

Szerkesztői kommentár

Interdiszciplináris immunodeficientia: új szemlélet a primer immunhiány-betegségek értelmezésében

Maródi László dr.

Általános problémák és konkrét nehézségek

Általános gyakori tapasztalat, hogy a primer immundefektusok (PID) diagnózisa és kezelése éveket, évtizedeket késik, gyakoriak a már nem kezelhető, maradó szövődmények. A betegek konzíliumba küldése konkrét immunológiai diagnózis nélkül szintén általános gyakorlat, pedig a klinikai konzíliumnak csak akkor van kiszámítható eredménye, ha megfogalmazott szakmai véleményt kell megerősíteni vagy kizárni más területek specialistáinak, és ez a laboratóriumi vizsgálatkérésekre is vonatkozik. Ha a klinikus nem ismeri az immunsejtek differenciálódásának, proliferációjának, alapvető ligand-kötési tulajdonságainak, jelátviteli és transzkripcióaktivációs mechanizmusainak alapjait, legalább az immunológiai tankönyvi szinten, a marker- és egyéb panelvizsgálatok eredményeit nehezen tudja értékelni. A gyakorló orvosok nagy része vagy egyáltalán nem tanult, vagy már régen tanult immunológiát, és elmondható az is, hogy az orvosok egy része nem tart lépést az immunológia gyors fejlődésével, aminek igazi vesztesei a betegek. Az a szakmai környezet tehát, amelyben kísérletet teszünk arra, hogy a PID klinikai jelentőségét és a betegellátáshoz szükséges minőségi tudást hangsúlyozzuk, nem tekinthető ideálisnak. A cél azonban nem adható fel, hiszen a PID-betegek száma soha nem gondolt mértékben emelkedik, és a betegek ellátásához szükség van felkészült szakemberekre és progresszív, a molekuláris medicina szemlélet talaján álló vezetőkre. Sajnos ma még arra is van példa, hogy jól működő, hosszú évtizedek munkájával létrehozott és nemzetközi szakmai színvonalú PID-centrumot az intézményvezetés megszüntet, a betegségek molekuláris diagnosztikáját és kutatását biztosító laboratóriumot felszámolja, és szembemegy mindazzal, amit modern medicinának nevezhetünk. Az ilyen szakmaiatlan szélsőségek ma még nagymértékben árthatnak egy viszonylag új, de rohamos léptekkel fejlődő új orvosi szakterület fejlődésének. Akik azonban tisztán látják, hogy a modern orvostudomány egyik legdinamikusabban fejlődő területe az, amit összefoglalóan PID-nek nevezünk, szükséges, hogy hallassák a hangjukat, írjanak, beszéljenek, vitatkozzanak erről, még ha szavuk időnként pusztába kiáltónak tűnik is. A 200 éve született és

világszerte elismert magyar orvos, Semmelweis Ignác életének és munkásságának legfontosabb üzenete is az, hogy soha ne adjuk fel, és akár konfrontációk árán és pozíciónk feláldozásával is küzdjünk szakmai igazunkért, ha meggyőződésünk, hogy azzal betegeink javát szolgáljuk [1]. A PID az a sajátos szakterület, amelynek klinikai művelése különösen igényli a kutatói szemléletet és aktivitást is. Semmelweis a klinikus kutató példaképe is előttünk, hiszen nem tért ki a megoldatlannak látszó kihívás elől, és meg akarta fejteni a járványos gyermekágyi láz titkát és ezzel megmenteni beteg nők millióinak életét [2].

