



Immunhiányos állapotok

Dr. Mosdósi Bernadett

PTE KK Gyermekgyógyászati klinika

A szervezet fertőzésekkel szembeni védelmi rendszere

- **Anatómiai barrierék**

- Bőr – Nyálkahártyák- Gyomor-bélrendszer -Húgyutak

- **Immunrendszer**

- *Nem specifikus (veleszületett):*

- Szolubilis faktorok: komplement, akut fázis fehérjék
- Sejtes: granulocyták, monocyta/makrofág, NK sejtek
- Receptorok: mannóz receptor, komplement receptorok

- *Specifikus (szerzett):*

- Sejtes immunválasz: T lymphocyták (CD4 /Th1, Th2/, CD8)
- Humorális immunválasz: B lymphocyták, immunglobulinok



Az immundefektusok felosztása

- Átmeneti ID (koraszül./újszül., csecsemő)
- Primer ID
- Szekunder ID
- Szerzett ID (HIV)



Primer Immundeficienciák (PID)

- Immunrendszer veleszületett, hiányos működése
- Genetikai ártalom
- Fertőzések elleni csökkent védekezés
- Ritka (1:400- 100000) előfordulás
- *Korai diagnózis és terápia életmentő !*



- Európában 3 millió gyermek és fiatal felnőtt PID beteg! 50%-a nem diagnosztizált!
- Az ismert 1,5 millió betegből 60 000 súlyos eset
- Genetikailag azonosítható: 180 betegség (2020-ban 300!), 230 leírt betegség.....
- Általában monogénes



Következmény

- Infekciók elleni védelem hiánya
- Gyakoribb előfordulás:
 - Autoimmun betegségek
 - Lymphoproliferatív betegségek
 - Atópiás, allergiás betegség

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



KLASSZIFIKÁCIÓ

- **Az adaptív immunrendszer defectusai:**
 - T-sejt deficienciák (38 kórkép)
 - Kombinált immundefectusok
 - Súlyos kombinált immundefectusok
 - Elsődlegesen antitesthiányos állapotok (23 kórkép)
- **A természetes immunrendszer defectusai:**
 - A fagocitasejtek zavarai (27 kórkép)
 - A complementrendszer zavarai (24 kórkép)
 - A Toll-like receptor jelátvitel zavarai
- **Jól meghatározott immundefectus syndromák (19)**



- **Immundysregulációval járó immundefectusok (17)**

- ID+hypopigmentáció: Chediak-Higashi sy.
- X-hez kötött lymphoproliferatív sy. (EBV infectio!)
- Autoimmunitással járó sy-k: APECED, IPEX, Autoimmun lymphoproliferatív sy.

- **Autoinflammatoricus syndromák (10)**

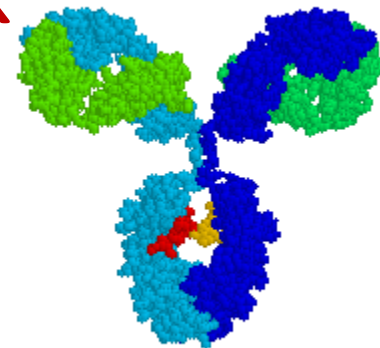
Infectio hiányában is masszív gyulladásos folyamat jellemzi.

Legtöbbször periodikus láz syndroma képében jelentkeznek.

