

Fertőzésekhez kapcsolódó immunológiai jelenségek: a szürkezőna jelentősége

Zóka András dr. ■ Kádár Béla dr. ■ Vad Eszter dr.

Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Központi Laboratórium,
Mikrobiológiai Profil, Budapest

A fertőzésekhez kapcsolódó immunológiai kórképekre különösen jellemző, hogy mind etiológiai tényezőikben, mind klinikai képükben rendkívül heterogének. Az átfedő és inkomplett megjelenési formák nem ritkák, ami a diagnosztika standardizálását nehezíti. Egyes, a fertőzésekhez opcionálisan kapcsolódó tünetek megfigyelése már több mint egy évszázaddal ezelőtt elvezetett a góccelmélet megszületéséhez, amely eredeti formájában leginkább elnagyolt és naiv feltételezéseken alapult. Folyamatosan bővülő ismereteink ugyanakkor egyre több esetben támasztják alá, hogy az átvészelt, esetleg krónikus vagy perzisztáló fertőzések, illetve a mikrobiom összetétele számos ponton lehet befolyással immunológiai, metabolikus és endokrin homeosztázisunkra. A jelen munkában az ismert összefüggéseket, illetve a meghaladott feltételezéseket is röviden érintve megkíséreljük a rendelkezésre álló ismereteken keresztül áttekinteni a fertőzésekhez kapcsolódó immunológiai jelenségek szürkezonáját, azon kórtani folyamatokat és tüneteket, amelyek létezése igazolható, de terápiás következményeik az egyén szintjén egyelőre bizonytalanok.

Orv Hetil. 2021; 162(38): 1526–1532.

Kulcsszavak: fertőzések, immunológiai kórképek, kiváltó tényezők

Immunologic complications of infections: the relevance of the grey zone

Immunologic phenomena related to infections are well known to be truly heterogeneous, both regarding their etiology and the clinical picture. Overlapping symptoms and incomplete presentations are not seldom, which often constitute diagnostic challenge. Certain, optional complications of infectious diseases led to the creation of the focal infection theory more than a century ago, although only on the basis of assumptions derived from elusive and naive theories. However, an expanding body of evidence ever since did underline the impact of previous and persistent infections on the immunologic, metabolic and endocrine homeostasis. Besides briefly touching the well-defined diseases, as well as the outdated theories of this field, we aim to provide an overview of the grey zone of infection-related immunologic phenomena, the existence of which is biologically well established, however, their true significance on an individual basis remains uncertain.

Keywords: infections, immunologic diseases, precipitating factors

Zóka A, Kádár B, Vad E. [Immunologic complications of infections: the relevance of the grey zone]. Orv Hetil. 2021; 162(38): 1526–1532.

(Beérkezett: 2021. február 19.; elfogadva: 2021. március 6.)

Rövidítések

APC = (antigen-presenting cell) antigénbemutató sejt; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CRP = C-reaktív protein; CVB = Coxsackie B-vírus; DAMP = (damage-associated molecular pattern) károsodással összefüggő molekuláris mintázat; DNS = dezoxiribonukleinsav; GLP-1 = (glucagon-like peptide 1) glukagonszerű peptid-1; HIV = humán immundeficiencia-vírus; HLA = humán leukocytantigén; HMGB1 = (high-mobility group box 1 protein) nagy mobilitású csoport box-1-es protein; IL-6 = interleukin-6; MDSC =

(myeloid-derived suppressor cell) myeloid eredetű szuppresszor sejt; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos zsírmájbetegség; NK-sejtek = (natural killer) természetes ölősejtek; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) patogénasszociált molekuláris mintázat; PICS = persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome; SLE = szisztémás lupus erythematosus; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus

Számos tudományterület számtalan felismerésére igaz volt, hogy kezdetben indokolatlan optimizmust váltottak ki, és csak idővel tisztázódott a tényleges jelentőségük. Az orvostudomány hőskorában számos tetszetős elmélet született, amelyek a ma elvárható szintű evidenciákkal jellemzően soha nem rendelkeztek. Egyes kórképek fertőzések eredetének és kórokozójának felismerése érthető módon azt a reményt keltette, hogy talán minden ismert kórkép mögött azonosítható lesz egy kórokozó, és így a kezelés is közvetlenül lehetségessé válik. Az antibiotikumok felfedezését megelőzően ez számos esetben sebészi megközelítést jelentett. Ennek a korszaknak a terméke eredetileg a „gócfertőzés-elmélet”. Vele szemben a kritikus hangok már a múlt század közepén [1] túlsúlyba kerültek. Annak ellenére, hogy az eredeti, számos kórkép esetén ok-okozati összefüggéseket feltételező elmélet mára túlhaladottnak tekinthető, egyre több olyan adatot ismerünk meg, amely alátámasztja az átvészelt vagy perzisztáló fokális fertőzések szerepét a közvetlenül nem érintett szervek károsodásában. Egy munkában mindezen folyamatok ismert részleteit összefoglalni természetesen lehetetlen, és nem is célunk. Szeretnénk ehelyett áttekinteni, hogy a fekete-fehér megközelítésen túl milyen széles az a szürkezőna, amelyre egyelőre csak részleteiben látunk rá, de figyelmen kívül hagyása toxikusan hathat az orvosi gondolkodásra.