Genetikai sajátosságok

A PID-betegségek monogénis ártalmak, az első betegségi génhibákat (*ADA*-mutáció súlyos, kombinált immundeficienciában, 1985; *CYBB*-mutáció krónikus granulomás betegségben, 1986; *SERPINGI*-mutáció hereditár angioneuroticus oedemában, 1989) az 1980-as években írták le. Az idetartozó betegségek többsége autoszomális recesszív (AR) és mendeli öröklődésmenetet mutat, az autoszomális domináns (AD) formák száma azonban az utóbbi időben gyorsabban emelkedik, mint az AR betegségeké [3]. A biallélikus AR és X-kromoszómához kötött recesszív (XR) PID-gén-mutációk funkcióvesztők (kivételez képez az X-hez kötött neutropenia, *WASP*-mutációval). Ezzel szemben az AD PID-eknek csak körülbelül a 2/3-a funkcióvesztő, aminek hátterében haploinsufficiencia vagy domináns negatív hatás áll. A fennmaradó esetekben az AD mutációk funkcionyerők, de ismertek olyan PID-gének is (például *STAT1*, *STAT3*, *C3*), amelyeken monoallélikus vagy biallélikus funkcióvesztő és funkcionyerő mutációk egyaránt előfordulhatnak, eltérő fenotípusokat okozva [3]. A PID molekuláris genetikai háttere tehát rendkívül heterogén, ennél fogva a génhibákra visszavezethető betegségek klinikai és immunológiai spektruma is széles [3–5].

Interdiszciplináris PID

Az immunrendszer alkotóelemeinek differenciálódása, érése, funkciója, a sejtek elhalása és a molekulák katabolizmusa génhibák következtében számos ponton sérül

het. Az International Union of Immunological Societies (IUIS) primer immunodeficientia szakértői bizottsága kétévenkénti összesítésének legutóbbi adatai szerint a PID-betegségek száma 2017-re elérte a 354-et, az ismert PID-gén-defektusok száma pedig a 344-et [5]. Az *Orvosi Hetilap* „Interdiszciplináris immunodeficientia” című, tematikus számaiban, összefoglaló közleményekben és esetismertetésekben, kiváló klinikus kutatók írják le, hogy korábban más betegségi értelmezésben szereplő kórképek (lázszindrómák, autoimmun és reumatológiai betegségek, haemolyticus uraemiás szindróma) valójában primer immundefektusok, hiszen az immunrendszer működésének génmutációkra visszavezethető zavara miatt alakulnak ki. A tematikus számok tehát a nélkülözhetetlen gyakorlati ismeretek mellett új szemléletet is megfogalmaznak, nevezetesen, hogy a primer immundefektusok interdiszciplináris kórképek, amelyekkel az orvosi szakma legkülönbözőbb területein dolgozók mindennapos tevékenységük során bármikor találkozhatnak. Ez az új szemlélet nélkülözhetetlennek mondható a modern klinikai diagnosztikában és a terápiában [6].

PID-betegségekben gyakori, hogy a klinikai fenotípust tisztázatlan, periodikus lázas állapotok, autoimmun betegségek, ízületeket vagy más szervet érintő, krónikus gyulladásos betegségek vezetnek be és uralják rövidebb-hosszabb időszakon át. A PID társulása e betegségekkel PID-gén-hiba következménye. Ezért fogadható el az a szakmai álláspont, hogy az autoimmun/gyulladásos betegségek eredendően primer immundefektusok.

Mosdósi Bernadett és mtsa kiváló szakmai érzékkel foglalják össze a PID legújabb csoportjaként említhető, a gyermekimmunológiában különösen nagy jelentőséggel bíró autoinflammációs szindrómák (lázszindrómák) klinikumát, elkülönítő diagnosztikáját és molekuláris patológiáját. A közel 40 idesorolható PID-betegség klinikai fenotípusa a többszervi (bőr, érrendszer, légzőszervek, gyomor-bél rendszer, izomzat, csontok és ízületek, idegrendszer, szem, savós hártyák, nyirokszövet, fogak) érintettség miatt rendkívül szerteágazó, ami önmagában is jól példázza a PID interdiszciplináris jellegét. Az autoinflammációs szindrómák jelentős része AD öröklődésmenetű változó penetranciával, családon belül is eltérő kifejeződéssel, amit jól mutat a szerzők által bemutatott kórtörténet. A közlemény részletesen foglalkozik a legújabb biológiai terápiás módszerek alkalmazásának eredményeivel.