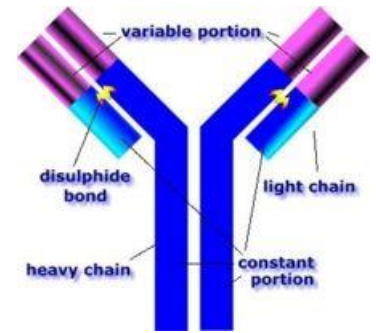
- Familiaris mediterrán láz, Hyper-IgD sy., TNF rec. asszociált periodicus sy



Antitest deficienciák



- Megjelenés: *4.-6. hónapos* kortól
- Kórokozó:
 - **poliszacharid tokkal** rendelkező baktériumok (S.pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, S. pyogenes, P. aeruginosa)
- Lokalizáció: sinopulmonaris traktus
- Szövődmény: bronchiectasia,
AI kórképek (SLE, IBD, arthritis)
malignitás



- **Se - Immunglobulin izotípus: életkorspecifikus!**
- **Isohaemagglutinin titer**
- **Funkcionális Ig szint, teszt immunizáció**
 - 2 éves kor alatt: konjugált vakcina
 - 2 éves kor felett: poliszacharid vakcina
- **B-sejt markervizsgálatok: CD19, 20, 21**



Agammaglobulinaemia



- XR (70-80 %), AR (10-20%)
- **IgG <2 g/l**, érett B limfocita hiány (< 2 %)
- **Tonsilla kicsi, nyirokcsomó nem tapintható !**
- 4.-6. hónap után ismétlődő légúti infekciók
- Kórokozók:
 - gennykeltő bakt. (H.inf., S. pneumo., S. aureus)
 - Giardia lamblia, Mycoplasma-
arthritis, Enterovírus
- Szekunder malignitás (GI!)



Variábilis immundeficiencia

- 10/100000
- B sejt szám normális is lehet, de funkció ↓
- Manifesztáció: 2-5 év, 16-20 év
- Változó súlyosságú betegség
- **Nycs, tonsilla megnagyobbodott!, splenomegalia**
- Változó mértékű **hypogammaglobulinaemia**
- Szekunder malignitás, AI betegségek



IgA-hiány

- Gyakori (1/400-600)
- IgA < 0,05 g/l
- Tünetmentes ----- recidiváló infekciók
- Allergiás betegségre hajlamosít
- Kapcsolódik Ig alosztály hiánnyal, CVID-del
- **Transzfúzió:** mosott vvt-masszával !



Csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemia

- Szérum immunglobulin izotípus ↓
- *Specifikus antitest termelés: normális !*
- Terápia:
 - Súlyos fertőzések esetén immunglobulin szubsztitúció



- Célzott antibiotikum kezelés
- Immunglobulin szubsztitúció
 - Intravénás
 - Subcutan
 - Egyéni dóziosozás !
 - 400 mg/kg/hó





T-sejt defektusok



- Kórokozó:
 - Candida albicans, EBV, CMV, RSV, adenovírus
- *Mucocutan candidiasis*
- Atípusos lefolyású vírusinfekciók (varicella!)
- *Védőoltás* utáni szisztémás reakció
(élő vakcina!)

Kórokozó	Antitest hiányos defectusok	CID	Fagocytá defectusok	Complement deficienciák
Vírusok	Enterovírusok	Mindegyik, különösen: CMV, RSV, EBV, Parainfluenza 3	Nem	Nem
Bacteriumok	Streptococcus pn., Haemophilus infl., Moraxella cat., Pseudomonas aerug., Staphylococcus aureus, Neisseria mening., Mycoplasma pn.	Mint az AT hiánynál, +: Salmonella typhi, Listeria monocytogenes, Bélflóra	Streptococcus pn., Pseudomonas aerug., Nocardia asteroides, Salmonella typhi	Mint az AT hiánynál: különösen Neisseria meningitidis a késői komponensek hiányánál
Mycobacteriumok	Nem	Atypusos Mycob., BCG is	Atypusos Mycob., BCG is	Nem
Gombák	Nem	Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum	Candida spp., Aspergillus spp.	Nem
Protozoonok	Giardia lamblia	Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum	Nem	Nem



Laboratóriumi vizsgálatok

- **Kvalitatív vérkép:** granulocytá-, monocytá-
limfocitaszám meghatározás
- **Limfocita szubpopulációk** meghatározása áramlási
citometriával
 - abszolút T (CD3), B(CD19),NK(CD56+, CD3-) - CD 4, CD8,
CD4/CD8 arány vizsgálata
- **Immunglobulin-szintek mérése**
(kombinált immundeficienciák)



- **Késői típusú hiperszenzitivitás vizsgálata bőrtesztel**

(PPD, mumps, candida, tetanus, diphteria toxoid)

- **Perifériás mononukleáris sejtek in vitro stimulálása**

- mitogén: PHA, PWM, anti-CD3

- antigén: PPD, candida, tetanus, diphteria tox.

