

Primer immundeficienciák reumatológiai vonatkozásai

Szabó Melinda Zsuzsanna dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Klinikai Immunológiai,
Felnőtt- és Gyermekreumatológiai Osztály, Budapest

Primer immundeficienciákban (PID) az immunrendszer alkotóinak működési és/vagy mennyiségi zavara van jelen. A csont- és ízületi érintettség viszonylag gyakori ezekben a betegségekben, a leggyakrabban humorális immundeficienciákban, valamint a fagocytaszám és -funkció zavaraiiban figyelhetők meg (variábilis immundeficiencia, agammaglobulinaemia, hiper-IgM-szindróma, IgA-deficiencia, glikogéntárolási betegségek). Általában mycoplasma, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus* és *Haemophilus* okozta mono-/oligoarthritis formájában jelentkeznek. A felsorolt ágensek nemcsak synovialis fertőzést, hanem aseptikus arthritogen választ is indukálhatnak. Az arthritiseknél a csontdefektusok ritkábban fordulnak elő, általában humorális immundefektusokban kialakult infekció szövődményeként jönnek létre. Az infekciózus eredetű arthritist, az osteomyelitist minél előbb fel kell ismerni és az antibiotikus kezelést haladéktalanul megkezdeni. Az infekciózus eredetű csont- és ízületi manifesztációkon kívül gyakori az aseptikus, általában nem erozív polyarthritis, az alacsony növés és az egyéb csontdeformitások. Kiterjedtebb csontérintettség a ritka hiper-IgE-szindrómában és Di George-szindrómában, valamint spondyloepiphysealis dysplasiával járó kórképekben jelentkezik. Az alacsony növés leginkább a reticularis dysgenesisben, a candidiasissal és ectodermalis dysplasiával járó autoimmun polyendocrinopathiában és a DNS-javítás zavaraiával járó betegségekben jellemző. A PID-szindrómák mozgásszervi vonatkozásainak részletes ismerete segítheti az immundeficiencia diagnózisát, valamint az immundefektusokhoz társuló csont- és ízületi rendellenességek patofiziológiájának megértését. Purulens vagy steril csont-, illetve ízületi elváltozások jelenlétekor fel kell merülnie a PID diagnózisának. Ha sem lymphoproliferatív betegség, sem infekció nem igazolódik, PID irányában szükséges tovább vizsgálni a beteget. Orv Hetil. 2018; 159(23): 919–928.

Kulcsszavak: primer immundeficiencia, arthritis, osteomyelitis, csontdeformitás

Rheumatological manifestations in primary immunodeficiency diseases

Primary immune deficiencies (PIDs) are characterized by quantitative and/or functional abnormalities of the immune system elements. Bone and joint abnormalities are not rare in patients with immunodeficiencies. Joint manifestations, of which arthritis is the most common, occur mainly in humoral PIDs (X-linked agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency, and IgA deficiency) and occasionally in defects of the phagocyte system (chronic granulomatous disease, glycogen storage diseases). Monoarthritis or oligoarthritis is the usual pattern, caused by *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus* or *Haemophilus* species. These bacteria can provoke not only synovial infections, but also aseptic arthritogenic inflammatory responses. Infectious arthritis or osteomyelitis must be diagnosed and treated with antimicrobial therapy at the earliest. Bone lesions are far less common and usually present as infectious complications in humoral PID. Larger bone manifestations occur in hyper-IgE syndrome and spondyloepiphyseal dysplasia. Short stature is the most common in reticular dysgenesis, in autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia and in DNA repair disorders. Knowledge of PID syndromes both enhances the diagnostic capabilities of physicians and provides understanding the pathophysiology of bone and joint abnormalities associated with immune dysfunction. In children and occasionally in adults, a combination of bone and/or joint manifestations and hypogammaglobulinemia may be the first sign of PID. When lymphoproliferative disease or infection can not be proved, investigations for PID should be accomplished.

Keywords: primary immunodeficiency disease, arthritis, osteomyelitis, bone deformity

Szabó MZs. [Rheumatological manifestations in primary immunodeficiency diseases]. Orv Hetil. 2018; 159(23): 918–928.

(Beérkezett: 2018. március 2.; elfogadva: 2018. április 10.)

Rövidítések

ANA = antinukleáris antitest; ANCA = antineutrophil citoplazmatikus antitest; AOSD = (adult-onset Still disease) felnőttkori kezdetű Still-betegség; APECED = (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophia) candidiasissal, ectodermális dystrophiával járó autoimmun polyendocrinopathia; BTK = Bruton-féle tirozin-kináz; CANDLE = (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated temperature) krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel; CARD9 = (caspase recruitment domain-containing protein 9) kaszpáztoborzó domént tartalmazó 9-es fehérje; CGD = (chronic granulomatous disease) krónikus granulomatosis betegség; CINCA = (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome) krónikus infantilis neurológiai, bőr- és ízületi szindróma; CRMO = (chronic recurrent multifocal osteomyelitis) krónikus rekuráló multifokális osteomyelitis; CVID = (common variable immunodeficiency) variábilis immunodeficientia; DOCK8 = (dedicator of cytokinesis-8) 8-as citokinajánló; FILS = (facial dysmorphism, immunodeficiency, livedo, short stature) facialis dysmorphia, immunodeficientia, livedo, alacsony növekedés; HSP = Henoch-Schönlein-purpura; ICOS = (inducible T-cell costimulator) indukálható T-sejt-kostimulátor; IPEX = (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) X-hez kötött immunregulációs zavar, polyendocrinopathia, enteropathia; IRAK4 = (interleukin-1 receptor-associated kinase-4) interleukin-1-receptor-asszociált kináz-4; IUIS = (International Union of Immunological Societies) Immunológiai Társaságok Nemzetközi Egyesülete; JIA = juvenilis idiopathiás arthritis; LAD = (leukocyte adhesion deficiencies) leukocytadhéziós deficiencia; Myd88 = (myeloid differentiation primary response protein-88) myeloiddifferenciációs elsődleges válaszfehérje-88; NOMID = (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) újszülöttkori sokszervi gyulladásos betegség; ORAI1 = (calcium release activated calcium modulator-1) kalciumfelszabadulás által aktivált kalciummodulátor-1; PAPA = pyogen steril arthritis, pyoderma gangrenosum és acne; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; PID = (primary immunodeficiency) primer immunodeficientia; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid faktor; SCID = (severe combined immunodeficiency) súlyos kombinált immunhiány; sIgAD = szelektív IgA-deficientia; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SPA = spondylitis ankylopoetica; SPENCD = (spondyloenchondroplasia with immune dysregulation) immunregulációs zavarral társuló spondyloenchondrodysplasia; STAT = (signal transducer and activator of transcription) jelátvivő és transzkripcióaktivátor; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TNF = tumornekrózis-faktor; TRAPS = tumornekrózisfaktorreceptor (TNFR)-asszociált periodikus szindróma; TWEAK = (TNF-like weak inducer of apoptosis) TNF-szerű gyenge apoptózisinduktor; XLA = (X-linked agammaglobulinemia) X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia; WAS = Wiskott-Aldrich-szindróma