Az autoinflammációs kórképek döntően a természetes immunitás primer defektusai, a szervspecifikus és szisztémás autoimmun betegségek azonban a természetes és az adaptív immunitás primer genetikai defektusához egyaránt társulhatnak. *Műzes Györgyi és mtsa* értékes összefoglaló tanulmánya – a legújabb IUIS-osztályozás figyelembevételével – sokoldalúan fejti ki, hogy korábban önálló entitásnak tekintett autoimmun betegségek hátterében egyre gyakrabban derül fény monogén immundefektusokra. Kiemeli, hogy PID-ben az autoimmun betegségek időben történő felismerése olykor kihívást

jelent, hasonlóan a kezdetben döntően autoimmun kórkép formájában megnyilvánuló PID-típusok igazolásához. A PID-kutatások tehát nagyban elősegítik az autoimmunitás genetikai alapjainak megértését is [7].

Szabó Melinda Zsuzsanna reumatológusi rutinnal és immunológiai szemlélettel írja le az ízületi és csontrendszer azon betegségeit, amelyek hátterében, mint betegségi ok, PID-gén-hiba igazolható. Ezen kórképek patomechanizmusának ismerete különösen fontos a belgyógyászat, a reumatológia és az ortopédia területén dolgozók számára. A didaktikus összefoglaló alaposságára jellemző, hogy követi a legújabb IUIS betegségi osztályozást, sorra véve a fő PID-csoportokban jellemző mozgásszervi betegségek genetikáját és klinikumát.

A haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) klasszikus gyermekbelgyógyászati megbetegedés, amelynek hátterében bakteriális toxinok oki szerepe már régóta ismert. Toxintermelő *E. coli* okozta enteritishez társuló anémizálódás, thrombocytopenia és vesefunkció-romlás az etiopatomechanizmust tekintve a vörösvértesteket károsító primer ágensek felé irányította a figyelmet. Nyerges Gábor professzor egyik emlékezetes tanítása a crypt antigénekről meggyőző magyarázata volt az infekcióhoz társuló HUS-nak. De Nyerges professzor kiváló klinikai immunológus is volt, és magyarázatát mindig úgy zárta, hogy ez valószínűleg nem a teljes és minden beteg esetében érvényes mechanizmus. Bölcs és óvatos előrelátását a primer komplementdefektusok molekuláris genetikájának jobb megismerése igazolta. Kiderült, hogy egyes családokon belül halmozottan jelentkező HUS-esetekben komplementgének defektusai mutathatók ki, amelyek a C3-as komplementkomponens génjének (C3) funkcionyerő mutációja mellett kizárólag az alternatív út komponenseit érintik. *Reusz György* gyermekgyógyász nefrológusként számol be ezen atípusos HUS (aHUS)-esetek klinikumáról és immunogenetikájáról. Az aHUS jól példázza, hogy PID-gén-mutációk hogyan vezetnek a komplementreguláció veleszületett zavarához és ezáltal egy hagyományosan belgyógyászati betegségnek tartott kórállapot mechanizmusának jobb megismeréséhez és új betegségi besorolásához a primer immundeficientiákon belül [8]. Az aHUS immunológiai hátterének megismerése új alapokra helyezte a betegség diagnosztikáját és kezelését, és ez a prognózis szempontjából is meghatározó jelentőségű. A közlemény rámutat az aHUS-diagnosztika egyik fő nehézségére is. Mivel az idetartozó betegségek egy kivétellel (I-faktor-deficientia) AD öröklődésmenetűek, a penetrancia jelentősen eltérő lehet még családon belül is, ahogyan erre az esetismertetés rávilágít. A heterozigóta génmutációk és a klinikai kép közötti összefüggés egyértelmű bizonyítása tehát még olyan esetekben is kihívás a klinikus számára, amelyekben több faktor génjét érintő szekvenciavariáns fordul elő.

