

## Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a közönséges variábilis immundeficienciáról (CVID)

*Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium*

BNO kód: D83

Közönséges kevert immunhiány

Alcsoportok: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9

### *I. Alapvető megfontolások*

#### 1. A szakmai protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll célja segítséget nyújtani a klinikai immunológusok/allergológusok számára a veleszületett közönséges variábilis immundeficiencia (CVID) felismerésében és diagnosztizálásában valamint a kezelés általános alapelveinek megismerésében. A protokoll a CVID-ben szenvedő felnőtt betegek ellátását segíti elő.

A szakmai összefoglaló az ebben a betegcsoportban fellelhető legerősebb bizonyítékok figyelembevételével, hazai és nemzetközi irodalom és irányelvek alapján (1-12).

#### 2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele

A protokoll alkalmazásának alapfeltétele a CVID diagnózisának a megállapítása. Ehhez szükséges, hogy a beteg immunológiai centrumokba, klinikai immunológus szakorvoshoz kerüljön, ahol teljesülnek a legmagasabb szintű betegellátáshoz szükséges szakmai minimumfeltételek.

#### 3. Definíció

Az immunrendszer veleszületett defektusa, mely döntően az ellenanyagválasz károsodásával jár. Az elnevezés többféle, heterogén patomechanizmussal létrejött betegség gyűjtőcsoportja. Az immunglobulin szintek alacsonyak, értékük a 4 g/l-t a szérumban nem éri el. Alapvető eleme a B lymphocytá defektus vagy funkciózavar, melyhez kóros T-sejt-B-sejt interakció társulhat. A keringésben vannak B sejtek, de a plazmasejt kevés a csontvelőben és a nyirokszövetekben. A diagnózis megállapításához elsőrendű az egyéb primer immundeficiens állapotok kizárása.

#### 4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

A panaszok az ismétlődő fertőzésekkel jellemezhetők: Visszatérő, vagy különösen elhúzódó láz, hőemelkedés, gyakran jelentkező hurutos megbetegedések, gyengeség, fáradékonyság, csökkent terhelhetőség. Gyakoriak a náthás tünetek, fül-fájás, fejfájás, torokfájás, köhögés, gennyes köpetürítés, mellkasi fájdalom; illetve a hasmenés, hasi panaszok, étvágytalanság, fogyás.

#### 5. A betegség leírása

##### 5.1. Érintett szervrendszerek

immunrendszer

sino-bronchialis rendszer

alsó légúti rendszer

gastrointestinalis rendszer

bőr (pyogén fertőzések, Herpes simplex, Herpes zoster, vitiligo, alopecia areata, - totalis),

húgyútak,

ízületek (arthritis, polyarthritis, reactiv arthritis),

vérképző rendszer

##### 5.2. Genetikai háttér

Leggyakoribb a sporadikus eset, egyértelmű öröklődési menet nélkül, de előfordulnak (10-20%-ban) autoszomális recesszív, autoszomális domináns és nemhez kötött (X-linked) öröklődésű esetek is. A közeli családtagok 20%-ában szelektív IgA hiány fordul elő.

Az MHC-III komplexben (a 6. kromoszómán) a C4A gén deléció gyakoribb.

### 5.3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás

Az egyik leggyakoribb primer immundefektus.

Prevalencia 1:10.000 és 1:50.000 között. (Ennek oka elsősorban az, hogy nem különítik el tovább az egyes specifikus humorális immundeficienciával járó formákat.)

Morbiditás/Mortalitás: 20 éves túlélés férfiakban 64%, nőkben 67%.

### 5.4. Jellemző életkor

Csecsemő-, kisded-, gyermek-, serdülőkor, 20-40 év közöttiek és idősebbek. Manifesztálódhat akár a 40. év betöltése után is. Leggyakoribb az 1-5 és 16-20 év közötti megjelenés. A betegek kétharmada több mint 21 éves a diagnózis megállapításakor.

### 5.5. Férfiakban és nőkben egyforma gyakorisággal fordul elő.

## 6. Gyakori társbetegségek

□ fertőzések: a beteg fokozottan hajlamos – elsősorban sino-bronchialis – visszatérő vagy elhúzódó fertőzésekre. A következő kórokozók fordulnak gyakrabban elő: tokos baktériumok: Haemophilus influenzae, pneumococcusok, streptococcusok Moraxella catarrhalis, és Staphylococcus aureus; gombák és protozoonok: Giardia lamblia, Cryptosporidium species; enterovírusok, esetleg oportunisták kórokozók (Pneumocystis jiroveci [korábbi nevén carinii] és Mycoplasma pneumoniae).