Primer immunodeficientiákban az immunrendszer egy vagy több alkotóelemét érintő működési és/vagy mennyiségi zavar van jelen. Az elmúlt években több száz közlemény jelent meg a primer immundeficiens betegségekről (primary immunodeficiency disease, PID) és a reu-

matológiai betegségek kapcsolatáról. Fontos hangsúlyozni, hogy bár a PID az immunrendszer különböző részeit érintheti, az autoimmunitás és gyulladás mechanizmusai az egyes betegségekben nagyban hasonlítanak [1]: központi szerepet tölt be a centrális/perifériás tolerancia elvesztése, a sejtnövekedés és -túlélés, a jelátvitel, illetve a veleszületett cellulárisrendszer-zavar. A PID-ek felismerése és azonosítása a rendkívül gyors ütemben zajló kutatások miatt egyre nagyobb kihívás a klinikum számára. A molekuláris genetika fejlődésével több mint 300 PID-betegséget és génfunkciót ismerhettünk meg [2]. A legutóbbi osztályozást 2017-ben az Immunológiai Társaságok Nemzetközi Egyesülete (International Union of Immunological Societies, IUIS) alkotta meg: a betegségeket 9 nagyobb csoportba rendezték [3]. Jelen közlemény a csont-, ízületi és izomelváltozásokat tárgyalja, a lázszindrómák másik fejezetben kerülnek leírásra. A musculoskeletalis, osteoarticularis elváltozásokat az IUIS primerimmunodeficientia-klasszifikációjának megfelelően vesszük sorba, majd az egyes manifesztációkat összefoglalóan tárgyaljuk.

1. táblázat | Reumatológiai manifesztációk autoinflammatoricus betegségekben

Autoinflammatoricus betegség	Reumatológiai manifesztáció
FMF	Asepticus arthritis Asepticus osteonecrosis RA, JIA Osteoporosis
Hiper-IgD-szindróma	Asepticus arthritis
Muckle-Wells-szindróma	Asepticus arthritis
Familiaris hideg autoinflammatoricus szindróma	Arthralgia
NOMID	Asepticus arthritis
TNF-receptor-asszociált periodikus láz	Arthritis
PAPA	Patológiás törések Asepticus arthritis Osteomyelitis
Blau-szindróma	Asepticus arthritis
CRMO	Asepticus osteomyelitis Septicus osteomyelitis
DIRA	Kiszélesedett csontok Ossificatio
Cherubismus	Állcsontreszorpció Asepticus osteomyelitis
CANDLE	Kontraktúrák

CANDLE = krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel; CRMO = krónikus rekuráló multifokális osteomyelitis; FMF = familiaris mediterrán láz; NOMID = újszülöttkori sokszervi gyulladásos betegség; PAPA = pyogen steril arthritis, pyoderma gangrenosum és acne; TNF = tumornekrózis-faktor

Csont- és ízületi érintettség a fő PID-betegségek csoportokban

1. A súlyos kombinált immundefektusokban (SCID) a lymphocyták száma általában csökkent, funkciójuk azonban minden esetben káros. A betegségre általában korai csecsemőkorban jelentkező súlyos infekciók, fejlődésben való visszamaradás hívja fel a figyelmet. A fertőzéseket többnyire alacsony virulenciájú, opportunisták okozzák. A SCID-es betegen BCG-oltás utáni mycobacterium okozta arthritis és osteomyelitis fordulhat elő [4]. A virális kórokozók közül a herpesvíruscsoport, több szervet érintő egyidejű megbetegedés esetén az adenovírusok a leggyakoribbak. Emellett egyes alcsoportokban jellegzetes csontrendszeri elváltozások figyelhetők meg: *adenozin-deamináz-deficientiában* metaphysealis deformációk [5], *reticularis dysgenesisében* négycsügletes scapula és bordafejlődési rendellenességek [6].

2. Az immundeficientiával járó szindrómák közül *ataxia telangiectasiában* jellemző a súlyos törzsataxia, a generalizált neuromotoros diszfunkció és a rachitises tünetek [7]. *Wiskott–Aldrich-szindrómában* a káros WAS-gén által kódolt protein mindegyik haematopoieticus sejtvonalat érinti, 6–8 éves korra a T-sejt-depléció miatt progresszív lymphopenia alakul ki, emiatt a betegek fertőzésekre fogékonyabbá válnak. A betegek mintegy 30%-ában alakul ki arthritis, amely általában mono- vagy oligoarticularis, de lehet szimmetrikus polyarticularis is rheumatoid csomókkal [8]. *Nijmegen breakage szindrómához* microcephalia, juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)-szerű clinodactylia, syndactylia és csípőhypoplasia társulhat [9]. *Centromer instabilitással és facialis anomáliákkal járó szindrómák* 20%-ában juvenilis idiopathiás arthritist (JIA), 12%-ukban dolichocephaliát, 7%-ukban szápadhasadékot, 5%-ukban syndactyliát figyeltek meg [10]. *Porc-haj hypoplasia szindrómában* mozgásszervi tünetként aseptikus arthritist, femurkiszéledést és brachydactyliát írtak le [11]. *Di George-szindrómában* a szápadhasadék 20%-os gyakoriságú, a JIA, illetve a csigolyafejlődési rendellenességek is gyakoribbak [12]. A *hiper-IgE-szindróma* STAT3-mutáció által okozott autoszomális domináns formájában jellegzetes a hyperextensibilitas (66%), gyakoribbak a csonttörések (66%), a scoliosis (63%), az osteoporosis (20%), a septicus (17%) és aseptikus arthritis (8%), illetve 1-1 esetben előfordult osteogenesis imperfecta és craniosynostosis [13, 14]. A *DOCK8-mutáció* által okozott autoszomális recesszív formában, amelyet legújabban SCID-nek tartunk, nem erozív arthritist, gyakoribb töréseket és scoliosist közöltek néhány esetben [15]. *Schimke-szindrómában* aseptikus arthritist és clinodactyliát figyeltek meg [16]. A *FILS-szindrómában* facialis dysmorphismus, immundeficientia, livedo, alacsony növekedés mellett a betegek 9%-ában macrocephalia jelentkezik [17]. Az *ORAI1-deficientiában* jellemző az autoimmunitás, a myopathia, az ecto-

dermalis dysplasia, emellett egy esetben hátsó csigolyaív-záródási defektust és dongalábat közöltek [18].