Egyértelműen azonosított jelenségek

Számos virális és bakteriális kórképhez kapcsolódnak olyan, jól meghatározott immunológiai jelenségek, amelyek terápiás kihívást, de akár diagnosztikus támpontot jelenthetnek. Tekintettel arra, hogy ezek többségükben

tankönyvi evidenciák, a jelen munkában csak vázlatos összefoglalásra szorítkozunk. Néhány, klinikai szempontból releváns kórképet a teljesség igénye nélkül az 1. táblázat tekint át [2–9].

Meghaladott elméletek

Már Hippokratész feltételezte, hogy bizonyos dentális fertőzések összefügghetnek ízületi bántalmak kialakulásával [10]. Ez a viszonylag mértéktartó és mai ismereteink szerint egyes esetekben reális feltételezés a bakteriológia hőskorát jelentő XIX. század végi, XX. század eleji időszakban egészen bizarr irányt vett. Olyan fogalmak honosodtak meg, mint az „orális szepszis”, illetve az „autointoxikáció”, melyekkel számos kórkép kialakulását kísérelték meg magyarázni [11]. A teória ambivalens volt: jelzi, hogy egyik prominens szószólója, *Billings* is kórképek sokaságát kísérelte meg fokális fertőzésekkel magyarázni, amelyek között éppúgy helyet kaptak a melankólia és a fóbias zavarok, mint az erythema nodosum, az arthritis és a nephritis [12]. A gócelmélet a maga korában széles körben elfogadott volt, olyan neves követőkkel, mint a Nobel-díjas Metchnikoff, a fagociták leírója, aki elsősorban a bélflóra vonatkozásában feltételezett összefüggéseket. Az ő megközelítése már előre vetítette a mikrobiom differenciáltabb szemléletét, hiszen nem a baktériumok jelenlétében, hanem a flóra összetételében vélte felfedezni többek közt az öregedés és a neurasténia kialakulásának okát [13]. (Ellentétben egyes kortársaival, akik a fogazat eltávolítását vagy a colectomiát is terápiás opciónak tartották egyes kórképek gyógyítása, esetleg megelőzése céljából [11].)

1. táblázat | Ismert fertőzések által előidézett immunológiai kórképek [2–9]

Kórkép	Kórokozó	Patomechanizmus	Irodalom
Reumás láz	A- (C-, G-?) csop. <i>Streptococcus</i>	Keresztreakáló T- és B-sejtek (carditis, chorea), immunkomplex-depozíció (arthritis), késői típusú hiperszenzitivitás (bőrtünetek); fő antigén: M-protein	[2]
Reaktív arthritis	<i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Chlamydia</i> és <i>Chlamydomyphila</i> sp.	Autoreaktív T-sejtek aktivációja genetikai hajlam esetén	[3]
Fertőzésasszociált glomerulonephritis	A-, C-, G-csoportú <i>Streptococcus</i> ok, <i>Staphylococcus</i> sp., ritkábban egyéb kórokozók	Immunkomplex- és komplementdepozíció	[4]
Membranous nephropathia	Hepatitis B- és C-vírusok	Immunkomplex-depozíció, komplementaktiváció	[5]
Polyarteritis nodosa	Hepatitis B-vírus (oltatlan populációban a PN-estek >30%-a)	Immunkomplex-depozíció, direkt cytopathias hatással	[6]
Cryoglobulinaemiás vasculitis	Hepatitis C-vírus (antitestek: 40–60%, tünetek: 5–10%)	Klonális B-sejt-aktiváció, kóros antitesttermelés és -depozíció	[7]
Erythema nodosum	<i>Streptococcus</i> sp. (leggyakoribb), <i>Mycobacterium</i> sp., dimorf gombák, gastrointestinalis bakteriális fertőzések, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> és számos további	Immunkomplex-depozíció, késői típusú (IV. típ.) túlérzékenység változatos autoantigénekkal szemben	[8]
Guillain–Barré-szindróma	<i>Campylobacter</i> sp., cytomegalovírus, Epstein–Barr-vírus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , influenza-vírus, számos további kórokozó	Gangliozidok elleni antitestek keletkezése, komplement- és celluláris immunválasz aktivációja	[9]

