

Légzőszervi megbetegedések primer immundefektusokban

Nyul Zoltán dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

Veleszületett immundefektusokban a légutak fertőzései a leggyakoribb prezentációs jelek és egyben a vezető halálok. Az egyes immundefektusokra jellemző lehet a domináns kórokozó vagy kórokozóspektrum, amelynek ismerete a fertőzések empirikus kezelésében és prevenciójában játszik döntő szerepet, vagy éppen fordítva, a szokványostól eltérő patogén azonosítása terelheti gyanúunkat immundefektus irányába. Az akut légúti betegségek mellett a primer immundefektus krónikus tüdőbetegségekre is gyakran hajlamosít. A visszatérő fertőzések következtében az alsó légutak visszafordíthatatlan szerkezeti károsodása, bronchiectasia alakulhat ki, amely további fertőzések kiindulási góccaként szolgálhat. A krónikus tüdőbetegségek másik csoportja, az interstitialis tüdőbetegségek az infekcióktól függetlenek, és az egyes immundefektusokban jellemző immunregulációs zavar megnyilvánulásként foghatók fel. Az életminőség, a hosszú távú prognózis tekintetében döntő jelentőségű a másodlagos tüdőkárosodás szempontjából rizikócsoportot jelentő betegek azonosítása és a rendszeres szűrővizsgálatok elvégzése az elváltozások korai felismerése érdekében.

Orv Hetil. 2018; 159(49): 2043–2049.

Kulcsszavak: primer immundefektus, légzőrendszeri fertőzések, bronchiectasia, interstitialis tüdőbetegség

Respiratory manifestations in primary immunodeficiencies

The respiratory infections are the most common presentations and leading cause of morbidity and mortality in primary immunodeficiencies. The pathogen or spectrum of pathogens may be characteristic for the underlying primary immunodeficiency, and that knowledge plays an important role in the empirical treatment or prevention of the infections, or, conversely, the identification of an unusual pathogen may raise the suspicion on an immunodeficiency. Apart from the acute respiratory infections, chronic lung diseases are also common complications. The recurrent infections result in bronchiectasis, an irreversible structural damage of the respiratory tract, that frequently serve as locus for subsequent infections. The other group of chronic pulmonary complications are the interstitial lung diseases, which seem to be independent from infections and can be regarded as the pulmonary manifestation of the immune dysregulation. It is important to identify those patients with immunodeficiency who are at increased risk of secondary lung complications and to regularly screen this group for the early detection of the pulmonary complications.

Keywords: primary immunodeficiency, respiratory infections, bronchiectasis, interstitial lung disease

Nyul Z. [Respiratory manifestations in primary immunodeficiencies]. Orv Hetil. 2018; 159(49): 2043–2049

(Beérkezett: 2018. augusztus 6.; elfogadva: 2018. szeptember 7.)

Rövidítések

BAL = (bronchoalveolaris lavage) bronchoalveolaris mosás; BCR = (B-cell receptor) B-sejt-receptor; BTK = (Bruton's tyrosine kinase) Bruton-féle tirozin-kináz; CD40L = CD40-ligand; CGD = (chronic granulomatous disease) krónikus granulomatosis betegség; CID = (combined immunodeficiency) kombinált immunhiányos állapot; CO = szén-monoxid; CSF2RA = (GM-CSF 2 receptor alpha subunit) GMCSF2-re-

ceptor-alfa-alegység; CTLA4 = (citotoxic T-lymphocyte antigen 4) citotoxikus T-lymphocytaantigén-4; CVID = (common variable immunodeficiency) variábilis immunhiány; ESID = (European Society for Immunodeficiencies) Európai Immunodeficientia Társaság; FEV₁ = (forced vital capacity in 1 second) erőltetett kilégzési térfogat 1 s alatt; FVC = erőltetett vitálkapacitás; GLILD = (granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease) granulomatosis-lymphocytás interstitialis tüdő-