- **Reaktivitás vizsgálata**

- sejtproliferáció (blasztos transzformáció)

- sejtfelszíni aktivációs markerek vizsgálata

- szekretált citokinek mérése (IL-2, IL-4, IFN- γ)



Kombinált immundeficienciák

- SCID: T-B+
T-B-
T+B-
- Hiper IgM szindróma
- Purin nucleoside phosphorylase (PNP) deficiencia
- MHC class I, II. deficiencia
- CD3 γ vagy ϵ
- ZAP-70 deficiencia
- IL2RA deficiencia
-



Súlyos kombinált immundeficiencia

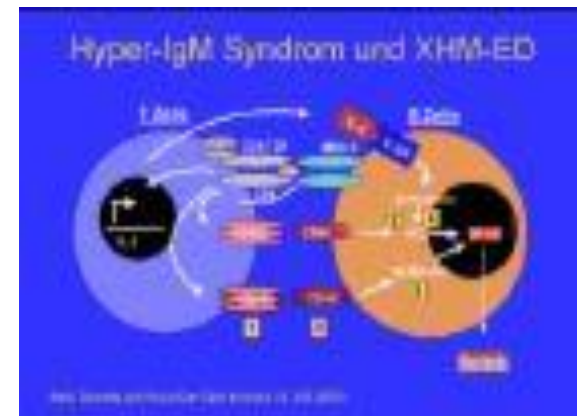
- Lok.: GI, idegrendszeri, légúti
- Fizikális vizsgálat:
 - Triász: dystrophia, krónikus hasmenés !, soor oris
 - Nyirokcsomó hypoplázia
 - Generalizált BCG infekció (BCG oltás !)
 - GVHD: vvt-massza transzfúzió után !



- Kórokozó: **opportunista** (Listeria meningitis, P. carinii)
Súlyos lefolyású vírusfertőzések (varicella!)
- Laboratórium:
 - Lymphopenia, eosinophilia
 - Hypogammaglobulinaemia
 - T sejt funkció zavar
 - Enzim meghatározás, genetikai vizsgálatok



Hyper IgM szindróma

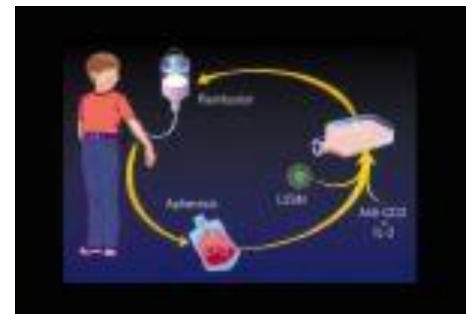


- Virális, bakteriális légúti infekciók
- **Lymphoid hyperplasia !**
- T-sejt defektus: P. carinii, Cryptosporidium
- AI betegségek: HA, thrombocytopenia, neutropenia
- Dg.: **IgM ↑**, IgG-IgA-IgE: ↓
- Szekunder malignitás



Terápia

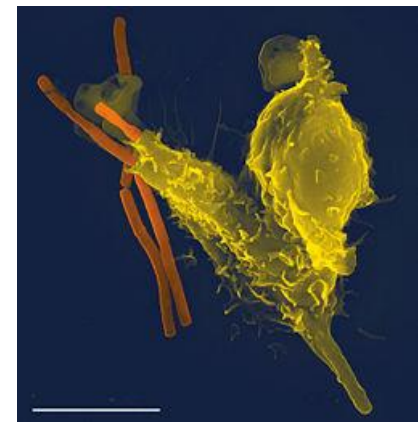
- BMT
- Enzimterápia
- Génterápia
- IVIG
- Infekció kezelés: célzott, profilaxis





