

Primer immundeficienciák bőrtünetei

Skin lesions of primary immunodeficiency diseases

SOLTÉSZ LILLA DR.,¹ URBÁN PETRA DR.,² VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.,¹
TÓTH BEÁTA DR.,³ SZEGEDI ANDREA DR.¹

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék¹

Kátai Gábor Kórház Bőrgyógyászati Osztály²

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Laboratóriumi Medicina Tanszék³

ÖSSZEFOGLALÁS

A primer immunhiányos betegségek a veleszületett, vagy az adaptív immunrendszer öröklött, genetikai zavarai. Genetikailag heterogén rendellenességek, melyek jellemzően visszatérő fertőzések, gyulladásoz, granulomatosus, autoimmun, vagy malignus kórképek formájában manifesztálódnak. A bőr érintettsége gyakori, az esetek nagy részében korai tünetként jelentkezik, így a bőrgyógyászati vizsgálatnak döntő szerepe lehet a diagnózis felállításában. Közleményünkben ezen ritkább betegségcsoporton belül is a gyakoribb kórképeket, azok bőrtüneteit, valamint a diagnosztikus és terápiás lehetőségeket ismertetjük.

Kulcsszavak:

**primer immundeficienciák –
B-sejt defektusok – T-sejt defektusok –
kombinált immundefektusok**

SUMMARY

Primary immunodeficiency diseases are genetic disorders of the innate or adaptive immune system. Genetically heterogeneous disorders that typically manifest as recurrent infections, inflammatory, granulomatous and autoimmune diseases or malignancies. Skin involvement is common, occurring as an early symptom in most cases, so dermatological examination may play a crucial role in the diagnosis. Within this rare group of diseases, we describe the most common diseases focusing on their skin symptoms, and diagnostic and therapeutic options.

Key words:

**primary immunodeficiencies –
B-cell defects – T-cell defects –
combined immunodeficiencies**

Rövidítések jegyzéke

AD – atopiás dermatitis
AD – autoszomális domináns
ADA – adenzin deamináz
AIRE – autoimmun regulátor
APECED – autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy syndrome type
AR – autoszomális recesszív
ATM – ataxia telangiectasia mutated
BMT – csontvelő transzplantáció
CD – differenciációs klaszter
CD40LG – CD40 ligand gén
CT – komputertomográfia
EBV – Epstein-Barr vírus
EPO – erythropoietin
EV – epidermodysplasia verruciformis
EVER1 – epidermodysplasia verruciformis 1
EVER2 – epidermodysplasia verruciformis 2
FOXP3 – forkhead box P3

G-CSF- granulocita – kolóniastimuláló faktor
GM-CSF- granulocita makrofág – kolóniastimuláló faktor
GOF – gain of function – funkció nyeres
HIES – hyper – IgE szindróma
HLA – humán leukocita antigén
HPV – humán papillomavírus
HSCT – hematopoetikus őssejt-transzplantáció
IFN- γ – interferon-gamma
Ig – immunglobulin
IL – interleukin
IL2RG interleukin – 2 receptor gén
IPEX – immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked
JAK – Janus kináz
LOF – lack of function – funkció vesztes
NK-sejt – természetes ölü sejt
PID – primary immunodeficiency diseases – primer immundeficienciák
RAG1/2 recombination activating gene – rekombináció aktiváló gén

SCID – severe combined immunodeficiency – súlyos kombinált immundeficiencia

STAT1 – szignál transzducer és aktivátor transzkripciós faktor 1

STAT3 – szignál transzducer és aktivátor transzkripciós faktor 3

Th – T-helper

Treg – regulatórikus T-sejt

TSLP – thymic stromal lymphopoietin

WAS – Wiskott-Aldrich szindróma

WHIM – warts, hypogammaglobulinaemia, infections, myelokathexis

A primer immundeficienciák (primary immunodeficiency diseases – PID) ritka, heterogén betegcsoport, melyben több mint 300 kórképet ismerünk (1). Az immunrendszer védekező mechanizmusai az immunglobulinok termelődéséért felelős B-sejt vonal, a T-sejtek, a phagocyták és egyéb veleszületett immunrendszeri sejtek, valamint mediátorok és szolubilis fehérjék, mint a komplement rendszer összehangolt működésén keresztül valósulnak meg. A primer immunhiányos állapotokban fennálló immuneltérések okai olyan öröklött genetikai eltérések, melyek a veleszületett és az adaptív immunrendszer működését egyaránt érinthetik (2). A kórképeket visszatérő, terápiára nehezen reagáló infekciók, autoimmun és autoinflammatorikus betegségek, valamint daganatok gyakori megjelenése kíséri. A haemopoetikus rendszer után a bőr érintettsége a második leggyakoribb szervi érintettség, amely a PID-el diagnosztizált betegek akár 40-70%-nál megjelenhet (1). Bőrtályogok, hidegtályogok, elsajtosodó granulómák, mycosisok, papillomavírus fertőzések, de akár eczémák, erythroderma, pigment zavarok, teleangiectasia vagy vasculitis háttérben is állhatnak a PID egyes kórképei. A bőrtünetek felismerése segíthet a korai diag-

nózis felállításában, ezáltal pedig a megfelelő terápia mielőbbi elindításában (1. táblázat).

