

Az elsődleges immunhiány-betegségek bőrmánifesztációi

Bojtor Adrienn Erzsébet dr.^{1, 2} ■ Sárdy Miklós dr.¹ ■ Maródi László dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, ²Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

A primer immunhiány-betegségek valamilyen genetikai ártalom következtében jelentkező, veleszületett, többnyire öröklődő immundeficienciák. A nem típusos tünetek gyakran már újszülött- vagy gyermekkorban jelentkeznek, de tinédzser- és felnőttkori manifesztáció is előfordul. A gyakori, visszatérő, elhúzódó és a terápiára rosszul reagáló fertőzések figyelemfelkeltőek lehetnek. Gyakoriak a recidiváló sinopulmonalis infekciók, bőrfertőzések, gyomor-bél rendszeri panaszok és autoimmun betegségek. A primer immundeficienciával diagnosztizált betegek 40–70%-ánál jelentkezik bőrmánifesztáció. A bőr főleg bakteriális és mycoticus fertőzései, a visszatérő pyogen tályogok gyakran első betegségi tünetek. Kora gyermekkorban jelentkező súlyos atopia, ekzema és erythroderma fel kell, hogy keltse a klinikus figyelmét a háttérben potenciálisan jelen lévő immundefektusra. Nem ritkák továbbá a bőr granulomás elváltozásai, a pigmenteltérések, valamint a bőr-, a haj- és a körömdysplasiák. A közlemény célja a veleszületett immunhiányos betegségekben leggyakrabban előforduló bőrgyógyászati eltérések összefoglaló leírása.

Orv Hetil. 2018; 159(23): 937–947.

Kulcsszavak: primer immundeficiencia, ekzema, erythroderma, krónikus mucocutan candidiasis, krónikus granulomás betegség

Cutaneous manifestations in primary immunodeficiency diseases

Primary immunodeficiency diseases (PIDs) are inherited, genetic disorders. The majority of PIDs are diagnosed in infancy or early childhood, but manifestation in adulthood may also occur. Frequent, recurrent and prolonged infections, which respond poorly to treatment may be heralding signs. PID patients may have increased susceptibility to infections, that mostly affect the sino-pulmonary and intestinal tracts and the skin. PIDs are also frequently associated with autoimmune and inflammatory disorders. Cutaneous manifestations affect 40% to 70% of patients with diagnosed PID. Bacterial and fungal infections of the skin, recurrent pyogen abscesses are common complications. Severe atopy, eczema and erythroderma occurring early in childhood should raise awareness of PID. Cutaneous granulomas, pigment changes and dysplasia of skin, hair, and nails can also be seen frequently in some of these conditions. Here we overview the most frequent dermatological diseases occurring in patients with PID.

Keywords: primary immunodeficiency, eczema, erythroderma, chronic mucocutaneous candidiasis, chronic granulomatous disease

Bojtor AE, Sárdy M, Maródi L. [Cutaneous manifestations in primary immunodeficiency diseases]. Orv Hetil. 2018; 159(23): 937–947.

(Beérkezett: 2017. november 13.; elfogadva: 2017. december 14.)

Rövidítések

AD = autoszomális domináns; ADA = adenzin-deamináz; APECED/APS1 = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia/1-es típusú autoimmun polyendocrin szindróma; AR = autoszomális recesszív; BCG = Bacillus Calmette–Guerin; CARD9 = caspase recruitment domain-containing protein-9; CGD = (chronic granulomatous

disease) krónikus granulomás betegség; CMC = (chronic mucocutan candidiasis) krónikus mucocutan candidiasis; CMCD = (chronic mucocutan candidiasis disease) krónikus mucocutan candidiasis betegség; CVID = (common variable immunodeficiency) variábilis immunhiány; DOCK8 = dedicator of cytokinesis-8; EBV = Epstein–Barr-vírus; EV = epidermodysplasia verruciformis; FOXP3 = forkhead box protein-3; GATA2 =

GATA binding protein-2; GOF = (gain of function) funkciónyerő; GVHD = (graft *versus* host disease) graft *versus* host betegség; HAE = (hereditary angioedema) örökletes angioedema; HAX1 = HS1-associated protein X-1; HHV8 = humán herpeszvírus-8; HIES = hiper-IgE-szindróma/Jóbszindróma; HPS9-szindróma = 9-es típusú Hermansky-Pudlak-szindróma; HPV = humán papillomavírus; HSV = herpes simplex vírus; IgAD = (selective IgA deficiency) szelektív IgA hiány; IgE = immunglobulin-E; κ B α = nuclear factor kappa B inhibitor alpha; IL12R β 1 = interleukin-12-receptor- β 1; IFN γ = interferon-gamma; IPEX = X-kromoszómához kapcsolt immuniszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia; LAD1 = leukocytaadhéziós defektus-1; MAPBP1 = mitogen activated protein binding protein interacting protein; MSMD = (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) mendeli fogékonyság mycobacterialis betegségekre; MST1 = (macrophage-stimulating protein-1) makrofágstimuláló fehérje-1; NADPH = (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NEMO = NF-kappa-B essential modulator; NK-sejt = (natural killer cell) természetes ölősejt; PID = (primary immunodeficiency disease) elsődleges immunhiány-betegség; RMRP = RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease; ROR γ T = retinoic acid-related orphan receptor γ T; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-gyökök; SCID = (severe combined immunodeficiency) súlyos kombinált immunhiányos állapot; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SPINK5 = serine protease inhibitor Kazal-type-5; STAT1 = (signal transducer and activator of transcription-1) jelátvivő és transzkripciót aktiváló-1; STAT3 = (signal transducer and activator of transcription-3) jelátvivő és transzkripciót aktiváló-3; VZV = varicella zoster vírus; WAS = Wiskott-Aldrich-szindróma; WASP = (Wiskott-Aldrich syndrome protein) Wiskott-Aldrich-szindróma-fehérje; WHIM = warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis; WILD = warts, immunodeficiency, lymphedema, and dysplasia; XLP = (X-linked lymphoproliferative disease) X-kromoszómához kötött lymphoproliferatív betegség

Az elsődleges immunhiány-betegségek (primary immunodeficiency disease – PID) az immunrendszer veleszületett rendellenességei [1].

Incidenciájuk alacsony, becslést prevalenciájuk az Egyesült Államokban 1 : 1200 [2]. A PID hátterében jelenleg több mint 250 genetikai hiba ismert, melyek mindegyike végső soron rendellenes immunműködéshez vezet. Az érintett egyének visszatérő, elhúzódó, atipikus és súlyos fertőzésekre, autoimmun/gyulladásos betegségekre, allergiás és malignus kórképekre hajlamosítottak [2, 3].

Az utóbbi két évtizedben a molekuláris genetika és az immunológia fejlődése egyre több primer immunhiány-kórkép genetikai hátterének megismerését tette lehetővé. A jelentős előrelépés ellenére azonban a diagnózis felállítása sokszor továbbra is nehézségekbe ütközik. A betegségek többnyire multisztémás természetéből következik, hogy a kültakaró is gyakran érintett [1].

