



**DEBRECENI
EGYETEM**

Primer immunhiány és autoimmun kórképek

Prof. Dr. Bodolay Edit

Klinikai Immunológiai Tanszék

MIT-MAKIT

Salgóháza 2019 március 29-30

PRIMER IMMUNDEFICIENCIA (PID) = immunfunkciók genetikailag meghatározott zavarán alapuló rendellenességek >350 gén

AUTOIMMUNITÁS – Krónikus gyulladással járó, több szervet érintő, fenotípusban eltérő, az immunregulációt érintő kórképek.

Veleszületett gének alapvetőek AI kórképekben

Poliautoimmunitás = Overlap sy: két vagy több AI betegség egy egyénben

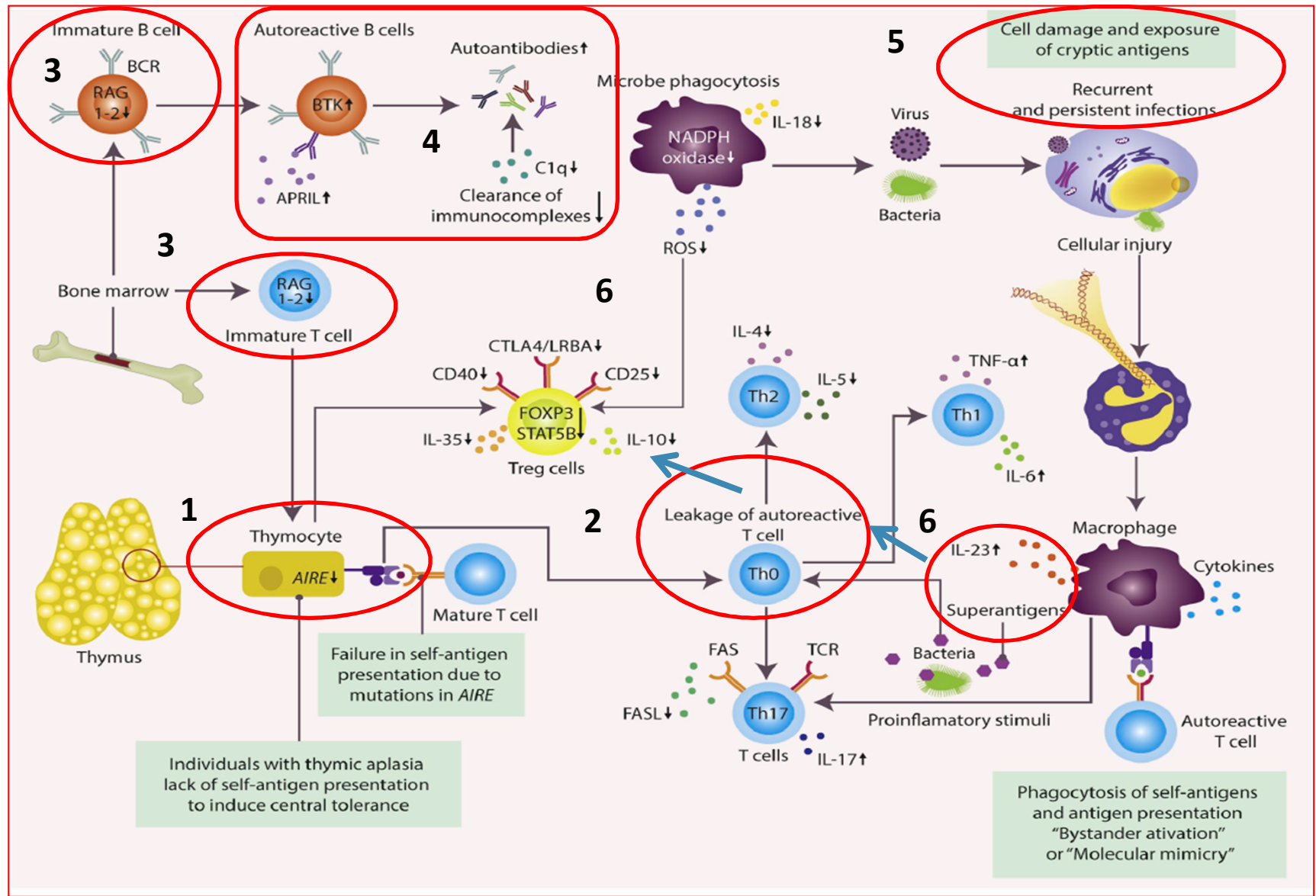
SLE- AI pajzsmirigy betegség

MHC: (HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-DQB1)

Nem MHC gének-génpolimorfizmusok A PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) gének variánsai: RA, Typ1 DM, Crohn betegség

Familiaris AI = egy családon belül több eltérő mechanizmusú AI betegség van

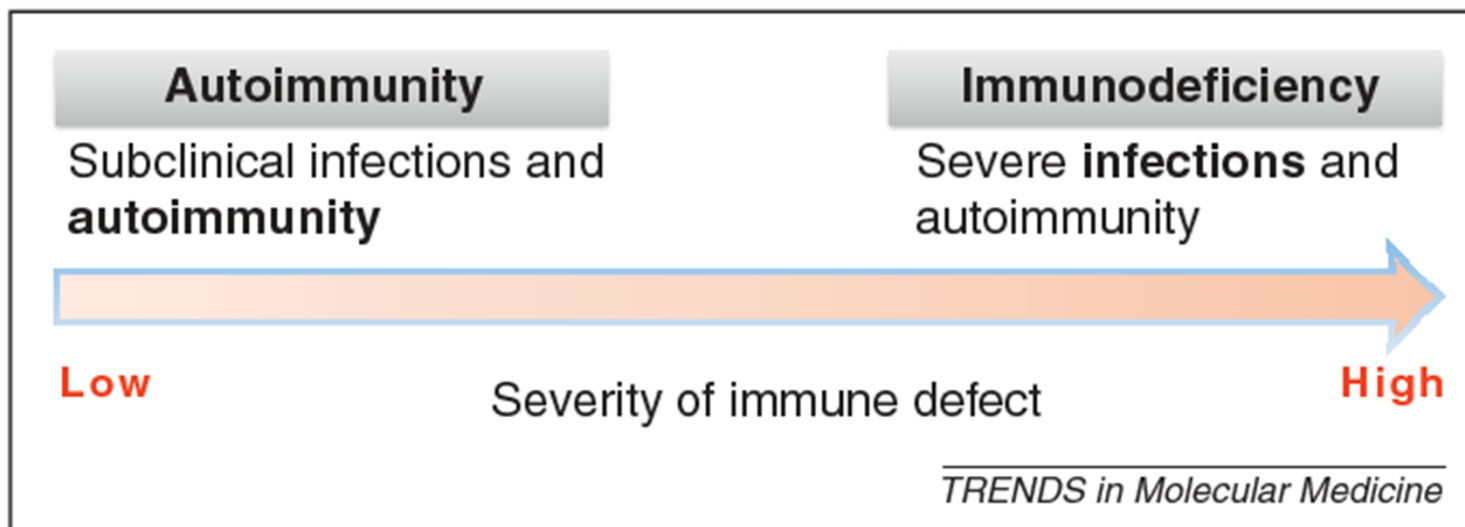
PID-ben 20-25 %-ban észlelhetők autoimmun betegségek – az immunreguláció komplex átfedő zavara



Amaya-Urbe,
Gershwin ME et al.
J Autoimmunity 2019

RAG-Recombination-activating gene

Az immunrendszerrel összefüggő genetikai defektusok súlyossági fokozata



PID prevalenciája

Francia regiszter:	4,4/100,000 lakos
2183 PID betegből 26,2% legalább 1 AI betegségre jellemző tünetet hordoz	
LAGID	3321 beteg - 53,2 % antitest
ESID (2014)	57% antitest
ESID 2019 febr.	28.000 beteg- 125 centrum

Hogy ismerjük fel az autoimmunitást PID-ben?