betegség; GM-CSF = (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) granulocita-macrophag kolónia stimuláló faktor; HIES = hiper-IgE-szindróma; HIGM = hiper-IgM-szindróma; HRCT = (high-resolution computer tomography) nagy felbontású komputertomográfia; ILD = (interstitial lung disease) interstitialis tüdőbetegség; LRBA = (lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor) lipopoliszacharidra reagáló bézszerű horgony; NADPH = (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; PAD = (primary antibody deficiency) primer antitesthiányos állapot; PI3KD = (phosphoinositide 3-kinase delta) foszfoinozitolid-3-kináz-delta; PID = (primary immunodeficiency) primer immunodeficientia; RAG = (recombination-activating gene) rekombinációaktiváló gén; RSV = (respiratory syncytial virus) respiratoricus syncytialis vírus; sCID = (severe combined immunodeficiency) súlyos kombinált immunhiányos állapot; STAT3 = (signal transducer and activator of transcription 3) jelátvivő és transzkripció aktivátor-3; STAT5b = (signal transducer and activator of transcription 5b) jelátvivő és transzkripció aktivátor-5b; XIAP = (X-linked inhibitor of apoptosis) X-hez kötött apoptózisgátló; XLA = (X-linked agammaglobulinemia) X-hez kötött agammaglobulinaemia

A jelenleg ismert több mint 350 veleszületett primer immunodeficientia (PID) [1] döntő többségében a fertőzésekre való fokozott hajlam áll az előtérben. A légzőrendszer fertőzései a vezető morbiditási és mortalitási tényezők. A jelen közleményben a PID-ben előforduló légúti, elsősorban alsó légúti betegségeket és ezek diagnosztikus aspektusait tekintjük át. A légúti szövödmények didaktikailag infekciós eredetű akut és krónikus légúti betegségekre, valamint nem infekciós obstruktív és restriktív tüdőbetegségekre oszthatók fel [2].

Infekciós eredetű légzőszervi betegségek PID-ben

A *primer antitestdefektusok* (PAD) képezik a primer immundefektusok legnagyobb csoportját. A légutakban a különböző immunglobulinizotípusoknak eltérő a lokalizációja és funkciója. A felső és alsó légutakban a nyálkahártya-asszociált lymphoid szövet által termelt secretoros IgA (sIgA) és IgM fordul elő; az előbbi a bakteriális adhaesiogátlásban és toxinsenlegesítésben, míg az utóbbi a komplementaktivációban, valamint a kórokozók, különösen a vírusok agglutinációjában hatékony. Alveolaris szinten a keringésből származó IgG dominál, és a bakteriális fertőzések megelőzésében van kiemelt szerepe [3]. A leggyakrabban előforduló PAD-kórképek közül a szelektív IgA-hiány az esetek felében tünetmentes, az IgG-alosztály-hiány vagy a specifikus antitestdefektusok klinikailag az enyhébb defektusok közé tartoznak. A klinikai következmények miatt nagyobb jelentőséggel bírnak az egyidejűleg több vagy az összes immunglobulinizotípus csökkenését vagy hiányát okozó számbeli vagy funkcionális B-sejt-zavarok, az agammaglobulinaemiák és a variábilis immunodeficientia (CVID). Az agammaglo-

bulinaemiák 85%-a X-hez kötött (XLA), és a B-sejt-receptor (BCR) jelátvitelért felelős BTK-gén mutációja okozza [4]. Ennek következtében a B-sejt-érés a pro-B-lymphocita-stádium után megreked, a periférián nincs vagy csak kisszámú B-sejt található, minden izotípust érintő súlyos immunglobulinhiánnyal. A leggyakoribb szimptomás PID-ként a CVID klinikailag és genetikailag heterogén csoportot képez. A sinopulmonalis fertőzésekre való hajlam mellett jellemző a különböző autoimmun és malignus lymphoproliferatív betegségek előfordulása. Génmutáció a betegek kisebb hányadában ismert és igazolható. A kórkép hátterében T-B lymphocita interakció zavar feltételezhető, melynek következtében gátolt a B-sejtek plazmasejtté, illetve osztályváltott memóriasejttekké történő differenciálódása. Immunológiai IgG- és IgA-, esetenként IgM-hypogammaglobulinaemia, valamint csökkent antitestválasz jellemzi [5, 6]. Egy vizsgálat szerint a CVID-betegek 76%-ában mérhetően alacsony az IgE [7].

