functions	Metabolic functions
Pathogen displacement Nutrient competition Receptor competition Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids	Barrier fortification Induction of IgA Apical tightening of tight junctions Immune system development	Control IEC differentiation and proliferation Metabolize dietary carcinogens Synthesize vitamins e.g., biotin, folate Ferment non-digestible dietary residue and endogenous epithelial-derived mucus Ion absorption Salvage of energy
<p>Commensal bacteria</p>	<p>IgA</p>	<p>Short-chain fatty acids</p> <p>Mg²⁺ Ca²⁺ Fe²⁺</p> <p>Vitamin K Biotin Folate</p>

Pathogénnel szembeni védelem:
Tápanyagok felhasználása
Receptorok elfoglalása
Antimicrobás anyagok termelése

Barrier erősítés
IgA termelés
Immun rendszer fejlesztés

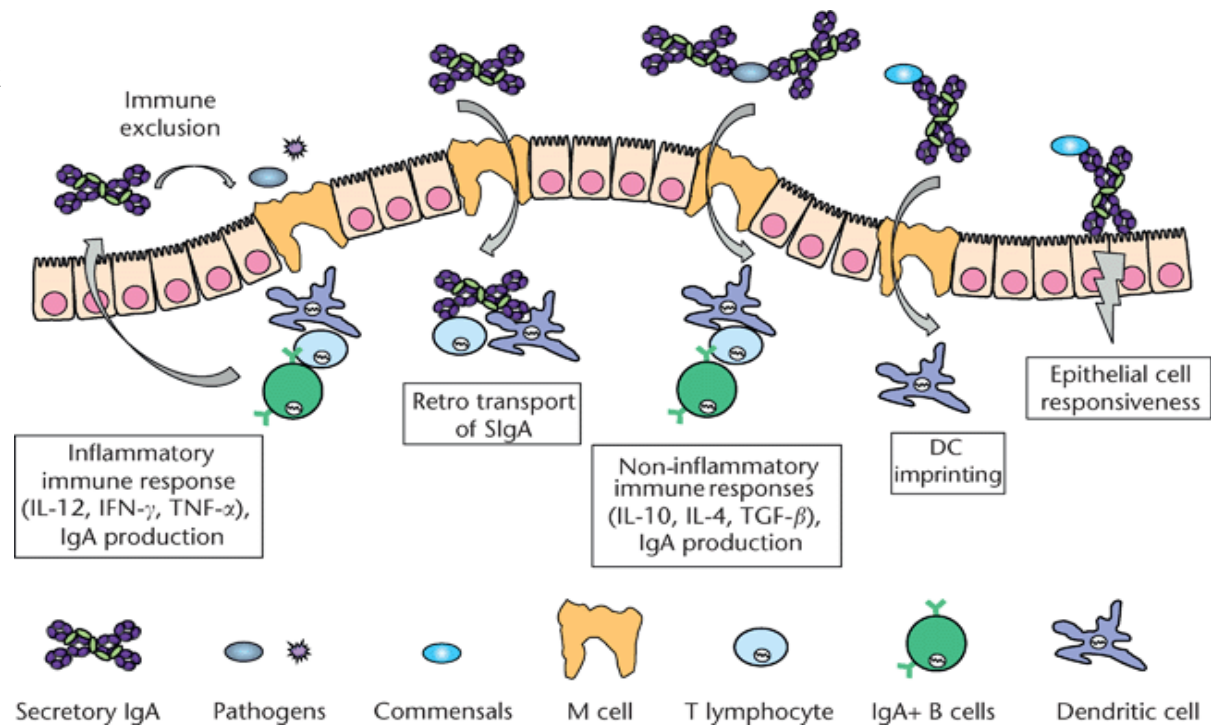
Vitamin szintézis
Emésztetlen anyagok fermentálása- rövid szénláncú zsírsavak
Energia mentés
Ionok felszívódása
Carcinogének metabolizálása
Epesav bontás

A GI rendszer, mint immunszerv

- Legnagyobb immunszerv (GALT): felszín (400m²), lymfoid rezervoár (ly sejtek >60%-a)
- Védelem 3 szinten
 - Ökológiai: normál flóra (jejunum/ileum 10⁴-10⁷ cfu/ml, colon 10¹¹-10¹² cfu/ml)
 - Mechanikai
 - Immunológiai (GALT, szekretoros IgA, intraepitheliális ly-k, neutrofilek, makrofágok, NK sejtek, Peyer plakkok, mesenterialis nyct-k)
- Immun homeosztázis, tolerancia, Reg T sejtek
- PID:
 - Enterális szövődmények: a légúti után a 2. helyen
 - A betegek mintegy 50%-ában