Döntően csecsemőkorban, máskor felnőttekben

Korai kezdetű AI betegség gyanút kelt

Változatos a klinikai tünettan

Egyes AI kórképek csak bizonyos PID formákhoz társulnak

A tünetek az élet folyamán bármikor jelentkezhetnek

Autoimmun kórképekben PID – gyanús tünetek:

-Két vagy több súlyos infekció évente

-Bakteriális vagy gombafertőzés a bőrön

-2 vagy több pneumonia évente

-Az autoimmun sajátosságok prognosztikai jelentőségűek

Nő az infekciók iránti hajlam

Klinikai tünetek

PID- Megnő a hajlam infekciókra

Gyakori és súlyos

Opportunista fertőzések

Nehezen reagál, vagy rezisztens antimicrobialis
kezelésre

PID-ek főbb csoportjai

1. Kombinált immunhiány
2. Kombinált immunhiány szindrómás jelleggel
3. Elsődleges antitest hiány
4. Immunregulációs zavarral jellemzett kórformák
5. Fagocitózis veleszületett zavarai
6. Autoinflammációs kórképek
7. Komplement hiány
8. PID szerű állapotok

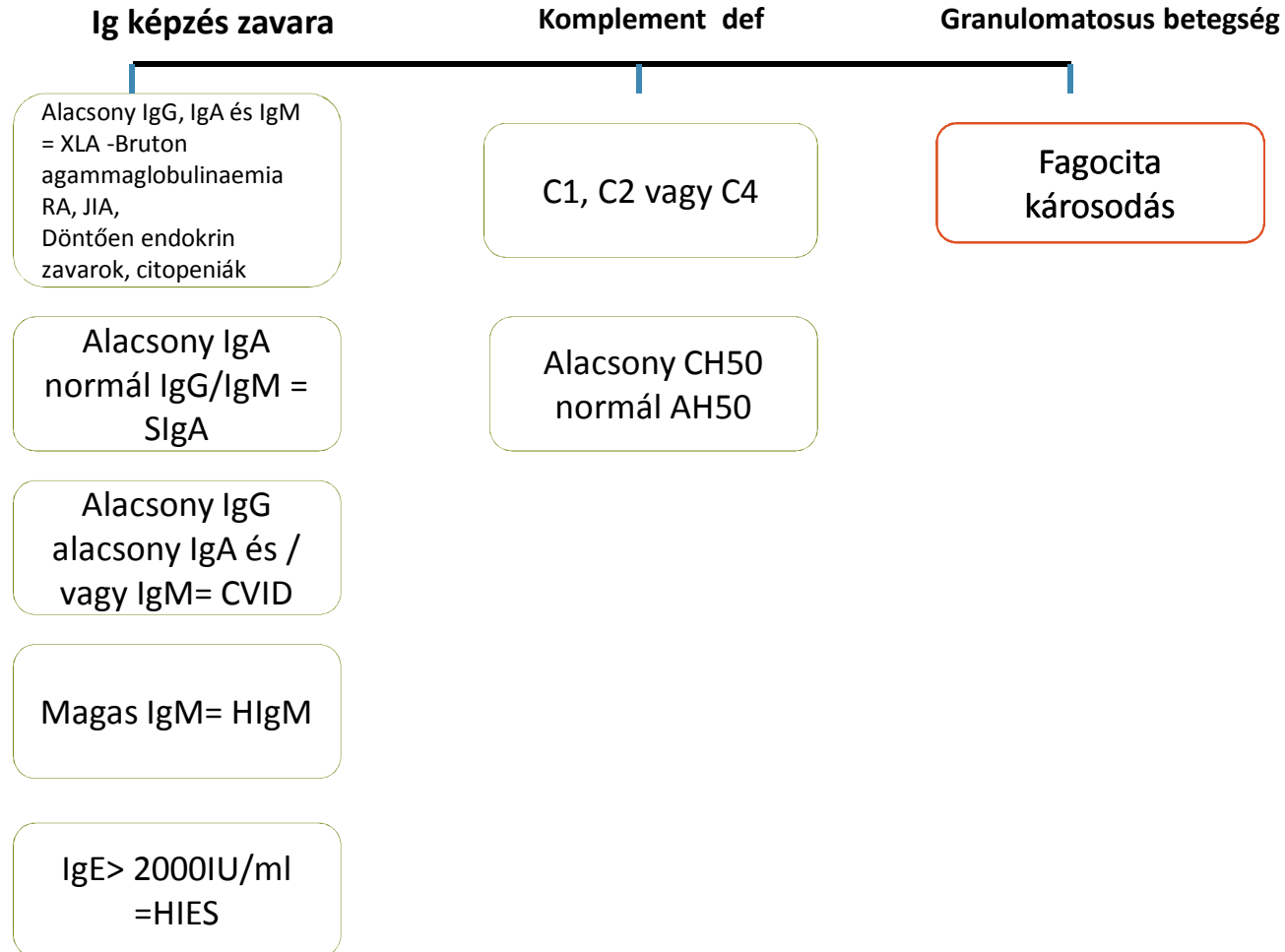
Klasszikusan a PID-el összefüggő autoimmun betegségek

