

A szerzők dolgozatukat
Papp Zoltán professzor úrnak ajánlják
80. születésnapja alkalmából

Krónikus mucocutan candidiasis

Hon-Balla Bernadett dr.^{1, 2} ■ Erdős Melinda dr.³

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

²Rácz Károly Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,
Primer Immundeficiencia Klinikai Részleg és Laboratórium, Budapest

A krónikus mucocutan candidiasis genetikailag heterogén betegségecsoport, amelyre a bőr, a körmök és a nyálkahártyák *Candida* okozta tartós vagy visszatérő, nem invazív fertőzése jellemző. A *Candida*-fertőzések iránti fokozott fogékonyság oka a Th17-sejtes immunitás defektusa, amelynek háttérben különböző gének mutációja állhat. A betegség izolált formájában, amelyet más néven krónikus mucocutan candidiasis betegségnek is nevezünk, a mucocutan candidiasis a betegség egyetlen vagy elsődleges tünete. Ezzel szemben a betegség ún. szindrómás formáira a nem invazív *Candida*-fertőzések mellett autoimmun betegség társulása is jellemző, amely a leggyakrabban az endokrin rendszert érinti. A diagnózis megerősítésében fontos a genetikai vizsgálat, amely az érintett családokban lehetőséget teremt praenatalis genetikai vizsgálatok végzésére is. A szerzők bemutatják a krónikus mucocutan candidiasis főbb típusait, klinikumát, és elemzik a diagnosztikus, illetve terápiás lehetőségeket. A szerzők összefoglalják továbbá a betegség molekuláris genetikai hátterét és a patomechanizmus jelenleg ismert folyamatait. Orv Hetil. 2022; 163(5): 171–180.

Kulcsszavak: krónikus mucocutan candidiasis, Th17-sejt, *Candida*

Chronic mucocutaneous candidiasis

Chronic mucocutaneous candidiasis is a genetically heterogeneous group of disorders, which are characterised by chronic or recurrent non-invasive skin, nail and mucous membrane infections caused by *Candida*. The increased susceptibility to *Candida* infections is due to a Th17-cell mediated immune defect with different gene mutations in the background. The isolated form of the disorder, referred to as chronic mucocutaneous candidiasis, presents primarily or only with mucocutaneous candidiasis. In contrast, the syndromic form of the disorder is characterised, besides the non-invasive *Candida* infections, by autoimmune disorders, which most commonly affect the endocrine system. Genetic tests are important in confirming the diagnosis, which in affected families would provide the opportunity for prenatal genetic testing. The authors present the main types of chronic mucocutaneous candidiasis, exploring the clinical aspects, diagnostic methods, and available therapies. Furthermore, the authors conclude the molecular genetic background and the currently known pathomechanism of the disorder.

Keywords: chronic mucocutaneous candidiasis, Th17-cell, *Candida*

Hon-Balla B, Erdős M. [Chronic mucocutaneous candidiasis]. Orv Hetil 2022; 163(5): 171–180.

(Beérkezett: 2021. szeptember 28.; elfogadva: 2021. október 27.)

Rövidítések

ACT1 = (NFκB activator 1) NFκB-aktivátor-1; AIRE = autoimmun regulátor; APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia; APS1 = az autoimmun poliendokrin szindróma 1-es típusa; BCG = Bacillus Calmette–Guérin; CARD9 = (caspase recruitment domain family member 9) kaszpáztorozó domént tartalmazó fehérje-9;

CD = (cluster of differentiation) differenciálódási csoport; CLEC7A = (C-type lectin domain containing 7A) C-típusú lektin domént tartalmazó 7A; CMC = (chronic mucocutaneous candidiasis) krónikus mucocutan candidiasis; CMCD = (chronic mucocutaneous candidiasis disease) krónikus mucocutan candidiasis betegség; CMV = cytomegalovírus; CR = (complement receptor) komplementreceptor; DOCK8 =

(dedicator of cytokinesis 8) citokinesiz-8-dedikátor; EBV = Epstein-Barr-vírus; GM-CSF = (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) granulocita-macrophag kolóniasztimuláló faktor; GOF = (gain-of-function) funkciónyerő; HDAC = hiszton-deacetyláz; HIES = hiper-IgE-szindróma; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; HPV = humán papillomavírus; HSCT = (hematopoietic stem cell transplantation) haematopoeticus őssejtek transzplantációja; HSV = herpes simplex vírus; HZV = herpes zoster vírus; IFN = interferon; Ig = immunglobulin; IL = interleukin; IPEX = immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött; JAK = Janus-kináz; JNK1 = c-Jun N-terminális kináz-1; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; MCV = molluscum contagiosum vírus; NADPH = (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NF κ B = nukleárisfaktor-kappa-B; NOD = nukleotidkötő oligomerizációs domén; PI3K = (phosphoinositide 3-kinase) foszfátidilinozitol-3-kináz; PID = primer immundeficiencia; PKC = proteinkináz-C; RIG = retinsav-indukálható gén; RNS = ribonukleinsav; ROR γ t = (retinoic acid-related orphan receptor gamma t) retinoinssavval rokon árva receptor-gamma-t; STAT = (signal transducer and activator of transcription) jelátvivő és transzkripció aktivátor; Th17 = T-helper-17; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TNF α = tumornekrozisfaktor-alfa; TRAF3IP2 = (TNF receptor-associated factor 3-interacting protein 2) TNF-receptor-asszociált faktor 3-mal kölcsönhatásba lépő protein-2; TYK2 = tirozin-kináz-2; VZV = varicella zoster vírus