3. A *dominánsan antitestdefektusok* PID-csoportjában az *X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia* (XLA) és a *variábilis immundeficientia* prevalenciája a legmagasabb. XLA-ban a Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) hiánya miatt zavart a B-sejt-érés és -differentiálódás, következményesen az antitesttermelés is. XLA-ban gyakoribbak az autoimmun betegségek [19]. A betegek 17%-ában juvenilis idiopathiás arthritis, 11%-ukban aseptikus arthritis, 7%-ukban nem specifikus osteomyelitis fordul elő [20]. Az XLA és a JIA együttes előfordulása invazív *Klebsiella pneumoniae*-infekciókra hajlamosíthat [21]. Variábilis immundeficientiában (common variable immunodeficiency, CVID) az antitesthiány oka a B-sejtek antigénstimulusra adott hiányos válasza, az immunoglobulinintermelő plazmasejtek alakulás elmaradása. Ritka szövődmény a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* okozta septicus arthritis és osteomyelitis. XLA-ban a rheumatoid arthritis előfordulási gyakorisága 2%, míg a juvenilis idiopathiás arthritisé 1,6% [22]. Az *X-kromoszómához kötött hiperimmunglobulin-M (hiper-IgM)-szindrómát* a CD40-ligand génjén levő mutáció okozza. Az IgG-hiány következtében a betegek toxikus baktériumokkal szembeni védekezőképessége csökken; 10%-ukban alakul ki arthritis, melynek hátterében infektív ágens nem mindig azonosítható. A hiper-IgM-szindróma autoszomális recesszív formájában aseptikus arthritist is leírtak [23]. Immundeficientiával járó thymomában (*Good-szindróma*) 2%-ban írtak le mycoplasmafajok által okozott septicus arthritist. Egy esetben pedig rheumatoid arthritisszerű betegséget ismertettek [24]. RA-t közöltek *ICOS- (indukálható kostimulátor) deficientia* kapcsán [25] is. *TWEAK-deficientiában* az osteomyelitis gyakorisága a 33%-ot is elérheti [26]. *Izolált IgG-α-osztály-deficientiában* a *Staphylo-* vagy *Streptococcusok* által okozott osteomyelitist 27%-os gyakoriságúnak találták [27]. *Szelektív IgA-hiányban* a rheumatoid arthritis gyakorisága 2%, a betegek 0,7%-ánál fordult elő juvenilis idiopathiás arthritis és egy-egy esetben spondylitis ankylopoetica, illetve septicus arthritis és mycoplasmafajok által okozott osteomyelitis [28]. *IgA- és IgG-α-osztály-hiányban* 6% az RA előfordulási gyakorisága [29].

4. Az immunregulációs zavarokkal járó betegségek közül a *familiaris haemophagocyticus lymphohistiocytosis* 3-as típusában egy betegben észleltek juvenilis idiopathiás arthritist [30]. A csoportba tartozó más betegségekben, így a *candidiasissal és ectodermális dysplasiával járó autoimmun polyendocrinopathiában* [31] és *STAT5b-deficientiában* [32] 10%-os gyakoriságú a JIA. *IPEX* esetén (*X-kromoszómához kötött immunregulációs zavar, polyendocrinopathia, enteropathia*) a betegek 33%-ában jelentkezik aseptikus arthritis [33]. *ITCH-deficientiában* (E3-ubikvitin-ligáz mutációja) 90%-ban fordult elő macrocephalia, 10 esetben dolichocephaliáról, dysmorph arcjegyekről, autoimmunitásra való fokozott hajlamról

tudunk [34]. *IL10R α - és IL10R β -deficientiában* gyakoribb társuló betegség az asepticus arthritis [35]. A FAS-mutáció következtében kialakuló *autoimmun lymphoproliferatív szindrómában (ALPS)* a betegek 33%-ában jelentkezhet asepticus arthritis, emellett mozgásszervi érintettségként néhány esetben osteopeniát írtak le [36].

5. A *phagocytaszám és -funkció veleszületett zavarai* közül a *glikogéntárolási betegségekben* 32%-ban osteopeniáról és 12%-ban alacsony növésről számoltak be [37]. A *Schwachman–Diamond-szindrómás* betegek 64%-ának volt osteoporosisa, 33%-uknak osteopeniája és 55%-uknak fokozott törési hajlama [38]. *IL12- és IL23-receptor- β 1-lánc-deficientiában* egy-egy osteomyelitises és *Cryptococcus* arthritises beteg esete került közlésre [39]. *1-es és 2-es típusú leukocytadhéziós zavarban* (leukocyte adhesion deficiency, LAD) a mozgásszervi rendellenességek ritkák, míg a *3-as típusban* gyakran (33%) fordul elő osteomyelitis [40, 41]. *Ciklikus neutropeniában* egy betegnél közöltek osteomyelitist [42]. *Krónikus granulomatous betegségben* (chronic granulomatous disease, CGD) a neutrophil diszfunkció miatt a betegek 25%-ában osteomyelitis fordul elő. Az autoszomális recesszív *CGD-p22phox- és CGD-p67phox-deficienciens* betegekben *Aspergillus fumigatus* osteomyelitis alakulhat ki [43], az autoszomális recesszív *CGD-p47-deficientiában* pedig juvenilis idiopathiás arthritis [44].

6. A *veleszületett immunitás zavarai* közül a NEMO-gén mutációja következtében kialakult *agammaglobulinaemiával járó ectodermális dysplasiában* a betegek 16%-ában fordul elő osteomyelitis vagy arthritis, míg az *IKK β -mutáció által okozott formában* 20%-ban septicus arthritis és osteomyelitis [45]. Az *Myd88-deficientiában* a betegek 9%-ának volt osteomyelitise és 6%-ának septicus arthritis [46]. Az *interleukin-1-receptor-asszociált kináz-4* (interleukin-1 receptor-associated kinase-4, IRAK4) *deficientiában* a Toll-szerű receptor útvonalának érintettsége vezet visszatérő pyogen, elsősorban *S. pneumoniae*-fertőzésekhez. Az antitestmediált és a veleszületett immunitás zavara miatt a *Pneumococcus* septicus arthritist is okozhat [47]. *CARD9-deficientiában* egy esetben írtak le *Candida* által okozott osteomyelitist [48].

7. Az *autoinflammatoricus szindrómák* (1. táblázat) közül a periodikus lázak betegségecsoportjában a *familiaris mediterrán láz szindrómában* rheumatoid arthritis, juvenilis idiopathiás arthritis, spondylitis ankylopoetica, asepticus arthritis eseteket és csökkent csontsűrűséget közöltek [49]. *Muckle–Wells-szindrómában* gyakori az arthralgia és az arthritis [50]. A *familiaris hideg autoinflammatoricus szindrómában* hidegexpozíció után csaknem minden betegnél arthralgia jelentkezik [51]. *Mevalonát-kináz-deficientiában* (vagy hiper-IgD-szindrómában) a betegek 50%-ának van arthralgiája a lázrohamok során [52]. A *tumornekrózisfaktorreceptor (TNFR)-asszociált periodikus szindrómában (TRAPS)* mozgásszervi tünetként fascitis, arthralgia, myalgia jelenik meg. Az *újszülöttkori sokszervi gyulladásoz betegségben (neonatal-*

onset multisystem inflammatory disease, NOMID) vagy a *krónikus infantilis neurológiai, bőr- és ízületi szindrómában (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome, CINCA)* arthritis, 92%-ban hyperostosis, csontdeformitások, kontraktúrák jellemzőek [53]. *Blau-szindrómában* a betegek felénél alakult ki asepticus arthritis és közel felében a kéz-kisízületekben gomblyukdeformitás [54]. A *PAPA-szindrómában* (pyogen steril arthritis, pyoderma gangrenosum és acne) minden betegnél asepticus arthritis és az esetek egyötödében krónikus osteomyelitis fordult elő [55]. Az *IL1R-antagonista-deficientia (DIRA, vagy Majeed-szindróma)* következtében mozgásszervileg multifokális osteomyelitis, periostitis, kiszélesedett bordák, csigolya-összenövés, proximális interphalangealis ízületi duzzanat alakulhat ki [56]. *Cherubismusban* az állcsont degenerációja jellemző, emellett craniosynostosis ismert [57]. *Krónikus rekurváló multifokális osteomyelitisben és veleszületett dyserythropoeticus anaemiában* minden betegnek asepticus, valamint 12%-uknak septicus osteomyelitise volt [58].