Az antitesthiány leggyakoribb következménye a felső és alsó légutak visszatérő, elhúzódó fertőzései, melyek klinikailag rhinosinusitis, otitis media, bronchitis, pneumonia és később bronchiectasia képében nyilvánulnak meg. Az infekciók jellemzően az anyai antitestek eltűnésével, 6 hónapos kor után kezdődnek. A rekuráló légúti fertőzések minden életkori kategóriában markáns gyanújelnek számítanak. A Jeffrey Modell Alapítvány által kidolgozott 10, PID-re figyelmeztető jel (*1. táblázat*) közül három – a recidív otitis, sinusitis és pneumonia – a

1. táblázat | A primer immundefektus 10 figyelmeztető jele [8]

Gyermekek	Felnőttek
4 vagy több otitis egy év alatt	2 vagy több otitis egy év alatt
2 vagy több súlyos sinusitis egy év alatt	2 vagy több új sinusitis egy év alatt, allergia hiányában
2 vagy több tüdőgyulladás egy év alatt	1 tüdőgyulladás évente, több mint egy évig
2 vagy több hónapig tartó antibiotikus kezelés csekély eredményével	Krónikus hasmenés súlyvesztéssel
Csecsemőkori súly- és hosszfejlődésbeli megtorpanás	Visszatérő vírusfertőzések
Visszatérő bőr- vagy szervi tályogok	Intravénás antibiotikum adásának szükségessége a fertőzések kezeléséhez
Perzisztáló gombás száj- vagy bőrfertőzés	A bőr vagy belső szervek mély, visszatérő tályogjai
Intravénás antibiotikum adásának szükségessége a fertőzések kezeléséhez	Perzisztáló gombás száj- vagy bőrfertőzés
2 vagy több invazív fertőzés (szepszis, osteomyelitis, meningitis)	Egyébként ártalmatlan TBC-szerű fertőzés
Pozitív családi kórelőzmény	Pozitív családi kórelőzmény

TBC = tuberkulózis

2. táblázat | Légúti kórokozók a különböző PID-kategóriákban ([2] alapján módosítva)

Antitestdefektusok (PAD)	Kombinált immundefektusok	Phagocytadefektusok	A komplementrendszer defektusai
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella</i> <i>catarrhalis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Mint antitestdefektusok plusz) <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Nocardia</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Rhinovírus, coronavírusok, adenovírus	Cytomegalovírus, EBV, RSV, parainfluenza-3, paramyxovírus		
	Nem tuberculoid mycobacteriu- mok	Nem tuberculoid mycobacteriu- mok	
	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>	

EBV = Epstein-Barr-vírus; PAD = primer antitesthiányos állapot; PID = primer immundeficiencia; RSV = respiratoricus syncytialis vírus

légzőrendszerre vonatkozik [8]. Hangsúlyozni kell azonban, hogy e gyanújelek érzékenysége a különböző PID-körképben jelentősen eltér [9]. Az infekciók jellemzően súlyosak, perzisztensek, szokatlan kórokozók okozzák, és visszatérőek. A különböző betegcsoportokban recidív sinusitis 19–98%-ban, pneumonia 37–90%-ban volt prezentációs jele az antitesthiányos betegségnek [10]. Az Európai Immundeficiencia Társaság több mint 2200 CVID-betegének adatai alapján a pneumonia a vezető légúti betegség [11].

A poliszacharidok védelmet biztosít egyes baktériumok számára az alternatív komplementaktivációval és phagocytosissal szemben; e kórokozók eliminációjában az antitestek központi szerepet játszanak. Ezért a légzőrendszer fertőzéseit, a tüdőgyulladást antitesthiányos állapotban tipikusan tokos baktériumok, *Streptococcus pneumoniae* és *Haemophilus influenzae*, valamint *Staphylococcus aureus* okozzák (2. táblázat). Mivel a védőoltások után rendszerint nem alakul ki antitestválasz, az oltás ellenére *Bordetella pertussis* is lehet etiológiai tényező [2]. XLA-ban mycoplasma fordulhat elő nagyobb arányban [12]. A baktériumok mellett a légúti vírusok szintén gyakoriak, és elhúzódó fertőzést okoznak, ezek szerepéről azonban kevesebb az adat. Egy téli időszakban végzett vizsgálatban, CVID-betegek légúti exacerbációjában 56%-ban izoláltak vírusokat, mindenekelőtt rhinovírust, corona- és adenovírust, és 33%-ban igazolódott többnyire tokos baktérium (*Haemophilus influenzae*) [13].