Epidemiológia

A PID-et a ritka betegségek csoportjába sorolják. A leggyakoribb primer immunhiány a szelektív IgA deficiencia, melynek prevalenciája 1:300-500, míg a többi kórkép gyakorisága 1:1200-ra tehető (3). A nem típusos tünetek általában már újszülött-, vagy gyermekkorban jelentkeznek, de tinédzser-, és felnőttkori megjelenés is ismert, úgynevezett késői kezdetű immundeficienciák formájában (4). A phagocyták és komplement defektusok már néhány hetes korban okozhatnak tüneteket, míg a congenitális agammaglobulinaemiára jellemző visszatérő fertőzések az első néhány hónapban az anyai IgG transzportnak köszönhetően nem manifesztálódnak (2).

Patogenezis

A PID egy veleszületett genetikai megbetegedés, mely autoszomális domináns (AD), autoszomális recesszív (AR), vagy X-hez kötött öröklődésmenetet mutat. Megfigyelhető a családi halmozódás, de sporadikus esetek is ismertek. A mutáció az érintett fehérje funkció elvesztését (lack of function – LOF; amorf/hipomorf) vagy funkció nyerését (gain of function – GOF; hiper morf) eredményezi (5). A megváltozott működésű fehérjék kulcsfontosságú szerepet játszanak az immunrendszer sejtjeinek érési folyamatában, differenciálódásában, a megfelelő immunműködés, immunreguláció és immuntolerancia kialakulásában. Károsodásuk révén sérül a homeosztázis, valamint a külső (pl. fertőző ágensek, ill. környezeti antigének) és belső (pl. citokinek, saját anti-

Bőrtünetek	PID betegség
Generalizált fertőzések bőr manifesztációi (bőrtályogok, hidegtályogok)	Hyper-IgE szindróma, krónikus granulomatosus betegség
Elsajtosodó granulómák atípusos mycobacterium fertőzésben, vesiculák progresszív varicellában	Súlyos kombinált immundeficiencia
Bőr és nyálkahártya gombás fertőzései	Krónikus mucocutan candidiasis, APECED
Papillomavírus fertőzések	WHIM szindróma, epidermodysplasia verruciformis
Eczémás bőrtünetek	DOCK8 deficiencia, Hyper-IgE szindróma, IPEX szindróma, Wiskott-Aldrich szindróma
Erythroderma	Omenn szindróma
Pigment zavarok	Chediak-Higashi szindróma, Hermansky-Pudlak szindróma, dyskeratosis congenita
Teleangiectasia	Ataxia teleangiectasia, dyskeratosis congenita
Vasculitis	Wiskott-Aldrich szindróma

1. táblázat

Leggyakoribb bőrtünetek, melyek gyakori, súlyos és korai megjelenése, valamint egyéb szisztémás tünetek fennállása alapján PID kórkép merülhet fel

APECED: autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia, WHIM: warts, hypogammaglobulinaemia, infections, myelokathexis, IPEX: X-hez kötött immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia)

gének és rákos sejtek) ingerekre adott immunválasz (5, 6). Összességében így a PID hátterében álló mutációk nemcsak visszatérő fertőzésekhez, de noninfektív kórállapotokhoz, gyulladásos, granulomatosus eltérésekhez, lymphoproliferatív és szolid daganatos megbetegedésekhez, autoinflammációs szindrómákhoz, valamint autoimmun betegségek kialakulásához is vezethetnek (4). Ugyancsak gyakori, hogy a sérült génnek nem csupán az immunrendszer működésében, szabályozásában, hanem más szervrendszerek érésében (vérképző rendszer, csont és ízületi rendszer stb.) is fontos szerepe van, így más károsodások is megfigyelhetők a betegnél (pl. dysmorphiák, vérkép eltérések).

A PID elkülönítése fontos a másodlagos immunhiányoktól, amelyek többek között vírusos, vagy bakteriális fertőzések, alultápláltság, immunszuppresszáns kezelés következtében létrejövő eltérések (3).

Klasszifikáció

A PID esetében többféle osztályozás ismert. A Nemzetközi Immunológiai Társaság legújabb ajánlása szerint a PID-hez tartozó megbetegedések 10 nagy csoportba sorolhatók (2. táblázat) (7). A továbbiakban néhány bőrgyógyászati vonatkozású PID betegséget fogunk részletesebben bemutatni.

Primer immundeficienciák a bőrgyógyászatban

Súlyos kombinált immundeficiencia – SCID (Severe combined immunodeficiency)

A SCID esetében a sejtes és a humorális immunrendszer egyaránt érintett. A SCID hátterében számos gén mutációja állhat, valamint az immunsejtek érintettsége is különböző, a SCID felosztása a 3. táblázatban látható. A SCID betegek közel 50%-ban a közös gamma lánc kódolásáért felelős *IL2RG* (*interleukin -2 receptor*) génben azonosítottak mutációt (8).