**Ig szintézis szelektív vagy részleges zavara (IgA és IgG hiány),
kombinált immunhiányos állapot**

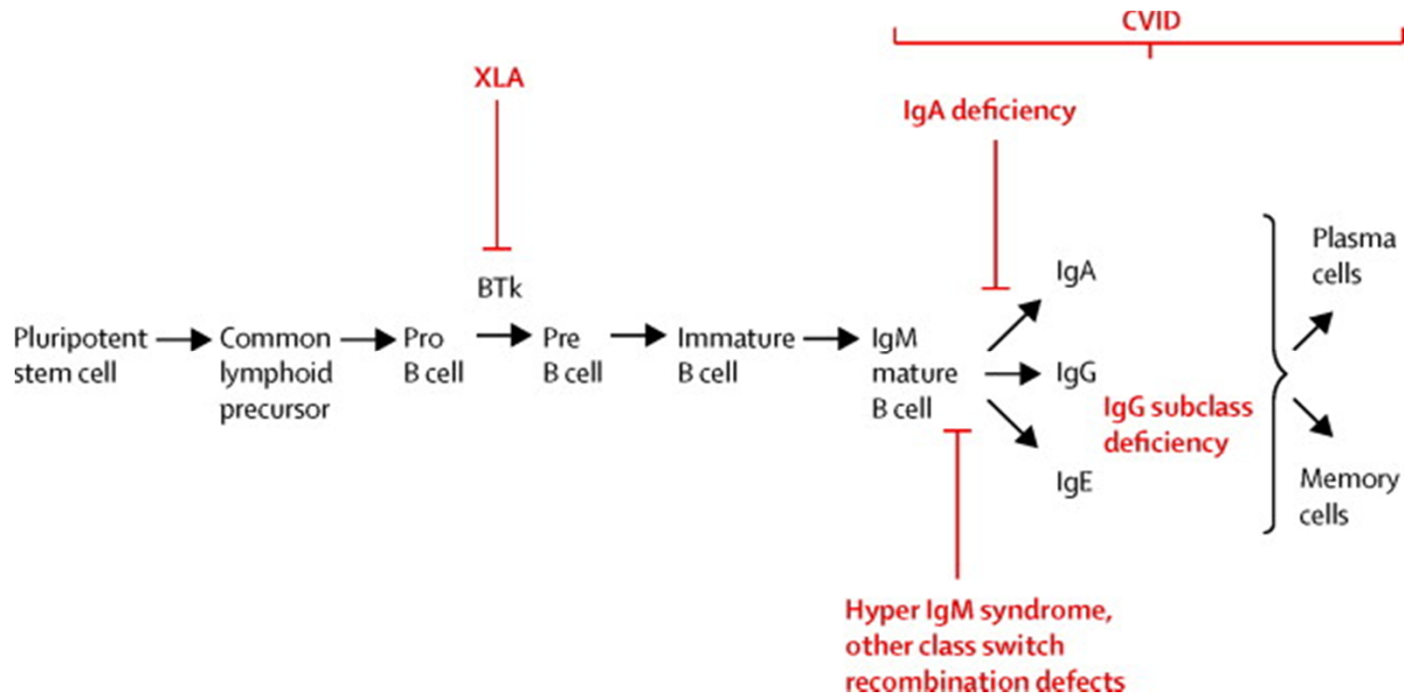
Komplement deficiencia

Krónikus granulomatózus betegségek

PID-s betegek, akik 2 vagy több tünetét hordozzák az autoimmunitásnak



1. IgA hiány = szérumban $\text{IgA} < 0,07 \text{ g/L}$, normál IgM és IgG , 4 éves kor felett



B limfocita differenciálódás végső szakaszában
IgA1 90 % csb. eredet, majd szérumba kerül
IgA2 10 % mucosában tej, nyál, könny

IgA hiány:

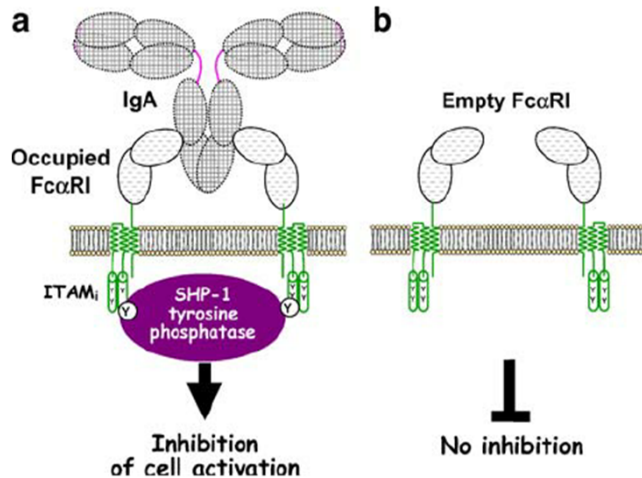
•Genetikus:

MHC: HLA-A1, B-8, DR3, DQ2

Nem MHC gének polimorfizmusai: Interferon induced helicase 1 (IFIH1)- mintázat felismerő R-t kódol, C type lectin domain family 16- T sejt costimuláció

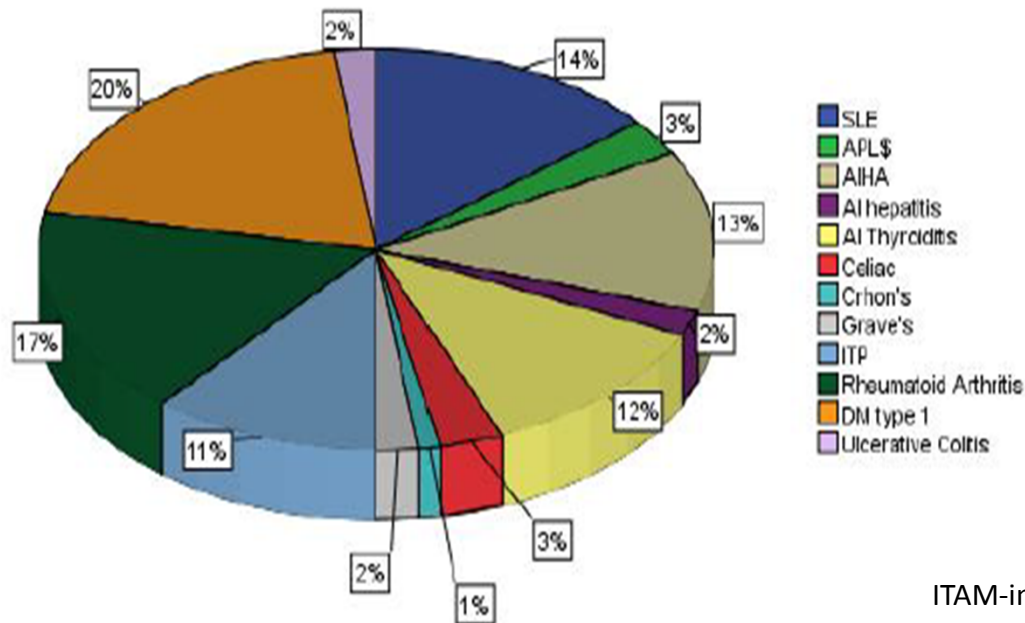
•Gyógyszerek: Szulfaszalazin, D penicillamin, Phenytoin

IgA hiány - Autoimmun betegségek



Interakció az IgA az Fc α RI, ITAM-al, SHP1 tyrosine phosphatase toborzás, gátolja a gyulladást, autoimmunitást

Autoimmune Diseases



ITAM-immunoreceptor tyrosine-based activation motif

IgA hiány = demográfiai adatok

1964- két egészséges egyén

Prevalencia: 1/500 Kaukázusi

1/18500 Ázsiai populáció

AI betegséggel összefüggő IgAD prevalenciája: 15 -28%

IgA hiány

Lehet tünetmentes

Légúti gyulladás, hasmenés

Autoimmun betegség

Hogyan okoz az IgA deficiencia autoimmunitást?

- Károsodott az Ag eltakarítás – IC depozíció - limfocita aktiváció – **perzisztáló gyulladás** – Autoantigén – perifériás tolerancia károsodás
- Exogén intraluminalis Ag csökkent clearance - molekuláris mimikri – hasonló a saját Ag-hez
- Autoimmunitás lehet az első tünete az IgA hiánynak

A klinikai spektrum széles:

118 IgA hiányos beteg tertier centrum - AI betegség 17%

- Infekció (sinopulmonaris fertőzés)
- GI betegségek: Giardiasis, laktóz intolerancia, colitis ulcerosa - károsodott bél barrier

Sok az autoantitest: 84 betegben ANA, a-DNS, a-gliadin IgA és IgG, szöveti transzglutamináz - manifeszt autoimmun betegség - csak 15 egyénben volt

126 brazil egyén: 19% IgA hiány - SLE, RA, APS, scleroderma tünetei

IgA hiány autoimmun kórképekben

Graves kór

Hyperthyreosis. Thyrotropin – receptor antitest 95%

Prevalencia: 30/100.000 kaukázusi, 14/100.000 Kína

Coeliacia

5-15 x-re nőtt a prevalencia

Myasthenia gravis

AT az AchR ellen

Anti-MuSK -izospecifikus kináz

RA

2-4 %

RA-ban a HLA lokus mellett egy éven belül 30 más új genetikai lokus.