Szekretoros IgA jelentősége

- Tolerancia a commensalis flóra tagjaival szemben
- Védelem a patogénekkal szemben
- Hiányában: gyulladásos folyamatok, infekciók, AI és malignus betegségek gyakoribbak
- Anyatej IgA tartalmának jelentősége



PID - GI manifesztációk

- 1. Infekciók (↑)
 - Tartósabb és súlyosabb
 - Intenzívebb és elhúzódóbb antimikróbás kezelést igényel
 - Atípusos és opportunista kórokozók okozhatják
 - A jellemző kórokozók utalhatnak a PID típusára

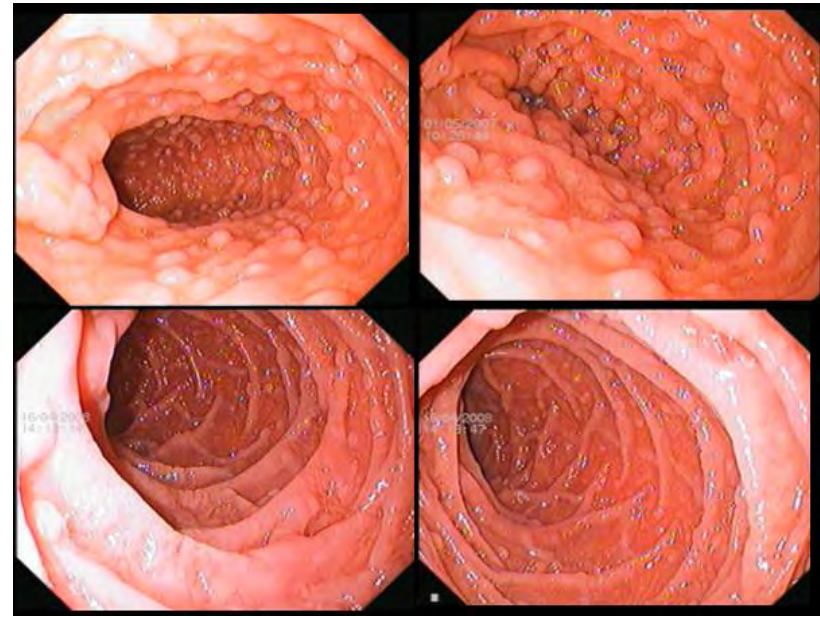
Common organisms responsible for gastrointestinal infections among patients with different types of primary immunodeficiencies

Disease	Organism
Predominantly antibody deficiencies	
Common variable immunodeficiency	Bacteria: <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Helicobacter pylori</i> Viruses: CMV, norovirus Fungal: <i>Candida</i> Parasites: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i>
X-linked agammaglobulinemia	Bacteria: <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> Parasites: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> Viruses: Rotavirus
X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome	Bacteria: <i>Salmonella</i> Parasites: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Selective IgA deficiency	Parasites: <i>Giardia lamblia</i>
Combined immunodeficiencies	
Severe combined immunodeficiency	Bacteria: <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> Viruses: Rotavirus, picornavirus, parvovirus, adenovirus, CMV Fungal: <i>Candida</i> Parasites: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i>
DiGeorge syndrome	Fungal: <i>Candida</i>
MHC class II deficiency	Bacteria: <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Campylobacter</i> Viruses: Adenovirus, enterovirus
Well-defined syndromes with immunodeficiency	
Hyperimmunoglobulin E syndrome	Fungal: <i>Candida</i>
Phagocytic defects	
Chronic granulomatous disease	Bacteria: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Mycobacteria</i> , <i>Escherichia coli</i> Fungal: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
Defects in innate immunity	
Chronic mucocutaneous candidiasis	Fungal: <i>Candida</i>
NEMO deficiency	Bacteria: <i>Mycobacteria</i> Viruses: CMV

CMV: cytomegalovirus; IgA: immunoglobulin A; MHC: major histocompatibility complex; NEMO: NF-kappa-B essential modifier.

PID - GI manifesztációk

- 2. Autoimmun és gyulladásos betegségek
 - Lisztérzékenység:
 - ~ normális immunitásúakban,
 - IgA hiány diagnosztikus jelentősége
 - IBD
 - Főleg antitesthiányban és CGD-ben
 - Gyakori extraintestinális érintettség (arthralgia, EN, máj)
 - Nem specifikus colitis (enteropathia). (CVID) - kezelésre rosszul reagál
 - Egyéb GI AI betegségek
 - Anaemia perniciosa, CAH, AI sclerotizáló cholangitis
 - Noduláris lymphoid hyperplasia (NLH)
 - Főleg antitesthiányban
 - Vékonybél, ritkábban gyomor, vastagbél
 - Felszívódási zavart okozhat (vastagabb nyh. és csökkent felszín)
 - Lymphoma?
 - Th: szteroid, műtét?
 - Egyéb lymphoproliferáció (mesent. nycs hepatosplenomegália)