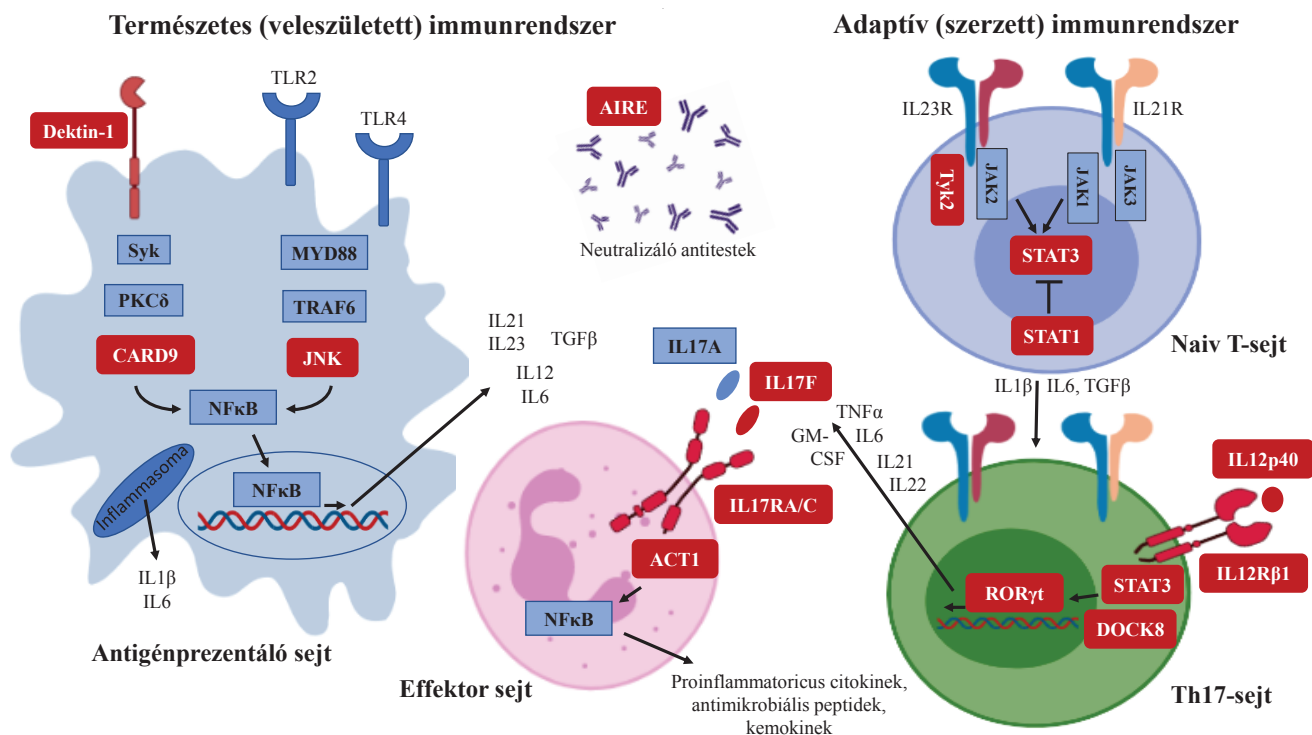
A visszatérő, terápiára nem megfelelően reagáló, elhúzódó fertőzések a primer immundeficienciák (PID-ek) leggyakoribb prezentációs következményei [1]. Gyakori a kültakaró érintettsége is, bőrfelfertőzés az immunhiány-betegség típusától függően a betegek 40–70%-ánál jelentkezik. Nem ritka, hogy a klinikai képet a bőrtünet uralja. A bőr fertőző betegségei gyakran első betegségi tünetek, a gombás bőrfertőzés pedig a primer immundefektusok egyik leggyakrabban előforduló bőrfelfertőzése. Az fertőző eredetű bőrtünetek mellett gyakori a súlyos atopia, az ekzéma, az erythroderma, az urticaria, az autoimmun és a granulomás bőrelváltozások társulása, valamint a pigmenteltérések, az angiooedema, a bőr-, haj- és körömdysplasia, illetve a bőrdaganatok előfordulása.

A *Candida* elleni immunvédekező mechanizmusok

Az emberi szervezetben kialakuló gombás fertőzéseket a leggyakrabban *Candida* fajok okozzák. Az emberi szervezeten belül a leggyakrabban izolált oportunistá patogén élesztőgomba a *Candida albicans*. A *Candida* fajok a normálflóra tagjai, megtalálhatók a szájüregben, a vastagbélben, illetve a női genitális traktusban, ahol tünetmentesen kolonizálják a nyálkahártyák felszínét. Hajlamosító tényezők hatására azonban klinikai tüneteket okozó felszínes vagy invazív mycosis okozhatnak, amelyek kialakulásában a gazdaszervezet csökkent immunvé-

dekezésének alapvető szerepe van. A *Candida* fajokkal szembeni csökkent immunvédekező képesség lehet veleszületett immundeficiencia vagy exogén hatás, például immunszuppresszív kezelés következménye. A *Candida* elleni immunvédekezésben mind a természetes (veleszületett), mind az adaptív (szerzett) immunitásnak alapvető szerepe van (1. ábra). A gomba eliminálásához szükség van mindkét típusú immunrendszer ép működésére.

A veleszületett immunitáson belül a *Candida* elleni immunvédekezésben az egyik legfontosabb szerepe a mintázatfelismerő receptoroknak van. Ezek az evolúción konzervált receptorok az adott patogénhez kapcsolt molekuláris mintázat(ok) gyors felismerésére képesek, ami lehetővé teszi a szervezetbe jutó kórokozók azonnali felismerését, illetve gyors és hatékony elpusztítását. A mintázatfelismerő receptorcsaládba tartoznak a C-típusú lektin receptorok, a Toll-szerű receptorok (TLR), a retinsav-indukálható gén (RIG)-I-szerű receptorok és a nukleotidkötő oligomerizációs domén (NOD)-szerű receptorok. A gombák elleni immunvédekezésben a C-típusú lektin receptorok szerepe a legjelentősebb. Ebbe a receptorcsaládba tartozik a dektin-1, amely döntően a macrophagok, illetve a dendritikus sejtek felszínén expresszálódik, és a gombák felszínén lévő β -glükánt ismeri fel [2]. A receptor ligandkötése a nukleárisfaktor-kappa-B (NF κ B) transzkripció faktor aktivációján keresztül gyulladást serkentő citokinek fokozott termeléséhez vezet, ami elősegíti a gombasejtek internalizációját a macrophagokban és a neutrophil granulocytákban. A C-típusú lektin receptorok között jelentős még a mannózeceptor, amely mannóz-, fukóz-, valamint N-acetil-glükózamin-tartalmú struktúrákat ismer fel a gombák felszínén. Bár mannózeceptor-deficiencia esetén állatmodellen nem volt kimutatható fokozott érzékenység a *C. albicans* iránt, a mannózeceptor által mediált aktivációs útvonalaknak fontos szerepük van a gombákkal szembeni adaptív immunválasznak, különösen a T-helper-17 (Th17)-sejtek differenciációjának szabályozásában. A TLR-ok a *Candida* elleni immunvédekezésben kevésbé jelentősek, többnyire más receptorokkal együttműködve kapnak benne szerepet. Az antifungális immunvédekezésben a leginkább a TLR2 és a TLR4 szerepe tisztázott. A TLR4, amelynek a Gram- baktériumok sejtfalában található lipopoliszacharid felismerésében van kulcsszerepe, képes érzékelni a *C. albicans* sejtfalában található O-mannánt. A TLR2 legfontosabb feladata a bakteriális peptidoglikán felismerése, de a TLR6-tal együttműködve a *C. albicans* foszfolipomannánt is felismeri. A RIG-I-szerű receptorok nem sejt felszíni, hanem citoplazmatikus elhelyezkedésűek és fő feladatuk a virális RNS felismerése. Candidaemiás betegek vizsgálata során ugyanakkor az MDA5 (IFIH1) RIG-I-szerű receptort kódoló génen *Candida*-fertőzésre hajlamosító variánsok voltak kimutathatók [3]. A NOD-szerű receptorok szintén intracelluláris lokalizációjúak, amelyek közül az N-terminális végükön kaszpáztoborzó domént (CARD, caspase-recruitment domain) hordozó NOD1 és NOD2 recepto-



1. ábra

A *Candidával* szembeni immunvédekező mechanizmusok. A *Candidával* szembeni immunvédekezésben a veleszületett és az adaptív immunrendszer elemei egyaránt részt vesznek. A gomba felismerése az antigénprezentáló sejtek felszínén expresszálandó dektin-1 és a Toll-like receptorok segítségével történik. A receptorok ligandkötését követően olyan szignalizációs útvonalak aktiválódnak, amelyek elősegítik a CD4⁺ naiv T-sejtek Th17-sejteké történő polarizációját. A *Candidával* szembeni immunvédekezésben kiemelt szerep jut az IL17 és IL22 citokineknek. Az ábrán pirossal jelöltük azon fehérjéket, amelyek defektusa összefüggésbe hozható CMC kialakulásával

ACT1 = NFκB-aktivátor-1; AIRE = autoimmun regulátor; CARD = kaszpáztborozó domént tartalmazó fehérje; CMC = krónikus mucocutan candidiasis; DOCK8 = cytokinesis-8-dedikátor; GM-CSF = granulocita-macrophag kolóniát stimuláló faktor; IL = interleukin; JAK = Janus-kináz; JNK = c-Jun N-terminális kináz; MYD88 = myeloid differenciálódási 88 faktor; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B; PKC = proteinkináz-C; RORγt = retinoin-savval rokon árva receptor-gamma-t; STAT = jelátvivő és transzkripció aktivátor; Syk = lép-tirozin-kináz; Th17 = T-helper-17; TGFβ = transzformáló növekedési faktor-béta; TLR = Toll-szerű receptor; TNFα = tumornekrózisfaktor-alfa; TRAF = TNF-receptor-asszociált faktor; Tyk2 = tirozin-kináz-2

rok a leginkább ismertek. Ezek a receptorok elsősorban a bakteriális komponensek felismerésében játszanak szerepet, és az NFκB, valamint a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) aktivációját indukálják.