JIA

0,1% Finnek. Az IgA hiányt a 22q11 deleció okozza

61 JIA - IgA hiányos beteg közül 5-ben partialis C4 deficiencia is jelen volt (Gilliam et al.)

SLE – IgA hiány

IgA gyakoriság: Juvenilis SLE: 5,2 %
 Felnőtt SLE: 2,6 %

1962- SLE- IgA deficiencia

1965-ben 15 éves SLE-s lány, nővére: SLE-s norm. IgA-val

Gyakori vírusfertőzések: EBV, CMV SLE-t provokáló faktor - fontos tudni az IgA cc-t
A sok autoantitest : ANA, a-DNS, a-Jo1, a-KL, a-foszfatidilszerin

- Nincs nemi különbség az IgA hiányos SLE-s betegek között
- SLE aktivitásban nincs különbség az IgA hiányos és norm IgA állapot között
- Infekció visszatérő, a mortalitás veszélye nagy
- Progrediálhat CVID-be
- AI betegség az elsőfokú rokonok között IgA hiány: 10 % (átlag populáció: 5 %)

- **Családi halmozódás veszélye:** demográfiai adat, ha a családban valakinek ismert az IgA hiánya, a család többi tagját is ellenőrizni kell, mert késlelteti az AI betegség felismerését.
- IgA hiányos egyéneknél IgA elleni AT képződhet - Transzfúziós szövődmény

2. Common variable immunodeficiency disorders (CVID) és autoimmunitás

CVID a leggyakoribb tünettel járó primer ellenanyaghiány és autoimmunitás

Előfordulás: 20- 40 év

Prevalencia: 1/25.000- 1/50.000

CVID betegek 35 %-ban AI jellemzők

Kritériuma

Legalább 1 az alábbiakból

- Megnövekedett hajlam infekcióra
- Autoimmun jelenség
- Granulomatosisus betegség
- Nem magyarázott poliklonalis lymphoproliferáció
- Érintett család tagjain antitest hiány

ÉS

B sejt: Mérsékelten csökkent IgG és IgA, norm. vagy alacsony IgM szinttel
Alacsony a memoria B sejtszám, Breg csökkent, CD21low B sejt expansió

T sejt: Treg sejtszám csökkent,
Fokozott T sejt apoptózis, CD95

Génmutáció: TACI, ICOS, BAFF, CD20, CD21

ESID Registry, Seidel MG et al. 2019

TACI: Transmembran activator és Ca modulator, cyclophyllin ligand interactor

CVID- RA, JIA 1-10 %

ízületi destrukció

Nincs ANA, RF

Synoviális hyperplasia, kapilláris proliferáció

CVID-SLE

1. Eset

18 éves nő, Malar rash, arthritis, serositis, epilepsia, a-DNS poz és szeletív IgA hiány
Egy év múlva: 4x pneumonia, hypogammaglobulinaemia: IgG, IgA és IgM is csökkent
30 gr IVIG után SLE inaktív lett, a-DNS negatív
Nem lett újabb infekció

2. Eset

19 éves nő, polyarthritis, pericarditis, microhematuria, LN
CYC kezelés 6 alkalommal
Egy év múlva: E Coli, otitis,
Sinopulmonalis infekció, enteritis
Teljes B sejt hiány
Dg: CVID – SLE
30 gr IVIG
CVID dg. után csökkent az a-DNS szint, és az SLE aktivitás

CVID-ben az autoimmun betegség jellemzői

SLE asszociált CVID: 18 beteg, 89 % nő.

SLE kezdete 24 év

50 %-ban a CVID az SLE dg-nak első 5 évében alakult ki.

Minden beteg kapott KS és immunszuppresszív kezelést.

CVID jele: Sinusitis, recurráló pneumonia, bakteriális meningitis

Hypogammaglobulinaemia- IgG, A, M

B és a T sejtszám igen alacsony

CVID dg.a után 65%-ban csökkent az anti-DNS, az SLE aktivitása

Hogy alakul ki az SLE-ből CVID?

- Eredendően Ig szintézis zavar van, egy nem definiált immun dysreguláció, károsodott Ig szekrécióval, ami provokálja az SLE megjelenését
- SLE, Sjögren, RA-ban **alcsoportok** vannak, melyek overlap-et képeznek a CVID – AI betegség között.

A betegekben hypogamaglobulinaemia alakul ki
immunszuppresszív kezelés (AZA, CYC) hatása

SLE- CVID-ben el kell hagyni az immunszuppresszív szert
Terápia: IVIG

Szabály: Minden szisztémás AI betegségben

- **Folyamatosan mérni az Ig szintet**
- **Csökkenő IgG, IgA, IgM jelző értékű**
- **T sejt deficienciát (CD4+ T sejtszám)**
- **Kizárni a gyógyszerhatást, malignitást**

CVID súlyossága

Common Variable Immunodeficiency

**Nagyon
súlyos**

Infekció

**Autoimmun
Betegségek**

Egyéb

**Sinusitis, otitis media,
pneumonia (tokos
organizmusok)**

**Hemolitikus
anemia**

**Lymphadenopathia
Splenomegalia**

**Infekciósus diaorrhoea
(Giardia, Salmonella,
Campylobacter species)**

**Autoimmun
pajzsmirigy
betegség
Rheumatoid
Arthritis**

Bronchiectasia

**Szeptikus arthritis
(S.aureus, mycoplasma)**

JIA

**Kevésbé
súlyos**

**Meningitis
(tokos organizmusok)**

**SLE
Sjögren sy
UC/Crohn**

**Malignitás
(gyomor tumor)**



IgG alcsoport hiány

Klinikailag és genetikailag is heterogén

Egy vagy több IgG alosztály hiánya. **A B sejt defektus a germinalis centrum érés után jelenik meg**

Általában: 15 évnél idősebbek

IgG2: <0,25g/L, IgG3 <0,1g/L

Tünetek:

száj, arc , felső légzőtraktus fertőzései,

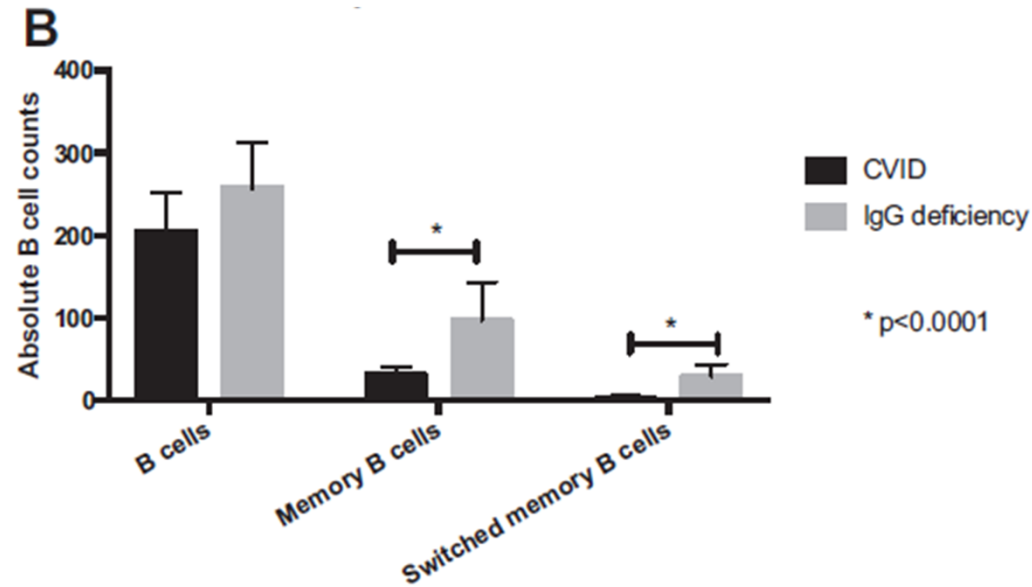
SLE: IgG3/IgG4 hiány LN

Jesus : 5,5 %-ban IgG2 hiány juvenilis SLE.