Bár az IUIS primerimmundeficientia-klasszifikációjában nem szerepel, a Still-betegség autoinflammatoricus szindrómáknál való ismertetését indokolhatja, hogy az átfedő klinikai tünetek miatt gyakran összetévesztik ezekkel a betegségekkel. A Still-betegség a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (SOJIA) másik neve, melynek a felnőttkorban fellépő formája az AOSD (adult-onset Still disease) [59]. Jellemző a főleg esti órákban naponta, másnaponta jelentkező magas láz, az ennek során a törzsön, a végtagok proximális részén megjelenő rózsaszín maculosus, papulosus bőrelváltozások, hepatospleno- és lymphadenomegalia, polyarthralgia, pleuritis, pericarditis, torokfájás. A klinikai képet a szisztémás gyulladás felángolásai és/vagy a krónikus arthritis adják.

8. Csaknem minden *komplementdefektusban* leírásra került mozgásszervi érintettség. *C2-deficientiában* septicus osteomyelitis (*Streptococcus pneumoniae*), septicus arthritis (*Haemophilus influenzae*), osteoporosis, magasabb csonttörési hajlam, lupus arthritis, míg *C3-deficientiában* osteomyelitis jellemző. *C4-deficientiában* a betegek 4%-ában lupus arthritis, *C5-deficientiában* *Gonococcus* okozta arthritises esetek fordultak elő, *C6-deficientiában* mind septicus, mind asepticus arthritises esetek ismertek. *C7-deficientiában* a rheumatoid arthritis és a spondylitis ankylopoetica (SPA) gyakoribb, *C9-deficientiás* betegekben társulhat SPA. A *C1q- és C1s-deficientiában* 50%-ban jelentkezik lupus arthritis. *C1-inhibitor-hiányban* a lupus arthritis, a polyarthritise és a rheumatoid arthritis előfordulása is gyakoribb [60].

Osteomyelitis és arthritis PID-ben

Primer immundeficiens betegekben az osteomyelitis és az arthritis a leggyakoribb, azonnal ellátást igénylő csont-izületi manifesztáció. A 2. táblázat összefoglalóan tartalmazza azokat a betegségeket, amelyekben ezeket a manifesztációkat leírták. A betegség diagnosztikájában

2. táblázat | Osteomyelitis, septicus és asepticus arthritis primer immundeficienciákban

Osteomyelitis	Septicus arthritis	Asepticus arthritis
<ul style="list-style-type: none"> • T⁺B⁺ SCID • T⁻B⁻ SCID • MCH-I-osztály-deficiencia • BTK-deficiencia • CVID • TWEAK-deficiencia • Izolált IgG-alsztály-deficiencia • Szelektív IgA-hiány • Glikogéntárolási betegség • Ciklikus neutropenia • 1-es és 3-as típusú leukocytaadhéziós deficiencia • X-hez kötött krónikus granulomatosus betegség • Autoszomális recesszív CGD-p22- és 67phox-deficiencia • Ectodermális dysplasia • IRAK4-deficiencia • Myd88-deficiencia • CARD9-deficiencia • PAPA-szindróma • Krónikus rekuráló multifokális osteomyelitis és veleszületett dyserythropoeticus anaemia • Cherubismus • CD40L-deficiencia • C2-, C3-deficiencia • Properdindeficiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Cernunnos-deficiencia • Hiper-IgE-szindróma • CVID • IgG-alsztály-deficiencia • X-hez kötött krónikus granulomatosus betegség • IL12- és IL23-receptor-β1-lánc-deficiencia • IRAK-4 deficiencia • Myd88-deficiencia • C5-, C6-, C7-deficiencia • Properdindeficiencia • Faktor-I-deficiencia • Autoimmun lymphoproliferatív szindróma 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiskott–Aldrich-szindróma • Ataxia telangiectasia • Porc-haj hypoplasia • Schimke-szindróma • BTK-deficiencia • μ-Nehézlánc-deficiencia • λ5-Deficiencia • Thymoma immundeficienciával (Good-szindróma) • IL10Rα- és β-deficiencia • Anhydroticus ectodermális dysplasia • Familiaris mediterrán láz • Hiper-IgD-szindróma • Muckle–Wells-szindróma • NOMID • TNFR-asszociált periodikus láz • PAPA-szindróma • Blau-szindróma • C1-inhibitor-hiány

BTK = Bruton-féle tirozin-kináz; CVID = variabilis immunhiány; CARD9 = kaszpáztoborzó domént tartalmazó 9-es fehérje; IRAK4 = interleukin-1-receptor-asszociált kináz-4; Myd88 = myeloiddifferenciációs elsődleges válaszféhrje-88; NOMID = újszülöttkori sokszervi gyulladásos betegség; PAPA = pyogen steril arthritis, pyoderma gangrenosum és acne; SCID = súlyos kombinált immunhiány; TNF = tumornekrózis-faktor; TNFR = tumornekrózisfaktor-receptor; TWEAK = TNF-szerű gyenge apoptózisinduktor

nem lehet késlekedni, ugyanis az ízületeket, csontokat, támasztószöveteket érintő bakteriális, gombás vagy vírusos fertőzések súlyos ízületi destrukciót hozhatnak létre [61].

Az ízületeket érintő fertőzések jelentős része humorális immundefektusban alakul ki. A csökkent antitesttermelés miatt sérül az extracelluláris mikrobák elleni védekezőképesség, a kórokozók eliminációja és neutralizációja. Csont- és ízületi fertőzések elsősorban variabilis immundeficienciában (common variable immunodeficiency, CVID) és X-hez kötött agammaglobulinaemiában (X-linked agammaglobulinemia, XLA) alakulnak ki. Gyermekekben normális immunoglobulinszintek mellett az IgG-alsztályok csökkenése is prediszponál septicus arthritis és osteomyelitis kialakulására [62].

A leggyakoribb ízületi kórokozók a *Staphylococcus aureus*, a *Streptococcus pneumoniae* és a *Haemophilus influenzae*. Az ezek által okozott rekurrens arthritisek akár az immundeficiencia diagnózisához is elvezethetik a kezelőorvost. Esetismertetésekből tudjuk, hogy gyermeknél *Pneumococcus* okozta arthritisben már diagnosztizáltak XLA-t, illetve *H. influenzae* által okozott septicus arthritis is vezetett CVID kórismézéséhez [63].