A veleszületett immunrendszerben a gombák elleni immunvédekezés másik főszereplői az effektor immunsejtek, vagyis a neutrophil granulocyták, a monocyták, a macrophagok és a dendritikus sejtek. Kulcsszerepük a neutrophil granulocytáknak van, amit jól mutat a neutropeniában szenvedő betegek gombás fertőzésekre való fokozott fogékonysága. A neutrophilek két különböző és egymástól független phagocytosomalis mechanizmust használnak a *C. albicans* elpusztítására [4]. Az egyik esetben a nem opszonizált *C. albicans* felismerése a CR3 komplementreceptoron keresztül, a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) és a CARD-ot tartalmazó fehérje-9 (CARD9) aktivációjával történik, a reaktívoxigén-gyökök képződésében nélkülözhetetlen szerepet játszó nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH)-oxidáz enzimrendszerrel függetlenül. Ezzel ellentétben az opszonizált *C. albicans* Fcγ-receptorokon keresztül történő elpusztítása proteinkináz-C (PKC)- és NADPH-oxidáz-függő. A monocyták és a macrophagok a neutrophilekhez képest gyengébb fungicid aktivitással

rendelkeznek, de a patogén gombák elleni gyulladásozó válasz kialakításában fontos szerepük van. A *Candida*-sejtek felismerése ugyanis gyulladásozó citokinek termeléséhez vezet, ami fokozza a phagocyták antimikrobiális aktivitását. A dendritikus sejtek, amelyek felszínén különösen nagy számú mintázatfelismerő receptor található, hidat képeznek a természetes és az adaptív immunitás között. A dendritikus sejteknek a kórokozók phagocytosisát követően döntő szerepük van az antigének prezentálásában és az adaptív immunválasz elindításában.

A *szerzett immunitáson* belül a gombák elleni immunvédekezésben a Th17-sejteknek van kulcsszerepük [2]. A *Th17-sejtek* CD4⁺ T-sejt-előalakokból képződnek, kialakulásukhoz interleukin (IL)-1β és IL23 jelenléte szükséges; expresszálják továbbá a RORγt transzkripció faktorát és az IL23-receptort. Ezek a sejtek megfelelő citokinek jelenlétében még Th1- és Th2-sejteké is fejlődhetnek. A Th17 effektor sejté történő differenciálódásához IL6 és IL1β citokin jelenléte szükséges, amelyek elindítják a sejtek képződését. Az IL21 a sejtosztódást segíti, míg az IL23 a differenciálódó Th17-sejteket stabilizálja. A *Th17-sejtek* különböző típusú IL17 citokinek (a leginkább IL17A és IL17F) termelnek, amelyeknek kritikus szerepük van a gyulladásozó válasz kiváltásában

és a neutrophil granulocyták toborzásában és aktiválásában. Az IL17-citokincsalád tagjai mellett a Th17-sejtek IL21 és IL22, valamint nagy mennyiségű IL6 és tumornekrózisfaktor (TNF)- α citokint is szekretálnak. Fő szabályozó transzkripció faktoruk a ROR γ t, amely az *IL17A* és *IL17F* gének átírását és citokinszekrécióját szabályozza. A Th17-sejtek differenciálódását a STAT1 (signal transducer and activator of transcription, jelátvivő és transzkripció aktivátor) transzkripció faktor gátolja.

A Th17-mediált immunválasz károsodását okozhatja az IL17 citokin csökkent termelése, az IL17 által közvetített intracelluláris jelátvitel károsodása vagy anti-IL17-autoantitestek jelenléte. A Th17-sejtek differenciációjában a dektin-1- és a mannózeceptoroknak is szerepük van, deficienciájuk esetén a Th17-sejtek által mediált immunitás is sérül. Fontos hangsúlyozni, hogy krónikus gombás fertőzések esetében többnyire Th2-sejtes dominancia észlelhető, azaz a humorális immunválasz felé tolódik el az egyensúly, míg a Th1-típusú, azaz celluláris immunfolyamatok háttérbe szorulnak. Érdekes megfigyelés, hogy a *C. albicans* esetében a morfológiai stádiumtól (élesztősejtes *versus* fonalas forma) függően változik a virulenciagének expressziója (például a hifák sejtfalában a β -glükán nem férhető hozzá a dektin-1 számára), így változik a kiváltott immunválasz dominanciája (Th1 *versus* Th2) is [5]. Az élesztősejtes és a fonalas növekedés közötti morfológiai váltás képessége tehát a *C. albicans* egyik fontos virulenciafaktora, és túlélési stratégiát jelent a gomba számára.

A krónikus mucocutan candidiasis típusai

A krónikus mucocutan candidiasis (chronic mucocutaneous candidiasis, CMC) genetikailag heterogén betegségecsoport, amelyre a bőr, a körmök és a nyálkahártyák *Candida* okozta tartós vagy visszatérő, nem invazív fertőzése jellemző. CMC-ben szenvedő betegekben a leggyakrabban *C. albicans* mutatható ki kórokozóként. Ritkábban egyéb *Candida* fajok is előfordulnak, mint például a *Candida glabrata*. A *Candida*-fertőzéssel szembeni fokozott fogékonyság oka a Th17-sejtes immunitás defektusa [6–8], amelynek hátterében több mint tíz különböző gén mutációja állhat (1. táblázat) [9–30]. Az *IL17F*, *IL17RA*, *IL17RC*, *MAPK8* és *TRAF3IP2* géneket érintő funkcióvesztő mutációk esetében a CMC a betegség egyetlen vagy elsődleges tünete. A betegség ezen izolált formáira a CMC-betegség (CMC disease, CMCD) elnevezést is használjuk. Ezzel szemben a *STAT1*-gén funkciónyerő (gain-of-function, GOF), valamint az *AIRE*, *CARD9*, *CLEC7A*, *DOCK8*, *IL12R β 1*, *IL12p40*, *RORC*, *STAT3* és *TYK2* gének funkcióvesztő mutációi esetén a betegség ún. szindrómás formája észlelhető. Szindrómás CMC esetén a non-invazív *Candida*-fertőzések mellett jellemzően autoimmun tünet is társul, amely a leggyakrabban az endokrin rendszert érinti. A monogénes CMC leggyakoribb oka a *STAT1*-gén funkciónyerő mutációja [31, 32].