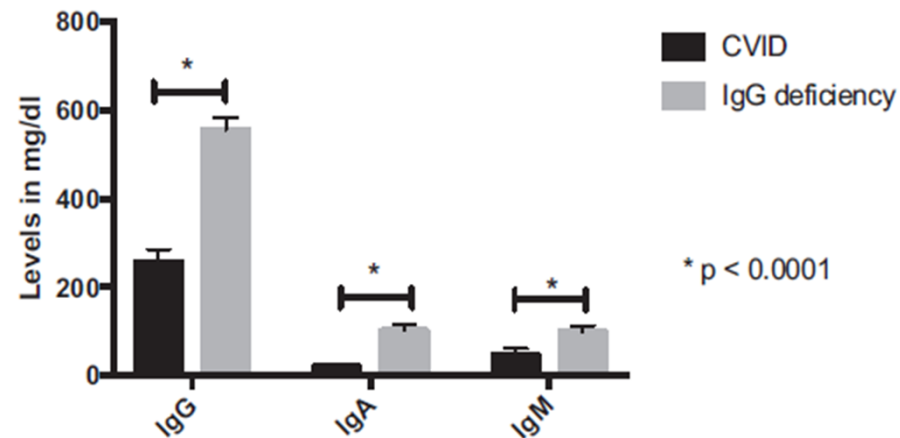
IgG hiányt el kell különíteni a CVID-től

IgG hiányt el kell különíteni a CVID-től

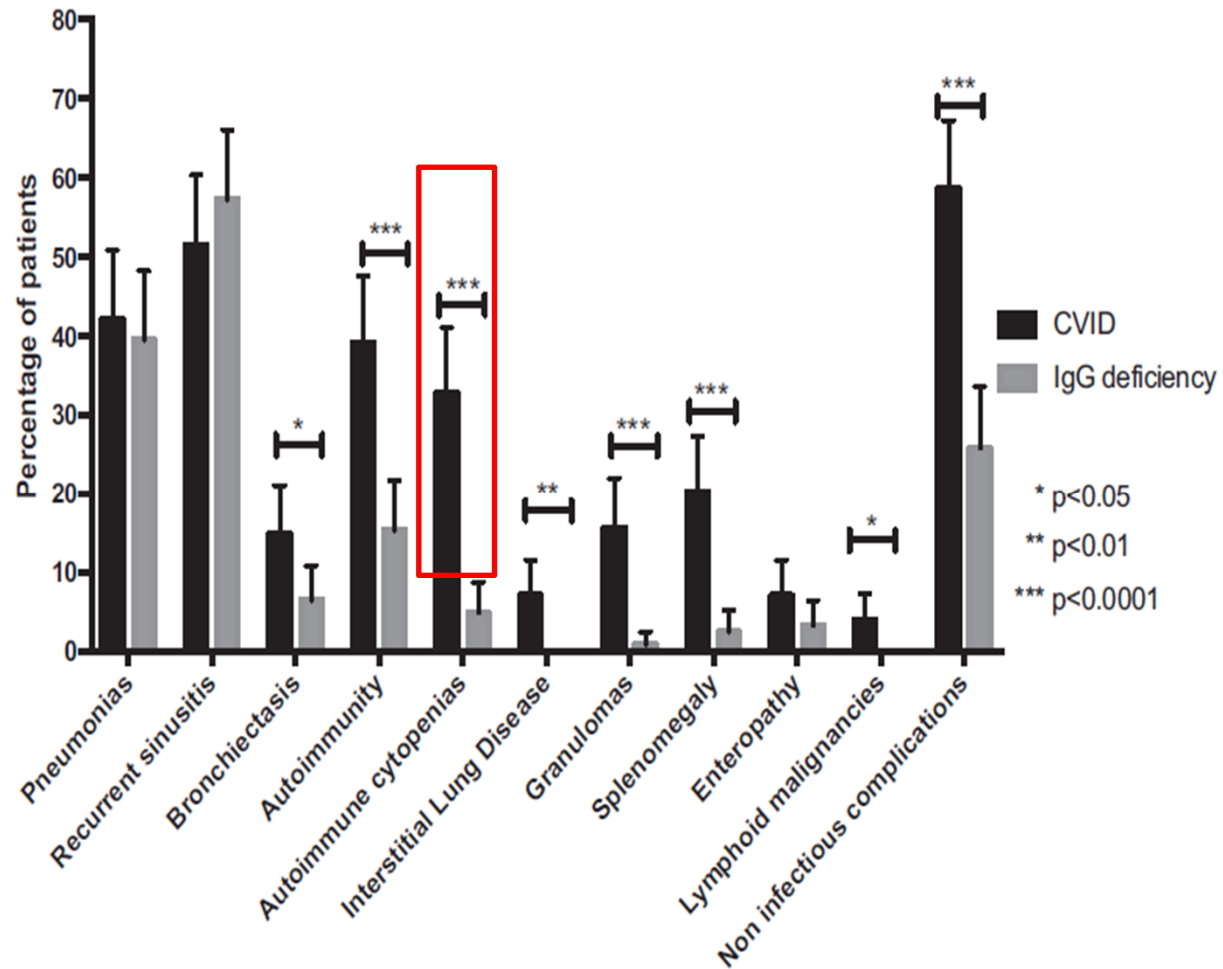
B sejt memória B sejtszám CVID-ben és IgG hiányban



Immunglobulin szintek CVID-ben és IgG hiányban



CVID és az IgG hiány tüneteinek összevetése



CVID: gyakoribb a bronchiectasia, autoimmunitás, ILD

CVID diagnosztizálása

Klinikai anamnézis

Típusa, és az infekciók gyakorisága

Családi történet

Kizárni:

**Az hypogammaglobulinaemia
secunder okát**

Teljes vérkép

Szérum Ig szintek (IgG, IgA, IgM)

Teljes komplement (CH50)

Ig alcsoportok(IgG1,IgG4)

Laboratóriumi tesztek

Limfocita fenotípus

B sejt analízis

Reakció vaccinációra

Genetika

Mutáció analízis: ICOS, TACI, CD19, BAFF

Speciális teszt: Flow citometria

ICOS, TACI, BAFF

IgG alcsoportok mérése fontos a visszatérő súlyos fertőzések miatt, **de normál, vagy alig csökkent a total IgG**

CD278 or ICOS (Inducible T-cell **CO**stimulator)

Transmembrane activator and CAML interactor (TACI)