- sinusitisek, otitis media, bronchitisek, bronchiectasia,
- pneumonia,
- autoimmun betegségek, reumatoid arthritis
- malabszorpció szindróma, tartós hasmenés
- bőr és parenchymás szervek necrotizáló granulomatosus megbetegedései,
- haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, neutropenia,
- daganatok (bélrendszeri carcinoma, melanoma malignum, /elsősorban B sejt/ non-Hodgkin lymphoma)

## II. Diagnózis

### 1. Diagnosztikai algoritmusok

#### 1. Immunológiai defektus gyanújának felállítása

ha igen

↓

#### 2. Másodlagos immunhiányos állapot, egyéb okok kizárása

ha kizárható

↓

#### 3. Immunglobulin és izohaemagglutinin szint meghatározás. Az immunglobulinok

összkoncentrációjának a 4 g/l-t el kell érnie

ha a koncentráció alacsony

↓

#### 4. Funkcionális antitest vizsgálat [pl. pneumococcus antitest válasz]

ha kóros

↓

5. Kevert /T és B sejt/ immundefektus kizárása [nem csökkent a lymphocyta szám, a lymphoblast szám; nem, vagy csak mérsékelten csökkent proliferatív válasz T-sejt stimulálásra, nem csökkent a késői típusú hyperszenzitivitás]

ha kizárható

↓

#### 6. Differenciál diagnózis

- hyper-IgM szindróma kizárása;
- átmeneti, csecsemőkori fiziológiás hypogammaglobulinaemia kizárása;
- szelektív IgA hiány, egyéb szelektív antitest hiányok kizárása;

- IgG alosztály hiány;
- Specifikus antitest hiány (SAD);
- XLA [nemhez kötött (X-linked) agammaglobulinaemia/] vagy ARA [autoszomális recesszív agammaglobulinaemia] kizárása (a B sejt megfelelő stimulálásával sem lehet a sejt felszínen ellenanyag molekulát kimutatni);
- aktiváláshoz kötött citidin-dezamináz (AID) vagy uracil-nukleozid glikoziláz (UNG) hiánya (ezek általában magas IgM szinttel járnak);

## 2. Anamnézis

A betegnek évente legalább nyolcszor fordul elő felső légúti fertőzése, vagy legalább kétszer orrmelléküreg gyulladása, vagy pneumóniája, legalább kétszer mélyen fekvő vagy szokatlan helyen kialakult fertőzése; a mélyebb szöveteket érintő fertőzés, vagy tályog. A kialakult infekciók súlyosak, tartósak, nehezen gyógyulnak.

Családi anamnézis immundeficiencia irányában.

## 3. Fizikális vizsgálat

- általános állapot,
- aktuálisan fennálló gyulladás,
- ismételt gyulladás maradványa (pl. chronicus bronchitis)
- lép, nyirokcsomó megnagyobbodás (egyéb megbetegedés hiányában is társulhat CVID-hez)

## 4. Kötelezően (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok (4, 9, 10, 11, 12) (III)

### 4.1. Laboratóriumi vizsgálatok

- Általános laboratóriumi vizsgálatok:  
vércép, minőségi vércép, kreatinin-, vércukor-, összfehérje szint, elektroforezis

- Immunglobulin szint meghatározás

Az IgG és IgA szint minden esetben, az IgM szint többnyire jelentősen csökkent, de nem teljesen hiányzik. (Az értékeket az adott korhoz tartozó referencia értékekkel kell összevetni.)

A meghatározáshoz alkalmazott metodika a radiális immundiffúzió és a turbidimetriás eljárások (pl. lézer nephelometria) - az immunelfo nem alkalmas módszer.

- Izohaemagglutinin szint meghatározás (vércsoport antitest meghatározás)
- Keringő T és B sejtek számának és egyes altípusainak meghatározása monoklonális antitesttel és immunfluoreszcenciával [FACS-szal]
  - = CD19 és CD 20 sejtszám (B sejtek) csökkent vagy normális
  - = A T-sejt és T-alcsoportok (CD3, CD4/CD8) aránya normális, vagy kissé csökkent
- Ajánlott vizsgálat: T sejt proliferáció in vitro vizsgálata poliklonális aktivátorokkal: phytohemagglutinin, concanavalin A, *Candida* antigén alkalmazásával.

### 4.2. Képpalkotó vizsgálatok

- Mellkas röntgen

### 4.3. Egyéb vizsgálatok

- HIV teszt, fertőző betegségek kizárása

## 5. Kiegészítő vizsgálatok (4, 9, 10, 11, 12) (III)

- nyirokcsomó biopsia, kóros nyirokcsomó kivétele és szövettani vizsgálata
- endoscopiás vizsgálatok, nyálkahártyák szövettani vizsgálata
- kórokozó keresése (váladékok és szövettani minták mikroszkópos vizsgálata, megfelelő tenyésztéses vizsgálatok és vírus szerológiák)
- leukocyta funkciós vizsgálatok
- szérum complement mérések

## 6. Differenciál diagnosztika (4, 9, 10, 11, 12) (III)

Elkülönítendő:

- gyakori megbetegedést okozó, de immundefektussal nem járó állapotok (pl. anatómiai rendellenességek;