Izolált CMC-formák

IL17F -, *IL17RA*-, *IL17RC*- és *ACT1*-deficientia

Az *IL17F* citokin és receptora, illetve a szignalizációs útvonalukban aktiválódó NF κ B-aktivátor-1 (*ACT1*) protein deficienciája esetén az NF κ B-aktiváció sérül, így károsodik azon proinflammatoricus citokinek termelődése, amelyek a Th17-sejtes immunitás kialakulásában fontosak [9–11]. Az immunológiai laboratóriumi vizsgálatok során csökkent *IL17*-termelés és *IL17R*-expresszió, valamint károsodott (*IL17F*-deficientia) vagy hiányzó (*IL17RA*-, *IL17RC*- és *ACT1*-deficientia) *IL17R*-szignalizáció igazolható. Jellemző a soor oris, a bőr-, illetve körömgombásodás formájában jelentkező izolált CMC. *IL17RA*-deficienciában visszatérő légúti infekciók és *Staphylococcus aureus* okozta bőrfekciók (tályog, folliculitis, furunculosis) is előfordulhatnak, *IL17RC*-deficienciában, illetve az enyhébb fenotípust mutató *IL17F*-deficienciában ezek nem jellemzőek. Az eddig között *ACT1*-deficiens betegekben a krónikus oropharyngealis candidiasis mellett visszatérő pneumóniák, recidív parotitis, *S. aureus* okozta recidív blepharitis, seborrhoea, súlyos atopiás dermatitis, livedo reticularis és fogzománcdysplasia is észlelhető volt [9, 33].

JNK-deficientia

A *MAPK8* mutációja a c-Jun N-terminális kináz-1 (*JNK1*) deficienciáját okozza, amely a Th17-sejtek differenciálódásának és proliferációjának zavarához és az *IL17A* és *IL17F* citokinekkal szembeni csökkent válaszkészséghez vezet. A *JNK1*-hiányos betegekben a CMC mellett az Ehlers–Danlos-szindrómához hasonló kötőszöveti betegségre utaló tünetek is megfigyelhetők [12].

Szindrómás CMC-formák

AIRE-deficientia

Az autoimmun regulátor (*AIRE*-) gén mutációja APECED (autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia) vagy más néven APS1 (az autoimmun poliendokrin szindróma I-es típusa) kialakulásához vezet. Az *AIRE* által kódolt transzkripció faktor szabályozza a perifériás szövetspecifikus antigének kifejeződését a thymus-velőállomány epithelsejtjeiben, ezáltal alapvető szerepet játszik az autoreaktív lymphocyták eltávolításában és a centrális immuntolerancia kialakulásában. *AIRE*-deficientia esetén károsodik a saját szövetspecifikus antigének expressziója a thymusban, emiatt az autoreaktív T-sejtek klonális deletiója is zavart szenved. A CMC kialakulásában neutralizáló anticitokin-autoantitestek (anti-*IL22*, anti-*IL17F*, anti-*IL17A*) is szerepet játszanak, amelyek megjelenése megelőzheti az APECED klinikai tüneteit [13, 14, 34]. A CMC mellett a

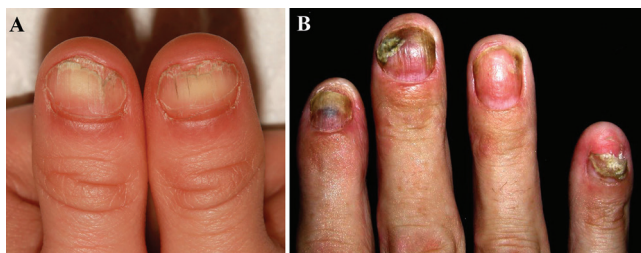
1. táblázat | A krónikus mucocutan candidiasis típusai, molekuláris genetikai háttere és patomechanizmusa [9–30]

Gén	Kódolt fehérje	Betegség	Öröklődés	Patomechanizmus	Ref
<i>Izolált CMC (CMC-betegség, CMCD)</i>					
<i>IL17F</i>	Interleukin-17-F	CMC	AD	IL17R-szignalizációs zavar	11
<i>IL17RA</i>	Interleukin-17-receptor-A	CMC, <i>Staphylococcus aureus</i> infekció	AR	IL17R-szignalizációs zavar	11
<i>IL17RC</i>	Interleukin-17-receptor-C	CMC	AR	IL17R-szignalizációs zavar	10
<i>MAPK8</i>	c-Jun N-terminális kináz-1 (JNK1)	CMC, kötőszöveti betegség	AD	A Th17-sejtek differenciációs és proliferációs zavara	12
<i>TRAF3IP2</i>	NFκB-aktivátor-1 (ACT1)	Oralis candidiasis, recidív blepharitis (<i>S. aureus</i>)	AR	IL17R-szignalizációs zavar	9
<i>Szindrómás CMC</i>					
<i>AIRE</i>	Autoimmun regulátor	APS1 (CMC)	AR	Neutralizáló anticitokin-autoantitestek	13, 14
<i>CARD9</i>	Kaspáztoborzó domént tartalmazó fehérje-9	CMC, disszeminált candidiasis	AR	A <i>Candida</i> -felismerés zavara	15
<i>CLEC7A</i>	Dektin-1	CMC	AR	A <i>Candida</i> -felismerés zavara	16
<i>DOCK8</i>	Cytokinesis-8-dedikátor	HIES (CMC)	AR	A Th17-sejtek polarizációs zavara	17
<i>IL12p40</i>	Interleukin-12 p40-alegysége	CMC, <i>Mycobacterium</i> - és <i>Salmonella</i> -fertőzések	AR	A Th17-sejtek differenciációs és proliferációs zavara	19, 23
<i>IL12Rβ1</i>	Interleukin-12-receptor béta-1-alegysége	Candidiasis, <i>Mycobacterium</i> - és <i>Salmonella</i> -fertőzések	AR	A Th17-sejtek differenciációs és proliferációs zavara	18, 20, 21, 22
<i>RORC</i>	Retinoinssavval rokon árva receptor-γ-t (RORγt)	Candidiasis, <i>Mycobacterium</i> -fertőzések, nyirokcsomó- és thymushypoplasia	AR	A Th17-sejtek differenciációs és proliferációs zavara	24
<i>STAT1</i>	Jelátvivő és transzkripció aktivátor-1	CMC, IPEX-szerű tünetek, endocrinopathia	AD	A Th17-sejtek differenciációs és proliferációs zavara	25–27
<i>STAT3</i>	Jelátvivő és transzkripció aktivátor-3	AD HIES (CMC), <i>Staphylococcus</i> -fertőzések, <i>Aspergillus</i> -fertőzések	AD	A Th17-sejtek differenciációs és proliferációs zavara	28–30
<i>TYK2</i>	Tirozin-kináz-2	AR HIES (CMC)	AR	A Th17-sejtek differenciációs és proliferációs zavara	30

Megjegyzés: A *STAT1*-gén esetében a mutáció funkciónyerő, a többi gén esetében funkcióvesztő

AD = autoszomális domináns; APS1 = az autoimmun poliendokrin szindróma 1-es típusa; AR = autoszomális recesszív; CLEC7A = C-típusú lektin domént tartalmazó 7A; CMC = krónikus mucocutan candidiasis; HIES = hiper-IgE-szindróma; IPEX = immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B

klínikai tünetegyüttest az autoimmun polyendocrinopathia uralja, elsősorban primer hypoparathyreosis, illetve hypadrenia formájában, de előfordulhat autoimmun thyroiditis, 1-es típusú diabetes mellitus és hypogonadiz-