PID - GI manifesztációk

- 3. Táplálék allergia és intolerancia (Hyper IgE-DOCK8, IPEX, WAS, IgA hiány)
- 4. Malignitások (DNS repair defektusok, krónikus gyulladás, onkogén vírusok, csökkent specifikus immunitás)
 - Össz tumor 8%-a gastrointestinális (NHL, adenocarcinoma, májrák)
- Egyéb: máj VOD, exokrin pancreas insuff., multiplex bélatresiák, neuronális bél dysplasia

Immunhiányra utal

- Korai kezdetű GI betegségek (↑IBD, anaemia perniciosa)
- Gyakori, súlyos, kezelésre rosszul reagáló, opportunista kórokozók által okozott fertőzések
- Nem fertőzőes GI betegségek (IBD, coeliakia), amelyek rosszul reagálnak a standard kezelésekre
- A standard kezelés ellenére kiújuló fertőzőes vagy nem fertőzőes hasmenések
- A hagyományostól eltérő szövettani megjelenés

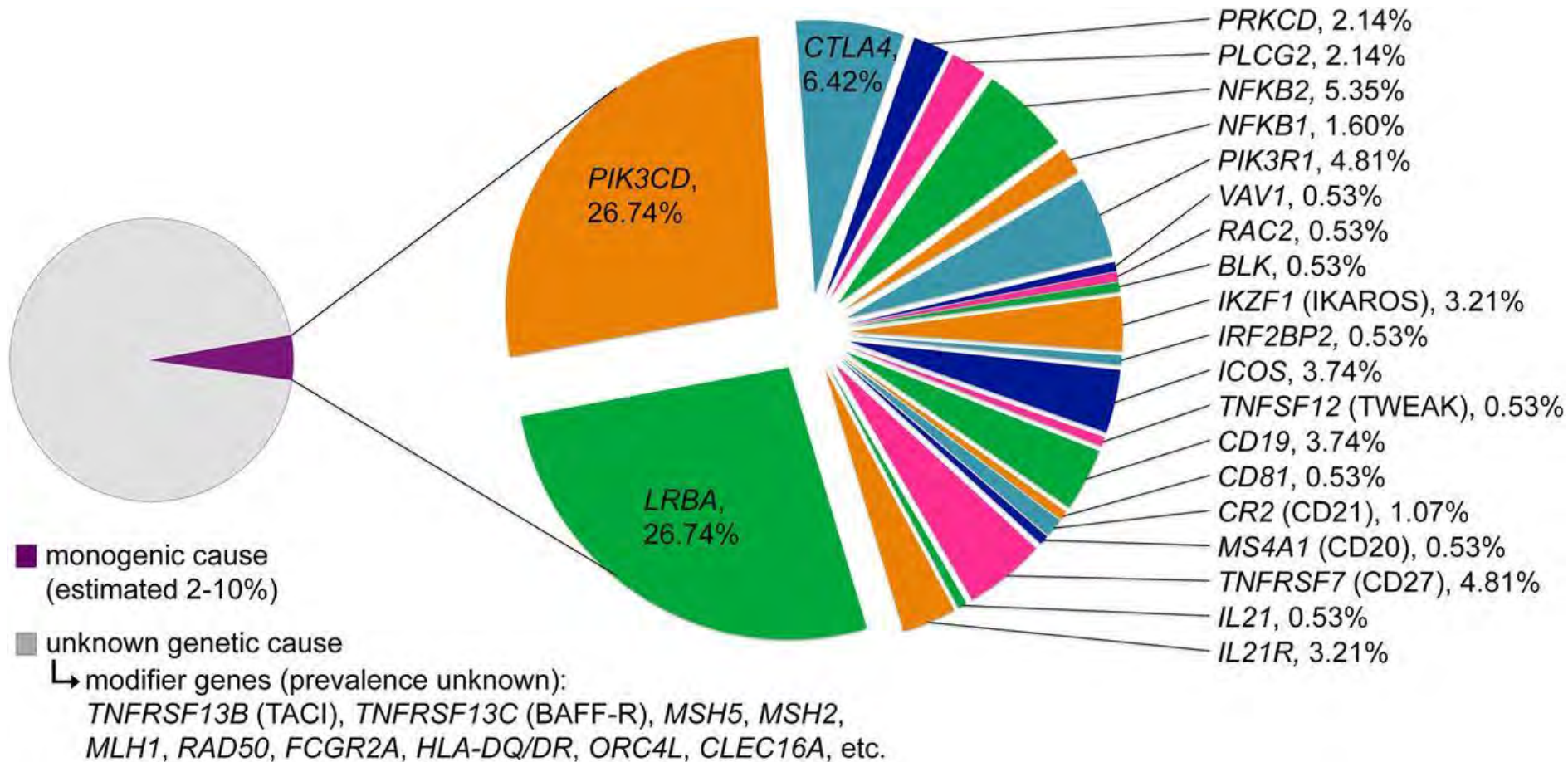
GI komplikációk egyes specifikus PID kórképekben