A SCID betegség tünetei már csecsemőkorban jelentkeznek visszatérő súlyos fertőzések, krónikus hasmenés formájában. A bőrtünetek közül a száj és anus környéki súlyos mucocutan candidiasis, pelenka dermatitis, súlyos gangrenosus vírus infekciók fordulnak elő. Általánosságban ártalmatlan fertőzések (pl. varicella zoster) ebben a kórképben kezelhetetlenné, akár életveszélyessé is válhatnak (1).

Omenn szindróma

Az Omenn szindróma, a SCID autoszomális recesszív öröklődéssel járó formája, leggyakrabban a *RAG1/2* (*recombination activating gene*) gének AR mutációja okozza. A *RAG1/2* fehérjék a T-és B-sejt receptorok diverzitásáért felelős V(D)J rekombinációban vesznek részt. Hipomorf mutáció esetén a receptorok sokszínűsége helyett egy szűk repertoár alakul ki. Vezető, klasszikus bőrtünete a korai neonatális időszakban jelentkező exfoliatív erythroderma, de társulhat eczematosus tünetekkel és normál, vagy emel-

1.	Sejtes és humorális immunrendszert érintő immundeficienciák
2.	T-sejteket és B-sejteket érintő kombinált immunhiány
3.	Antitest hiány
4.	Immunrendszer diszreguláció zavara
5.	A phagocyták számának, működésének vagy mindkettőnek a veleszületett rendellenességei
6.	Veleszületett immunitás zavara
7.	Autoinflammatorikus betegségek
8.	Komplement deficienciák
9.	Csontvelő elégtelenség zavara
10.	PID fenokópiák

2. táblázat

A PID-hez tartozó megbetegedések 10 nagy csoportja a Nemzetközi Immunológiai Társaság legújabb ajánlása szerint (7)

Lymphocyta populáció	Gének
T-B+NK+	<i>IL7RA</i>
	<i>CD3D</i>
	<i>CD3E</i>
	<i>CD3Z</i>
	<i>PTPRC</i>
	<i>ZAP79</i>
	<i>IL2RA</i>
T-B+NK-	<i>COROIA</i>
	<i>IL2RG</i>
T-B-NK+	<i>JAK3</i>
	<i>RAG1</i>
	<i>RAG2</i>
	<i>DCLREIC</i>
	<i>LIG4</i>
	<i>NHEJ1</i>
T-B-NK-	<i>PRKDC</i>
	<i>ADA</i>
	<i>PNP</i>
	<i>AK2</i>

3. táblázat

Súlyos kombinált immundeficienciák felosztása az érintett lymphocyta populáció és génmutációk alapján.

-: a lymphocyta populáció alacsony vagy nagyon alacsony száma,
+: a lymphocyta populáció normál száma

kedett T-sejt számmal járó diffúz alopeciával egyaránt. A bőrt az oligoklonális, autoreaktív T-sejtek infiltrálják. A bőrtünetek mellett hasmenés, nyirokcsomó megnagyobodás, hepatosplenomegália kísérheti.

Hyper-IgM szindróma

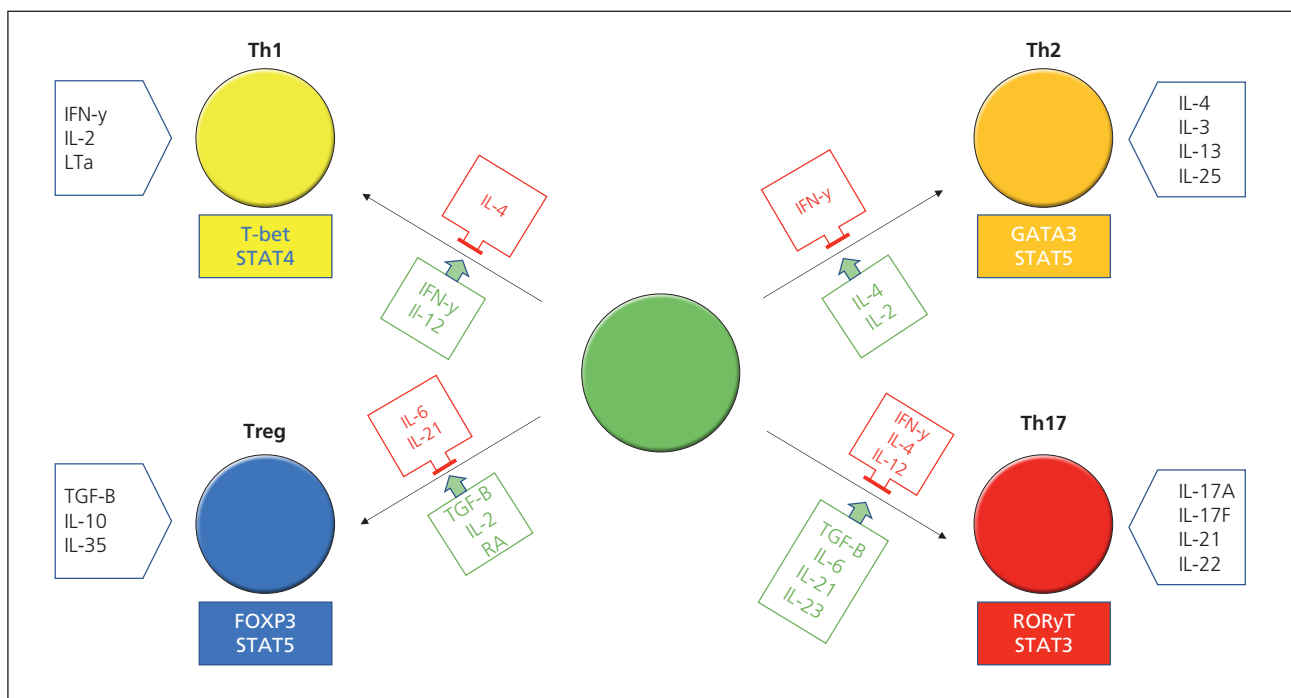
X-hez kötött recesszív öröklődésű kórkép, a betegség hátterében a *CD40LG* mutációja áll. A T-lymphocyták által expresszált CD40 ligandum rendellenes működésének következtében a B-sejtek proliferációja, differenciációja, valamint az immunglobulin osztályváltás károsodik. Visszatérő tüdőgyulladás és más bakteriális fertőzések jellemzik, valamint gyulladásgos máj-, és gastrointestinális betegségek is kísérhetik. Bőrtünetként leggyakrabban vírusos szemölcsök, nyelv-, és szájnyálkahártya fekélyek megjelenését látjuk. A B-lymphocyták szintje alacsony, a szérum IgM szint emelkedetté válik, és csökken az IgG, IgA és IgE szint (1).