2. ábra | Körömgömbösödés és körömdystrophia APECED-es gyermek (A) és felnőtt (B) betegen

APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermális dystrophia

mus is. A betegekben a leggyakrabban mellékpajzsmirigy (NLRP5- és a CaSR-antigén) és mellékvesekéreg (elsősorban CYP450c21[21-hidroxiláz]antigén) elleni autoantitestek mutathatók ki. A klasszikus klínikai triász (CMC, primer hypoparathyreosis és hypadrenia) a betegek kb. 70%-ában észlelhető (2. ábra). A tünetek időbeli megjelenésére a CMC (az első életévben), autoimmun hypoparathyreosis (10 éves kor előtt) és hypadrenia (15 éves életkor előtt) sorrend jellemző. Minor tünetként előfordulhat ectodermális dystrophia (fogzománc-hypoplasia, körömdystrophia, alopecia), vitiligo, asplenia, anaemia perniciosa, autoimmun hepatitis, krónikus hasmenés, keratoconjunctivitis és krónikus blepharoconjunctivitis (3. és 4. ábra). A betegség inkomplett formája heterozigóta, domináns negatív hatású mutációk következménye, amelyre későbbi életkorban kialakuló, enyhébb tünetek vagy izolált, szervspecifikus autoimmun betegség jellemző.



3. ábra | Alopecia APECED-es gyermekben
APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia



4. ábra | *Candida albicans* okozta krónikus blepharconjunctivitis APECED-es betegben
APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia

CARD9-deficientia

A CARD9 a dektin-1-szignalizációs útvonal szabályozó fehérjeje, amelynek defektusa a *Candida*-felismerés zavarához vezet. A károsodott dektin-1-szignalizáció miatt zavart szenved a Th17-sejtek differenciálódását elősegítő citokinek szintézise, ami csökkent Th17-sejt-számhoz és csökkent Th17-sejtes válaszkészséghez vezet [15]. A többi szindrómás CMC-betegséggel ellentétben a CARD9-deficientiában szenvedő betegekben gyakoriak az invazív gombafertőzések (*Candida* okozta meningitis, meningoencephalitis és agytályog, extrapulmonalis aspergillosis), és előfordulhat súlyos dermatophytosis, subcutan phaeophycomycosis és gyulladáshoz vezető bélbetegség is. A CARD9-deficientia fokozott hajlamot jelent CMC kialakulására is, amely a betegek kb. harmadában észlelhető, és inkomplett penetrancia jellemzi.

Dektin-1-deficientia

A dektin-1-receptor aktiválta szignalizációs útvonal a Th17-sejtek differenciálódásában fontos citokinek szekréciójához vezet [35]. Dektin-1-deficientia esetén jellemző a csökkent Th17-sejt-szám és IL1 β -szekréció, illetve a csökkent IL1 β - és Th17-sejtes válaszkészség. A dektin-1-receptort kódoló gén bizonyos variánsai esetén mucocutan gombás fertőzésekre való fokozott fogékonyság észlelhető, a leggyakrabban krónikus vulvovaginitist okozva [16]. Gyakori a szájüregi, illetve a nyelőcső-candidiasis is, de szisztémás fertőzés nem fordul elő.

DOCK8-deficientia

A citokinesis-8-dedikátor (DOCK8) számos T-, illetve B-sejtes szignalizációs útvonalban aktiválódik. Elősegíti a STAT3 foszforilációját és a sejtmagba történő transzlokációját, ezáltal a Th17-sejtek differenciálódásának fontos faktora. A DOCK8-deficientia következménye kombinált T- és B-sejtes immunhiány-betegség, amelyre a CMC mellett recidív sinopulmonalis fertőzések, vírusos (HSV, HZV, MCV, HPV) bőrfertőzések, bőrtályogok, atopiás dermatitis, ekzema, asthma és súlyos ételallergia jellemző [17, 36]. Fokozott a malignus daganatok kialakulásának veszélye. A laboratóriumi vizsgálatok során lymphopenia, eosinophilia, csökkent B-sejt-szám és csökkent szérum-IgG-szint észlelhető, ugyanakkor az össz-IgE-szint rendszerint emelkedett. Differenciáldiagnosztikai szempontból a kórképet a hiper-IgE-szindrómától (HIES) és a Wiskott–Aldrich-szindrómától kell elkülöníteni.

IL12R β 1- és IL12p40-deficientia

Az *IL12RB1*, illetve az *IL12p40*-gén mutációi az IL12- és IL23-szignalizációs útvonalak működésének zavarához vezetnek, ami a Th17-sejtek csökkent differenciációját és proliferációját, így csökkent Th17-sejt-számot idéz elő. Károsodik az IL12-függő interferon (IFN)- γ -termelés is. Klinikailag a CMC mellett recidív stomatitis aphthosa, illetve súlyos *Mycobacterium*- és *Salmonella*-fertőzések jellemzők [18–23].

ROR γ t-deficientia

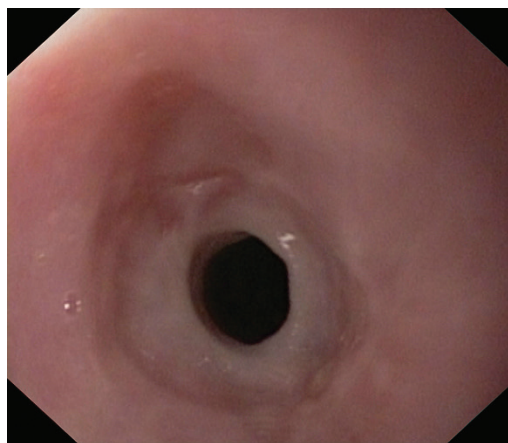
A ROR γ t a Th17-sejtek fő transzkripciós faktora, amelynek defektusa jelentősen csökkent Th17-sejt-számhoz és különösen mycobacteriumokkal szemben csökkent IFN γ -válaszkészséghez vezet. A krónikus candidiasis mellett súlyos mycobacterialis fertőzések jellemzők, és előfordulhat fatális kimenetelű disszeminált BCG- vagy *Mycobacterium tuberculosis* fertőzés is [24]. Gyakori lelet a thymushypoplasia és a tapintható nyirokcsomók hiánya.

STAT1 GOF deficientia

A STAT1 GOF deficientia a CMC leggyakoribb oka [31, 32]. A STAT1-gén funkciónyerő mutációi a fokozott jelátvitel miatt a STAT1-függő citokinek (IFN α/β , IFN γ , IL6, IL27) megnövekedett termeléséhez és a klinikai tünetek rendkívül széles spektrumához vezetnek [25–27, 31, 37]. A nagy mennyiségben termelődő IL27 gátolja az IL17 citokint, és csökkenti az IL22 citokin szintjét, így gátolja a naív CD4⁺ T-sejtek STAT3-függő differenciálódását Th17-sejtekké. A betegek átlagéletkora a klinikai tünetek megjelenésekor 1 év. A gombás fertőzés elsősorban a szájnyálkahártyát érinti (soor oris, cheilitis, glossitis), de gyakran a nyelőcső is érintett, ami súlyos esetben szűkület kialakulásához vezet (5. ábra). A bőr fertőzése elsősorban intertrigo, folliculitis, pustulák vagy annularis plakkok formájában jelentkezik. Gyakran érintett a hajas fejbőr, a körmök és a nemi szervek. A betegség prezentációs tünete lehet a súlyos stomatitis aphthosa is [31]. Az autoimmun betegségek közül elsősorban hypothyreosis társul, de előfordulhat IPEX-szerű (immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött) szindróma, 1-es típusú diabetes, autoimmun hepatitis, autoimmun cytopenia, psoriasis és vitiligo is. A betegek recidív bakteriális (*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*) légúti infekciók és vírusinfekciók (HSV, VZV, MCV, CMV, EBV) miatt is gyakran igényelnek kezelést [38]. Az invazív *Candida*-fertőzés előfordulása ritka. A szájüregi carcinoma, a laphámrák, a cervixcarcinoma és az agyi aneurysma előfordulása ebben a betegpopulációban fokozott.