A klinikai gyakorlatba nehezen beépíthető összefüggések

A jól definiált kórképeken, illetve a szemléletükben is meghaladott elképzeléseken túl igen jelentős azon összefüggések száma, amelyek kórélettanilag és/vagy statisztikailag megalapozottak, de az egyén szintjén az ok-okozati kapcsolat kétséget kizáróan a legtöbbször nem igazolható. Éppen ezért, bár sokszor patomechanizmusukban kifejezetten elegáns összefüggésekről van szó, a gyakorló orvos számára mégis kellemetlen területet jelenthetnek, mivel hírhedt őseiktől eltérően több kérdést vetnek fel, mint ahány választ jelenlegi ismereteink szerint adni képesek. A bizonytalan, nehezen objektívizálható mozgásszervi panaszokkal, fáradékonysággal és csökkent terhelhetőséggel, illetve a legkülönbözőbb nem típusos bőrtünetekkel orvoshoz forduló betegek száma nem elhanyagolható. Ezen tünetek hátterében a legkülönbözőbb metabolikus, endokrin, immunológiai, onkológiai és pszichiátriai kórképek mellett egyes átvészelt vagy szubklinikai formában zajló fertőzések szerepét elvetni és igazolni egyaránt nehéz.

Ismert folyamatok bizonytalan jelentősége

Érdekes és ironikus, hogy a korábban említett, nemritkán megalomániába hajló góccelmélet alapvetően a száj- és bélflóra szerepét hangsúlyozta, és éppen ezek szerepe (jelentősen átértékelve) számos kórképben valóban felmerül. Azon túl, hogy a rossz szájhygiéné magasabb rizikót jelenthet infektív endocarditis kialakulására [14], a nem fertőzőes kemény végpontokat (cardialis eredetű mortalitás, myocardialis infarctus, stroke) is kedvezőtlenül befolyásolta egy közelmúltban publikált, több mint 250 000 fő bevonásával végzett, populációsintű koreai vizsgálat szerint [15]. Egy közel egymillió főt felölölő vizsgálat eredményei emellett arra utalnak, hogy a rossz szájhygiénia és a dohányzás szinergista rizikófaktorok a coronariabetegség vonatkozásában [16]. Ezen túl egyes malignus kórképekben (szájüregi, gyomor, tüdő, has-

nyálmirigy) is felmerült, hogy az elhanyagolt szájhygiéné rizikót jelenthet, de ezek az összefüggések jóval kevésbé megalapozottak, illetve a felmerülő rizikó elkülönítése a dohányzás hatásától bizonytalan [17]. Annak kórtani háttere, hogy a parodontitis mint lokális kórfolyamat milyen módon járulhat hozzá szisztémás eltérések kialakulásához, részleteiben még messze nem tekinthető tisztázottnak. *Engelbreton és mtsai* 2-es típusú diabeteses (T2DM) betegek parodontális gyulladásának mértéke (a cervicalis folyadék IL-1 β -koncentrációja) és a glycaemiás kontroll között összefüggést mutattak ki [18], de eredményeik az összefüggés elsődleges irányára nem utalnak. Éppen emiatt lehet érdekes *D'Aiuto és mtsai* közleménye, akik súlyos parodontitis mellett az IL-6 és a CRP emelkedett szérumszintjét írták le, amelyek adekvát helyi kezelést követően szignifikánsan csökkentek [19]. Nem zárható ki, hogy proinflammatoricus mediátorok, illetve PAMP-ok (pathogen-associated molecular pattern – patogénasszociált molekuláris mintázat) és DAMP-ok (damage-associated molecular pattern – károsodással összefüggő molekuláris mintázat) a véráramba jutva a csontvelői myelopoiesisre, illetve a monocyta-makrofág rendszer aktivációjára a későbbiekben vázolt mechanizmusokon keresztül szisztémásan is hatással lehetnek [20], bár ennek klinikai jelentőségét megbecsülni az egyén szintjén jelenlegi ismereteink alapján nem lehetséges.

A szájüreg mellett a bélmikrobiom lehetséges összefüggéseiről is egyre többet tudunk. A bélflóra eddig leírt eltéréseit néhány kórképben a 2. táblázat foglalja össze [21–31]. Itt természetesen fontos kiemelni, hogy a statisztikai kapcsolat nem jelent ok-okozati összefüggést, illetve az potenciálisan bármely irányból fennállhat. Amennyiben a bélmikrobiom kifejt szisztémás hatást, az jelentős mértékben függ a bélhám barrierfunkciójának és a vékonybél bakteriális kolonizációjának mértékétől [32]. A portális keringés sajátosságaiból adódóan a bél-lumenből a véráramot elérő baktériumok, PAMP-ok és DAMP-ok a májba jutnak, ahol hatásukat részben a hepatocytákra, főképp azonban a makrofágeredetű Kupffer-sejtekre (hepaticus stellatasejtek) fejtik ki. A bélfal