A septicus arthritist okozó organizmus kitenyésztése nem mindig egyszerű feladat. Az egyre fejlődő tenyész-

tési eljárások és laboratóriumi technika mellett gyakrabban kerülnek felismerésre septicus arthritisben atípusos kórokozók, mycoplasma és ureaplasma is, melyek immunkompetens személyekben nem patogén kórokozók, ugyanakkor CVID-ben vagy XLA-ban septicus, illetve krónikus arthritist is előidézhetnek. Hypogammaglobulinaemiában a mucosafelszínen az antitestek protektivitásának hiánya vezethet elsősorban kolonizációhoz és fertőzéshez. Emellett minor traumát követően is gyakrabban találták az ízületi mycoplasmafertőzések előfordulását. Feltételezhetően specifikus antitestek hiányában a trauma következtében elinduló neutrophilinvázió segíti elő a baktériumok felvételét a phagocyták által, ahol továbbra is életképesek maradnak, ráadásul a synovialis folyadék is jó közeget szolgáltat a túlélésükhöz [64]. Az *Ureaplasma*-fajok közül a leggyakrabban az *Ureaplasma urealyticum* került detektálásra [65]. Ritkábban *Chlamydia pneumoniae* is okozhat arthritist [66], illetve a *Pneumocystis jirovecii* is osteomyelitist [67]. Emellett az XLA szövődményeként jelentkező echovírus-11 okozta meningoencephalitis utánozhat dermatomyositiszerű kórlepet Gottron-papulával és ízületi merevséggel [68].

Immundeficiens betegekben az arthritis jelentkezik mono- vagy polyarthritisként. Többízületi érintettséget általában későn felfedezett esetekben látunk. A leggyak-

rabban a nagy ízületek – csípők, térdek, vállak, könyökök – érintettek, de kéz- és láb-kisízületi érintettséget is leírtak már. Bakteriális fertőzésekben gyennyes synoviát látunk, és a beteg általában rossz általános állapotban van. Ezzel szemben mycoplasmafertőzésekben ritkák az extraarticularis tünetek, bár elsősorban az alkar ulnaris részén subcutan nodulusok előfordulhatnak. A mycoplasma okozta arthritis sikeres kezelésével ezek a csomók visszafejlődnek [69].

Az érintett ízületekből aspirált synoviát tenyésztésre kell küldeni. Primer immundeficiens beteg esetében mindig gondolni kell arra, hogy mycoplasma és ureaplasma tenyésztésére alkalmas táptalajt használjanak. Egyes mycoplasmafajok kimutatására szükség van polimeráz-lánreakciós assay-re (polymerase chain reaction, PCR), 16SrRNS-szekvencia-analízisre vagy DNS-hibridizációra.

PID-ben az arthritis asepticus folyamatként is kialakulhat. Az oligo-, polyarticularis megjelenés pedig rheumatoid arthritist utánozhat [70]. PID-es betegek szövettani mintáiban azonban nincs jelentősebb lymphocytás vagy mononukleáris sejtes infiltrátum, csak synovialis hyperplasiát és kapillárisproliferációt látunk. RA-t utánzó ízületi gyulladás a CVID-es és XLA-s betegek 10–30%-ában lehet jelen az immunglobulinsubsztitúció megkezdése előtt, valamint 4%-ban klasszikus rheumatoid arthritis (RA) is megjelenik. Az ilyen esetekben az immunglobulininterápiát az ízületi tünetek gyors javulását eredményezi.

Az infekt arthritis kezelésére kombinált antimikrobiális, immunglobulin- és gyulladáscsökkentő terápia szükséges, melyet az irreverzibilis károsodás elkerülése érdekében minél hamarabb meg kell kezdeni. Lehetőség szerint az ízületet drenálni kell. Az anamnézist, életkort, az extraarticularis infekciókat és a synovialis folyadék Gramfestésének eredményét is figyelembe kell venni az antibiotikumválasztáskor. Nem *Gonococcus* okozta Gram-pozitív infekciók gyanúja esetén az első választandó szer lehet a félszintetikus penicillin, cefalosporin, vankomicin vagy klindamicin. Gram-negatív kórokozó gyanúja esetén III. generációs cefalosporinnal és aminoglikoziddal parente-

ralisan kell megkezdeni a kezelést. Negatív tenyésztési eredmény esetén a PID-es betegeknél feltételezett mycoplasmainfekció miatt makrolidot kezdünk, melyet szükség esetén 2–6 hónapig is folytatunk.

Asepticus arthritis gyermekkorban kialakulhat oligo- vagy polyarticularis, illetve lázzal, generalizált lymphadenopathiával, hepatosplenomegaliával, serositisszel járó szisztémás juvenilis arthritis formájában is. A kórképre leginkább APECED-es, szelektív IgA-hiányos, krónikus granulomatosus betegségben szenvedőknél és familiaris mediterrán láz esetén kell számítanunk.

RA-nak megfelelő, dominálónan kéz-kisízületeket érintő, progresszív, erozív polyarthritist CVID-ben, szelektív IgA-hiányban, C1-inhibitor-deficienciában és C7-deficienciában írtak le. A szintén kéz-kisízületeket érintő, deformáló, de nem erozív úgynevezett lupus arthritis, vagy Jaccoud-arthropathia, hiper-IgE-szindrómában, ICOS-deficienciában és C1q-, C1s-, C2–5-deficienciában, valamint C1-inhibitor-deficienciában gyakoribb (3. táblázat).

Csontrendszeri jellegzetességek PID-ben

A primer immundeficienciákban legjellemzőbb csontrendszeri eltéréseket a 4. táblázat tartalmazza. Bloom-szindrómában feltűnő az aránytalanul kis fej és az archohypoplasia, Di George-szindrómában a micrognathia, míg más betegségeknel keresnünk kell a jegyeket. Alacsony növekedés elsősorban a DNS-ligáz-IV-deficienciában, a Bloom-szindrómában, a candidiasissal, ectodermális dystrophiával járó autoimmun polyendocrinopathiában (APECED) jellemző. Veleszületett dyskeratosisban, APECED-ben, autoimmun lymphoproliferatív szindrómában, a neutrophildifferenciáció zavarában, Schwachman–Diamond-szindrómában, familiaris mediterrán lázban és C2-deficienciában csontszerkezeti rendellenesség, osteopenia, súlyosabb esetben osteoporosis, fokozott csonttörési hajlam van jelen. Ezt egyrészt a csontmetabolikus zavara, másrészt a csontvelő működési zavara és a neutropenia okozhatja [38] (5. táblázat).