Hyper- IgE szindróma (HIES) – Job szindróma

A HIES korai gyermekkorban kezdődő, több szervrendszert érintő kórkép. A betegség patogenezisében a JAK-STAT útvonal mutációi állnak, amelyek az esetek többségében sporadikusak, de lehetnek AR, vagy AD módon öröklött mutációk is. Leggyakrabban (70%) *STAT3* (szignál transzducer és aktivátor transzkripciós faktor 3) gén érintett (1). A *STAT3* transzkripciós faktorként számos citokin jelátviteli folyamatában vesz részt, így kiemelt jelentőségű

az immunitás, a gyulladás, a sebgyógyulás, az embriogenezis, az onkogenezis és a sejtek apoptotikus folyamataiban (1. ábra) (4, 9). A mutáció révén károsodik az IL-2 és IL-6 citokin szignalizáció, ezáltal pedig a Th17 sejtek differenciálódása. A mutáció fokozott IgE termeléshez, az IFN-gamma termelésének csökkenéséhez, neutrofil granulocyták kemotaxisának defektusához, valamint elégtelen csontremodellációhoz vezethet (1, 2). Továbbá feltételezik, hogy a nem megfelelő gyulladásgos válasz kialakulásához az IL-10 gyulladáscsökkentő hatásának hiánya is hozzájárul (10). Összességében az immunfenotípusra jellemző a Th17 sejtek hiánya, a memória B-sejtek számának alacsony szintje, emelkedett össz-IgE szint, eosinophilia. Eczematosus bőrtünetek, visszatérő, bőrt érintő *staphylococcus* fertőzések, hidegtályogok és gyakori tüdőgyulladások klinikai triászja jellemzi (2. a, b ábra). Már az első hónapokban megjelenhetnek az arcon, hajas fejbőrön papulopustulák, hajlati dermatitis, fül mögötti fissurák, candidiasis, folliculitisek, apró arci hegek. Osteoporosis, scoliosis, csonttörések, hyperextendálható ízületek, tejfogretenció fordulhat elő. Az arci aszimmetria, széles orr, mélyen ülő szemek, magas homlok, telt alsó ajkak, durva arcvonások hívhatják fel a figyelmet a háttérben álló betegségre.

Az AR-HIES-betegeknél az első hónapokban jelentkező különböző súlyosságú bőrgyulladás a klasszikus atopiás dermatitisre (AD) emlékeztet (6). A 2 betegség összehasonlításakor a *STAT3*-HIES-ben bár a Th17 sejtszám károsodott, azonban az AD-vel ellentétben a bőr fizikokémiai barrier funkciója ép marad, akárcsak a szérum és stratum corneum thymic stromal lymphopietin (TSLP)



1. ábra

A *STAT3* által közvetített jelátviteli útvonalak

(Ochs H.D., Oukka M., Torgerson T.R.: Th17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* (2009) 123(5), 977-83, módosítva Soltész L.)



2. a, b ábra

HIES-ben szenvedő gyermek bőrtünetei

(forrás: Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék fotógyűjteménye)

szintje. Továbbá szinte minden AD-ben szenvedő betegnél kimutatható az allergiás szenzibilizáció, míg a STAT3-HIES-ben nincs szenzibilizációra utaló jel. Következésképp a jól működő fiziko-kémiai bőrbarrier lehet a magyarázat ezen betegeknél a rendkívül magas össz-IgE-szint és az allergiás szenzibilizáció hiánya közötti ellentmondásnak, alátámasztva ezzel a bőrbarrier fontosságát az allergiás szenzibilizáció kialakulásában (11).