Egy 130, primer immunhiányos gyermeket magában foglaló tanulmányban *Berron-Ruiz és mtsai* a betegek 69%-ánál számoltak be bőrtünetek jelenlétéről [4]. *Moin*

és mtsai a PID-del diagnosztizált gyermekek 40,5%-ánál írtak le dermatológiai eltéréseket egy 210 gyermekből álló csoportban [5]. *Al-Herz és mtsai* ezt a számot 48%-ban határozták meg egy 128-as betegmintán [1]. Mindhárom tanulmány igazolta, hogy a bőrtünetek általános és korai bevezető jelei a PID-nek, és az esetek 32–55%-ában a PID jelentkezésének kezdeti idejében már fennállnak [1].

A különböző bőrelváltozások, például infekciók, atopias dermatitis vagy erythroderma, segítségül szolgálhatnak a diagnózis felállításához. A bőrgyógyásznak kulcsszerepe lehet a fennálló immunológiai eltérés megállapításában és az adekvát terápia mielőbbi megkezdésében [1].

A bőrmanifesztációk típusai

1) A bőr fertőző elváltozásai (1. táblázat)

PID-betegekben gyakoriak a visszatérő és elhúzódó fertőzések, amelyekkel egészségesekben csak ritkán találkozunk. Ezek az infekciók gyakran a bőrt érintik, és a PID-

1. táblázat | Fertőző bőrtünetek PID-ben [1]

Bőrfertőzések	Primer immundeficiencia
Bakteriális fertőzések	Veleszületett neutropeniák Krónikus granulomás betegség Leukocytaadhéziós defektus-1 Chédiak-Higashi-szindróma X-kromoszómához kötött hiper-IgM-szindróma X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia WHIM-szindróma Hiper-IgE-szindróma – Autoszomális domináns (<i>STAT3</i> -mutáció) – Autoszomális recesszív (<i>DOCK8</i> -deficiencia) MSMD
Vírusfertőzések	Autoszomális recesszív <i>DOCK8</i> -deficiencia Epidermodysplasia verruciformis <i>GATA2</i> -deficiencia WHIM-szindróma WILD-szindróma Netherton-szindróma MST1-deficiencia Autoszomális domináns <i>STAT1</i> -GOF-mutáció
Mycoticus fertőzések	Kombinált immunhiányos állapot Súlyos kombinált immunhiány Di George-szindróma Hiper-IgE-szindróma – Autoszomális domináns (<i>STAT3</i> -mutáció) – Autoszomális recesszív (<i>DOCK8</i> -deficiencia) Autoszomális domináns <i>STAT1</i> -GOF-mutáció Krónikus mucocutan candidiasis APECED Krónikus granulomás betegség Leukocytaadhéziós defektus-1

APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia; *GATA2* = GATA binding protein 2; GOF = funkciónyerő; MSMD = mendeli fogékonyság mycobacterialis betegségekre; MST1 = makrofágstimuláló fehérje-1; WHIM = warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis; WILD = warts, immunodeficiency, lymphedema, and dysplasia

ben előforduló leggyakoribb dermatológiai manifesztációt jelentik [2].

A leggyakoribbak a bakteriális fertőzések, melyek neutrophil defektusokban tályogképződéssel (abscessus) jelentkeznek. Mycoticus fertőzések többnyire T-sejt-defektusokban és a myeloid sejtvonal differenciálódási defektusaiban fordulnak elő. Bár a vírusfertőzések kevésbé gyakoriak, megjelenésükkor pathognomicusak lehetnek. Különösen jellemzőek a súlyos herpesz (HSV)- és papillomavírus (HPV)-fertőzések [6].

Bakteriális fertőzések

A PID-betegek bőrtünetei között a mucocutan pyogen fertőzések a leggyakoribbak. A phagocyták számbeli vagy funkcionális eltéréseiben gyakoriak a bakteriális bőrfertőzések, a folliculitis, a tályogok, a furunculosis és az impetigo. Ezek közé tartoznak az *ELANE* és a *HAXI* gének mutációi következtében kialakuló veleszületett neutropeniák, a krónikus granulomás betegség (CGD) és a leukocytadhéziós defektus-1 (LAD1) [7].

Veleszületett neutropeniában a bakteriális infekciók a leggyakrabban előforduló fertőzések. Jellemző kórokozók a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcusok*, *Enterococcusok*, *Pneumococcusok*, *P. aeruginosa* és a Gram-negatív kórokozók. A gombafertőzések közül a *Candida*- és az *Aspergillus*-fajok okozta megbetegedések gyakoriak [8].

A LAD1-re a visszatérő bakteriális és gombás fertőzések jellemzőek, ami a leukocyták működési zavarából ered. A neutrophilia ellenére csökkent az antibakteriális védekezőképesség [9], aminek oka, hogy a neutrophil leukocyták nem képesek a perifériáról a fertőzött szövetekbe jutni [7]. Gyermekekben jellemző a köldökcsomk késői leválása és a köldökfertőzés. A bőrfertőzés polimikrobiális krónikus fekélyekhez vezethet, amelyekben anaerob szervezetek is részt vesznek. A leggyakoribb patogének a *S. aureus* és az *Enterococcusok*. A betegek *Candida*- és *Aspergillus*-fertőzésekre is fogékonyabbak. A gyulladás tipikus jelei, mint a duzzanat, az erythema és a melegség hiányozhatnak. Kevés neutrophil található mikroszkóposan a fertőzött szövetek biopsziás mintáiban, genny nem keletkezik. Annak ellenére, hogy az érintett szövetekben a neutrophilek csekély számban vannak jelen, a keringő neutrophilek száma a fertőzés során jellemzően magas [9].

A CGD-ben szenvedő betegekre jellemzőek a makacs fertőzések, amelyek a fertőzésekre adott hibás immunválasz következtében kiterjedt granulomaképződéshez vezetnek. Az infekciók a leggyakrabban a tüdőt, a bőrt, a májat és a nyirokcsomókat érintik, de bárhol megjelenhetnek. A fertőzések leggyakoribb patogén organizmusai a *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Aspergillus* és *Candida*, de nem patogén organizmusok is részt vesznek kialakulásukban [10].

Hiper-IgE-szindrómában (HIES) a legtöbb extracelluláris bakteriális fertőzésért a *S. aureus* felelős. Tipikus megjelenése az úgynevezett hidegtályog, amely a testen

bárhol jelentkezhet, gyulladásnak csekély vagy csak kis jelét mutatja. Nem érzékeny, nem erythemás, és rendszerint *S. aureus* tenyészik ki a punktatumból. Gyakori kórokozók még a *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* és a Gram-negatív *Enterococcusok*. A HIES-ben tapasztalt bőrtünetek patogenezisében a károsodott Th17-sejtek és károsodott iTreg-sejtek játszanak szerepet [11]. A CD⁴⁺ Th17-sejtek differenciálódásának hiánya következtében károsodik a *Candida*-, *Klebsiella*- és *S. aureus*-fajokkal szembeni immunvédekezés [12].