3. táblázat | Gyulladásos polyarthropathia primer immundeficiens betegekben

JIA	Rheumatoid arthritis	Lupus arthritis
<ul style="list-style-type: none"> • Nijmegen breakage szindróma • Immundeficiencia centromer instabilitással • Di George-szindróma • STAT5b-deficiencia • Szelektív IgA-deficiencia • APECED • Autoszomális recesszív CGD-p47phox-deficiencia • Familiaris mediterrán láz • C2-deficiencia • Faktor-I-deficiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • CVID • Szelektív IgA-hiány • C7-deficiencia • C1-inhibitor-deficiencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiper-IgE szindróma – DOCK8-deficiencia • ICOS-deficiencia • C1q-, C1s-, C2-, C3-, C4-, C5-deficiencia • C1-inhibitor-deficiencia

APECED = candidiasissal, ectodermális dystrophiával járó autoimmun polyendocrinopathia; CGD = krónikus granulomatosus betegség; CVID = variábilis immundeficiencia; DOCK8 = 8-as citokinajánló; ICOS = indukálható T-sejt-kostimulátor, STAT = jelátvivő és transzkripcióaktivátor

4. táblázat | Jellegzetes csontdeformitások primer immundeficienciákban

Primer immundeficiencia	Jellegzetes csontdeformitás
Reticularis dysgenesis	Négyzetes alakú scapula, bordafejlődési zavarok
DNS-ligáz-IV-deficiencia	Microcephalia
Adenozin-deamináz-deficiencia	Porcdysplasia
MHC-II-osztály-deficiencia	Dolichocephalia
Ataxia-telangiectasiaszerű betegség	Microcephalia
Nijmegen breakage szindróma	Csípő- és bordadysplasia, clinodactylia, polydactylia, microcephalia, scoliosis
Bloom-szindróma	Dolichocephalia
Immundeficiencia centromer instabilitással	Syndactylia
Di George-szindróma	Csigolyafejlődési zavarok, szápadhasadék
Porc-haj dysplasia	Metaphysealis chondrodysplasia, lordosis, macrocephalia, varus állású térdek, brachydactylia
Schimke-szindróma	Csigolyafejlődési defektusok, lordosis, epi- és metaphysealis dysplasia
Hiper-IgE-szindróma	Scoliosis, gyakori csonttörések
Veleszületett dyskeratosis	Avascularis necrosis, gyakori csonttörések, phalangealis abszorpció
Comèl–Netherton-szindróma	Rachitis, epiphysealis osteosclerosis
ORAI1-deficiencia	Dongaláb
1-es típusú interferonopathiák	Hypoplasiás ujjak, microcephalia, metaphysis- és csigolyaelváltozások
2-es típusú LAD	Rövid végtagok, microcephalia
Schwachman–Diamond-szindróma	Coxa valga, gyakori törések, metaphysisfejlődési rendellenességek
NOMID	Hyperostosis, kontraktúrák
PAPA	Gyakori törések
DIRA	Kiszéleedett csontok
Cherubismus	Állcsontreszorpció
CANDLE	Microcephalia, kontraktúrák

CANDLE = krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel; LAD = leukocytaadhéziós deficiencia; NOMID = újszülöttkori sokszervi gyulladásoos betegség; PAPA = pyogen steril arthritis, pyoderma gangrenosum és acne

Szisztémás autoimmun betegségek társulása PID-hez

PID-ben egyes szisztémás autoimmun betegségek gyakoribb előfordulására is számítanunk kell (6. táblázat). Szisztémás lupus erythematosust (SLE), illetve SLE-szerű nem erozív arthritist a leggyakrabban a komplement-

5. táblázat | Alacsony növés és csontsűrűség-rendellenességek primer immundeficienciákban

Alacsony növés	Osteoporosis, osteopenia
<ul style="list-style-type: none"> • DNS-ligáz-IV-deficiencia • Bloom-szindróma • MCM4-deficiencia • APECED • A neutrophildifferenciáció zavara 	<ul style="list-style-type: none"> • Veleszületett dyskeratosis • APECED • Autoimmun lymphoproliferatív szindróma • A neutrophildifferenciáció zavara • FMF • C2-deficiencia

APECED = candidiasissal, ectodermalis dystrophiával járó autoimmun polyendocrinopathia; FMF = familiaris mediterrán láz

6. táblázat | Egyes primer immundefektusokban gyakrabban előforduló szisztémás autoimmun betegségek

Autoimmun betegség	Primer immundeficiencia
SLE	<ul style="list-style-type: none"> • C1q-, C1s-, C2-5-defektus • Hiper-IgE • ICOS • CGD • sIgAD • CVID
Vasculitis	<ul style="list-style-type: none"> • Wiskott–Aldrich-szindróma • C4-defektus • sIgAD • CVID
Sarcoidosis	<ul style="list-style-type: none"> • CGD • IPEX • CVID • sIgAD
Dermatomyositis	<ul style="list-style-type: none"> • XLA • CVID
Sjögren-szindróma	<ul style="list-style-type: none"> • APECED • CVID • C4-deficiencia

APECED = candidiasissal, ectodermalis dystrophiával járó autoimmun polyendocrinopathia; CGD = krónikus granulomatosus betegség; CVID = variábilis immundeficiencia; ICOS = indukálható T-sejt-kostimulátor; IPEX = X-hez kötött immunregulációs zavar, polyendocrinopathia, enteropathia; XLA = X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia; sIgAD = szelektív IgA-hiány

rendszer defektusaiban, emellett hiper-IgE-szindrómában és ICOS-deficienciában írtak le. A PID-es betegeknek az SLE korábbi életkorban jelentkeznek, és súlyosabb lefolyású.

A komplementrendszer az immunitásban részt vevő specifikus fehérjék által működtetett kaskádrendszer, amelynek elsődleges feladata az immunkomplexek, patogének, elpusztult sejtek opszonizációja és eliminációja. Működésének zavara antinukleáris antitest képződéséhez és immunkomplex felhalmozódásához vezet. Ezt elsősorban a korai komplementelemek defektusakor észleljük (C1q, C1s, C2-5). Krónikus granulomatosus betegségben is emelkedett a lupus kialakulásának valószínűsége. Szelektív IgA-hiányban (sIgAD) és CVID-ben, annak

ellenére, hogy csökkent az immunglobulinintermelés, 5%-osnak írták le az SLE gyakoriságát. Ezzel ellentétben az autoimmun lymphoproliferatív szindrómában a lupusra jellemző autoantitestek termelése fokozott, de a klinikailag manifeszt betegségben nem.

A PID-hez társuló vasculitis általában a bőrt, a kisereket érinti, az ANCA negatív. Az immunkomplexek el-takarításának zavara miatt immunogén anyagok halmozódnak fel az erekben, amelyek gyulladást, szövetkárosodást okoznak. A Wiskott–Aldrich-szindrómában a szuboptimális T- és B-sejt-jelátvitel, az elégtelen IL2-termelés és a Treg-sejtek csökkent funkciói együttesen vezetnek a betegek 29%-ában cutan vasculitis, Henoch–Schönlein-purpura (HSP) kialakulásához. A C4-komplementfaktor defektusa mellett a betegek 8%-ában írtak le HSP-t. Autoimmun lymphoproliferatív szindrómában szövettanilag lineáris IgA-depozitumnak megfelelő vascularis elváltozásokat írtak le. A sIgAD-ben és a CVID-ben is emelkedett a vasculitis előfordulási valószínűsége, leukocytoclasticus vasculitist, illetve mikroszkopikus polyangitist írtak le.