A kombinált T- és B-sejt-immundefektusok (CID) a leg súlyosabb következményeket okozó PID-betegségek. A csoporton belül is elkülöníthető a súlyos CID (sCID), melyet igen kifejezett T-sejtszám-csökkenés vagy -hiány jellemez. A sCID hátterében 17 különböző génhiba ismert [1]. A sCID korán manifesztálódik, és immunológiai sürgősségi állapotot jelent. A T-sejt-defektus következménye az intracelluláris patogének okozta fokozott fertőzéshajlam. Az infekciók invazívak, elhúzódóak. sCID-ben a légzőrendszeri fertőzések a leggyakoribbak,

amelyeket főként a *Pneumocystis jirovecii*, cytomegalovírus, adenovírus, parainfluenzavírus-3 és RSV okoz [14]. Mivel egyidejűleg B-sejt-hiány vagy -funkció-zavar is jelen van, az antitesthiányos betegségekre jellemző kórokozóspektrummal is számolni kell. Sokszor a *P. jirovecii*-pneumonia az első prezentációs jel, amely kezdetben diffúz interstitialis, majd gócos, asszimmetrikus alveolaris infiltratio képében jelenik meg [15]. A hagyományosan immundeficienciaszindrómákhoz sorolt hiper-IgE-szindróma (HIES) szintén kombinált immundefektusnak számít, és a leggyakrabban a STAT3 mutációja okozza. HIES-ban a rekuráló sinopulmonalis fertőzések vezető kórokozója a *Staphylococcus aureus*. A STAT3-HIES-re különösen jellemző a bronchiectasia és a pneumatokéle, amely hajlamos kolonizálódni a cystás fibrosisra tipikus patogénekkkel, *Pseudomonas* és nem tuberculoid (korábbi nevén atípusos) mycobacteriumokkal, valamint *Aspergillus*- és *Scedosporium*-speciességekkel [16]. A hiper-IgM-szindróma (HIGM) a B-sejtek izotípusváltásának defektusát okozó genetikai betegségeket foglalja magában. Jellegzetessége az alacsony IgG-, IgA-szint mellett normális vagy magas IgM-szint. Az esetek 70%-ában a B-sejtek T-sejt-függő kostimulációjáért felelős CD40L mutációja áll a háttérben [17], és mivel ez a ligand a phagocyták aktivációjában is szerepet játszik, a HIGM szintén a CID-ek közé tartozik. A PAD-ra jellemző kórokozók mellett a *Pneumocystis jirovecii* okozhat légúti fertőzést. A HIGM egyéb típusaiban az izotípusváltás hibája többnyire B-sejt-függő, és ezért – a jellegzetes lymphoid hyperplasiától eltekintve – a primer antitestdefektusok klinikai következményeivel járnak [18].

A phagocyták veleszületett zavarai lehetnek számbeliek (congenitalis neutropeniák) és/vagy funkcionálisak (leukocytadhaesios defektusok, krónikus granulomatosis [CGD]). CGD-ben a NADPH-oxidáz enzimkomplex mutációi miatt a reaktívoxigén-gyökök képzésének és a fagocitált kórokozók eliminációjának következményes zavara áll fenn. A leggyakrabban izolált légúti patogének a *Staphylococcus aureus*, a *Burkholderia cepacia*, a *Klebsi-*

ella, a *Nocardia*, valamint az *Aspergillus* [19]. Az antifungális profilaxis ellenére a légúti gombafertőzések (mindenekelőtt *Aspergillus*) a vezető halálok. Congenitalis neutropeniában *Staphylococcusok*, *Streptococcusok*, *Enterococcusok*, *Pseudomonas aeruginosa* és Gram-negatív bacillusok a bőr- és légúti fertőzések mellett az alsó és felső légúti infekciók okai [20].