Az IFN γ -függő immunitásban részt vevő gének (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12 β , IL12R β 1, ISG15, and IRF8, NEMO, CYBB) mutációja hajlamossá teszi az érintett egyéneket a kis virulenciájú mycobacteriumok okozta fertőzésekre, mint amilyenek a környezeti mycobacteriumok és a BCG-vakcináció [3, 8]. Az érintettek hajlamosak disszeminált mycobacteriumfertőzésekre, így a bőr mycobacterialis fertőzéseire is. Disszeminált vagy lokalizált cutan BCGosis jelenhet meg BCG-vakcinációt követően [7]. *M. tuberculosis*-fertőzések és enyhe formában krónikus mucocutan candidiasis (CMC) is előfordulhat [13].

Mycoticus fertőzések

A PID-betegek bőrét kolonizáló mikroorganizmusok megoszlása sokban eltér az egészségesekben tapasztaltaktól. Olyan mikrobák kolonizációját is megfigyelhetjük, amelyek egészségesekben nem fordulnak elő, például a *Clostridium*-fajok és a *S. marcescens*. Az opportunista *Candida*- és *Aspergillus*-fajok jelenléte szintén gyakori, ami növeli a bőr fogékonyságát más mikrobákkal szemben. Ez arra enged következtetni, hogy a bőr egyfajta rezervoárként szolgál a visszatérő gombafertőzések kialakulásához [14].

A gyermekkorban jelentkező perzisztens és terápiazrezisztens CMC bevezető tünete lehet súlyos T-sejt-deficienciának, mint például súlyos kombinált immunhiánynak (SCID) és Di George-szindrómának [7].

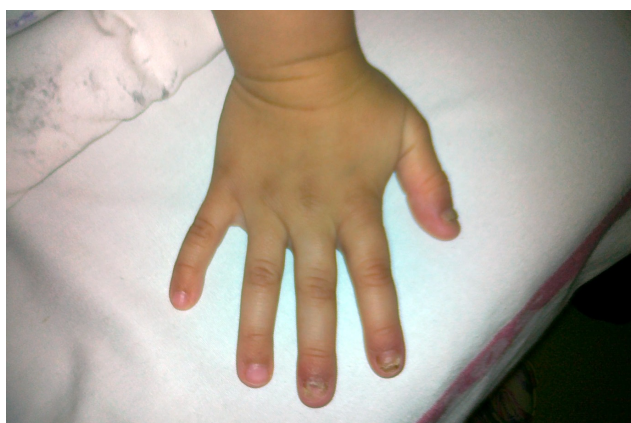
Ekzemával és *S. aureus*-fertőzéssel társuló candidiasis esetén AD HIES-re kell gondolni (*1/a és 1/b ábra*) [7].

CMC-ben jellemzőek a körmöt, a bőrt, az orális és genitális nyálkahártyát érintő ismétlődő vagy perzisztáló fertőzések, amelyeket *Candida*-fajok, elsősorban a *C. albicans* okoz. Újszülöttek és gyermekek körében általában öröklött és szerzett T-sejt-deficiens állapotokban különösen gyakori, súlyos, visszatérő orális candidiasis képében jelentkezik [15]. A közelmúltban vált ismertté, hogy a CMC leggyakoribb genetikai oka a *STAT1* génjének heterozigóta, funkciónyerő mutációja [3].

AD HIES-ben, AD *STAT1*-GOF-mutációban, IL12R β 1-, IL12p40-, CARD9- és ROR γ T AR mutációkban és AR APECED (autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia) szindrómában a CMC a fő fertőző fenotípus, amelyet szindrómás CMC-ként osztályozunk. Ezzel ellentétben azokat a CMC-s eseteket, amelyekben minden más klinikai tünet hiányzik, CMC betegségként (CMC disease – CMCD)



1/a ábra | Antibiotikum- és antimikotikumkezelésre nehezen reagáló angulus infectiosus oris AD-HIES-betegben. A váladékból *C. albicans* tenyésztett ki



2. ábra | A körömlemezek dystrophiája és candidiasisa APS1-szindrómában szenvedő gyermekben



1/b ábra | AD-HIES-beteg bal halántékán beszűrt plakk, minimális pörkkel, amelyből *S. aureus* tenyésztett ki



3/a ábra | Oralis mucositis *STAT1*-GOF-mutációs gyermekben

definiálunk. Ez a meghatározás nem szigorú, hiszen CMCD-ként diagnosztizáljuk azokat a CMC-s betegeket is, akikben a CMC a fő klinikai fenotípus. Négy genetikai hiba ismert, amelyek az IL17-jelátvitelre való közvetlen hatásuk révén CMCD-t okoznak: AR IL17-receptor-A, IL17-receptor-C és ACT1-deficienciák, valamint AD IL17F-deficientia. Ez arra enged következtetni, hogy az IL17-jelátvitelnek fontos szerepe van a gazdaszervezet *Candida* elleni mucosális immunitásában [16].

Egy relatíve nagy létszámú, 60 főt magában foglaló, *STAT3*-mutációs betegmintán végzett vizsgálatban a betegek 85%-ában jelentkezett CMC, beleértve az oralis (63%), a genitális (18%), a bőr- (16%) és a nyelőcső- (8%) fertőzéseket, valamint a krónikus onychomycosisokat (57%) is. A fő kórokozó a *C. albicans* volt, amelyet a fertőzött minták 88%-ából mutattak ki [16].

Az APECED, vagy más néven APS1 (1-es típusú autoimmun polyendocrin szindróma) AR öröklésmentű betegség, amelyet az *AIRE*-gén biallélikus mutációi okoz-

nak. A bőrön alopecia areata, vitiligo és ectodermális dystrophia, például körmodystrophia képében jelentkezhet (2. ábra), de a fő dermatológiai manifesztáció a CMC, amely a betegek 98%-ánál jelentkezik [16]. Az APS1-ben jelentkező *Candida*-specifikus fogékonyság jó példa az egy PID-egy kórokozó modern szemléletre, mely szerint az egyes immunhiánybetegekre életük során mindössze egyetlen kórokozó vagy faj jelent fokozott fertőzéses kockázatot [3].

A *STAT1*-GOF-mutáció a CMCD molekuláris patogenezisének fő mechanizmusa, mely az esetek több mint 50%-áért tehető felelőssé. Bár a CMC a leggyakoribb infekciós manifesztáció *STAT1*-GOF-mutációkban, néhány esetben egyéb gombás fertőzések, bakteriális és vírusos megbetegedések, mycobacterialis infekciók és autoimmun betegségek, például IPEX- (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) szindróma és SCID is kialakulhatnak. A *STAT1*-GOF-mutációs CMC-s betegek tünetei rendkívül változatosak és gyakran súlyosak (3/a és 3/b ábra). A széles klinikai



3/b ábra | Diffúz alopecia *STAT1*-mutációban

spektrum alapján az AD *STAT1*-GOF-mutációs eseteket szindrómás CMC-ként osztályozhatjuk [16].