2. táblázat | A bélmikrobiom eltérései egyes kórképekben [21–31]

Kórkép	A bélmikrobiom eltérései	Irodalom
Obesitas	Alacsonyabb <i>Bacteroides/Firmicutes</i> arány és <i>Bifidobacterium</i> - és <i>Christensenellaceae</i> -csíraszám	[21–23]
Atherosclerosis	Az <i>Enterobacterales</i> és <i>Streptococcus</i> sp. magasabb aránya; a <i>Blautia</i> és <i>Serratia</i> sp. hordozás összefügghet hsCRP-szintekkel és az artériafal mérhető merevségével	[24, 25]
Magas vérnyomás	Alacsonyabb <i>Bacteroides/Firmicutes</i> arány és <i>Bifidobacterium</i> -csíraszám	[26]
Crohn-betegség	Megtartott diverzitás mellett a széklethártyában az <i>Enterobacterales</i> aránya magasabb	[27]
Colitis ulcerosa	Csökkent diverzitás, az <i>Actinobacteria</i> és <i>Proteobacteria</i> aránya magasabb; a butiráttermelő <i>Roseburia hominis</i> és <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> alacsonyabb csíraszama	[28, 29]
Vastagbél-carcinoma	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , illetve több további species proinflammatoricus és genotoxikus metabolitjainak lehet szerepe	[30]
Rheumatoid arthritis	A <i>Haemophilus</i> sp. alacsonyabb és a <i>Lactobacillus salivarius</i> magasabb csíraszama	[31]

hsCRP = nagy érzékenységű C-reaktív protein

barrierfukciójának károsodása jelenti az alapját a coeliakiához gyakran kapcsolódó szubklinikus májkárosodásnak [33], illetve az alkoholos steatosishoz és cirrhosishoz [34] is, és szerepet játszik az egyre súlyosabb közegészségügyi problémát jelentő nem alkoholos zsírmájbetegség (non-alcoholic steatohepatitis – NASH) kialakulásában. Ez utóbbi esetben a vékonybél bakteriális kolonizációjával együtt megvalósuló proinflammatoricus stimulus a máj primer steatosist és lipotoxicitást követően a „második csapást” jelenti [32]. Ha figyelembe vesszük, hogy a máj steatosisa közvetlenül összefügg az inzulinrezisztencia (végső soron a T2DM és a „metabolikus szindróma”) kialakulásával [35], a felismert összefüggés jelentőségét nehéz túlértékelni. Egyes újabb vizsgálatok ezen túl felvetik, hogy a szervezet kölcsönhatása a mikrobiommal nem egyirányú, és öröklött tényezők is hatással lehetnek a bélflóra összetételére. Az örökletes tényezők szerepe a leginkább a *Christensenellaceae* család esetében merült fel, amelynek számos további speciesszel együtt (például *Prevotella copri*, *Parabacteroides goldsteini*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*) szerepe lehet az inzulinrezisztencia mértékének meghatározásában [21, 22]. Az ennek hátterében álló mechanizmusok közül figyelmet érdemelhet, hogy az ezen baktériumok által termelt, rövid szénláncú zsírsavak stimulálják a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1 – glucagon-like peptide 1) elválasztását a bél mucosa L-sejtjeiből, amelynek az inzulinválasztás serkentésén túl közvetlen hepaticus, illetve antiinflammatoricus hatásai is ismertek [35, 36].

A szepszist túlélők mortalitása

Winters és mtsai 30 klinikai vizsgálat metaanalízise során a szepszis késői halálozását (28 napon túl, illetve a hazabocsátást követően) jelentősen magasabbnak találták a közvetlen szepsziskor halálozásánál [37]. Az akut szakot túlélő betegekben ismert jelenség a kognitív és a cardiovascularis status romlása [38]. A 2320 beteg bevonásával végzett prospektív, multicentrikus Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) vizsgálat eredményei alapján a hazabocsátáskor mért IL-6-értékek pneumonia és szepszis után az egy éven belüli halálozás, továbbá az egyes specifikus halálokok vonatkozásában (gyakorisági sorrendben: cardiovascularis okok, fertőzések, malignitás, krónikus alsó légúti betegség és veseelégtelenség) is szignifikáns eltéréseket mutattak [39]. Hawkins és mtsai feltételezik, hogy az akut szakot követő késői szervi károsodások hátterében az immundiszreguláció és a perzisztáló gyulladásos válasz áll [40]. A szerzők által részletesen taglalt, a PICS-sel (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome) analóg patomechanizmus központi eleme a szövetszétévesztést jelző mintázatok (DAMP-ok) tartós felszabadulása. A DAMP-ok és PAMP-ok észlelése a makrofágok és általában a professzionális antigénbemutató sejtek (APC – antigen-presenting cell) mintázatafelismerő