STAT3-deficientia

A HIES vagy Jób-szindróma a STAT3-gén funkcióvesztő mutációjának következménye [28–30, 39]. A STAT3 a Th17-sejtek fő transzkripciós faktorának (ROR γ t) expresszióját szabályozza, emiatt STAT3-deficientia esetén a Th17-sejtek differenciációs és proliferációs zavara észlelhető. Csökken a Th17-sejtek száma és az IL17 citokin szekréciója, illetve károsodik az IL6/21/22/23 szignalizáció. A kórképet visszatérő gennyes bőrfertőzések, subcutan és légúti hidegtályogok, krónikus ekzematoid dermatitis, pneumonia, pneumatoceleképződés és extrém magas össz-IgE-szint jellemzi [40, 41]. A fertőzések leggyakoribb kórokozói a *S. aureus* és a *C. albicans*. A diagnózist megerősíti, ha mucocutan candidiasis is fennáll. HIES gyanúja elsősorban akkor merül fel, ha a születéstől vagy fiatal csecsemőkortól fennálló ekzematoid dermatitis mellett szöveti tályogok és recidív pneumoniák észlelhetők, a szérum-össz-IgE-szint pedig jelentősen emelkedett (>2000 IU/ml). Fontos hangsúlyozni, hogy az allergiás betegségek előfordulása a betegekben az átlagpopulációéhoz hasonló. A hidegtályogok esetében a gyulladáshoz reakció lokális jelei (calor, rubor, dolor) hiányoznak. A betegség multiszisztémás, a nem immunoló-



5. ábra | *Candida albicans* oesophagitis okozta nyelőcsőszűkület STAT1 GOF szindrómás betegen
GOF = funkciónyerő; STAT = jelátvivő és transzkripciós aktivátor

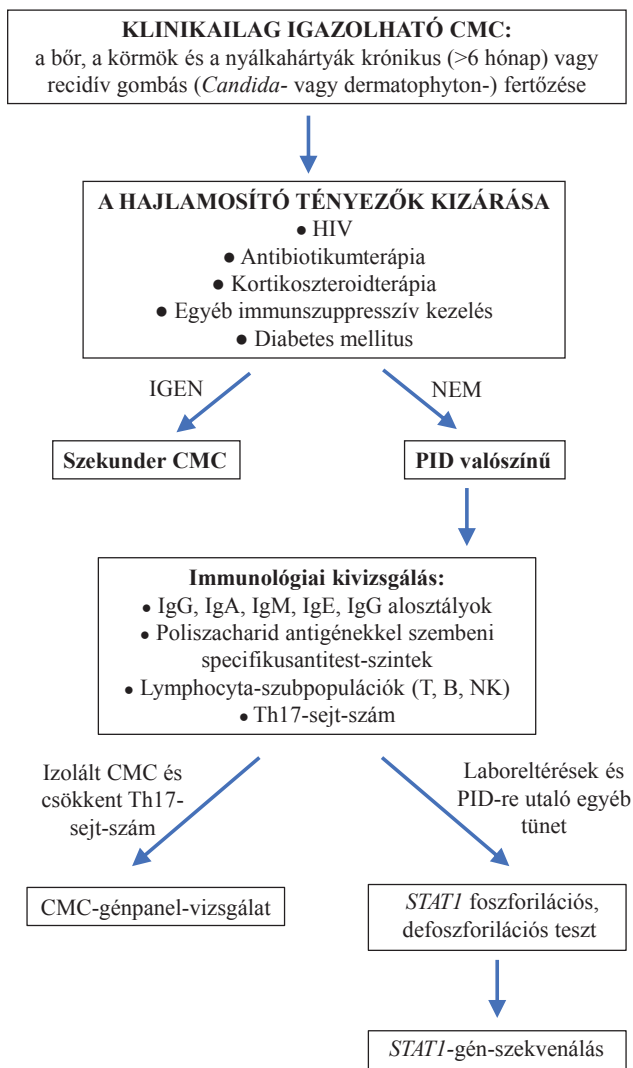
giai betegségi jelek és tünetek között a leggyakrabban a fogképzés zavara, valamint csont- és kötőszöveti rendellenességek fordulnak elő. Az utóbbi legszembetűnőbb megnyilvánulása a jellegzetesen dysmorph facies (Jób-arc), amelyre durva arcvonások, széles orrhát és orrgyök, kiugró homlok, mélyen ülő szemek, vastag orrszárnyak és fülek, telt alsó ajak, enyhe prognathia és magas szájpád jellemző. A tejfogak perzisztálása miatt a tej-, illetve a maradóg fogak gyakran két sorban helyezkednek el.

Tyk2-deficientia

A tirozin-kináz-2 (Tyk2) a Janus-kináz (JAK)-család tagja, amely több citokin (IL6, IL22, IL23) jelátviteli útvonalában aktiválódik. Tyk2-deficientia esetén elsősorban az IL23-szignalizáció sérül, ami a Th17-sejtek csökkent képződéséhez vezet. Tyk2-deficientiára CMC-hez társuló atopiás dermatitis, recidív *Mycobacterium*-, *Staphylococcus*- és HSV-fertőzések, illetve jelentősen emelkedett IgE-szint jellemző [42].

A CMC diagnosztikája

A CMC diagnosztikus algoritmusát a 6. ábra mutatja be. A CMC lehetőségét minden olyan betegnél mérlegelni kell, akinek több mint hat hónapja fennálló vagy visszatérően jelentkező, a bőrt, a körmöket és a nyálkahártyát érintő gombás (főként *Candida*- vagy dermatophyton-) fertőzése van, és a fertőzést tenyésztéssel megerősítették. Fontos kizárni a szekunder okokat, így például a HIV-fertőzést, az antibiotikumkezelést, a kortikoszteroid- vagy egyéb immunosuppresszív kezelést vagy a diabetes mellitust. Ha a PID gyanúja felmerül, akkor immunológiai laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni, és az eredményektől, illetve a CMC típusától (izolált *versus* szindrómás) függően kell megválasztani a végzendő genetikai vizsgálat típusát (CMC-génpanel-vizsgálat *versus* STAT1-gén-szekvenálás).