CGD-ben előfordulhatnak *Aspergillus* okozta purulens bőrelváltozások [2]. Invazív aspergillosis a CGD-s betegek hozzátétőlegesen 17%-ában alakul ki [17].

Az AD-HIES-betegek 20%-ában fordul elő szekunder aspergillosis az ismétlődő bakteriális fertőzések következtében kialakuló pneumatokéle és bronchiectasia talaján. Háttérben a *STAT3*-dependens epithelialis immunitás hiányos működése áll [17].

Invazív candidiasis jellemző AR LAD1- és CGD-betegekben, valamint AR *CARD9*-deficienciában [17]. A *CARD9*-fehérjének a dectin-1-jelátvitelen keresztül szerepe van a szervezet gombafertőzések elleni immunitásában. *CARD9*-deficienciában csökkent az IL17-et termelő sejtek száma [7]. AR *CARD9*-deficienciában mély dermatophytosisok szintén előfordulnak [17].

Virális fertőzések

Bár a bakteriális és gombás fertőzésekkel összehasonlítva sokkal kevésbé gyakoriak a PID-betegek vírusos infekciói, jelenlétük pathognomicus lehet [2, 7]. A PID-ben gyakori krónikus HSV- és HPV-fertőzések felismerése és korai adekvát terápiaja a malignitások megelőzése miatt rendkívül fontos [6].

A legtöbb T-sejt-betegségben találkozhatunk visszatérő, súlyos és terápiareszisztens szemölcsökkel, amelyeknek kórokozója a HPV. *DOCK8*-deficienciában a komplex immunhiány, a lymphocyták memóriasejteké történő differenciálódásának hibája és a szöveteken keresztül történő lymphocytamigráció elégtelensége hajlamossá a bőr

fertőzéseire. A T-sejt-szám jellemzően alacsony. A Wiscott–Aldrich-szindrómában (WAS) tapasztaltakhoz hasonlóan itt is alacsony IgM-, valamint magas IgE- és IgA-szintekkel találkozunk. Szignifikáns atopia és a bőr vírusos fertőzéseire való fogékonyság jellemző. A specifikus antitestválaszok és a B-sejt-memóriaválaszok zavara, valamint a malignitásra való fokozott hajlam figyelhető meg. A bőr fertőzéseit a leggyakrabban HPV, HSV, molluscum contagiosum és VZV-k okozzák, amelyek az érintettek közel 90%-ánál jelentkeznek [6, 12]. A *DOCK8*-deficienciában szenvedő betegekkel ellentétben, AD HIES-ben nem jellemzőek a súlyos virális fertőzések. *DOCK8*-deficienciában a látens vírusfertőzések gyakoribb reaktivációja, zoster- és aszimptomatikus EBV (Epstein–Barr-vírus)-viraemia gyakoribb előfordulása figyelhető meg, ami mögött a CD⁴⁺ és CD⁸⁺ T-lymphocyták depléciója áll [12].

Az epidermodysplasia verruciformis (EV) olyan rendellenességek csoportjára utal, amelyekben a betegek hajlamosak súlyos, diffúz szemölcsökkel járó béta-HPV-fertőzésekre, valamint a cutan malignomák gyakoribb kialakulására. Az AR EV-t az *EVER1* és *EVER2* gének inaktíváló mutációja okozza, amely HPV számára kedvezőbb közeget eredményez. A legtöbb betegben már gyermekkorban jelentkeznek a szemölcsök [6].

A serdülők arcán és végtagjain disszemináltan jelentkező szemölcsök esetén *GATA2*-deficienciára kell gondolni [2]. *GATA2*-deficienciában a monocytopeniából és az alacsony NK-, illetve B-sejt-számból kifolyólag emelkedett a HPV-re való fogékonyság. A bőr vírusfertőzései és a genitális HPV nagyfokú malignus transzformációval társul [6]. Gyakori a szemölcsök jelenléte még WHIM-szindrómában (warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis), WILD-szindrómában (warts, immunodeficiency, lymphedema, and dysplasia) és Netherton-szindrómában is [2]. WHIM-szindrómában a *CXCR4* (AD) GOF-mutációja növeli a fogékonyságot HPV-fertőzésekre [6, 7]. Netherton-szindrómás betegekben az EV-hez társuló HPV-törzsekre való fokozott fogékonyság háttérben az infekciókra adott immunválasz lokális zavara állhat [6].

Különböző eredetű T-sejt-diszfunkciókban a cutan HSV-fertőzések előfordulása emelkedett. *DOCK8*-deficienciában, *GATA2*-deficienciában, WAS-ban, *STAT1*-GOF-mutációban és WHIM-szindrómában gyakoriak a bőr HSV-fertőzései, súlyos molluscum contagiosum, primer varicella- és zosterfertőzések [6].

X-kromoszómához kötött lymphoproliferatív betegségben (XLP) az EBV okoz súlyos, 70–80%-ban halálos kimenetelű infekciós mononucleosist. Ebben az immun-diszregulációs defektusban a primer EBV-fertőzés felnőttkorban is jelentkezhet [3].

Vakcinációt követően kialakuló perzisztens rubeola-fertőzést T-sejt-defektusokban, ataxia telangiectasiában figyeltek meg [6].

2. táblázat | Nem fertőző bőrgyógyászati kórképek PID-ben [2]

Bőrelváltozás	Primer immundeficiencia
Ekzema	Hiper-IgE-szindróma – Autoszomális domináns (<i>STAT3</i> -mutáció) – Autoszomális recesszív (<i>DOCK8</i> -deficiencia) Wiskott–Aldrich-szindróma Immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-kromoszómahoz kapcsolt szindróma Súlyos kombinált immunhiány (Omenn-szindróma) Netherton-szindróma
Erythroderma	Netherton-szindróma Omenn-szindróma Graft <i>versus</i> host betegség Di George-szindróma Súlyos kombinált immunhiány
Granulomák	Krónikus granulomás betegség Variábilis immunhiány Ataxia telangiectasia
A bőr, a haj és a köröm dysplasiái	Immundeficienciával társuló ectodermális dysplasia Porc-haj hypoplasia szindróma Dyskeratosis congenita Papillon–Lefèvre-szindróma APECED
Pigmentzavarok	Chédiak–Higashi-szindróma Griscelli-szindróma 2-es típusú Hermansky–Pudlak-szindróma MAPBPIP-deficiencia-szindróma 9-es típusú Hermansky–Pudlak-szindróma
Angiooedema	C1-inhibitor-deficiencia Hereditár angiooedema Akvirált angiooedema
Urticaria	Variábilis immunhiány
Autoimmun kórképek	Variábilis immunhiány X-kromoszómahoz kötött krónikus granulomás betegség Szelektív IgA-hiány WAS Korai komplementdeficienciák Ataxia telangiectasia APECED

APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermális dystrophia; MAPBPIP = mitogen activated protein binding protein interacting protein

2) A bőr nem infekciózus elváltozásai (2. táblázat)

Atopia, ekzema (3. táblázat)

Az atopiás dermatitis és az ekzema az infekciók utáni második leggyakoribb bőrelváltozások PID-ben. Míg az általános gyermekpopulációnak hozzávetőlegesen a 13%-án jelentkeznek ekzémás tünetek, a PID-del diagnosztizált betegcsoportban a prevalencia szignifikánsan emelkedett (22%) [2].