- Antitesthiány szindrómák
 - Szelektív IgA hiány: coeliakia (5-15X), IBD, NLH, táplálék allergia (25-30%-ban)
 - X-hez kötött agammaglobulinaemia (XLA): B sejthiány; plazmasejtek hiánya; G. lamblia, Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, rota, enterovírusok, gyakori gyomor és colorectális adenocarcinoma, nincs NHL
 - Hyper IgM szindróma: progresszív sclerotizáló cholangitis, máj adenocarcinoma. C parvum
 - Common variable immunodeficiency (CVID)

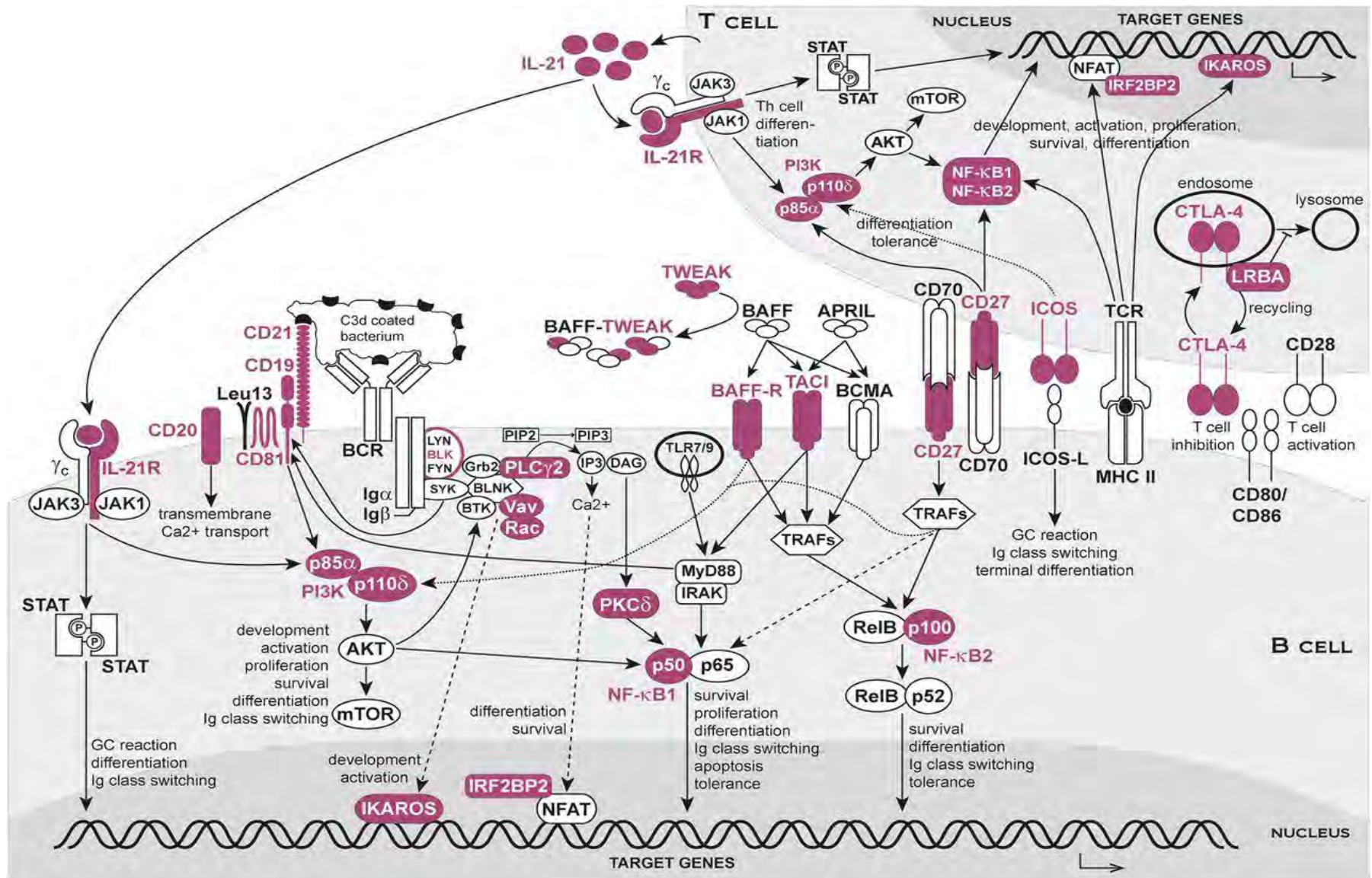
Common variable immunodeficiency - CVID klinikai jellemzői