6. ábra

A CMC diagnosztikus algoritmus. Ha a CMC klinikai diagnózis kimondható, akkor első lépésként a szekunder okokat (HIV, antibiotikum, kortikoszteroid vagy egyéb immunosuppresszív kezelés, diabetes mellitus) kell kizárni. PID gyanúja esetén immunológiai laboratóriumi kivizsgálás szükséges. Ha a Th17-sejt-szám csökkent, és a CMC klinikailag izolált, akkor CMC-génpanel-vizsgálatot kell végezni. Ha a laboratóriumi eltérések nem izolált CMC mellett észlelhetők, akkor STAT1 foszforilációs/defoszforilációs tesztet (ha nem hozzáférhető, ez a lépés kihagyható), majd a STAT1-gén szekvenálását kell elvégezni. Fontos hangsúlyozni, hogy a Th17-vizsgálat csak referencialaborban végezhető, az eredményt korszpecifikus normálértékekhez viszonyítva

CMC = krónikus mucocutan candidiasis; HIV = emberi immunhiányt előidéző vírus; Ig = immunglobulin; PID = primer immundeficiencia; STAT = jelátvivő és transzkripció aktivátor; Th17 = T-helper-17

Terápia

A CMC kezelésében fontos szerep jut a profilaktikusan is adott antifungális szereknek. A szájon át szedhető készítmények közül a flukonazol az első vonalbeli szer, míg a helyi kezelés tekintetében a nisztatin jó alternatívája a triazoloknak, mivel rezisztencia kialakulása kevésbé valószínű. A betegekből ritkábban izolálható *Candida* fajok

– mint például a *C. glabrata* – a gombaellenes szerekkel szemben szélesebb körű rezisztenciát mutatnak. Egyes betegcsoportokban antibakteriális profilaxis alkalmazása is indokolt. Az IL17RA- és az ACT1-deficiens betegek visszatérő *Staphylococcus*-fertőzései miatt szulfametoxazol–trimetoprim profilaxis alkalmazható, amelyre a gyakori bakteriális légúti, illetve bőrfertőzések miatt STAT1-deficienciában is szükség lehet. Csökkent immunglobulinszintek és visszatérő bakteriális fertőzések (például pneumóniák) esetén immunglobulin-szubsztitúció is indokolt, amely ígéretes kezelési lehetőség azoknál a kórképeknél is, amelyeknél autoantitestek játszanak szerepet a patomechanizmusban. CARD9-deficiencia esetén, különösen, ha központi idegrendszeri candidiasissal társul, granulocytamacrophag kolóniát stimuláló faktor (GM-CSF) adásával klinikai remisszió érhető el [43]. A hiszton-deacetiláz (HDAC)-inhibitorok STAT1 funkciónyerő mutációt hordozó betegekben bizonyultak hatásosnak [44]. Egyes kórképek esetén célzott immunterápiára is lehetőség van. A JAK1/2-inhibitorok (ruxolitinib, baricitinib) új terápiás utat nyitottak a STAT1 GOF deficiencia kezelésében [45–47]. A JAK-inhibitorok alkalmazása elsősorban azoknál a betegeknél javasolt, akiknek STAT1 funkciónyerő mutációjuk van, és betegségük refrakter (rezisztens *Candida*-fertőzések és autoimmun betegségek). Bár a JAK-inhibitorok alkalmazása biztató eredményeket hozott, a kezelés szükséges időtartama még nem tisztázott, mivel hosszú távú vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre. Ennek megállapításában az is nehézséget okoz, hogy a JAK-inhibitor-kezelés megszakításakor magas a kiújulás lehetősége, ugyanakkor hosszabb távú kezeléskor nő a súlyos fertőzések és a rosszindulatú daganatok, elsősorban a fertőzésben is érintett szájüregi és nyelöcsődaganatok kialakulásának kockázata.

DOCK8-deficiencia esetén a haematopoieticus őssejtek transzplantációja (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) jelenti az egyedüli kuratív megoldást [48]. CARD9- és STAT1 GOF deficiencia esetében is vannak már transzplantációs tapasztalatok, de ezekben a kórképekben a HSCT kevésbé bizonyult hatásosnak, mint DOCK8-deficienciában [49, 50]. STAT1 GOF deficiencia esetén HSCT elsősorban a súlyos klinikai tüneteket (visszatérő súlyos vírusos és/vagy bakteriális fertőzések, IPEX-szerű szindróma, haemophagocytás szindróma) mutató betegeknél indokolt, akiknél a fent leírt kezelési lehetőségek nem bizonyultak hatásosnak. Az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy a jobb eredmény elérése érdekében a HSCT-t lehetőség szerint a betegség inaktív szakaszában, stabil állapotban lévő betegeknél kell alkalmazni.

További terápiás perspektívát nyithatnak a *Candida*-ellenes monoklonális antitestek, amelyek önmagukban vagy gombaellenes szerekkel kombinálva mind *in vitro*, mind *in vivo* állatkísérletes vizsgálatok során hatásosnak bizonyultak, így fontos terápiás alternatívát jelenthetnek CMC-ben szenvedő betegek számára is [51]. Vizsgálá-

tok folynak IL27-, illetve IFN γ -citokin-inhibitorokkal STAT1 GOF deficientiában a normális Th17-funkció helyreállítására. A jövőben lehetséges kezelési alternatívát jelenthet továbbá a *Candida*-ellenes T-sejtek, illetve dentritikus sejtek immunterápiás alkalmazása.

Annak ellenére, hogy a gombás fertőzések jelentős globális egészségügyi terhet jelentenek, nincsenek forgalomban hatásos gombaellenes oltóanyagok. Az egereken végzett kísérletek eredményei biztatóak, hiszen mind az élő, attenuált kórokozót, mind az elölt kórokozót tartalmazó vakcinák éppúgy hatásosnak bizonyultak, mint a rekombináns aegységvakcinák, illetve a nukleinsav-vakcinák [52]. Különösen azok a vakcinák állnak az érdeklődés középpontjában, amelyek több gombanemzetségben is expresszálandó közös antigéneket céloznak meg, így a mycosisok széles skálája ellen biztosíthatnának védelmet. Jelenleg három vakcina jutott el a humán klinikai vizsgálatokig, amelyek CMC-s betegekben történő alkalmazásának megítélése még további vizsgálatokat igényel.

Következtetés

A CMC ritka, öröklődő immundeficiencia, amelyre a bőrt, a körmöket és a nyálkahártyákat érintő noninvazív *Candida*-fertőzések hívják fel a figyelmet. A molekuláris genetikai vizsgálmódszerek és különösen az újgenerációs szekvenálási technikák óriási léptékű fejlődése kulcsfontosságú volt a betegség patomechanizmusának és genetikai hátterének megismerésében és megértésében. A genetikai diagnosztika látványos fejlődése ellenére azonban még mindig jelentős azon betegek száma, akikben a CMC-re jellemző tünetek klinikailag egyértelműek, az immunhiányos állapot laboratóriumiilag kimutatható, de a bőrfolyamat pontos patomechanizmusa nem tisztázott, és/vagy a genetikai diagnózis nem ismert. A diagnosztizált esetek többségére is az jellemző, hogy felnőttkorban kerültek felismerésre, annak ellenére, hogy a CMC kevés kivételtől eltekintve már gyermekkorban manifesztálódik. A betegség idejekorán történő felismerése különösen fontos, hiszen biztosítja, hogy a kezelés még a szövődmények és a visszafordíthatatlan, maradandó szervi károsodások kialakulását megelőzően elkezdődhessen. A génszintű diagnózis felállítása azért is lényeges, mert irányt mutat az adott CMC-altípusnak leginkább megfelelő kezelési stratégia kiválasztásában.

Anyagi támogatás: A közlemény megírásáért E. M. anyagi támogatásban nem részesült. H.-B. B. a „Simmelweis 250+ Kiválósági PhD Ösztöndíj” támogatásban részesült (projekt azonosítószám: EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009).