receptorain jelenti az aktiválásukhoz szükséges kosztimulációt. Az aktivált APC-k ennek hatására proinflammatoricus citokineket választanak el, és kosztimulusokat biztosítanak a CD4+ T-sejtek számára, elősegítve azok aktivációját. Szepszist túlélőkben számos vizsgálat írta le különböző DAMP-ok (például nukleáris és mitokondriális DNS, S100, HMGB1 – high-mobility group box 1 protein) magasabb szintjét [40]. Tartós, magas DAMP-szintek a myelopoiesis diszregulációját és myeloid eredetű szuppresszor sejtek (MDSCs – myeloid-derived suppressor cells) felszaporodását idézik elő, amelyek a specifikus immunválaszt gátolják ugyan, de hozzájárulnak a lokális szövetkárosodáshoz [41]. A szöveti károsodás következménye további DAMP-felszabadulás. Míg jelenlegi ismereteink alapján nem tudjuk pontosan meghatározni, hogy egy beteg adott szövődeményéért milyen mértékben felelős a korábban átvészelt szepszis, illetve annak késői hatásai az immunválaszra, populációs szinten a rizikó emelkedése tény.

Fertőzések, mint autoimmun kórképek előidézői

A közelmúltig gyakorlatilag nem fordult elő szakkönyv, amely ne említette volna az 1-es típusú diabetes (T1DM) kialakulásának lehetséges etiológiai tényezőjeként a Cox-sackie B-vírus (CVB)-fertőzést. Bár a vírusfertőzések egyértelműen szerepet játszanak az autoimmun folyamatok támogatásában, mára az ennek módjáról alkotott kép sokat finomodott, és a környezeti faktorok szerepe csak egy komplex rendszer részeként látszik fenntarthatónak [42]. *In vitro* igazolható volt, hogy autoreaktív T-sejt-klónokat antigénmimikri útján *de novo* aktiválni kizárólag az antigének tökéletes egyezése esetén lehetséges [43], a progressziót azonban hasonló antigén is elősegítheti [44]. Jelenlegi ismereteink szerint a folyamat kialakulását mindenekelőtt számos, jelentős részben az immunválasz kialakulását és kontrollját érintő genetikai polimorfizmus határozza meg, a szöveti károsodás elindításában, illetve támogatásában fertőzések több módon is szerepet kaphatnak. Az autoimmun válasz által érintett vagy veszélyeztetett szövet roncsolásával nagy számban válnak elérhetővé autoantigének (antigenic spreading), illetve a proinflammatoricus mediátorok és DAMP-ok az APC-k mintázatafelismerő receptorai által közvetve, citokinek útján pedig közvetlenül is aktiváló stimulusokat biztosíthatnak a jelen lévő autoreaktív T-sejt-klónok számára (bystander activation) [42]. Ez utóbbi mechanizmusok kiemelt szerepe mellett szól, hogy a pancreasban potenciálisan replikálódni képes, de antigénhasonlóságot nem mutató vírusherőzések szerepe is felmerült a T1DM kialakulásában (influenzavírus, cytomegalovírus) éppúgy, mint a központi idegrendszer gyulladásos folyamataiban, a korai CVB-fertőzés viszont akár protektív is lehet [45]. Nem zárható ki, hogy ez utóbbi esetben a fertőzés a latens autoimmun folyamat kialakulását megelőzően következik be, és így nem teszi lehetővé szinergista hatás kialakulását. Itt érdemel említést egy sajátos

jelenség, amelyet az irodalom az eufemisztikus „eredendő antigénbűn” (antigenic original sin) néven említ [46]. Ennek lényege, hogy az immunválasz előnyben részesíti a memóriasejtek aktivációját egy későbbi, hasonló antigénkészletű stimulusra adott válasz esetén. Ezen adatok alapján felmerül, hogy gyakorlatilag bármely gyulladásos választ kiváltani képes tényező elősegítheti a szubklinikai formában jelen lévő autoimmun folyamat kiteljesedését, amennyiben annak helyére a proinflammatoricus mediátorok képesek számottevő koncentrációban eljutni, továbbá egy hasonló antigénkészletű kórokozó hajlamos lehet a specifikus immunválasz mellett (helyett) az autoreaktív immunmemóriát aktiválni. A nem antigénspecifikus kölcsönhatás jelentőségét támogatja az is, hogy a hasnyálmirigyet is potenciálisan érintő vírusfertőzések mellett az insulitis és végső soron a T1DM kialakulásában a bélhám barrierfunkciójának károsodása is szerepet játszhat [47]. Ez utóbbi kölcsönhatás létrejöttének kedvezhet a bélumen és a hasnyálmirigy közös nyirokelvezetése is. Érdekes adat mindezek mellett, hogy a szervezetben perzisztáló Epstein–Barr-vírus akár az autoreaktív B-sejtek immortalizálása útján is hozzájárulhat az autoimmun folyamat kiteljesedéséhez, míg az SLE (szisztémás lupus erythematosus) manifesztációjához antigénmimikri útján is képes lehet hozzájárulni [45].