Gyermekkorban jelentkező perifériás eozinofília esetén gondolni kell monogénes öröklődésű immundeficiencia vagy immundiszreguláció fennállására [12].

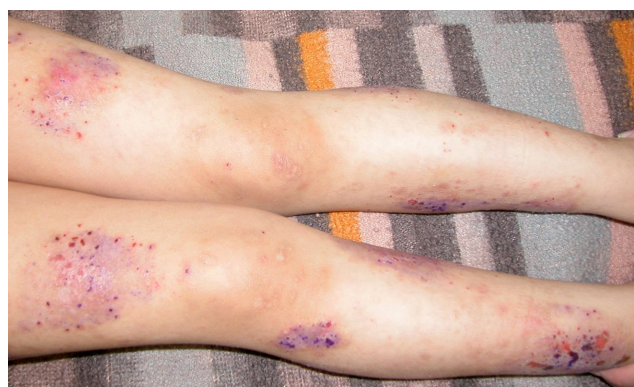
3. táblázat | Újszülöttkori és gyermekkori ekzémával jelentkező PID [3]

Hiper-IgE-szindróma – Autoszomális domináns (<i>STAT3</i> -mutáció) – Autoszomális recesszív (<i>DOCK8</i> -deficiencia)
Wiskott–Aldrich-szindróma
Immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-kromoszómahoz kapcsolt szindróma
Adenozin-deamináz – Súlyos kombinált immunhiány
Netherton-szindróma
Omenn-szindróma
Di George-szindróma

A kora gyermekkorban jelentkező súlyos ekzema szokatlan, ilyenkor a leggyakrabban perifériás eozinofíliával és magas IgE-szinttel társulva HIES-ben jelentkezik [2].

Az AD HIES jellemző triász a krónikus ekzémás dermatitis (4. ábra), visszatérő gennyes bőrfertőzések, hidegtályogok és gyakori tüdőgyulladások. A neonatalis papulopustulosus exanthema talaján jelentkező neonatalis acne vagy erythema toxicum neonatorum már az élet első napjaiban típusosan jelen van. A tünetek kezdetben az arca és a fejbőrre lokalizálódnak, később generalizálódhatnak. Az első életév során ez a kiütés egyre inkább ekzémás morfológiát mutat [12, 18]. A betegség hátterében a *STAT3*-gén domináns negatív mutációja áll. A *STAT3* transzkripció faktoraként számos citokin-jelátviteli folyamatban vesz részt, így kulcsfontosságú szerepet játszik az immunitás, a gyulladás, a sebgyógyulás, az embriogenezis, az onkogenezis és a sejtek túlélési folyamataiban. A CD⁴⁺ Th17-sejtek differenciálódásának hiánya jellemzi a kórképet [12].

Az AR *DOCK8*-hiányban a dermatitis sokkal súlyosabb, mint az AD *STAT3*-negatív HIES-esetekben. A genotípus megkülönböztetésében segítséget nyújthat az újszülöttkori ekzema jelenléte, amely a *STAT3*-mutációs betegekben gyakoribb (65–80%), mint a *DOCK8*-mutációs betegekben (24%) [19]. Az AR-HIES-betegeknél az első hónapokban különböző súlyosságú bőrgyulladás jelentkezik, amely klasszikus atopiás dermatitisre emlé-



4. ábra | Krónikus ekzémás dermatitis hiper-IgE-szindrómás beteg alsó végtagjain

keztet. Körükben gyakori az asztma, az élelmiszer-, valamint a környezeti allergia előfordulása [2, 18]. A *DOCK8* kritikus immunológiai szerepet játszik a T-, B-lymphocyták és NK T-sejtek túlélésében, migrációjában és szinapszisképződésében [18].

A WAS ritka, X-kromoszómához kötött, recesszív öröklődésű, primer immundefektus, amelyet microthrombocytopenia, ekzema és visszatérő fertőzések jellemeznek [20]. A betegek több mint 80%-ánál jelentkezik ekzema. Ennek súlyossága a WASP-fehérje expressziójával korrelál: míg WASP-fehérjét kismértékben expresszáló betegekben az ekzema mérsékelt vagy átmeneti, addig WASP-negatív betegekben súlyos, terápiareszisztens formákkal találkozunk [21, 22]. A WASP a thrombocyták és a lymphocyták fejlődésének kulcsfontosságú szabályozója, kritikus szerepe van az immunológiai szinapszisképződésben és a szabályozó T-sejt-funkciókban [12]. A WASP-hiányos esetekben nagyobb arányban tapasztalt magas IgE-szintnek szerepe lehet az ekzema kialakulásában, de ez máig nem bizonyított [21]. Az ekzema gyakran atopiás dermatitisre emlékeztet; elkülönítésében segítségül szolgálhat a dermatitisben megjelenő haemorrhagiás komponens WAS-betegekben [19]. A szignifikáns thrombocytopenia következtében találkozhatunk vérzéssel, petechiákkal és ecchymosissal [12].

Az IPEX-szindróma a *FOXP3*-gén funkcióvesztő mutációja következtében alakul ki. Jellemző cutan manifesztációja az ekzemas dermatitis, de jelentkezhetnek még psoriasiform bőrtünetek, erythroderma, urticaria, pemphigoid nodularis, cheilitis, onychodystrophia és alopecia universalis. Gyakran társul hozzá magas IgE-szint, eozinofília, valamint ételallergia [18].

Az *ADA* AR mutációjából kialakuló ADA-SCID-ben, a T-, B- és NK-sejtek alacsony száma következtében jellemzőek a visszatérő, súlyos opportunisták fertőzések. A betegek felében jelentkezik atopiás dermatitis, urticaria, allergiás rhinitis, asztma és élelmiszer-allergia klinikai képében [12].

Erythroderma

Az erythroderma, vagy exfoliatív dermatitis olyan gyulladásos bőrbetegség, mely a teljes vagy majdnem teljes testfelület erythemájával és hámlásával jár [23, 24]. Megjelenése az élet első hónapjában határozottan életveszélyes. A genodermatosisok, psoriasis, metabolikus kórképek és infekciók mellett mindig gondolnunk kell az immundeficiencia lehetőségére is [24].

Az újszülöttkori és gyermekkori erythroderma vezető oka a háttérben meghúzódó immundeficiencia [7, 23, 24]. A veleszületett immunhiányos szindrómák, az anyai immunitás védőhatása miatt, ritkán manifesztálódnak a születéskor [24].

Az Omenn-szindróma familiaris reticuloendotheliosis, melynek klinikai jellemzői az erythroderma, a súlygyarapodási nehézség, a lymphadenopathia és a visszatérő fertőzések [23, 24]. Az Omenn-szindróma a SCID AR formája leukocytosissal, eozinofiliával, megnövekedett

klonális T-sejt-számmal, csökkent számú B-sejttel, hypogammaglobulinaemiával és emelkedett IgE-szinttel [23]. Vezető, klasszikus bőrtünete a kora újszülöttkori exfoliatív erythroderma, de ekzema is előfordulhat. Difúz alopeciával társulhat [7].