- Incidencia 1:25.000 (de 1:10.000- 1:50.000)
- 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.) (8-20%)**
- **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 - az egyes betegségkókozó gének előfordulása az ismert esetek alapján

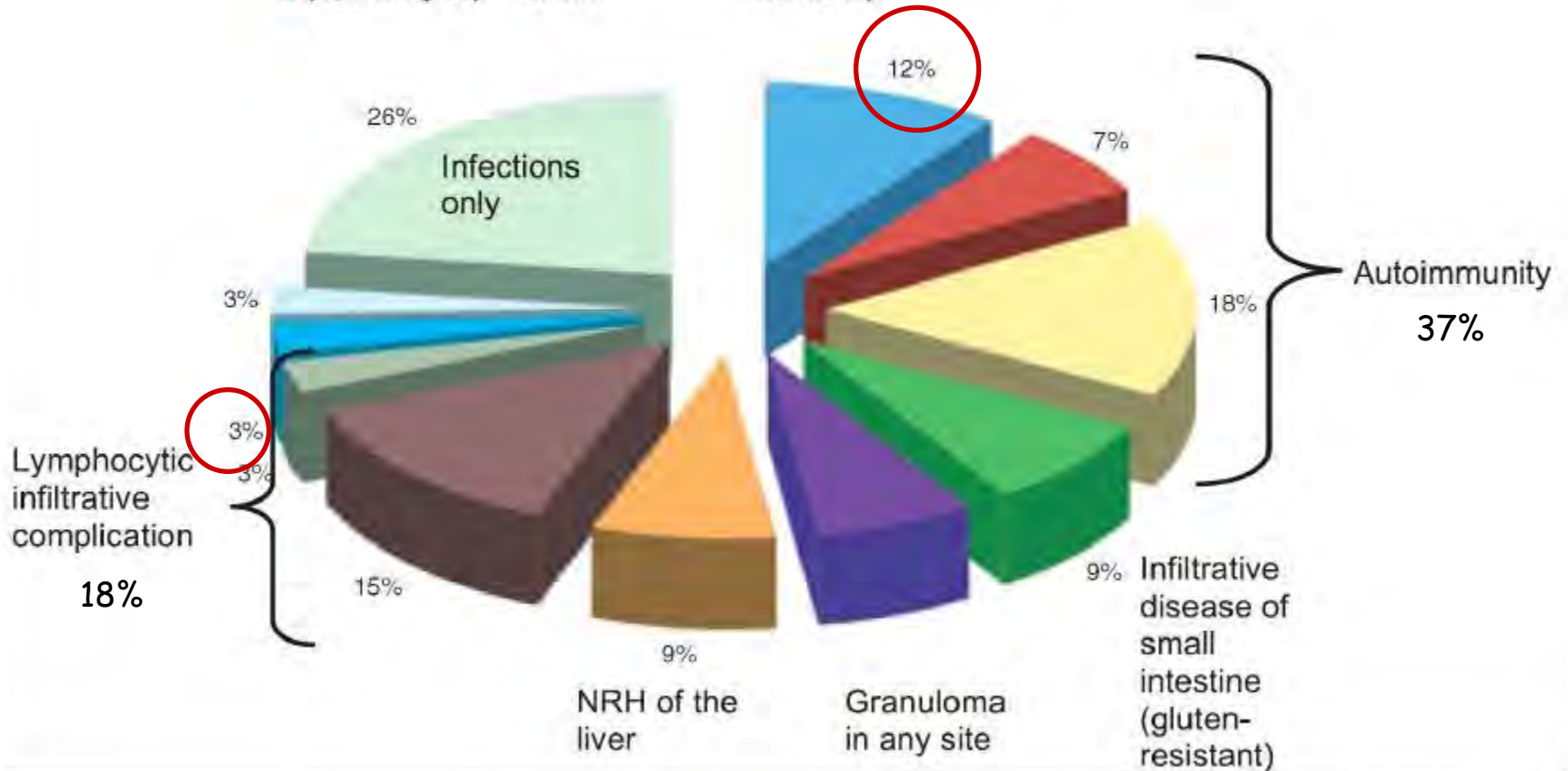


A CVID gének által kódolt fehérjék (lila színnel jelölve)



Complications in patients with CVIDs

- Cytopenia
- Skin
- Organ specific
- Enteropathy
- Granuloma
- Hepatomegaly
- Persistent L/N
- LIP
- Lymphoid malignancy
- Cancers
- Infections only