IPEX (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked) szindróma

Az IPEX szindrómára már az első életévben megjelenő szisztémás autoimmunitás jellemző. Háttérben az X-kromoszómán elhelyezkedő *FOXP3* gén (*Forkhead Box P3*) mutációja áll. Jellemző a CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regula-

tórikus T-sejtek (Treg) hiánya vagy csökkent működése. A klinikai triász az enteropathia (krónikus vizes hasmenés), az endokrinopathia (leggyakrabban inzulin dependens diabetes mellitus, de autoimmun pajzsmirigy betegséget is megfigyeltek) és az eczémás bőrtünetek alkotják. A legtöbb gyermek esetében más autoimmun kórképek, autoimmun hepatitis, nephropathia, lymphadenopathia, splenomegalia, ízületi gyulladás, illetve az immunrendszer diszregulációja következtében kialakuló tüdőbetegség jelentkeznek. A bőrtünetek közül az eczema mellett alopecia universalis, pemphigoid fordulnak elő. Agresszív immunuszuppresszió, vagy csontvelő transzplantáció nélkül az érintett betegeknél a kórkép letális (12).

APECED (Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy syndrome type)

AIRE gén (*autoimmun regulátor*) biállélikus mutációja felelős. Az *AIRE* protein felelős az autoreaktív T-sejtek negatív szelekciójáért, a Treg-sejtek megfelelő működéséért. Mutáció következtében az immunrendszer toleranciája sérül, autoimmun folyamatok alakulnak ki, számos autoantitest képződik, melyek több szerv destrukcióját eredményezik. Számos korai autoimmun betegség, főként az endokrin rendszert érintő kórképek (hypoparathyreoidismus, adrenális insufficiencia, hypogonadizmus), anaemia, cataracta, valamint fogászati eltérések jellemzik. Bőrtünetként eczema, alopecia, vitiligo jelentkezik. Fő dermatológiai manifesztációja a krónikus mucocutan candidiasis, amely a betegek 98%-ánál jelentkezik (6). A candidiasis oka az IL-17 és IL-22 ellen termelődő antitestek jelenléte. Tüneti terápiát alkalmazhatunk.

Wiskott-Aldrich szindróma (WAS)

A WAS X-hez kötött recesszív öröklődésű primer, kombinált immundefektus, amely az élet első hónapját követően manifesztálódik. A kórkép kialakulásáért a WAS- proteint kódoló *WAS* gén mutációja felelős, amely a sejtek citoskeletális stabilitásáért felel, hiányában az immunsejtek, trombocyták, hematopoetikus sejtek, osteoclastok sérülékennyé válnak. Patomechanizmusát tekintve a T-sejt chemotaxis, az NK-sejt killing mechanizmusa károsodik. A kórképre jellemző az alacsony T-sejt szám és IgM szint, normál IgG szint, az emelkedett IgA és IgE szint (1). A WAS-fehérjének szerepe van az immuntolerancia fenntartásában, így a nem megfelelően funkcionáló regulátor T-sejtek miatt sérül a WAS-betegek perifériás toleranciája (4). A klinikai fenotípusra jellemző a microthrombocytopenia, atopiás dermatit utánzó bőrtünetek (betegek több, mint 80%-a) és a visszatérő bakteriális infekciók triász, bár számos esetben nem azonosítható mindhárom tünet. A thrombocytopenia következtében nyálkahártya vérzések, csecsemőkben thrombocytopeniás purpura, véres széklet jelentkezhet, de intracranialis vérzések is előfordulhatnak. A WAS-betegek 22–72%-ánál jelennek meg autoimmun kórképek, jellemzően autoimmun haemolyticus anaemia, neutropenia, thrombocytopenia, cutan vasculitisek, Henoch–Schönlein

purpura, dermatomyositis és visszatérő angioedema formájában (6). Úgy tűnik, a malignus kórképek rizikója is emelkedett, jellemzően a lymphomáké, amely rendszerint már gyermekkorban letális kimenetelű. Terápiaként a fertőzések, vérzéses tünetek megelőzése és kezelése mellett a vérképző őssejt átültetés jelenthet megoldást.

Ataxia teleangiectasia

Autoszomális recesszív módon öröklődő kórkép. Etiológiai faktorként a DNS repair mechanizmus hibái, az *ATM* (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) gén mutációja szerepel. Jellemző a fokozott sugárérzékenység és kromoszóma instabilitás. Klinikai manifesztációi a neurológiai, bőr és immunológiai elváltozások, cerebelláris ataxia, lassú mozgásfejlődés, emellett az oculocutan (bulbaris) teleangiectasiák, növekedési elmaradás. Bőrtünetek között szerepelnek a café au lait foltok, impetigo, eczema, seborrhoeás dermatitis, vitiligo, poliosis, subcutan zsír elvesztése. Változó mértékű immunhiányos állapot jellemzi, gyakori vírusos és bakteriális infekciók, fokozott tumor hajlam (EBV fertőzéshez társuló daganatok, lymphomák) és gyakori autoimmun betegségek. Alacsony T-sejt szám és immunglobulin szintek jellemzőek. A terápiája tüneti, kerülni kell az irradiációval járó vizsgálatokat (röntgen, CT) (1).