Fagocitasejt defektusok

- Kó.: pyogen baktériumok, gombák (Candida, Aspergillosis), intracelluláris patogének
- Visszatérő, **abscedáló** fertőzések
 - bőr, nyirokcsomó, tüdő, máj
- Krónikus osteomyelitis
- Neutropenia: **stomatitis aphtosa**



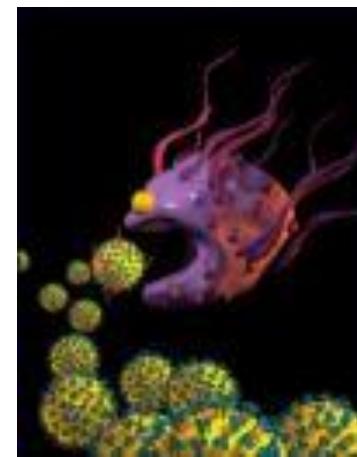
Kórokozó	Antitest hiányos defectusok	CID	Fagocytá defectusok	Complement deficienciák
Vírusok	Enterovírusok	Mindegyik, különösen: CMV, RSV, EBV, Parainfluenza 3	Nem	Nem
Bacteriumok	Streptococcus pn., Haemophilus infl., Moraxella cat., Pseudomonas aerug., Staphylococcus aureus, Neisseria mening., Mycoplasma pn.	Mint az AT hiánynál, +: Salmonella typhi, Listeria monocytogenes, Bélflóra	Streptococcus pn., Pseudomonas aerug., Nocardia asteroides, Salmonella typhi	Mint az AT hiánynál: különösen Neisseria meningitidis a késői komponensek hiányánál
Mycobacteriumok	Nem	Atypusos Mycob., BCG is	Atypusos Mycob., BCG is	Nem
Gombák	Nem	Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum	Candida spp., Aspergillus spp.	Nem
Protozoonok	Giardia lamblia	Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum	Nem	Nem



Numerikus Phagocytasejt defektusok

- Abszolút granulocyta szám: $< 1500/\mu\text{l}$
- Recidiváló stomatitis aphtosa!
- Pyogen bőr-, légúti fertőzések
- Gingivostomatitis, periodontitis

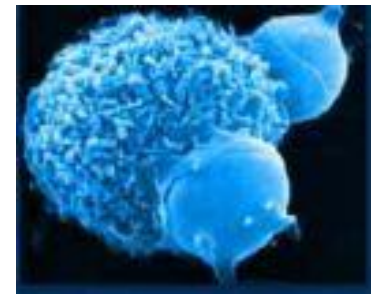
- Ciklikus neutropénia
- Kostman-szindróma





Funkcionális defektusok

- Krónikus granulomatosis betegség
- Leucocytaadhesios defektus
- Chediak-Higashi szindróma
- Griscelli szindróma
- Schwachman szindróma
- Hyper IgE szindróma





Krónikus granulomatosus betegség

- S. aureus, E.coli, Candida, Aspergillus
- Csecsemőkori kezdet
- Nyirokcsomó duzzanat, splenomegalia
- Tüdő: pneumonia, tályog
- Bőr:recidiváló furunculosis, tályog
- Csont: osteomyelitis, arthritis
- Májtályog



Laboratóriumi diagnózis

- Abszolút granulocita szám: $1500/\mu\text{l}$ alatt
- Nitroblue-tetrazolium (NBT) teszt
- Szuperoxid termelés direkt meghatározása
- Fagocita kemilumineszcencia mérés
- Intracellularis killing
- Kemotaxis vizsgálata
- Specifikus : CD18 (LAD)