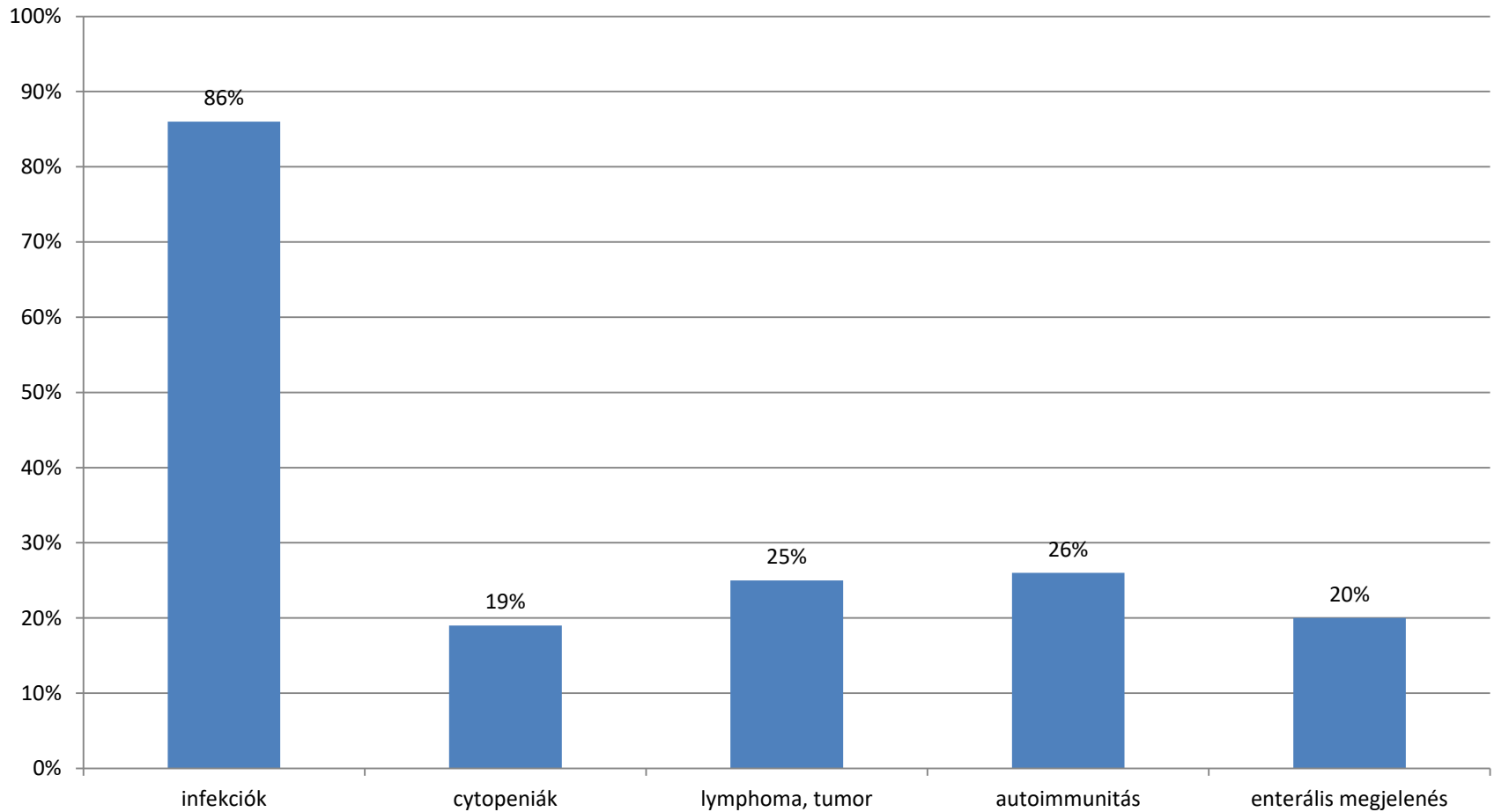


A különböző fenotípusok kórjósolata

Fenotípus	A halálozási arány növekedése az infekciós fenotípushoz képest	Relatív kockázat
Enteropathia	<0.001	4.0
Polyclonalis lymphocytás infiltráció	<0.001	3.0
Lymphoid tumor	0.002	5.5
Autoimmunitás	0.03	2.5