Dyskeratosis congenita

Genetikailag heterogén kórkép, egyaránt előfordulhat autoszomális recesszív, autoszomális domináns, X-kromoszómához kötött recesszív öröklődésmenet. Etiológiát tekintve a *DKC1*, *NOLA2*, *NOLA3*, *TERC*, *TERT*, *TINF2* mutációk felelősek a betegség kialakulásáért. A *DKC1* gén (X-kapcsolt DC) a dyskerin fehérjét kódolja. Mutáció következtében a telomerek képződéséért felelős telomeráz enzimkomplex működése károsodik, a kromoszómák végén elmarad a telomerek képződése, ami a kromoszómák károsodását és ezáltal a sejtek pusztulását eredményezi. A károsodás főleg a fokozottan osztódó sejtek (haemopoetikus sejtek, kültakaró sejtjei) esetében jelentős. Változó T-, B-sejtszám és antitestszint jellemzi. Klasszikus formájára jellemzők a mucocutan abnormalitások, basal membrán elégtelenség, a rendellenes bőrpigmentáció, köröm dystrophia és az oralis leukoplakia triász, emellett a cerebelláris hypoplasia, tenyéri hyperkeratosis, idő előtti öszülés, ritka szőrzet, és hajhullás is (1). A tüdőfibrózisra, valamint malignus betegségekre való hajlam ebben a kórképben is jelentős. Terápiája során az elégtelen csontvelői működés javítása a cél anabolikus szteroidokkal, haemopoetikus faktorokkal (G-CSF, GM-CSF, EPO), valamint az őssejtátültetés (13).

Epidermodysplasia verruciformis (EV)

Ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő bőrbetegség, melyet a humán papillomavírus (HPV) fertőzésre való extrém érzékenység jellemez. A kórkép hátterében

az *EVER1* (*Epidermodysplasia Verruciformis 1*) és *EVER2* (*Epidermodysplasia Verruciformis 2*) gének inaktíváló mutációja áll, amely a HPV számára kedvezőbb közeget eredményez. Jellemző az alacsony T-sejt szám és mitogén válasz. A HPV fertőzések mellett bőrrákok (spinocellularis carcinoma) fordulnak elő nagy számban már fiatal korban különösen a napfénynek kitett területeken. A terápiája tüneti: a malignus léziók műtete, premalignus léziók kezelése: retinoid, interferon, imiquimod, fotodinámiai kezeléssel (14).

Krónikus mucocutan candidiasis

Autoszomális dominánsan, illetve recesszíven öröklődő szindrómák csoportja, melyet a köröm, a bőr és a nyálkahártya visszatérő *Candida* (*Candida albicans*) fertőzései jellemeznek. Leggyakoribb genetikai oka a *STAT1* (*szignál transzducer és aktivátor transzkripciós faktor 1*) gén heterozigóta, funkciónyerő mutációja. A betegekben sérült a Th17 sejtek differenciálódása és az IL-17A,F és IL-22 citokinek termelése, amelyeknek fontos szerepe van a *Candida* fertőzések elleni védelemben. Továbbá etiológiájában a *CARD9*, *CLEC7A*, *IL-17RA*, *IL-17F*, *ACT1* mutációk is szerepelhetnek, elsősorban a Th17/IL-17 útvonal érintettségével. Terápiája tüneti.

Diagnosztika

Abban az esetben, ha az anamnézisben gyakori infekciókat (otitis, sinusitis, pneumonia, abscessusok a bőrben), gyakori antibiotikum igényt, nem megfelelő antibiotikumokra adott választ, candidiasist, rekuráló vírusfertőzéseket, oportunisták infekciókat, autoimmun és gyulladásos kórképeket látunk, illetve pozitív családi anamnézis esetén gondolnunk kell a PID lehetőségére (4. táblázat). A korai diagnózis elengedhetetlen a betegség asszociált morbiditások, illetve a mortalitás megelőzésében, így amennyiben az anamnézis és a beteg statusa felveti primer immunhiányos állapot lehetőségét klinikai immunológiai vizsgálat javasolt. Minden esetben fontos a háttérben álló esetleges másodlagos immunhiányos állapotok kizárása. Az immunlaboratóriumi vizsgálatok közül a lymphocytá proliférációs vizsgálatok és az áramlási citometria lehetővé teszi a B-sejtek, T-sejtek és NK-sejtek számának meghatározását, valamint a lymphocytá markerek, T-sejt variabilitás és adhéziós receptorok vizsgálatát (1, 3). B-sejtes defektusok (antitest-hiányos állapotok) esetén a szérum IgG, IgA, IgM és IgE szintek mérése lehet irányadó a diagnózis felállításában. Ugyanakkor egyes betegeknél az antitestek szérumszintje normál, vagy csak mérsékelten csökkent. Ebben az esetben vakcina antigénekre (pl. tetanusz toxoid, pneumococcus polyszacharid antigénje) adott antitest válasz (IgG) mérése segíthet a diagnózis alátámasztásában. A komplement rendszer vizsgálata, a phagocyták számának és funkciójának a vizsgálata a veleszületett immunválasz érintettségére ad választ.