PID-ben az immunrendszer működési zavara miatt a kórokozókra a szervezet gyakrabban válaszol granulomaképződéssel. Krónikus granulomatosus betegségben, immundiszregulációval, polyendocrinopathiával, enteropathiával járó (IPEX-) szindrómában, variábilis immundeficienciában és szelektív IgA-hiányban írtak le sarcoisisszerű granulomaképződést.

Dermatomyositiszerű betegséget elsősorban antitest-hiányokban, XLA-ban és CVID-ben közöltek.

A candidiasissal, ectodermalis dysplasiával járó autoimmun polyendocrinopathiában szenvedő betegekben szignifikánsan gyakrabban, 12%-ban fordul elő Sjögren-szindróma, mely CVID-esetekben és C4-deficiens betegekben szintén gyakoribb (10, illetve 4%) [19].

Esetismertetések

Az első eset

A 34 éves nőbetegünket kisgyermekkorban dominálónan térdízületi érintettséggel járó oligoarticularis JIA miatt kezelték. Intraarticularis szteroidinjekciókkal a betegsége uralható volt, szisztémás kezelést nem kapott. Már gyermekkorában ismert volt szelektív IgA-hiánya. Rekurrens légúti infekciók háttérben felnőttkorban diagnosztizálták variábilis immundeficiencia betegségét, mely miatt azóta rendszeres immunglobulinpótlásban részesül. JIA aktiválódása és extendálódása miatt metotrexát került beállításra.

A második eset

A 31 éves nőbetegünk kórelőzményében fokozott infekció hajlam (tonsillitisek, pneumoniák) háttérben diagnosztizált variábilis immundefektus szerepel. A diagnózis felállítása után két évvel kezdődött a kéz-kiszíületek,

könyökök, csuklók, bokák erozív, RF-negatív polyarthritise. Szulfaszalazin-, leflunomid-, majd metotrexát-báziskombinációban részesült. Ezek ineffektivitása miatt anti-CD20-kezelés indult, mely mellett a beteg polyarthritise továbbra is jelentős aktivitást mutatott, ezért a rendszeres immunglobulinpótlás mellett tocilizumabot indítottunk.

Következtetés

Ahogy az esetismertetésekben is látszik, primer immundeficienciát nemcsak gyermekkorban diagnosztizálhatunk. Enyhébb klinikai tünetekkel járó betegségekben az esetek ritkasága miatt késhet a diagnózis, ugyanakkor a PID első tünetei felnőttkorban is jelentkezhetnek, elsősorban variábilis immundeficiencia és lassú progressziójú B-sejt-defektusok képében. Felnőttkorban nehezebb eldönteni, hogy PID-ről vagy az immunrendszernek kórokozók vagy „iatrogén” (immunszuppresszív terápia mellett kialakuló) hatások által kiváltott másodlagos zavaráról van-e szó.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Köszönetnyilvánítás

A szerző ezúton is köszönetét fejezi ki *Maródi László* professzor úrnak a kézirat módosításában tett javaslataiért és *Sevcic Krisztina* doktornőnek az esetek rendelkezésre bocsátásáért.

Irodalom

- [1] Fischer A, Provot J, Jais JP, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1388–1393. e8
- [2] Maródi L. Modern view of primary immunodeficiencies. [A primer immunodeficienciák modern szemlélete.] *Orvostovábbképző Szle.* 2017; 24: 36–43. [Hungarian]
- [3] Piacard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2018; 38: 96–128.
- [4] Hugosson C, Harfi H. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency. *Pediatr Radiol.* 1991; 21: 384–385.
- [5] Manson D, Diamond L, Oudjhane K, et al. Characteristic scapular and rib changes on chest radiographs of children with ADA-deficiency SCIDS in the first year of life. *Pediatr Radiol.* 2013; 43: 589–592.
- [6] Al Zahran D, Al Ghoniaim A, Al Mousa H, et al. Skeletal abnormalities and successful hematopoietic stem cell transplantation in patients with reticular dysgenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 993–996.