- egyéb ok/ok/ra visszavezethető immunhiányos állapotok
- a T sejtek jelentős funkció zavarával (is) járó állapotok
- nemhez kötötten öröklődő agammaglobulinaemia,
- hypogammaglobulinaemia, kifejezetten emelkedett IgM szinttel

#### 7. Speciális relatív indikációs területek

- Specifikus immunglobulin hiányos eseteknek az a része, melyben a profilaktikus antimikrobás kezelés elégtelensége és/vagy az ismétlődő súlyos bakteriális fertőzések fellépése ezt indokolja.
- Újszülöttkori szepszis megelőzésére vagy kezelésére átmenetileg, amennyiben az antitest hiányhoz más védekező rendszeri defektus (fehérvérsejt motilitási zavar és komplement zavar) is társul.

### III. Kezelés

#### III/1 Nem gyógyszeres kezelés (4, 9, 10, 11, 12) (III)

- járványos időszakban a közösségek kerülése
- mennyiségi és minőségi vonatkozásban megfelelő táplálkozás

#### III/2 Gyógyszeres kezelés (4, 9, 10, 11, 12) (III)

##### 2.1. Kezelés helye:

immunológiai centrum, fekvőbeteg háttérrel rendelkező belgyógyászati-immunológiai szakrendelés

##### 2.2. Immunglobulin pótlás (IIb)

- a szert intravénásan kell alkalmazni
- az adagot egyénileg kell meghatározni, mivel a farmakokinetika és a klinikai válasz különböző
- 3-6 hónap szükséges a kezelés egyenletességének megállapításához
- a „völgykoncentráció”-nak (a következő kezelés előtt vett szérummintából történő immunglobulin szintnek) a 4-6 g/l-t el kell érnie.
- a kezelést 2-4 hetente kell végezni
- ajánlott kezdő dózis 0.4-0.7 g/kg immunglobulin [elhízottak számára az alábbi korrekció javasolt, mivel a többlet zsír immunglobulin felvétele korlátozott:  
= figyelembe veendő testsúly = ideális súly + 0.4x (aktuális - ideális)]
- általában 0.2-0.8 g/kg immunglobulin szükséges a megfelelő vérszint fenntartásához
- tartós alkalmazásnál az indikáció és adagolás évenkénti újraértékelése javasolt

##### 2.2.1. Kontraindikációk

Amennyiben az IgA termelés veleszületetten és teljes mértékben hiányzik, a kialakult IgA ellenes ellenanyag termelés miatt az általában alkalmazott immunglobulin készítmények nem adhatók, speciálisan IgA mentesített intravénás immunglobulin készítményt kell alkalmazni

##### 2.2.2. Lehetséges interakciók

A liofilizált készítmény feloldása után annak ismételt lehűtését és felmelegítését kerülni kell, mert az immunglobulin aggregálódhat, és azonnali vagy késői típusú szövetkárosító reakciókat válthat ki (anaphylaxia, immunkomplex betegség).

#### 3. Kiegészítő és alternatív gyógyszeres kezelés

- bakteriális fertőzések kezelése
- antivirális szerek alkalmazása
- protozoon és parazita ellenes szerek alkalmazása
- gombás fertőzés ellenes szerek alkalmazása
- Az Infektológiai Kollégium által ajánlott védőoltások (pl. Pneumo-23) alkalmazása

#### *IV. Rehabilitáció*

#### *V. Gondozás*

#### *VI. Irodalomjegyzék*

1. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:581-91.
2. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 May;109(5):747-57.
3. Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (EMA template).
4. Maródi L. Elsődleges immunhiány-állapotok. In: Cziráj L. (szerk.) *Klinikai Immunológia.* Medicina, Budapest, 2006, pp. 702-710.
5. Fleisher TA. Evaluation of the potentially immunodeficient patient. *Adv Intern Med.* 1996; 41:1-30.
6. Korányi K. Primary Immunodeficiencies. *Am Family Phys.* 2003; 68:10
7. Mamlock RJ. Primary immunodeficiency disorders. *Prim Care.* 1998 Dec;25(4):739-58.
8. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol.* 1999; 118 Suppl 1:1-28.
9. Schwartz RA. Common Variable Immunodeficiency <http://www.emedicine.com/derm/topic870.htm>.
10. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency [http://imunopediatria.org.br/download/practice\\_parameter.pdf](http://imunopediatria.org.br/download/practice_parameter.pdf)
11. National Guideline Clearinghouse (2008.) [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=7500&nbr=004445&string=cvid](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7500&nbr=004445&string=cvid)
12. Provan D, Nokes TJC: CLINICAL GUIDELINES FOR THE USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN <http://www.midtrentccn.nhs.uk/EasySite/lib/serveDocument.asp%3Fdoc%3D21955%26pgid%3D12678+ivig+guide>

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

#### *VII. Melléklet*

Az érintett társszakmákkal való konszenzus:  
Gyermekgyógyászat – immunológia szekció

---