Klinikai fenotípus

N=124



CVID fenotípus – klinikai vizsgálatokban

Study	Populáció	Beteg-szám	Nemi arány (nők)	Bronchiectasia/ krónikus tüdőbetegség	Auto-immunitás	GI betegség (+máj)	Lympho- proliferáció	Granuloma	Malignitás
Quinti 2007	Olasz	224	50%	29%	26%	28% gastritis 22% chr hasmenés	26,4% splenomegal	-	6% lymphoma
Chapel 2008	Európa	424	42%	4-52%	7%ITP, 4%AIHA, 5%vitiligo, 9% PA	3-15%	3-66% splenomegal	2-10%	6%
Resnick 2012	USA, New York	473	56%	29% CLD, 11% bronchiectasia	29%	15% gyulladásos, 6% malabsorp. 9% máj	-	10%	8% lymphoma, 7% egyéb
Wehr 2008	Európa	303	56%	-	20% általában, 20% cytopenia	-	40,5% splenomegal. 26% lymphadenopathia	12%	-
Oksenhendler 2008	Francia	252	5%	37% bronchiectasia	18% cytopenia	23% chr hasmenés	38% splenomegal.	14%	6% lymphoma
Aghamohammadi 2014	Irán	173	47%	-	15% cytopenia	10% enteropathia	37% polyclonal ly infiltr	-	11%
Ramirez-Varga 2014	Mexikó	43	47%	51% bronchiectasia	23% általában	44% nem fertőzéses hasmenés	9% splenomegal. 67% lymphadenopa.	-	2%
Gathmann 2014	Európa	2212	51%	66%	50%	21% enteropathia	62% splenomegália	18%	13% lymphoma

CVID enterális megjelenése

- IBD-like CVID
 - Idegen antigének csökkent eltávolítása
 - Szövettan: nagy mennyiségű apoptotikus sejt, plazma sejtek hiánya a lamina propria-ban
 - Nincsen eosinophil túlsúly
- Sprue-like CVID
 - Szövettan: coeliakiához hasonló
 - De: csökkent vagy hiányzó plazmasejt a lamina propria-ban; gliadin, TGA, endomysium vagy reticulin ellenes antitestek hiánya, negatív genetika (HLA DQ2/DQ8), nincs javulás a diétára

Terápia

- GI fertőzések megelőzése
- Profilaktikus antimikróbás szerek
- Fertőzések kezelése (tenyésztés!)
- Immunglobulin pótlás
- Immunmoduláció (szteroid, gamma INF, , azathioprin, infliximab stb.)
- Sebészi
- Parenterális táplálás
- HSCT

Probiotikum-WHO definíció :

Olyan élő microorganizmus, ami megfelelő mennyiségben adagolva jótékony hatással van a gazdaszervezetre

Prebiotikumok

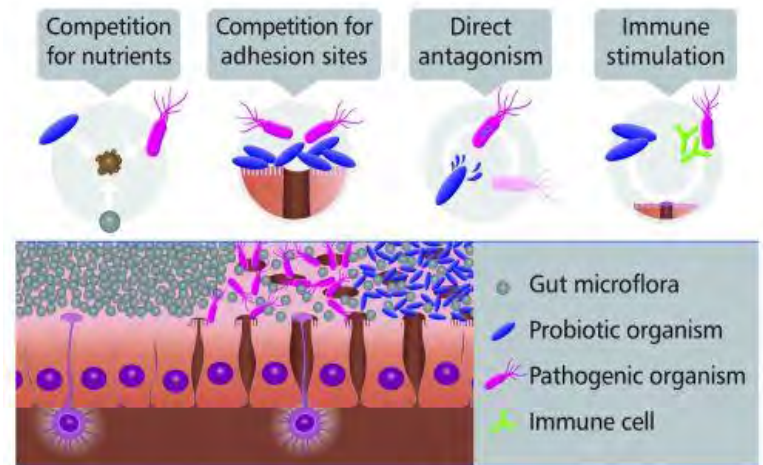
**Nem emészthető élelmiszer
összetevők**

- **Nem hatnak rá gyomor és
bélrendszer emésztőenzimein**
- **Változatlan formában képesek
eljutni a vastagbélbe**
- **Serkenti a jótékony hatású
baktériumok szaporodását**
- **Oligoszacharidok**
- **Hagymafélékben, articsókában,
zabpehelyben, búzában, anyatejben,
érett sajtokban.**



Probiotikum hatásmechanizmus

- Species specifikus
- Fokozza a colonizációs rezisztenciát, odatapad a bélsejtekhez-gátolja a patogének megtapadását
- Speciális anyagokat termel, akadályozzák a patogének szaporodását



- ◎ Javítja az immunfunkciókat, stimulálja az immunrendszer működését (ehhez elegendő lehet a „nem élő „ baktérium is)
- ◎ Szekretál anyagokat , amelyek önmagukban- élő probiotikum nélkül is- hatékonyak lehetnek
- ◎ Fájdalom receptor moduláló hatás (morfin-szerű hatás)

Elvárások

- Ne legyen patogén
- Antibiotikum rezisztens legyen
- Ne adjon át rezisztencia géneket
- A gyomorsav és az epe hatását képes legyen túlélni
- Tapadjon a bélfalhoz
- Növekedjen és szaporodjon a bélben
- Jótékony hatás az egészségi állapotra