Arthritis, arthralgia

Az immunológiai kórképek sajátossága, hogy kialakulásuk számos tényező kölcsönhatására vezethető vissza. Ezek között említést érdemel számos, a rizikót egyenként csak kismértékben befolyásoló genetikai polimorfizmus, számtalan környezeti faktor (beleérte többek közt az átvészelt fertőzéseket, a mikrobiom összetételét, a táplálkozást, az esetleges hiányállapotokat, a farmakológiai anamnézist), továbbá az életvitel további sajátosságai is. Ezek alapján nem meglepő, hogy ezen kórképek tünetei rendkívül változatosak lehetnek, és sokszor láthatunk inkomplett, illetve átfedő tünettani megjelenést. A mindennapokban ennek talán leggyakoribb esete a reumás láz inkomplett manifesztációjaként értelmezhető poststreptococcalis reaktív arthritis [3]. Szakmai körben is ellentmondásos a megítélése, amit tovább nehezít, hogy a tünetek jellemzően hullámzó intenzitásúak, változó lokalizációjúak, és nem járnak maradandó synovialis eltérésekkel. Amennyiben figyelembe vesszük, hogy a reumás láz szervi manifesztációi közül az arthritis mindenekelőtt immunkomplex-depozícióval magyarázható, és ebben elkülönül a T- és B-sejtes keresztreakciókon alapuló carditistól és Sydenham-choreától [2], különálló kórképként történő jelentkezése nem váratlan jelenség.

Bőrtünetek

Az ízületi panaszok mellett talán a legtöbb bizonytalanságot rejtő tünet a krónikus urticaria. Számos immuno-

lógiai és infektív kórkép, továbbá a hyperthyreosis szerepe is szóba jön. A logikus direkt összefüggést jelentő (bár ritkán feltételezett) eosinophiliához vezető parazita-fertőzések és exanthemával járó vírusfertőzések mellett egyes fokális bakteriális fertőzések szerepe is felmerült (elsősorban *Streptococcus* spp. és *Helicobacter pylori*). Annak ellenére, hogy evidenciaszintje messze elmarad attól a szinttől, amely indokolhatná rutinszerűvé tételüket a diagnosztikus algoritmusban, egyéni esetekben ezek megfontolása is indokolt lehet, és a rendelkezésre álló adatok mindenképpen indokolják a későbbi, szélesebb körű vizsgálatokat [48].

A mindennapi praxisban leggyakrabban előforduló urticaria mellett említést érdemel még a szintén nem extrém ritka psoriasis guttata, amely a kórkép gyakrabban előforduló formáitól eltérően gyakran követ (jellemzően 1–3 héttel) *Streptococcus* sp., esetleg más kórokozó okozta felső légúti fertőzést [49], bár a fertőzés triggerszerepének részletei egyelőre nem tisztázottak. Az érintettek kevesebb mint felében várható plakkos psoriasis kialakulása a jövőben. A tünetek egyes esetekben differenciáldiagnosztikai nehézséget is jelenthetnek, megjelenésükben igen hasonlíthatnak a szekunder syphilis egyes elváltozásaihoz.

Krónikusfáradtság-szindróma

Számos fertőzéssel összefüggésben leírták a rekonvaleszcencia idejét meghaladóan fennálló csökkent fizikai és pszichés terhelhetőség kialakulását [50]. (Nem tartoznak ebbe a csoportba, de differenciáldiagnosztikai jelentőséggel bírnak a tüneteiregény krónikus vírushepatitiszek és HIV-fertőzés, egyes esetekben a tuberkulózis, malignitások, illetve természetesen számos endokrin eltérés és a cardiorespiratoricus statust érintő kórkép is.) Bár a krónikusfáradtság-szindróma patogenezise jelenleg sem tisztázott pontosan, a HLA-allélok [51], illetve mérhető immunológiai eltérésekkel (liquorban kimutatott T- és NK-sejtek fenotípusos eltérései [52], szérumban citokin-mintázat [53]) kimutatott asszociációja miatt az autoimmun eredet körül alakult ki konszenzus. Tény ugyanakkor, hogy máig sem sikerült egy vagy kisszámú domináns, diagnosztikus célra is felhasználható markert azonosítani. Ennek elméletileg lehetne magyarázata, hogy a patogenezis központi elemét olyan eltérés jelenti, amelyet még nem ismerünk; sokkal valószínűbb azonban, hogy komplex egyensúlyzavarról van szó. Figyelemre méltó, hogy a szóba jövő kórképek köre rendkívül széles: virális, bakteriális, illetve egyéb fertőzések éppúgy előfordulnak, mint olyan kórokozók, amelyek csak átmenetileg vagy tartósan, illetve élethosszig perzisztálnak a szervezetben. Arra vonatkozóan igen kevés adat ismert, hogy rizikótényezőikben, illetve a detektálható immunológiai eltérésekben az egyes kórokozók azonos vagy eltérő kórképet hoznak létre.