Hypogammaglobulinaemia: IgG kisebb mint 500 mg/dl

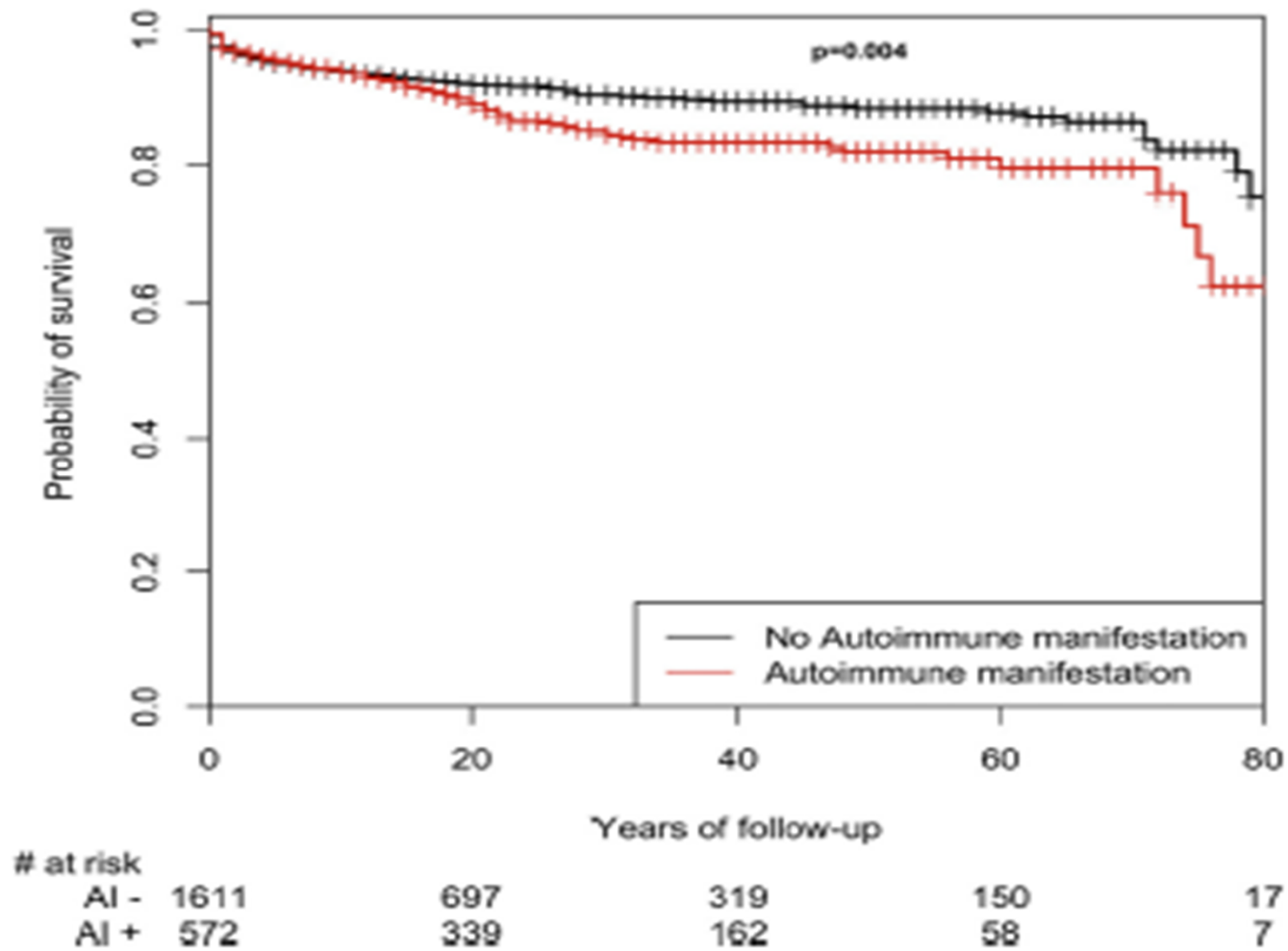
Ok: **Szelektív IgA hiány**
 CVID
 SLE- LN
 Nephrosis sy

SLE - hypogammaglobulinaemiás betegekben magas a-DNS szint,
 alacsony a C3/C4 komplement szint

Felmerül:

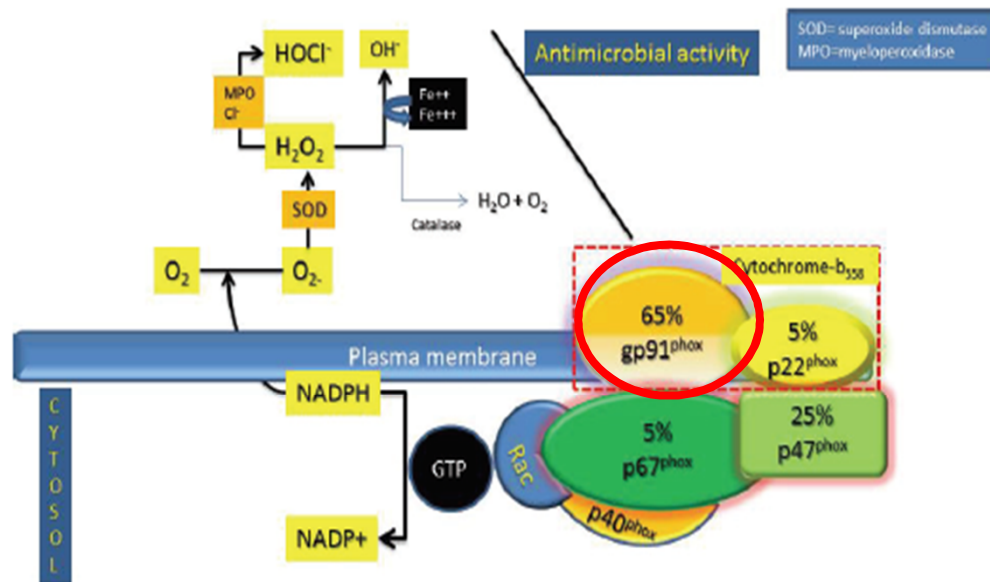
- 1. SLE-ben az ID állapot összefügg az SLE patofiziológiájával**
- 2. SLE-ben több formája van - ID-like állapot az SLE egy alcsoportja lenne**

PID - Autoimmun kórállapot rontja a betegek túlélését



3. Krónikus granulomatosus betegség (CGD)

Veleszületett neutrofil funkciózavar, génmutáció, ami proteint kódol a NADPH oxidázban.
A CGD-s betegekből származó neutrofilek képtelenek szuperoxid termelésre – nem képesek, hogy megöljék a baktériumot vagy gombát.



Subunit affected	Chromosome /Gene	MIM	Inheritance	Frequency
<u>gp91^{phox}</u>	Xp21.1/CYBB	306400	XR	~65%
p22 ^{phox}	16q24/CYBA	233690	AR	<5%
p47 ^{phox}	7q11.23/NCF1	233700	AR	~25%
p67 ^{phox}	1q25/NCF2	233710	AR	~5%

X- hez kötött

Autosom recesszív

3. Krónikus granulomatosus betegség

Kezdet: 11-42 év (22 eset)

Klinikum:

Súlyos, recurráló pyogén fertőzések

Cutan lupus vagy SLE - bőrlézió, aphta, discoidos bőrtünet

Arthritis, JIA, APS, pleuritis, láz

Granulomatosus lézió

Labor lelet:

Anaemia

Poliklonalis hypergammaglobulinaemia

Emelkedett CRP, We

Normál T és B immunreakció

Diagnózis:

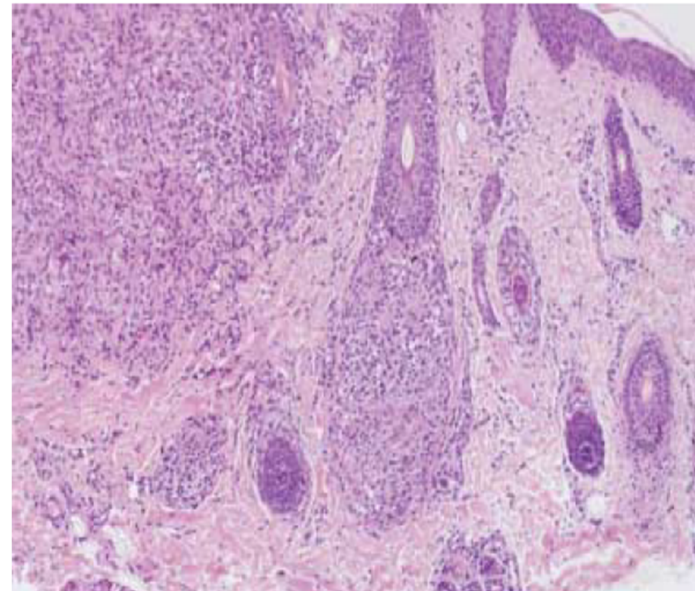
NBT teszt

DHR

Részleges leukocyta károsodás – tartós Ag stimuláció – poliklonalis Ig szaporulat
Károsodott sejtből felszabaduló Ag – autoantitest termelődést indukál