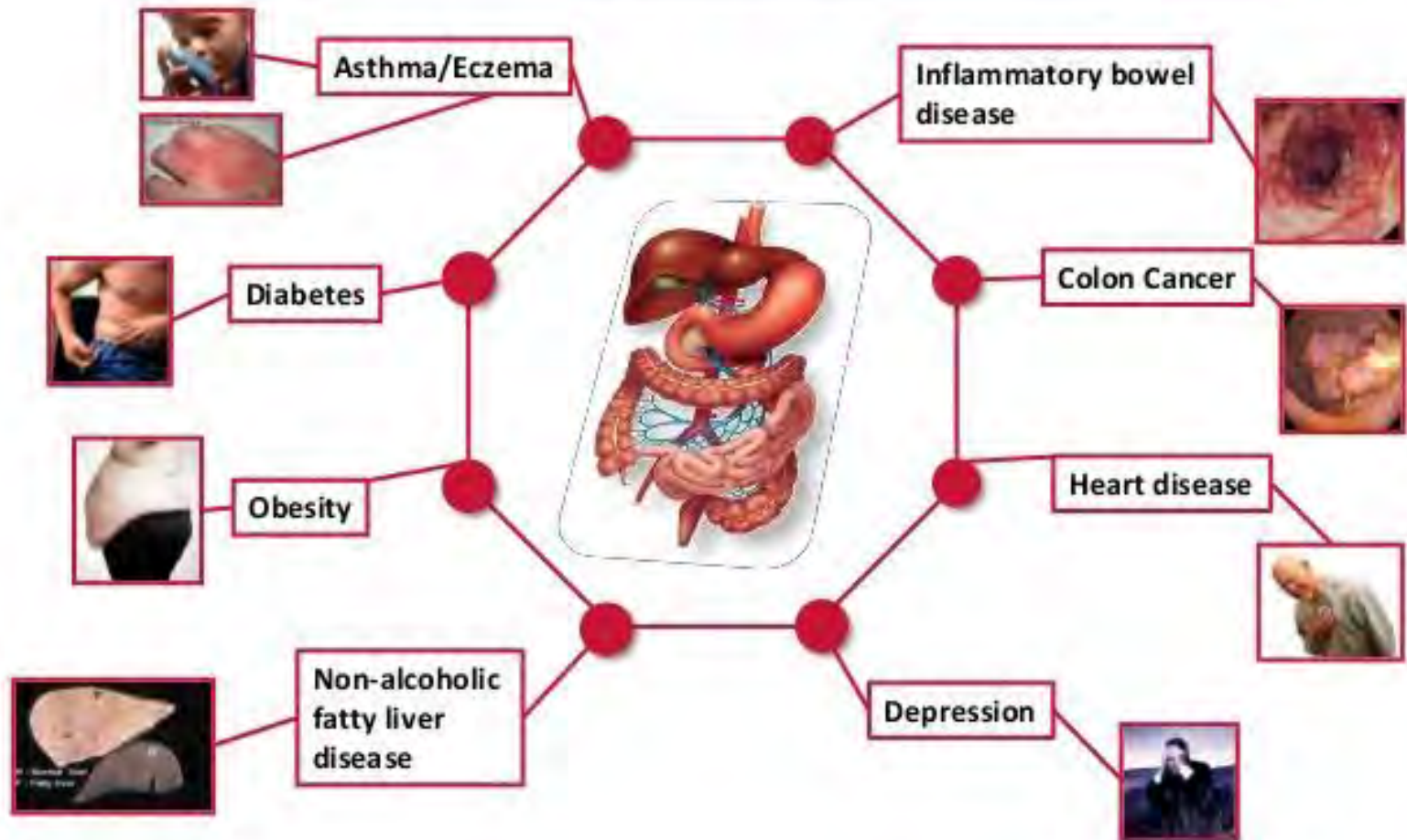
Table 1

Probiotic Species

Lactobacillus	Bifidobacterium	Streptococcus	Enterococcus
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>S. cremoris</i>	<i>E. faecium</i>
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. bifidus</i>	<i>S. diacetylactis</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>L. brevis</i>	<i>B. longum</i>	<i>S. intermedius</i>	
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>S. salivarius</i>	
<i>L. casei</i>	<i>B. infantis</i>		
<i>L. fermentum</i>	<i>B. breve</i>		
<i>L. reuteri</i>	<i>B. adolescentis</i>		
<i>L. GG</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. gallinarum</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

Saccharomyces boulardii

All these disease have evidence for a role of the gut microbiota



Összefoglalás

- ◎ Hasonlóan egyéb gyógyszerek alkalmazásához, egy bizonyos kórképben az abban a klinikai helyzetben vizsgált, adott mennyiségű probiotikumot használjunk, ne „általában „ probiotikumot
- Különböznek a sav és epe ellenálló képességben
- A béltraktust kolonizáló képességben