- [7] Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A, et al. Ataxia-telangiectasia in Iran: clinical and laboratory features of 104 patients. *Pediatr Neurol.* 2007; 37: 21–28.
- [8] Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al. Autoimmunity in Wiskott–Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003; 111: e622–e627.
- [9] Pasic S, Cupic M, Jovanovic T, et al. Nijmegen breakage syndrome and chronic polyarthritis. *Ital J Pediatr.* 2013; 39: 59.
- [10] Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P, et al. Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet.* 2008; 45: 93–99.
- [11] Kwan A, Manning MA, Zollars LK, et al. Marked variability in the radiographic features of cartilage-hair hypoplasia: case report and review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 2911–2916.
- [12] Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet (London, England)* 2007; 370: 1443–1452.
- [13] Yong, PF, Freeman AF, Engelhardt KR, et al. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14: 228–238.
- [14] Gorgas S, Abuhammour W, Blackwood RA. Hyperimmunoglobulin E syndrome presenting as osteogenesis imperfecta in a 3 year old child. *Infect Dis Rep.* 2013; 5: 21–23.
- [15] Aydin SE, Kilic SS, AYTEKIN C, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options – a review of 136 patients. *J Clin Immunol.* 2015; 35: 189–198.
- [16] Tylki-Szymańska A, Pyrkosz A, Krajewska-Walasek M, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: two cases. *Pediatr Radiol.* 2003; 33: 216–218.
- [17] Pachlopnik Schmid J, Lemoine R, Nehme N, et al. Polymerase ϵ 1 mutation in a human syndrome with facial dysmorphism, immunodeficiency, livedo, and short stature ('FILS syndrome'). *J Exp Med.* 2012; 209: 2323–2330.
- [18] McCarl CA, Picard C, Khalil S, et al. ORAI1 deficiency and lack of store-operated Ca^{2+} entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 1311–1318.e7.
- [19] Todoric K, Koontz JB, Mattox D, et al. Autoimmunity in immunodeficiency. *Curr All Asth Rep.* 2013; 13: 361–370.
- [20] Tóth B, Volokha A, Mihás A. et al. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe: a cohort study. *Mol Immunol.* 2009; 46: 2140–2146.
- [21] Zhu Z, Kang Y, Lin Z, et al. X-linked agammaglobulinemia combined with juvenile idiopathic arthritis and invasive *Klebsiella pneumoniae* polyarticular septic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015; 34: 397–401.
- [22] Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, Szmyrka-Kaczmarek M, et al. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 92–94.
- [23] Jesus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol.* 2008; 28(Suppl 1): S62–S66.
- [24] Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol.* 2003; 56: 12–16.
- [25] Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2004; 113: 234–240.
- [26] Wang HY, Ma CA, Zhao Y, et al. Antibody deficiency associated with an inherited autosomal dominant mutation in TWEAK. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 5127–5132.
- [27] Beard LJ, Ferris L, Ferrante A. Immunoglobulin G subclasses and lymphocyte subpopulations and function in osteomyelitis and septic arthritis. *Acta Paediatr Scand.* 1990; 79: 599–604.
- [28] Moradinejad MH, Rafati AH, Ardalan M, et al. Prevalence of IgA deficiency in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011; 10: 35–40.
- [29] Castrignano SB, Carlsson B, Carneiro-Sampaio MS, et al. IgA and IgG subclass deficiency in a poor population in a developing country. *Scand J Immunol.* 1993; 37: 509–514.
- [30] Hazen MM, Woodward AL, Hofmann I, et al. Mutations of the hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated gene *UNC13D* in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 567–570.
- [31] Pun T, Chandurkar V. Growth hormone deficiency, short stature, and juvenile rheumatoid arthritis in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1: case report and brief review of the literature. *ISRN Endocrinol.* 2011; 2011: 462759.
- [32] Nadeau K, Hwa V, Rosenfeld RG. STAT5b deficiency: an unsuspected cause of growth failure, immunodeficiency, and severe pulmonary disease. *J Pediatr.* 2011; 158: 701–708.
- [33] Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet.* 2002; 39: 537–545.
- [34] Lohr NJ, Molleston JP, Strauss KA, et al. Human ITCH E3 ubiquitin ligase deficiency causes syndromic multisystem autoimmune disease. *Am J Hum Genet.* 2010; 86: 447–453.
- [35] Kotlarz D, Beier R, Murugan D, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2012; 143: 347–355.
- [36] Neven B, Magerus-Chatinet A, Florkin B, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to *TNFRSF6* mutation. *Blood* 2011; 118: 4798–4807.
- [37] Melis D, Della Casa R, Balivo F, et al. Involvement of endocrine system in a patient affected by glycogen storage disease 1b: speculation on the role of autoimmunity. *Ital J Pediatr.* 2014; 40: 30.
- [38] Toivainen-Salo S, Mäyränpää MK, Durie PR, et al. Shwachman–Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. *Bone* 2007; 41: 965–972.
- [39] Dorman SE, Picard C, Lammis D, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon γ receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004; 364: 2113–2121.
- [40] Jabbari Azad F, Ardalan M, Hoseinpoor Rafati A, et al. Osteomyelitis in leukocyte adhesion deficiency type 1 syndrome. *J Infect Dev Ctries.* 2010; 4: 175–178.
- [41] Gazit Y, Mory A, Etzioni A, et al. Leukocyte adhesion deficiency type II: long-term follow-up and review of the literature. *J Clin Immunol.* 2010; 30: 308–313.
- [42] Rezaei N, Farhoudi A, Pourpak Z, et al. Clinical and laboratory findings in Iranian children with cyclic neutropenia. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2004; 3: 37–40.
- [43] Sfaihi L, Maaloul I, Fourati H, et al. Resistant invasive aspergillosis in an autosomal recessive chronic granulomatous disease. *Fetal Pediatric Pathol.* 2013; 32: 241–245.
- [44] De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 1097–1103.
- [45] Picard C, Casanova J, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or $I\kappa B\alpha$ deficiency. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24: 490–497.
- [46] von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 2008; 321: 691–696.
- [47] Szabó J, Dobay O, Erdős M, et al. Recurrent infection with genetically identical pneumococcal isolates in a patient with interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency. *J Med Microbiol.* 2007; 56: 863–865.
- [48] Lanternier F, Mahdavi SA, Barbati E, et al. Inherited CARD9 deficiency in otherwise healthy children and adults with *Candida* species-induced meningoencephalitis, colitis, or both. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 1558–1568.

- [49] Matsuoka N, Iwanaga J, Ichinose Y, et al. Two elderly cases of familial Mediterranean fever with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2014 March 25. doi: 10.1111/1756-185X.12354.
- [50] Eungdamrong J, Boyd KP, Meehan SA, et al. Muckle-Wells treatment with anakinra. *Dermatol Online J*. 2013; 19: 20720.
- [51] Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364: 1779–1785.
- [52] van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine* 2008; 87: 301–310.
- [53] Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo *CIAS1* mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 3340–3348.
- [54] Manouvrier-Hanu S, Puech B, Piette F, et al. Blau syndrome of granulomatous arthritis, iritis, and skin rash: a new family and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1998; 76: 217–221.
- [55] Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 2022–2027.
- [56] Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2426–2437.
- [57] Tüfekçi Ö, Bengoa Y, Karapinar TH, et al. CANDLE syndrome: a recently described autoinflammatory syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 37: 296–299.
- [58] Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheum*. 2015; 67: 1128–1137.
- [59] Sanchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS, et al. Two sides of the same coin: pediatric-onset and adult-onset common variable immune deficiency. *J Clin Immunol*. 2017; 37: 592–602.
- [60] Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173: 108–123.
- [61] Bloom AK, Chung D, Cunningham-Rundles C. Osteoarticular infectious complications in patients with primary immunodeficiencies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20: 480–485.
- [62] Berad LJ, Ferris L, Ferrante A. Immunoglobulin G subclasses and lymphocyte subpopulations and function in osteomyelitis and septic arthritis. *Acta Paediatr Scand*. 1990; 75: 599–604.
- [63] Peters TR, Brumaugh DE, Lawton AR, et al. Recurrent pneumococcal arthritis as the presenting manifestation of X-linked agammaglobulinemia. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 1287–1288.
- [64] Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 183–187.
- [65] Lehmer RR, Andrews BS, Robertson JA, et al. Clinical and biological characteristics of *Ureaplasma urealyticum* induced polyarthritis in a patient with common variable hypogammaglobulinemia. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50: 574–576.
- [66] Ardeniz O, Gülbahar O, Mete N, et al. *Chlamydia pneumoniae* arthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94: 504–508.
- [67] Esolen LM, Fasano MB, Flynn J, et al. *Pneumocystis carinii* osteomyelitis in a patient with common variable immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1992; 326: 999–1001.
- [68] Thyss A, el Baze P, Lefebvre JC, et al. Dermatomyositis-like syndrome in X-linked hypogammaglobulinemia. Case-report and review of the literature. *Acta Der Venereol*. 1990; 70: 309–313.
- [69] Dimitriades VR, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Rheumatol*. 2016; 35: 843–850.
- [70] Sordet C, Cantagrel A, Schaeffer T, et al. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 503–514.

(Szabó Melinda Zsuzsanna dr.,
Budapest, Frankel Leó út 38–40., 1023
e-mail: szabo.melinda@gmail.com)



Szíves figyelmükbe ajánljuk a Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság
idén kilencedik alkalommal megrendezésre kerülő konferenciáját.
Kongresszusunk előadásai a személyre szabott orvoslás kitörési lehetőségeire fókuszálnak.

Helyszín: Velence Resort and Spa
Időpont: 2018. augusztus 31. – szeptember 1.
További részletek: www.mszt.hu