Szerzői munkamegosztás: E. M., H.-B. B.: A kézirat elkészítése. E. M.: Szakmai véleményezés, a kézirat megírás-

sának koordinálása, az ábraanyag képeinek összeállítása. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Erdős M. Molecular genetic studies in primary immunodeficiencies. [Molekuláris genetikai vizsgálatok primer immundefektusokban.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 2095–2112. [Hungarian]
- [2] Netea MG, Maródi L. Innate immune mechanisms for recognition and uptake of *Candida* species. *Trends Immunol.* 2010; 31: 346–353.
- [3] Jaeger M, van der Lee R, Cheng SC, et al. The RIG-I-like helicase receptor MDA5 (IFIH1) is involved in the host defense against *Candida* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 963–974.
- [4] Gazendam RP, van Hamme JL, Tool AT, et al. Two independent killing mechanisms of *Candida albicans* by human neutrophils: evidence from innate immunity defects. *Blood* 2014; 124: 590–597.
- [5] Gantner BN, Simmons RM, Underhill DM. Dectin-1 mediates macrophage recognition of *Candida albicans* yeast but not filaments. *EMBO J.* 2005; 24: 1277–1286.
- [6] Maródi L, Cypowij S, Tóth B, et al. Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus* species. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1019–1027.
- [7] Soltész B, Tóth B, Sarkadi AK, Erdős M, et al. The evolving view of IL-17-mediated immunity in defense against mucocutaneous candidiasis in humans. *Int Rev Immunol.* 2015; 34: 348–363.
- [8] Puel A, Cypowij S, Maródi L, et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12: 616–622.
- [9] Boisson B, Wang C, Pedergnana V, et al. An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity* 2013; 39: 676–686.
- [10] Ling Y, Cypowij S, Aytakin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 2015; 212: 619–631.
- [11] Puel A, Cypowij S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011; 332: 65–68.
- [12] Li J, Ritelli M, Ma CS, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis and connective tissue disorder in humans with impaired JNK1-dependent responses to IL-17A/F and TGF- β . *Sci Immunol.* 2019; 4: eaax7965.
- [13] Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajšek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med.* 2010; 207: 299–308.
- [14] Puel A, Döffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med.* 2010; 207: 291–297.
- [15] Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1727–1735.
- [16] Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1760–1767.
- [17] Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2046–2055.

- [18] Altare F, Durandy A, Lammas D, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998; 280: 1432–1435.
- [19] Altare F, Lammas D, Revy P, et al. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette–Guérin and *Salmonella* enteritidis disseminated infection. *J Clin Invest*. 1998; 102: 2035–2040.
- [20] de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 381–402.
- [21] de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and *Salmonella* infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; 280: 1435–1438.
- [22] Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, et al. Clinical features of candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor β 1 deficiency. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 204–213.
- [23] Prando C, Samarina A, Bustamante J, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 109–122. [Erratum: *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 190.]
- [24] Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. Immunodeficiencies. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* 2015; 349: 606–613.
- [25] Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2011; 208: 1635–1648.
- [26] Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, et al. Dominant gain-of-function *STAT1* mutations in *FOXP3* wild-type immune dysregulation–polyendocrinopathy–enteropathy–X-linked-like syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1611–1623.
- [27] van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. *STAT1* mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 54–61.
- [28] Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. *STAT3* mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1608–1619.
- [29] Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, et al. Impaired TH17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; 452: 773–776.
- [30] Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of *STAT3* cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058–1062.
- [31] Erdős M, Jakobcz E, Soltész B, et al. Recurrent, severe aphthous stomatitis and mucosal ulcers as primary manifestations of a novel *STAT1* gain-of-function mutation. *Front Immunol*. 2020; 11: 967.
- [32] Soltész B, Tóth B, Shabashova N, et al. New and recurrent gain-of-function *STAT1* mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe. *J Med Genet*. 2013; 50: 567–578.
- [33] Marujo F, Pelham SJ, Freixo J, et al. A novel *TRAF3IP2* mutation causing chronic mucocutaneous candidiasis. *J Clin Immunol*. 2021; 41: 1376–1379.
- [34] Tóth B, Wolff AS, Halász Z, et al. Novel sequence variation of *AIRE* and detection of interferon-omega antibodies in early infancy. *Clin Endocrinol*. 2010; 72: 641–647.
- [35] Maródi L, Erdős M. Dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med*. 2010; 362: 367–368.
- [36] Tóth B, Pistár Z, Csorba G, et al. Novel dedicator of cytokinesis 8 mutations identified by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Eur J Haematol*. 2013; 91: 369–375.
- [37] Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous *STAT1* gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016; 127: 3154–3164.
- [38] Tóth B, Méhes L, Taskó S, et al. Herpes in *STAT1* gain-of-function mutation. *Lancet* 2012; 379: 2500. [Erratum: *Lancet* 2012; 380: 806.]
- [39] Jiao H, Tóth B, Erdős M, et al. Novel and recurrent *STAT3* mutations in hyper-IgE syndrome patients from different ethnic groups. *Mol Immunol*. 2008; 46: 202–206.
- [40] Erdős M, Maródi L. Clinical manifestations in hyper-IgE syndrome. [Klinikai manifesztációk hyper-IgE szindrómában.] *Gyermekgyógyászat* 2004; 55: 15–25. [Hungarian]
- [41] Erdős M, Nagy L, Szentkereszty Z, et al. Necrotising fasciitis in hyper-IgE syndrome. [Fasciitis necroticans hyper-IgE szindrómában.] *Orv Hetil*. 2004; 145: 1367–1372. [Hungarian]
- [42] Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25: 745–755.
- [43] Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, et al. *CARD9* deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 81–84.
- [44] Rösler B, Wang X, Keating ST, et al. HDAC inhibitors modulate innate immune responses to micro-organisms relevant to chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Exp Immunol*. 2018; 194: 205–219.
- [45] Higgins E, Al Shehri T, McAleer MA, et al. Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 551–553.
- [46] Kayaoglu B, Kasap N, Yilmaz NS, et al. Stepwise reversal of immune dysregulation due to *STAT1* gain-of-function mutation following ruxolitinib bridge therapy and transplantation. *J Clin Immunol*. 2021; 41: 769–779.
- [47] Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. Baricitinib treatment in a patient with a gain-of-function mutation in signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*). *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142: 328–330.e2.
- [48] Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation as treatment for patients with *DOCK8* deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019; 7: 848–855.
- [49] Leiding JW, Okada S, Hagin D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 704–717.e5.
- [50] Queiroz-Telles F, Mercier T, Maertens J, et al. Successful allogeneic stem cell transplantation in patients with inherited *CARD9* deficiency. *J Clin Immunol*. 2019; 39: 462–469.
- [51] Antoran A, Aparicio-Fernandez L, Pellon A, et al. The monoclonal antibody Ca37, developed against *Candida albicans* alcohol dehydrogenase, inhibits the yeast *in vitro* and *in vivo*. *Sci Rep*. 2020; 10: 9206.
- [52] Oliveira LV, Wang R, Specht CA, et al. Vaccines for human fungal diseases: close but still a long way to go. *NPJ Vaccines* 2021; 6: 33.

(Erdős Melinda dr.,
The Rockefeller University
1230 York Avenue, Box 163,
New York, NY 10065, USA
e-mail: merdos@rockefeller.edu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)