Következtetés

Az utóbbiakban taglalt összefüggések alátámasztására messze kevesebb és gyengébb evidencia áll rendelkezésre, mint az első pontban felsorolt, jól meghatározott kórképek esetén, így túlértékelésük akár téves klinikai következtetésekhez is vezethet. Ez azonban nem lehet elégséges érv a figyelmen kívül hagyásukra. Bár számos újabb ismeret rimel az egykori, a maguk korában csak anekdotikus adatokkal alátámasztott elméletekre, ezek nem tekinthetők azok megerősítésének, és az egyén szintjén nem alkalmasak sarkos következtetések igazolására. Ugyanakkor a fentiekben is összefoglalt eredmények arra is figyelmeztetnek, hogy a makacs túlélőnek bizonyuló gócméletben populációs szinten talán érdemes többet látnunk saját halálát túlélő fossziliánál. Különösen polimorbid személyek, illetve kevésbé körülhatárolható panaszok esetén a szubklinikus fertőzéseket és inkomplett tüneti képet mutató immunológiai kórképeket elvetni valószínűleg nem tanácsos. Bár tudjuk, hogy a betegek legnagyobb hányada gyakori betegségek gyakori tüneteivel jelentkezik, jelentős részt tesz ki a valóban panaszos, de nehezen objektívizálható tünetekkel jelentkező személyek csoportja is. Amennyiben az evidenciák súlyának szem előtt tartása mellett helyet kap a gondolkodásunkban az infektológiai és immunológiai hátterű kórképek spektrumszintű szemlélete, és lehetséges összefüggéseikre képesek vagyunk felhívni a páciensek figyelmét is, talán elkerülhetővé válik számos stigmatizáló pszichiátriai diagnózis is, illetve az, hogy ezen személyek a szemünkben, majd *de facto* is „crux medicorum” váljanak, esetleg a meg nem értettség érzésétől vezérelve az evidenciaalapú orvoslás határain túl keressenek ellátót.

Anyagi támogatás: A jelen munka semmilyen forrásból nem részesült anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: Az első szerző által írt szövegtörzset mindkét társszerző számos ponton kiegészítette és módosította. A cikk végleges változatát mindegyik szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Reimann HA, Havens WP. Focal infection and systemic disease: a critical appraisal: the case against indiscriminate removal of teeth and tonsils clinical lecture at St. Louis Session. *JAMA* 1940; 114: 1–6.
- [2] Guilherme L, Steer AC, Cunningham M. Pathogenesis of acute rheumatic fever. Chapter 2. In: Dougherty S, Carapetis J, Zühlke L, et al. (eds.) *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*. Elsevier, San Diego, CA, 2020; pp. 19–30.
- [3] Schmitt SK. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31: 265–277.
- [4] Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16: 32–50.
- [5] Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 203–213.
- [6] De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, et al. Polyarteritis nodosa: a contemporary overview. *Autoimmun Rev*. 2016; 15: 564–570.
- [7] Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 11.
- [8] Hafsi W, Badri T. *Erythema nodosum*. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL, 2021.
- [9] van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 469–482.
- [10] Bingham CO 3rd, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25: 345–353.
- [11] Wessely S. Surgery for the treatment of psychiatric illness: the need to test untested theories. *J R Soc Med*. 2009; 102: 445–451.
- [12] Billings F. Focal infection: its broader application in the etiology of general disease. *JAMA* 1914; 63: 899–903.
- [13] Mathias M. Autointoxication and historical precursors of the microbiome–gut–brain axis. *Microb Ecol Health Dis*. 2018; 29: 1548249.
- [14] Lung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16: 623–635.
- [15] Park SY, Kim SH, Kang SH, et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J*. 2019; 40: 1138–1145.
- [16] Batty GD, Jung KJ, Mok Y, et al. Oral health and later coronary heart disease: cohort study of one million people. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 598–605.
- [17] Seymour RA. Is oral health a risk for malignant disease? *Dent Update* 2017; 37: 279–280.
- [18] Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2004; 75: 1203–1208.
- [19] D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*. 2004; 83: 156–160.
- [20] Santos Tunes R, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho Gda R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc*. 2010; 76: a35.
- [21] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159: 789–799.
- [22] Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal*. 2019; 27: 615–622.
- [23] Lee P, Yacyshyn BR, Yacyshyn MB. Gut microbiota and obesity: an opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 479–490.
- [24] Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017; 8: 845.
- [25] Kashtanova D, Tkacheva O, Popenko A, et al. Gut microbiota and vascular biomarkers in patients without clinical cardiovascular diseases. *Artery Res*. 2017; 18: 41–48.
- [26] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut microbiota dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1331–1340.
- [27] Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn’s disease of the colon. *Gut* 2003; 52: 237–242.
- [28] Lepage P, Häslér R, Spehlmann ME, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 227–236.
- [29] Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium*