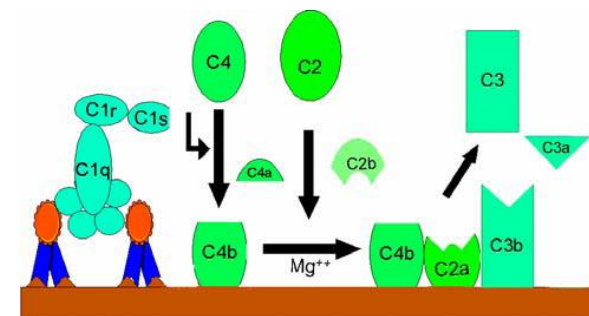


Terápia

- Neutropenia: GCSF: egyéni dózizálás
- CGD: γ InF kezelés
- Antibiotikum kezelés
 - Profilaktikus: TMP/SMX: 2 5 mg/tskg/hét
 - Célzott: rifampicin Staphylococcus fertőzés esetén



Komplement defektusok



- AR, AD, XR
- **Korai faktorok (C1-4)**
 - Immunkomplex betegség (SLE, RA, vasculitis)
- **C3, I, H faktor, MBL**
 - tokos pyogén fertőzés
- **Litikus komplex (C5-9)**
 - Neisseria fertőzések (szokatlan szerotípus, rekurráló)

Kórokozó	Antitest hiányos defectusok	CID	Fagocita defectusok	Complement deficienciák
Vírusok	Enterovírusok	Mindegyik, különösen: CMV, RSV, EBV, Parainfluenza 3	Nem	Nem
Bacteriumok	Streptococcus pn., Haemophilus infl., Moraxella cat., Pseudomonas aerug., Staphylococcus aureus, Neisseria mening., Mycoplasma pn.	Mint az AT hiánynál, +: Salmonella typhi, Listeria monocytogenes, Bélflóra	Streptococcus pn., Pseudomonas aerug., Nocardia asteroides, Salmonella typhi	Mint az AT hiánynál: különösen Neisseria meningitidis a késői komponensek hiányánál
Mycobacteriumok	Nem	Atypusos Mycob., BCG is	Atypusos Mycob., BCG is	Nem
Gombák	Nem	Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum	Candida spp., Aspergillus spp.	Nem
Protozoonok	Giardia lamblia	Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum	Nem	Nem



Hereditær angioneurotikus oedema- HANO

- C1 eszteráz inhibitor hiánya / csökkent aktivitása
- Subcutan, submucosus duzzanat
 - Nem viszket, nincs bőrpír!
 - nem reagál antihisztaminra, szteroidra!
 - Acut has
 - Gége oedema



Laboratóriumi diagnózis

- Összkomplement aktivitás
- C3, C4 szint
- Alternatív, klasszikus, leptin út vizsgálata
- C1 észteráze inhibitor, aktivitás vizsgálata



Terápia

- Klinikai manifesztációnak megfelelő kezelés
- Komplement-hiány: FFP ?
- C7-9: vakcináció (pneumococcus, meningococcus)
- HANO: C1 észteráze inhibitor, FFP
- Preventív antibiotikum kezelés

WISKOTT-ALDRICH SZINDRÓMA

- XL
- IgM↓, IgA, IgE↑, polysacharidra alacsony Ig
- Progresszív T-sejt depléció 6-8 évtől
- **Thrombocytopenia**: újszülöttkortól, kis thrombocyták, GI vérzés!
- **Ekzema**: 6 hónapos kortól
- **Infectiók**: 2 éves kortól
- Malignitás, vasculitis, glomerulonephritis