Periorbitalis, perinasalis diszkrét és konfluáló papulák



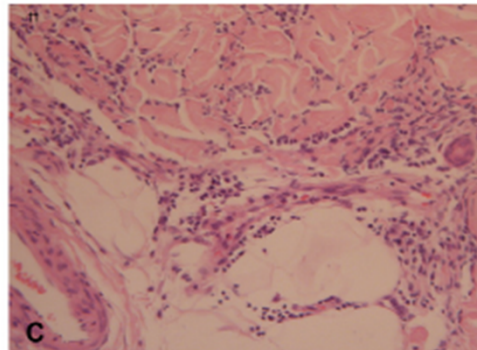
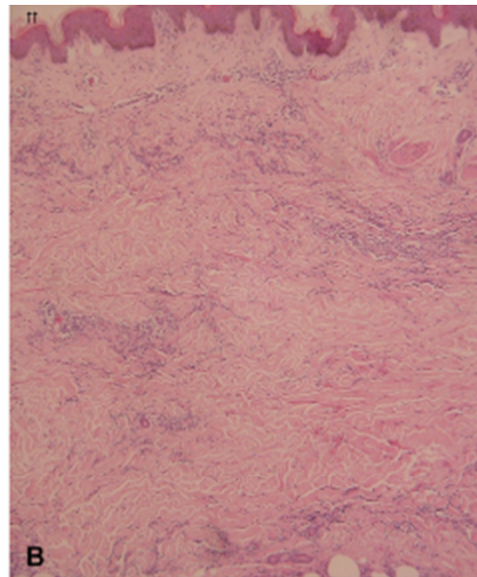
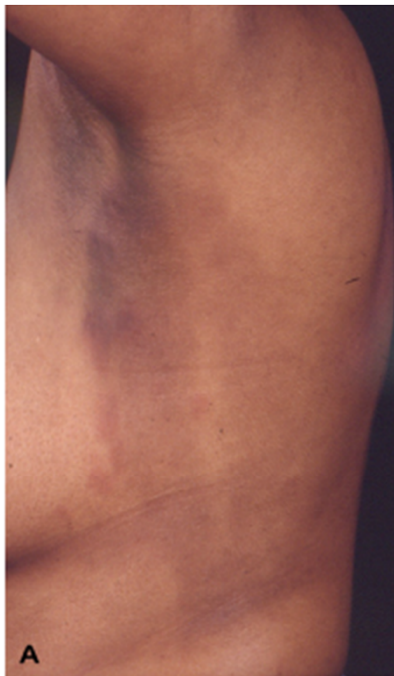
Perifollicularis epitheloid granuloma



Rózsaszín papulák a bal csuklón

Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis associated with systemic lupus erythematosus presenting with the burning rope sign

Abha Gulati, MRCP,^a David Paige, FRCP,^a Magdi Yaqoob, PhD, FRCP,^b Charlotte M. Proby, FRCP,^a



Ovalis plakk a bal hónaljban

Diffuz perivascularis és
interstitialis limfocita infiltráció.
Vvt extravasatio és
leukocytoklastikus törmelék.
Hasonló a vasculitishoz.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN A BOY WITH CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

SUSAN MANZI, ANDREW H. URBACH, ANN B. McCUNE, HAROLD A. ALTMAN, SANDRA S. KAPLAN,
THOMAS A. MEDSGER, JR., and ROSALIND RAMSEY-GOLDMAN

4 hónapos kor - nyaki lymphadenitis,
St. au fertőzés
Th: antibiotikum
X-hez kötött CGD

3 éves kor - fotoszenzitivitás, macular rash
Proteinuria (2,8g/24 ó)
Focalis proliferatív GN necrotizáló lézó
A-DNS, ANA poz
Gyakori infekció
Th: 30 mg Prednisolon másodnaponta

Család:

Anya: X- hez kötött CGD - tünetmentes hordozó

Féltestvér: CGD klinikai tünete – infekció

SLE- szerű bőrtünetek nélkül



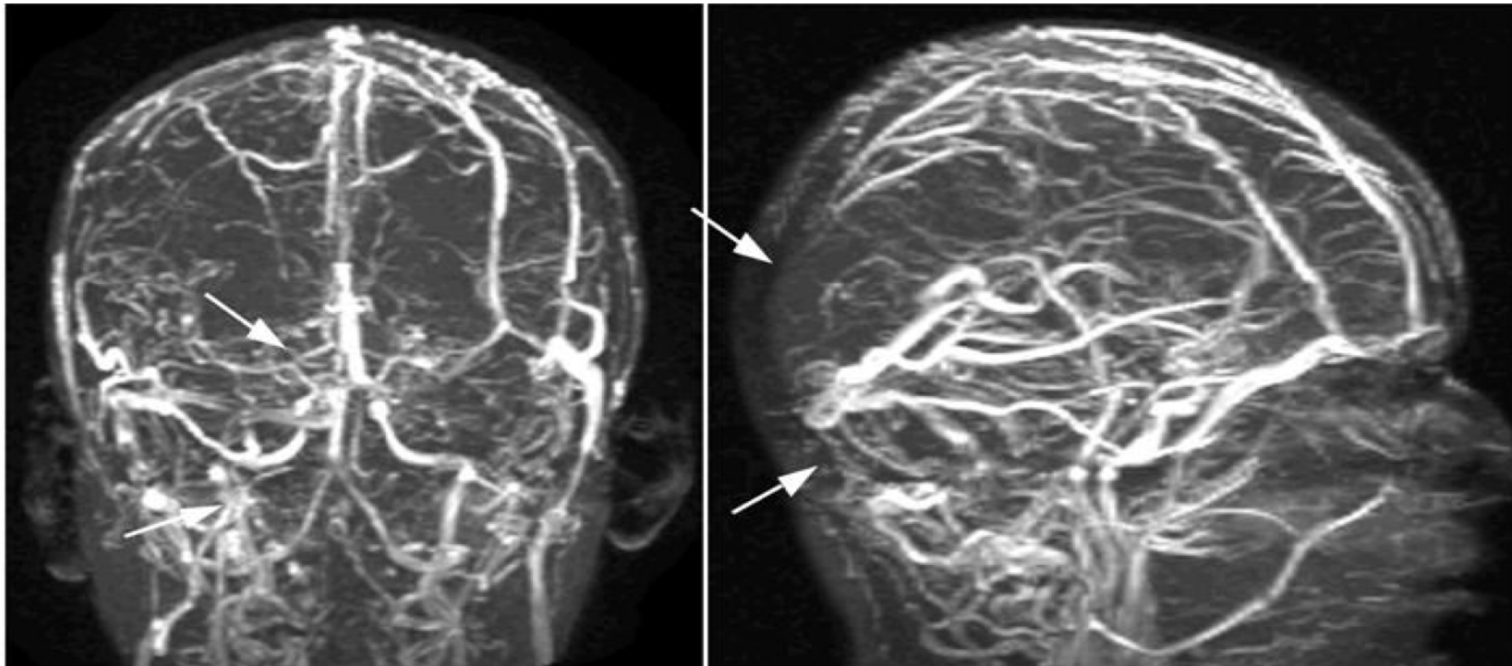
3 éves kor
fotoszenzitiv erythematosis
macularis rash

CGD és APS

Nőbeteg:	gp91phox deficiencia	
	Anya - X carrier	Discoid lupus
	Anyai nagynénje - nem carrier	Discoid lupus
3 éves kor:	nyakon tályog - Serratia marcescens	
	Trimetoprim-szulfamethoxazol kezelés	IFN-gamma.
14 éves kor:	cellulitis,	
	felkar thrombosis - tartós anticoagulálás	
	B o femoralis véna thrombosis	Heparin kezelés
	Láz, bullosus otitis media	
	Fejfájás: cerebralis sinus véna thrombosis a sagittalis sinusban	
	Leiden, Pro mutáció neg,	
	Antitestek- a-KL, a-beta2 GPI neg	
	LA pozitív	
Th:	30 mg/nap prednisolon- 5 mg/nap	
	Néhány hét múlva lábdagadás, erythema, újabb véna thrombsosis, We: 100 mm/ó	
	15 mg/nap pr + 7,5 mg MTX/hét + warfarin	
Lassú javulás		