A molekuláris genetikai vizsgálat elengedhetetlen a pontos diagnózishoz és a megfelelő terápia megválasztá-

sához, azonban ennek kérésekor rendszerint a klinikai kép és laboratóriumi jellemzők alapján már egy-egy mutációt a kezelőorvosnak szükséges feltételezni és a laboratórium felé közölni. Teljes genom szekvenálás nagyon ritka esetben jön csak szóba.

Terápia

A PID kezelése összetett, általában szupportív és oki terápiás módszerek alkalmazása is szükséges (5. táblázat).

A betegek kezdeti terápiája szupportív jellegű, és magában foglalja a kialakult fertőzés agresszív kezelését, immunglobulin (Ig) pótló terápiát, valamint antibiotikum és gomba ellenes profilaxist a fertőzések gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére. A B-sejtes immunhiányok gyakran szenzoros halláskárosodással és tüdőszövődményekkel járnak, rendszeres hallásvizsgálat, valamint a tüdőfunkció monitorozása javasolt. Az elsődleges T-sejtes defektusokhoz hasonlóan a rosszindulatú daganatok és az autoimmun rendellenességek rendszeres szűrése a B-sejtes rendellenességekben szenvedő betegeknél is fontos.

Fontos kiemelni, hogy az élő attenuált vakcinák (pl. kanyaró/mumpsz/rubeola/varicella, orális poliovírus) ellenjavalltak SCID-ben szenvedő betegeknél, mivel súlyos, disszeminált és halálos kimenetelű fertőzésekhez vezethetnek. Elölt, vagy inaktivált vakcinák a szokásos javallatok és ütemezések szerint adhatók.

A PID néhány formája már csecsemőkorban letális kimenetelű lehet (pl. SCID) így a minél hamarabb elvégzett csontvelő transzplantáció (BMT), vagy hematopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT) kulcsfontosságú. A humán leukocita antigénnel (HLA) egyező testvértől származó transzplantáció hosszú távú túlélést és hosszú távú immun-

rekonstitúciót eredményezhet. Megfelelő terápiás hatékonyság érhető el HLA mismatch rokon donorok esetében is, ha az eljárást az élet első 3,5 hónapjában hajtják végre. Az ADA-hiányban szenvedő betegeknél enzimpótló terápia is elérhető (3).

A modern terápiákhoz sorolható génterápiát elsőként 2000-ben végezték el az *IL2RG* mutációt hordozó X-kromoszómához kötött súlyos kombinált immundeficienciában (X-SCID) szenvedő betegek esetében. Jelenleg sikeresen alkalmazzák a génterápiát az adenzin deamináz deficienciában, krónikus granulomatosis betegségben és Wiskott-Aldrich szindrómában.

Összefoglalás

A PID hátterében az immunrendszer ritka, öröklött genetikai károsodása áll. Fontos tudni azonban, hogy az immunrendszer károsodása nem csupán a fertőzések számának és súlyosságának emelkedését jelenti, hanem azt is, hogy gyakoriak az autoimmun, allergiás, autoinflammatorikus és immun-mediált gyulladós kórképek, valamint a malignus megbetegedések is ezen betegeknél. A PID gyakori tünetei lehetnek a bőrt érintő manifesztációk. A bőrtünetek heterogének, a háttérben álló betegség függvényében eltérő klinikai megjelenéssel manifesztálódhatnak. Eczémás tünetek hátterében Hyper-IgE szindróma, IPEX szindróma, Wiskott-Aldrich szindróma egyaránt felmerül, míg a korai neonatális időszakban kialakuló erythroderma az Omenn szindróma klasszikus bőrtünete. Bőrtályogokat, hidegtályogokat Job szindrómában és krónikus granulomatosis betegségben, gombás fertőzéseket krónikus mucocutan candidiasisban valamint APECED-ben, papillomavírus fertőzéseket epidermodysplasia verruciformisban láthatunk, míg a rendel-

Figyelmeztető jelek gyerekekben	Figyelmeztető jelek felnőttekben
1. 4 vagy annál több fülfertőzés egy éven belül	1. 2 vagy annál több fülfertőzés egy éven belül
2. 2 vagy annál több súlyos sinus infekció egy éven belül	2. 2 vagy annál több súlyos sinus infekció egy éven belül (amennyiben nem ismert allergia)
3. 2 hónapnál tovább használt antibiotikum lényegi javulás nélkül	3. 1 tüdőgyulladás évente, több éven keresztül
4. 2 vagy annál több tüdőgyulladás egy éven belül	4. Krónikus hasmenés súlyvesztéssel
5. Csecsemőkori súlygyarapodás, illetve növekedés elmaradása	5. Visszatérő vírus infekciók (megfázás, herpes, condyloma)
6. Visszatérő, mélyebb bőr-, illetve belső szervi tályogok	6. Visszatérő intravénás antibiotikum igény a fertőzések legyőzéséhez
7. Perzisztáló gombás fertőzés a szájnyálkahártyán vagy a bőrön	7. Visszatérő, mélyebb bőr-, illetve belső szervi tályogok
8. Intravénás antibiotikum igény a fertőzések legyőzéséhez	8. Perzisztáló gombás fertőzések a szájnyálkahártyán, a bőrön vagy egyéb helyeken
9. 2 vagy annál több súlyos fertőzés, beleértve a szeptikus állapotot	9. Általában betegséget nem okozó tuberculosis szerű baktérium fertőzés
10. Családi anamnézisben PID szerepel	10. Családi anamnézisben PID szerepel