Clinical Features



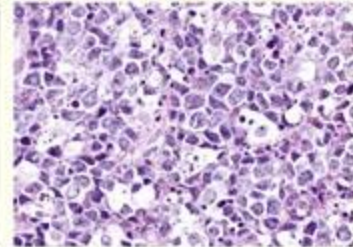
Petechiae due to thrombocytopenia



Eczema



Pneumonia and other infections



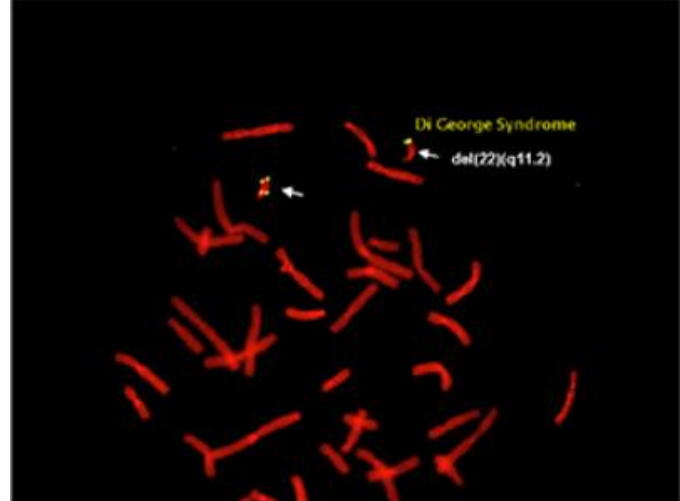
B-cell lymphoma and other cancers

WASP Structure





DI-GEORGE SZINDRÓMA



- De novo 22q11.2 deléció
- Primordialis garattasakok fejlődési defectusa:
 - **Tímusz hypoplasia**: T-sejt defectus
 - **Conotruncalis szívfejlődési defectus**
 - **Hypoparathyreoidismus**: hypocalcaemia, tetánia
 - Jellegzetes arcdysmorphia
- Labor: T-sejtszám zavar





Diagnózis



- Anamnézis
- Fizikális vizsgálat
- Immunológiai, genetikai vizsgálatok



Diagnózis

I. Anamnézis

- **Családi:** immunhiányos állapot, AI, allergia, malignitás
- **Beteg** anamnézise:
 - krónikus étvágytalanság
 - súlygyarapodási zavar
 - vérzékenység
 - lázas állapot
 - oltási reakció, szövődmény



Infekciók

- Adott életkorban szokatlan
- Visszatérő jellegű
- Terápiára rosszul reagáló
- Változó lokalizációjú, „mélyre terjedő”, fulmináns
- Opportunista kórokozók gyakoriak
C. albicans, P. carinii, P. aeruginosa, CMV, atypusos mycobacteriumok

10 figyelmeztető jel PID-ben

8 vagy több új otitis egy éven belül	Visszatérő mély bőr-, vagy belső szervi tályogok
2 vagy több súlyos sinusitis egy éven belül	Perzisztáló soor oris, vagy egyéb bőrgombásodás 1 éves kor után
2 vagy több hónapos antibiotikum kezelés csekély hatással	Csak intravénás antibiotikum mellett gyógyuló infekciók
2 vagy több pneumonia egy éven belül	2 vagy több mélyre terjedő fertőzés
Csecsemőkori súlyállás, fejlődésbeli elmaradás	Pozitív családi anamnézis ID-ra



Laboratóriumi vizsgálatok



- Minden esetben elvégzendő vizsgálatok
 - teljes vérkép, abszolút sejtszámok (gran., ly)
 - IgG, IgA, IgM, IgE --- Ig alosztály, spec.IgG
 - mikroorganizmus identifikálására
- Áramlási cytometria:
 - abszolút T (CD3), B(CD19),NK(CD56+, CD3
 - CD 4, CD8, CD4/CD8 arány vizsgálata



MEGELŐZÉS !

- **Védőoltás:**
 - élő ko.vakcina kontraindikált T sejt def.-ban
 - pneumococcus-, influenza javasolt
- **Izolálás**
- **Transzfúzió: mosott, CMV neg.**
- **Profilaktikus kezelés**

Köszönöm a megtisztelő figyelmet
!