Chronic Granulomatous Disease as a Risk Factor for Autoimmune Disease

Suk See De Ravin, MD, PhD^a, Nora Naumann, MD^a, Edward W. Cowen, MD, MHSc^c, Julia Friend, MPH, PA-C^a, Dianne Hilligoss, RN, MSN, CRNP^a, Martha Marquesen, NP^a, James E. Balow, MD^b, Karyl S. Barron, MD^a, Maria L. Turner, MD^c, John I. Gallin, MD^a, and Harry L. Malech, MD^a



MR: intracerebralis vénás thrombosis

CGP és autoimmun betegség sajátossága

- Elsőként a CGD jelentkezik, majd az autoimmun betegség

- AI kórképek széles skálája:

Cutan lupus, arthritis,

ITP, eosinophil cystitis, IgA nephropathia , coeliacia

- **CGP növeli az AI betegség veszélyét arra hajlamos egyéneknél.**
- **Tartós környezeti faktor mellett AI kórképek alakulnak ki, az AI kórképre jellemző sajátos kritériumokkal.**
- **Vagyis a CGP maga egy genetikus tényező, ami mellett a genetikus/környezeti faktorok eltérő típusú AI betegség formájában jelentkeznek.**

Komplement hiány és autoimmun betegség

A korai komplement komponensek C1q, C1r/s, C2 és a C4 szoros összefüggést mutatnak az SLE-vel.

A korai komponensek a szérum amyloid A-val és a CRP-el, akut fázis proteinek opsonizálják az IC-t, az apoptotikus sejteket.

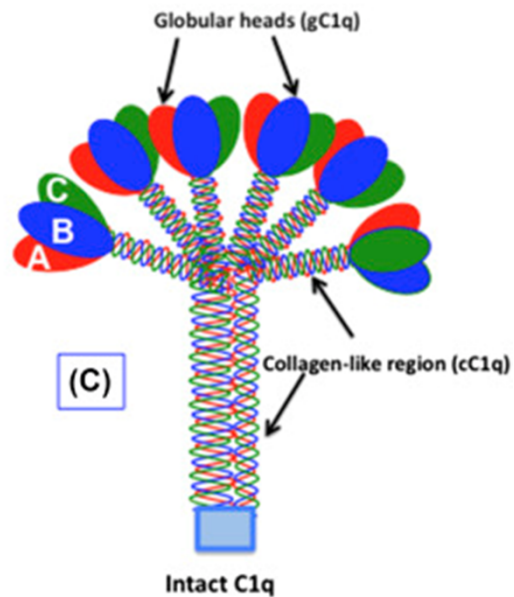
Szerepe: Az éretlen autoreaktív B sejtek szelekciójában

Komplement komponensek	Öröklés	Klinikai fenotípus	Infekció hajlam
C1q	AR	>90 % gyerekkori SLE, a-ds-DNS, nephritis, bőr rash, RA	Tokos baktérium, Pneumococcus Str
C1r/s	AR	66% SLE, nephritis	Tokos baktérium, Pneumococcus, Str
C4	AR	SLE- többszervi érintettség, nephritis	Pneumococcus, Str
C2	AR	Enyhe SLE, fotoszenzitivitás, arthritis enyhe vese, neurológiai érintettség, vasculitis	Pyogén fertőzés Str. Pneumonia, szepszis meningitis
C3	AR	Malar rash, fotoszenzitivitás, arthralgia, Raynaud, atípusos HUS	Recurráló pyogén fertőzés
C5-9	AR	Többszervi SLE érintettség, HUS, recurráló pyogén fertőzések	Neisseria species

C1q deficiencia

77 C1q deficiens beteget észleltek 49 családban.

Tünetmentes - súlyos bakteriális infekció



C1QA, C1QB vagy C1QC gén mutáció
Hiányzik vagy kóros C1q protein

Tünetei:

Csökkent a szérum Co faktor I

Membranoproliferatív GN

Jellemző: korai kezdetű SLE – nem vagy alig
reagálnak KS-ra

Recurráló fertőzések

A C1q deficiens betegek 40%-ának van CN-SLE-je, és 27%-ban cerebralis vasculitis
Érintettek a basalis ganglionok,

C1q szerepe: a vascularis endothel permeabilitásában és integritásában .

A C1q és a mannóz kötő lektin segít eltávolítani az atherogén lipoproteineket, így kapcsolat van a C1q hiány és a cardiovascularis történések között.

24 éves német férfi - progresszív gyengeség, szenzorium zavar a bal karban, bo látászavar, cognitív funkció zavar, koncentráció csökkenés és memória zavar.

Felső légúti, fül fertőzés, visszatérő St. au fertőzés, VZ

SLE-like tünetnek véleményezték, ami a C1q hiánnyal összefüggő lenne.

10 hónappal később pillangó rash, ANA poz.

7 évvel később polyarthrititis, subakut cutan lupus, láz, aphta, fotoszenzitivitás.

ANA pozitív lett, a-SSA, a-RNP, a-Sm pozitív.

Dg: SLE. 200 mg hydroxychloroquin.

A klasszikus komplement út aktiválódása CH50 =0, alacsony alternatív út 22% (n: 39 % felett), alacsony C1q 21 mg/L (n: 102-170 mg/L), C3, C4 normál volt.

Vesebiopszia: Class V LN, IgG poz C3-ra,

CT: hyperdensitás a jo frontalis parietalis lebenyben

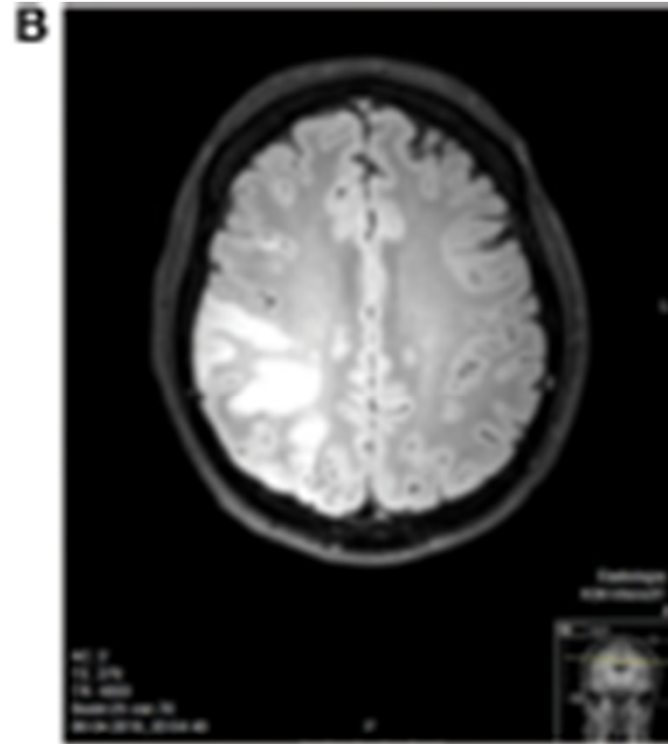
MR: többszörös diffúz hyperintenzív terület a jo frontalis parietalis régióban.

CT angion nem volt vasculitis jel.

Th: clopidogrel, MP pulzus 3 napig, majd 1 mg/kg/nap és CYC 1 mg/m²/kg 6 hónapig.



Malar rash és discoid lupus



Többszörös hyperintenzitás a jo. frontalis és parietalis lebenyben