4. táblázat

A Jeffrey Modell Alapítvány szerint 10 figyelmeztető jel PID-re (3)

	Szupportív terápia	Definitív/Oki kezelések
CID-k/SCID	Ig pótló terápia (intravénás vagy subcután)	Csontvelő transzplantáció
	Antibiotikum profilaxis	Hematopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT)
	Gomba ellenes profilaxis	Gén terápia egyes SCID esetekben
	A kilakult fertőzések agresszív kezelése	
	Élő attenuált vakcinák alkalmazásának tilalma	
B-sejt defektusok	Ig pótló terápia (intravénás vagy subcután)	A génterápia potenciális kezelési lehetőség lesz a jövőben egyes betegeknel
	Antibiotikum profilaxis	
	Gomba elleni profilaxis az etiológiától függően	
	Hallásvizsgálat	
	A tüdő állapotának és funkciójának felmérése	
	Társbetegségek szoros megfigyelése	
Veleszületett immunrendszer rendellenességei	Antibiotikum profilaxis	Csontvelő transzplantáció, például krónikus granulomatosus betegségben
	Gomba elleni profilaxis	A génterápia a jövőben potenciális kezelési lehetőség
	Citokin pótlás (IFN-gamma) krónikus granulomatosus betegség esetén	
	Védőoltások (pl. meningococcus)	
	Ig pótlás néhány esetben szükségessé válhat	

5. táblázat
PID-ek kezelése (3)

lenes bőrpigmentáció, a köröm dystrophia és az orális leukoplakia a dyskeratosis congenita jellemző klinikai triász. Teleangiectasia többek között ataxia teleangiectasia, míg vasculitis *Wiskott-Aldrich szindróma* bőrtüneteként jelentkezhet. Fontos, hogy a klinikus konzíliumot vagy további vizsgálatokat (laboratóriumi, immun laboratóriumi, genetikai) indikáljon a PID megerősítésére vagy kizárására. A PID betegek esetében nagyon fontos a gyors és pontos diagnózis, mert csak így biztosítható a megfelelő és az időben elkezdett terápia, ami segíti a betegség jobb prognózisát, javítja a betegek életminőségét és sok esetben akár életmentő is lehet.

IRODALOM

- Lewis D.J., Wu J.H., Boyd M. és mtsai.: Cutaneous manifestations of genodermatoses and primary immunodeficiency. *Dermatol Online J.* (2019) 15,25(6), 13030/qt1g1n07j.
- Kárpáti S., Gyulai R., Kemény L. és mtsai.: Bőrgyógyászat és venerológia. 2. javított kiadás: *Medicina* (2020) 857p.
- McCuske C., Upton J., Warrington R.: Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* (2018) 14 (Suppl 2), 61.
- Múzes Gy, Sipos F.: Primer immunhiány és autoimmun betegségek. *Orv Hetil.* (2018) 159 (23), 908–918.
- Stuart G., Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A és mtsai.: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* (2020) 40(1), 24–64.
- Bojtor A. E., Sárdy M., Maródi L.: Az elsődleges immunhiánybetegségek bőrmanifesztációi *Orv Hetil.* (2018) 159(23), 937–947.
- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C. és mtsai.: *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification.* *J Clin Immunol.* (2020) 40(1), 66–81.
- Kelly B.T., Tam J.S., Verbsky J. és mtsai.: Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clinical Epidemiology.* (2013) 5, 363–369.
- Ochs H.D., Oukka M., Torgerson T.R.: Th17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* (2009) 123(5), 977–83.
- Hafsi W, Yarrarapu SNS.: Job Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525947/>
- Mócsai G., Maródi L., Szegedi A. és mtsai.: Investigation of Skin Barrier Functions and Allergic Sensitization in Patients with Hyper-IgE Syndrome. *J Clin Immunol.* (2015) 35(7), 681–8.
- Tan QKG, Louie RJ, Sleasman JW.: IPEX Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews [Internet]. 2004 Oct 19 [Updated 2018 Jul 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/>
- Dokál I.: Dyskeratosis Congenita. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2011) 2011,480–6.
- Burger B., Itin P. H.: Epidermodysplasia verruciformis. *Curr. Probl. Dermatol.* (2014) 45, 123–131.

Érkezett: 2022. 03. 09.

Közlésre elfogadva: 2022. 03. 16.