A graft *versus* host betegség (GVHD) előfordulhat T-sejt-immunhiányos állapotban vagy az anyai lymphocyták transplacentaris átvitele miatt mint a cseretranszfúzió következménye. Jellemző a nem specifikus morbilliform exanthema, mely fokozatosan progrediál hámló erythrodermába [23, 24].

A Comèl–Netherton-szindróma a szerin-proteáz-inhibitor kódoló *SPINK5*-gén mutációjához köthető, a bőr és a szőrtüsző örökletes rendellenessége, melynek klinikai jellemzői az erythemás, hámló bőr, a magas szérumszint-IgE és a trichorrhexis invaginata [25]. A bőrtüneteknek két típusa ismert. A törzsön és a végtagokon jelentkező vándorló, erythemás, dupla szélű pikkelyekkel hámló plakkok neve ichthyosis linearis circumflexa (5. ábra). A már a születéskor az egész testfelszínt beborító erythema és a kifejezett hámlás a congenitalis ichthyosiform erythroderma [25]. Jellemzőek továbbá a visszatérő fertőzések, emelkedett IgE-szint, perifériás eozinofília és atopia, beleértve az ekzemát is [2]. A congenitalis ichthyosis és a neonatalis erythroderma esetén a születést követő időszakban az elektrolit-háztartás egyensúlyának krónikus rendellenessége változó mértékű mentális és neurológiai retardációt okozhat [25].

Di George-szindrómában és SCID-ben is jelentkezhet erythrodermába progrediáló ekzemas dermatitis [24].



5. ábra | Ichthyosis linearis circumflexa – dupla szélű pikkelyekkel hámló plakkok (nyilak) Netherton-szindrómás betegen

Angiooedema

A C1-inhibitor-deficientia ritka, sokszor életet veszélyeztető angiooedemával társuló megbetegedés. A bradikininmediált rohamok a subcutan és submucosalis szövetek duzzanatával jelentkeznek, melynek predilekciós helyei az arc, a végtagok, a gyomor-bél traktus, a genitáliák, az oropharynx és a felső légúti traktus [26].

A hereditaer angiooedemához (HAE) társuló oedemát nehéz megkülönböztetni a hízósejt-degranulációs reakcióktól. Az angiooedema nem fájdalmas, nem visz-

ket, nem erythemás, széli részei nem körülhatároltak (erythema marginatum). Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a bőrtünetek nem azonosak az urticariában tapasztaltakkal [27].

Urticaria

Variábilis immunhiányban (CVID) a B-sejtek alacsony vagy hiányzó antitesttermelése következtében, a gyakori sinopulmonalis infekciók mellett jelentkezhet furunculosis, alopecia universalis, pityriasis lichenoides. Olyan esetekkel is találkozhatunk, amelyekben urticaria társult hozzá. Egyes feltételezések szerint a krónikus urticaria hátterében az inadekvát humorális immunitásból eredő fertőzés indukálta komplementaktiváció áll. Egy másik feltételezés szerint a folyamat a CVID-betegek autoimmunitásra való fokozott hajlamából ered. E szerint a nagy affinitású IgE-receptor ellen antitestek termelődhetnek, ami hízósejt-degranulációt és urticariát okoz [28].

Autoimmun laesiók/vasculitis

A monogénes öröklődésű PID-kórképek gyakran többszervi autoimmun betegség képében manifesztálódnak. Számos, genetikailag meghatározott elsődleges T-sejt-deficienciában, primer B-sejt-betegségekből és a veleszületett immunitás zavarai között is találkozhatunk autoimmun manifesztációkkal [29].

A korai komplement komponensek bármelyikének a defektusa hajlamosít SLE és más immunkomplex betegség kialakulására. A C1q komponens hibájában 93%, a C4 komponensében 75%, C1r- és C1s-defektusban 57%, C2-defektusban 25%-ban alakul ki SLE. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy a korai komponensek mindegyikének kritikus védőszerepe van SLE kialakulása ellen [30].

A *CYBB*-gén mutációjából eredő, X-kromoszómához kötött CGD a PID-ben tapasztalt SLE-s esetek 75%-áért tehető felelőssé. A CGD-ben jelentkező lupuszerű tünetek mögött a hibás neutrophil apoptózis állhat. Feltételezhető, hogy a *CYBB*- és más CGD-vel kapcsolatos gének úgynevezett lupusérzékenységi gének [30].

A szelektív IgA-hiány (IgAD) prevalenciája az SLE különböző manifesztációiban 10–50× magasabb, mint az átlagpopulációban [30]. Az SLE és IgAD közötti szoros kapcsolat eredete nem teljesen tisztázott. A szekretoros IgA barrierként funkcionál az infekciókkal és ételmisszer-antigénekkal szemben; hiányában a mucosalis nyálkahártyán keresztül az érintettek fokozottan vannak kitéve környezeti antigéneknek, ezért a fokozott immunválasz krónikus T- és B-sejt-aktivációt idéz elő. Lehetséges továbbá, hogy a szérumban monomer állapotban jelen lévő IgA gyulladáscsökkentő szereppel bír [30].

A WAS-betegek 22–72%-ában találkozhatunk autoimmun komplikációkkal [21]. A leggyakrabban autoimmun haemolyticus anaemia, neutropenia, thrombocytopenia, cutan vasculitisek, Henoch-Schönlein-purpura,

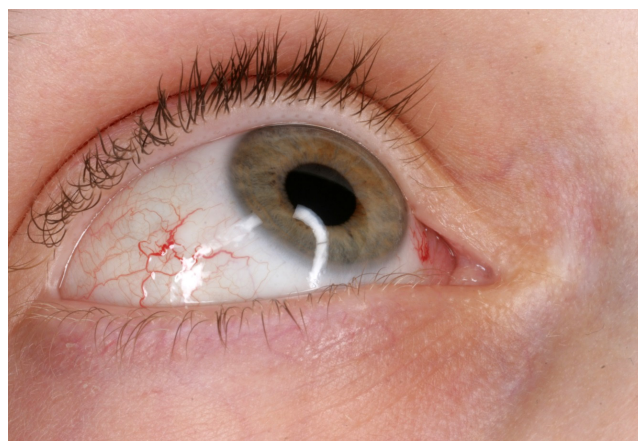
dermatomyositis és visszatérő angiooedema formájában manifesztálódnak az autoimmun eltérések [21, 22]. Úgy tűnik, a WASP-fehérjének szerepe van az immuntolerancia fenntartásában, és a diszfunkcionális regulátor T-sejtek miatt sérül a WAS-betegek perifériás toleranciája [22].

Az autoimmun dermatosisok, mint a vitiligo vagy az alopecia előfordulása sokkal gyakoribb humorális immunhiányos betegségekből, CVID-ben és szelektív IgAD-ben, a normálpopulációval összehasonlítva [7].