- um prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Gut 2014; 63: 1275–1283.
- [30] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16: 690–704.
- [31] Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. Nat Med. 2015; 21: 895–905.
- [32] Nicoletti A, Ponziani FR, Biolo M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: from non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. World J Gastroenterol. 2019; 25: 4814–4834.
- [33] DeMeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A, et al. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. J Clin Gastroenterol. 2002; 34: 385–396.
- [34] Hartmann P, Seebauer CT, Schnabl B. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk. Alcohol Clin Exp Res. 2015; 39: 763–775.
- [35] Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? World J Gastroenterol. 2014; 20: 9072–9089.
- [36] Guo C, Huang T, Chen A, et al. Glucagon-like peptide 1 improves insulin resistance *in vitro* through anti-inflammation of macrophages. Braz J Med Biol Res. 2016; 49: e5826.
- [37] Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. Crit Care Med. 2010; 38: 1276–1283.
- [38] Mankowski RT, Yende S, Angus DC. Long-term impact of sepsis on cardiovascular health. Intensive Care Med. 2019; 45: 78–81.
- [39] Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 1242–1247.
- [40] Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. Front Immunol. 2018; 9: 1511.
- [41] Zhou J, Nefedova Y, Lei A, et al. Neutrophils and PMN-MDSC: their biological role and interaction with stromal cells. Semin Immunol. 2018; 35: 19–28.
- [42] Boettler T, von Herrath M. Protection against or triggering of type 1 diabetes? Different roles for viral infections. Expert Rev Clin Immunol. 2011; 7: 45–53.
- [43] Schloot NC, Willemen SJ, Duinkerken G, et al. Molecular mimicry in type 1 diabetes mellitus revisited: T-cell clones to GAD65 peptides with sequence homology to CoxSackie or proinsulin peptides do not crossreact with homologous counterpart. Hum Immunol. 2001; 62: 299–309.
- [44] Christen U, Edelmann KH, McGavern DB, et al. A viral epitope that mimics a self antigen can accelerate but not initiate autoimmune diabetes. J Clin Invest. 2004; 114: 1290–1298.
- [45] Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. Viruses 2019; 11: 762.
- [46] Zhang A, Stacey HD, Mullarkey CE, et al. Original antigenic sin: how first exposure shapes lifelong anti-influenza virus immune responses. J Immunol. 2019; 202: 335–340.
- [47] Sorini C, Cosorich I, Conte ML, et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 2019; 116: 15140–15149.
- [48] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014; 69: 868–887.
- [49] Saleh D, Tanner LS. Guttate psoriasis. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL, 2021.
- [50] Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med. 2018; 16: 268.
- [51] Lande A, Fluge Ø, Strand EB, et al. Human leukocyte antigen alleles associated with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Sci Rep. 2020; 10: 5267.
- [52] Curriu M, Carrillo J, Massanella M, et al. Screening NK-, B- and T-cell phenotype and function in patients suffering from chronic fatigue syndrome. J Transl Med. 2013; 11: 68.
- [53] Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. Proc Natl Acad Sci USA 2017; 114: E7150–E7158.

(Zóka András dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: zoka.andras@dpckorhaz.hu

MEGHÍVÓ

Az Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő Tudományos Bizottsága tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

Időpont: 2021. szeptember 30. (csütörtök) 14.00 óra

Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Téma: „A konvulzív rosszullétek interdiszciplináris megközelítése”

Üléselnök: Prof. Dr. Hirschberg Andor és Dr. Folyovich András

Program:

Dr. Hőnyi Péter (Országos Mentőszolgálat): Görcsrohamok prehospitális ellátása	10 perc
Dr. Schlick Barbara, Dr. Princzel Erzsébet (Gyermekosztály – PIC): Újszülöttkori görcsállapotok	10 perc
Dr. Kazinczy Rita, Dr. Czenke Dóra (III. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztály): Konvulzív rosszullét a kardiológus szemszögéből	10 perc
Dr. Folyovich András, Dr. Béres-Molnár Katalin Anna (Neurológiai Osztály – Stroke Centrum): Konvulzív rosszullét a neurológus szemszögéből. Tünet vagy betegség?	10 perc

Interaktív kerekasztal

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!