Bojtor Adrienn Erzsébet és mtsai összefoglaló monográfiájukban a bőrfertőzések mint klinikai fenotípus felől közelítve tárgyalják a PID-gének szerepét, majd a nem fertőző bőrelváltozások, az erythroderma, az angio-

oedema és az urticaria immungenetikai hátterét ismertetik. A közleményben kitérnek az autoimmun vasculitisek, granulomás bőrelváltozások, pigmentzavarok és az ectodermalis dysplasia immungenetikai mechanizmusára is. A közlemény ezáltal a hazai bőrgyógyászati irodalomban újszerű szemléletet fogalmaz meg, miközben fontos gyakorlati útmutatót ad a mindennapos bőrgyógyászati betegellátáshoz. A bőr fontos immunszervünk, amely több mint 60 primer immundefektusban lehet érintett. Ez a közlemény tehát új megvilágításba helyezi a bőrbetegségeket, azok immunológiai okait és genetikai hátterét.

Az első PID tematikus szám záró közleménye hiánypótló a hazai orvosi irodalomban, és visszavezet az interdiszciplináris immundeficientia gyermekgyógyászati érintő területére. Az újszülöttkori szűrővizsgálatok köre és indikációja az első ilyen vizsgálatok bevezetése (PKU, 1975; galactosaemia, 1976; hypothyreosis, 1982; biotinidázhiány, 1989) óta folyamatosan bővül, és tükrözi az adott ország egészségügyi fejlettségét. A kezdeti négy betegséget követően ma Magyarországon a kiterjesztett újszülöttkori szűrőprogram keretében 26 anyagszereztetési, illetve endokrin zavar szűrése történik. A PID fejlődésének egyik indikátora, hogy a leg súlyosabb betegségek formája, a SCID először az Amerikai Egyesült Államokban, később több európai országban is bekerült a szűrőbetegségek csoportjába. *Erdős Melinda* figyelemfelkeltő összefoglalójában részletesen leírja a SCID klinikai és immungenetikai sajátosságait és terápiáját, és szakmai érveket sorol fel a szűrés bevezetésének indokoltságára. Leírja a SCID-szűrés történetét és buktatóit az 1970-es évektől napjainkig, és gyakorlati megközelítéssel elemzi a szűrés hazai bevezetésének több részletét.

A következő PID tematikus szám közleményei tovább elemzik és részletezik azt a folyamatot, ahogyan az évenként 10–15 új immundeficientiagén és betegségek felfedezése megváltoztatja és formálja a primer immunhiányos betegségekkel kapcsolatos hagyományos orvosi közgondolkodást.

Irodalom

- [1] Maródi L. From Ignác Semmelweis to Primary Immunodeficiencies: a Bicentenary Commemoration. *J Clin Immunol.* 2018; 38: 247–250.
- [2] Papp Z. A transformative icon for modern perinatology. *J Perinat Med.* 2018 Apr 30. doi: 10.1515/jpm-2017-0353. [Epub ahead of print]
- [3] Boisson B, Quartier P, Casanova JL. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind. *Curr Opin Immunol.* 2015; 32: 90–105.
- [4] Casanova JL. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E7118–E7127.
- [5] Picard 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.
- [6] Maródi L. Modern view of primary immunodeficiencies. [A primer immunodeficienciák modern szemlélete.] *Orvostovábbképző Szle.* 2017; 24: 36–43. [Hungarian]
- [7] Maródi L. Inborn errors of T cell immunity underlying autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13: 97–99.
- [8] Maródi L, Casanova JL. Novel primary immunodeficiencies relevant to internal medicine: novel phenotypes. *J Intern Med.* 2009; 266: 502–506.

Maródi László dr.,
a tematikus szám szerkesztője