Vitiligo és alopecia areata a centrális immuntolerancia zavarával járó APECED-szindróma részjelenségeként is előfordul, ahol az autoreaktív T-sejtek antitesttermelése révén jelentkeznek az autoimmun manifesztációk [3, 7].

Granulomás bőrreakciók

Az ataxia telangiectasia hibás DNS-repairhez kapcsolódó ritka AR megbetegedés. Gyakori bőrtünetei közé tartoznak a telangiectasiák (6/a és 6/b ábra), az atrophia (6/c ábra), a café-au-lait foltok, a granulomás elváltozások és a korai öszülés. Ritkábban vitiligóval is társulhat [31]. Ataxia telangiectasiában a granulomák megjelenése sok esetben megelőzi az egyéb klinikai tüneteket és a diagnózist. A granulomák rendszerint a végtagokon jelent-



6/a ábra | A konjunktivális erek tágulata ataxia telangiectasiában szenvedő fiú jobb szemén



6/b ábra | Tágult hajszálerek a fülek hátsó felszínén



6/c ábra | 2–3 mm-es atrophias területek az arcon



7. ábra | Pörkkel fedett pustulák krónikus granulomás betegségben szenvedő beteg törzsén

keznek, de előfordulnak az arcon és a törzsön is. A jól körülhatárolt 5–10 cm átmérőjű granulomák lassú növekedést mutatnak. Felszínükön idővel hámló, erythemás, indurált papulák és plakkok alakulnak ki centrális atrophiaival és ulceratióval. Kialakulásuk hátterében feltehetően az immundiszreguláció áll [19].

A CGD a phagocytá NADPH-oxidáz enzim komplex veleszületett defektusa, melynek feladata a különböző mikroorganizmusok elölése reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) képzése révén [32]. Az érintett betegeknél gyakoriak a granulomaképződéssel járó visszatérő bakteriális és gombás fertőzések, melyekben bármelyik szövet érintett lehet [10]. A CGD-s betegek 60–70%-ában jelentkeznek bőrtünetek, melyek többnyire infekciózus elváltozások (7. ábra) [7]. Bár a bőrön ritkábban fordulnak elő granulomás laesiók, mint a visceralis szerveken, megjelenésük típusos: jól körülhatárolt, nem nekrotizáló granulomák, pigmentált makrofágokkal [7].

A CVID-es betegek 8–10%-ában előforduló komplikáció több szervet érintő granulomás betegség [7]. CVID-ben a granulomák általában a felnőtteken jelentkeznek, de a gyermekek egyharmadában is előfordulnak. Főleg a végtagokra lokalizálódnak, de az arc és a glutealis régió is

érintett lehet. Sarcoidszerű szövettani kép jellemző rájuk. Patogenezisük máig nem tisztázott, de kialakulásuk hátterében feltételezett HHV8-fertőzés áll [19].

A granulomás betegségben szenvedő CVID-betegek körében gyakoribbak az autoimmun szövódmények, különösen az immuncytopeniák [7].

Pigmentzavarok

Az immunhiányos betegségekhez társuló hipopigmentációs rendellenességek a haj, a bőr és a szem részleges albinizmusával, valamint leukocytadefektusokkal jelentkeznek [33].

A parciális oculocutan albinizmus és immundeficiencia betegségcsoportba öt rendkívül ritka, AR öröklésmenetet mutató szindróma tartozik: Chédiak–Higashi-szindróma, Griscelli-szindróma, 2-es típusú Hermansky–Pudlak-szindróma, MAPBPIP-deficiencia-szindróma és HPS9-szindróma. Klinikailag a bőr, a haj és a szemek hipopigmentációja, valamint visszatérő fertőzések jellemzik. Az albinizmussal összefüggésbe hozható géneknek úgy tűnik, fontos szerepük van az intracelluláris sejtorganellumok, különösen a szekretoros lysosomák biogenezisében és funkciójában. A melanocytákban ezeket a szekretoros lysosomákat melanosomáknak nevezük, feladatuk a melanin pigment szekréciója. A lysosomák funkciójában szerepet játszó bármelyik fehérjének a hibás működése befolyásolja azok biológiai aktivitását, ami hipopigmentációhoz és immundeficienciához vezet [33].

Bőr- haj- és körömdysplasiák

A dyskeratosis congenita különböző öröklődésmenetet mutató ritka kórkép, amelyre csontvelő-elégtelenség és korai öregedés jellemző [34]. Az idő előtti telomerrövidülés korai összejt-elégtelenséget és szövetkárosodást idéz elő [35]. A leggyakoribb klinikai tünetek a gyorsan megújuló szöveteket, elsősorban a csontvelőt és a kultakarót érintik [34]. A csontvelő-elégtelenséggel magyarázható pancytopenia miatt a visszatérő fertőzések és a malignus tumorok, különösen a laphámsejtes carcinoma és a haematolymphoid neoplasmák [35] gyakoribb előfordulása jellemző [34]. A betegek több mint 75%-ában észlelhető az úgynevezett mucocutan triász, vagyis az abnormális bőrpigmentáció, a körömdystrophia és a leukoplakia [34].

A betegek körülbelül 90%-ában jelentkezik körömdystrophia, amely először a kézkörmöket érinti, majd a lábkörmökon is megjelenik (8/a és 8/b ábra). A körmökön kezdetben hosszanti irányú hasadás figyelhető meg, mely körömvésztségig progrediálhat. A nyálkahártya-leukoplakia pathognomicus, a betegek körülbelül 80%-ában fordul elő. Általában a buccalis nyálkahártya, a nyelv és az oropharynx érintett. A leukoplakiás területek 30%-án alakul ki laphámsejtes carcinoma [35].

A porc-haj hypoplasia szindróma ritka AR öröklésmenetű veleszületett immunhiányos betegség. A döntően T-sejtes immundeficiencia hátterében az *RMRP*-ribo-



8/a ábra | A kézkörmök hosszanti irányú hasadása dyskeratosis congenitában



8/b ábra | A lábkörmök dystrophiája dyskeratosis congenitában szenvedő betegben

nukleoproteint kódoló gén mutációja áll. A betegségre a metaphysealis chondrodysplasia következtében rövid végtagú törpeség jellemző, ezért az „immunossealis” szindrómák közé sorolják. Már kora csecsemőkorban fel-tűnőek lehetnek a nyakon és a végtagokon jelentkező felesleges bőrredők és a rövid körömlemezek. A szőrszálak centrális pigmentált magjának hiánya következtében finom szálú, világos színű, nagyon ritka a hajzat, a test-szőrzet, a szemöldök és a szempilla. Mikroszkópos vizsgálattal a szőrszálak szokatlanul kis átmérőjűek. A betegek néha teljesen kopasznak tűnnek, de a korral előrehaladva a pigmentáltság fokozódhat [36].

Immundeficienciával társuló ectodermalis dysplasia X-kromoszómához kötött (NEMO) és AD (IKBA-GOF) formáiban jellemző a hypohidrosis és az anhidrosis. A hajzat durva szálú, gyér vagy hiányzik. Az X-kromoszómához kötött formában jellemzőek a mycobacterialis és a tokos baktériumok által okozott fertőzések, a csökkent immunglobulintermelés, a károsodott NK-citotoxicitás, valamint különböző T- és B-sejt-defektusok. AD formában a T-sejt-károsodás dominál [7].

A Papillon-Lefèvre-szindróma ritka, AR öröklésmen-tű, palmoplantaris ectodermalis dysplasia, mely a bőr

hyperkeratosisával jelentkezik. A katepszin-C fehérje kó-dolásában részt vevő CTSC-gén mutációja okozza, amely károsodott neutrophil kemotaxishoz vezet. A betegek súlyos periodontalis betegségben szenvednek, mely a fo-gak elvesztésével jár. Fokozott az érzékenység pyogen fertőzésekkel szemben, beleértve a *S. aureus* okozta cu-tan abscessusokat [7].

Megbeszélés

A primer immunhiány-betegségek kutatása a molekuláris genetika egyik legdinamikusabban fejlődő területe [3]. A legtöbb PID veleszületett, családi halmozódást muta-tó monogénes betegség, mely már az élet korai szakaszá-ban jelentkezik, de fontos hangsúlyozni, hogy az im-mundefektusok sporadikusan is előfordulhatnak, az első tünetek felnőttkorban is jelentkezhetnek, úgynevezett késői kezdetű immundeficienciák formájában [3] Az ese-tek 40–70%-ában a betegség a kültakarót is érinti [1]. A bőrnek elsősorban a bakteriális és gombás fertőzései, de a vírusos fertőzései is figyelemfelkeltőek lehetnek. A betegek infekciókra való fogékonysága sok esetben kórokozó-specifikus. Invazív, súlyos fertőzés után, anam-nézistől függetlenül, immunhiányosnak tekintendő a pá-ciens mindaddig, amíg az ellenkezője be nem bizonyo-sodik [3]. Gyakori, hogy a klinikai fenotípust az ekzema, az erythroderma, az allergiás/gyulladásos kórképek, a granulomás bőrelváltozások, autoimmun betegségek, pigmenteltérések, angiooedema, urticaria, a bőr, a haj és a körmök dysplasiái vagy malignus kórképek uralják. A bőrtünetek gyakran bevezető jelei lehetnek a háttér-ben húzódó immundefektusnak, így rendkívül fontos ezek ismerete mind a gyermek-, mind a felnőttgyógyá-szatban. Az időben megkezdett adekvát terápia életetket menthet.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kap-csolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem része-sült.

Szerzői munkamegosztás: B. A. E.: A kézirat megszöve-gezése. S. M., M. L.: A kézirat tartalmi és formai korrek-ciója. A cikk végleges változatát mindhárom szerző elol-vasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunode-ficient children. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28: 494–501.
- [2] Relan M, Lehman HK. Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 480.
- [3] Maródi L. Modern view of primary immunodeficiencies. [A primer immundeficienciák modern szemlélete. *Orvostovább-képző Szle.* 2017; 24: 36–43. [Hungarian]

- [4] Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17: 91–96.
- [5] Moin A, Farhoudi A, Moin M, et al. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2006; 5: 121–126.
- [6] Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and sustained viral infections in primary immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2017; 8: 665.
- [7] Lehman H. Skin manifestations of primary immune deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014; 46: 112–119.
- [8] Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 26.
- [9] Thakur N, Sodani R, Chandra J, et al. Leukocyte adhesion defect type 1 presenting with recurrent pyoderma gangrenosum. *Indian J Dermatol.* 2013; 58: 158.
- [10] Arbiser JL. Genetic immunodeficiencies: cutaneous manifestations and recent progress. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 82–89.
- [11] Minegishi Y, Saito M. Cutaneous manifestations of hyper IgE syndrome. *Allergol Int.* 2012; 61: 191–196.
- [12] Williams KW, Milner JD, Freeman AF. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35: 523–544.
- [13] Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol.* 2014; 26: 454–470.
- [14] Oh J, Freeman AF, NISC Comparative Sequencing Program, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res.* 2013; 23: 2103–2114.
- [15] Puel A, Cypowyj S, Maródi L, et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12: 616–622.
- [16] Okada S, Puel A, Casanova JL, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunol.* 2016; 5: e114.
- [17] Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25: 736–747.
- [18] Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part I. Syndromes associated with eczematous dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 355–364.
- [19] Sillevs Smitt JH, Kuijpers TW. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25: 492–497.
- [20] Gulácsy V, Maródi L. Wiskott–Aldrich syndrome. [Wiskott–Aldrich-szindróma.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 1367–1371. [Hungarian]
- [21] Catucci M, Castiello MC, Pala F, et al. Autoimmunity in Wiskott–Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012; 3: 209.
- [22] Ariga T. Wiskott–Aldrich syndrome; an X-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features. *Allergol Int.* 2012; 61: 183–189.
- [23] Sarkar R, Garg VK. Erythroderma in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010; 76: 341–347.
- [24] Dhar S, Banerjee R, Malakar R. Neonatal erythroderma: Diagnostic and therapeutic challenges. *Indian J Dermatol.* 2012; 57: 475–478.
- [25] Benkő R, Csikós M, Becker K, et al. The Comèl–Netherton syndrome and molecular background. [Comèl–Netherton-szindróma és molekuláris biológiai háttere.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 2005; 81: 54–57. [Hungarian]
- [26] Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2015; 180: 475–483.
- [27] Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, et al. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 701–711.
- [28] Duffy KL, Green L, Harris R, et al. Treatment of nephrogenic systemic fibrosis with Re-PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: S39–S40.
- [29] Maródi L. Inborn errors of T cell immunity underlying autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13: 97–99.
- [30] Carneiro-Sampaio M, Liphauts BL, Jesus AA, et al. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2008; 28(Suppl 1): S34–S41.
- [31] Ivonye C, Jamched U, Anderson D, et al. Uncommon skin lesion in ataxia-telangiectasia. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 1051–1052.
- [32] Gennery A. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000Res.* 2017; 6: 1427.
- [33] Dotta L, Parolini S, Prandini A, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial ocular-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 168.
- [34] Reiger Zs, Varga G, Tóth B, et al. Molecular diagnosis and therapeutic measures in patients with dyskeratosis congenita. [Dyskeratosis congenita: Molekuláris diagnosztika és terápiás lehetőségek.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 285–292. [Hungarian]
- [35] Fernández García MS, Teruya-Feldstein J. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *J Blood Med.* 2014; 5: 157–167.
- [36] Erdős M, Tóth B, Almássy Z, et al. Cartilage-hair hypoplasia. [Porc-haj hypoplasia.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 209–217. [Hungarian]

(Bojtor Adrienn dr.,
Budapest, Nagyszalonta u. 27., 1112
e-mail: adriennbojtor@gmail.com)

„Nec veteris formae gratia tota perit.” (Cornelius Gallus)
(Nem lesz egészen rút, ami szép volt valaha.)

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