A komplementrendszer korai komponenseinek defektusai (C1–4) a tokos baktériumok okozta fertőzésekre hajlamosítanak; különösen a C3-defektusra jellemző a korai kezdetű, invazív és visszatérő, *Streptococcus pneumoniae* okozta infekció. A terminális komplex defektusaiban *Neisseria*-fertőzésekkel kell számolni.

Nem fertőzőes tüdőmanifesztációk

Primer immundefektusokban a nem közvetlenül patogén által okozott krónikus tüdőelváltozásoknak az obstruktív vagy restriktív kóreléttani jellemzőik alapján történő felosztása az eltérő etiológia miatt is indokoltnak tűnik.

Obstruktív tüdőbetegségek

A krónikus vagy recidív alsó légúti fertőzések szövődménye a bronchiectasia. A gyulladásos folyamat a hörgők falát és a környező szöveteket károsítja; előrehaladott állapotban a hörgő orsó- vagy zsákszerűen irreverzibilisen kitágul, majd hegesedik. A kórfolyamat kezdetén köhögések foglalják el a károsodott cilium helyét, amit a hörgőfal elasztikus szövetének pusztulása, a parenchyma sejtes beszűrődése, ödémája, végül az izomréteg és a porc destrukciója követ, endarteritis kíséretében. A lumen gyakran mucopurulens váladékkal és szövettörmelékkel kitöltött [21]. A kialakult bronchiectasia talaján, a cystás fibrosishoz hasonlóan, krónikusan kolonizáló *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* és a nem tuberculoideus mycobacteriumok lesznek a domináns patogének, ami önmagát fenntartó és súlyosbító folyamatot idéz elő [22]. A bronchiectasia kifejlődésének egyik leggyakoribb oka bármely, a tüdő visszatérő gennyes fertőzésére hajlamosító primer immundefektus. Ebbe a csoportba tartoznak az elsődleges antitesthiányos állapotok (agammaglobulinaemiák, CVID), egyes kombinált immundefektusok (STAT5b-deficientia, PI3KD-szindróma) és a phagocytadefektusok. Az elsődlegesen antitesthiányos betegségek enyhébb formáiban (IgG-alsztály-deficientia vagy szelektív IgA-hiány) a bronchiectasia incidenciája alacsonyabb. Az agammaglobulinaemia különösen hajlamosít hörgőtágulatra, azonban a korai kezdetű sinopulmonalis fertőzések korábbi diagnózist és az immunglobulinpótló kezelés mihamarabbi elkezdését teszik lehetővé, ezért ebben a betegcsoportban a kialakulása ritkább, mint CVID-ben [23]. A különböző vizsgálatokban a bronchiectasia prevalenciája antitesthiányos betegségekben 17–76% volt [10]. Az ESID-regiszter adatai szerint CVID-ben bronchiectasia 23%-ban fordult

elő, és sokszor már a kórkép felismerésekor jelen van bronchiectasia. Ennek magyarázata lehet, hogy a CVID kórismézése átlagosan 4,1 évet késik, gyermekkorban (<10 év) hosszabb idő telt el a betegség kezdete és a diagnózis felállítása között. A bronchiectasiával érintett betegek IgM-szintje alacsonyabb, ami az IgM protektív szerepére utal [11].

Krónikus légúti tünetek esetén vagy a rizikócsoportba tartozó betegeknél rendszeresen, szűrőjelleggel nagy felbontású CT (HRCT) elvégzése javasolt. A korai elváltozások kimutatására a röntgen nem alkalmas. A bronchiectasia tipikus CT-jelei a hörgők falának megvastagodása, hörgőtágulatok, a kaliber csökkenésének hiánya. Elsősorban a középső és az alsó lebenyek érintettek [15, 24]. A kis légutak érintettségének korai kimutatására hasznos módszer a ki- és belégzési HRCT-felvételek összevetése. A légzésfunkciós vizsgálat obstruktív mintázatot mutat (alacsony feszített kilégzési térfogat 1 s alatt [FEV₁], alacsony vagy normál FEV₁/erőltetett vitálkapacitás [FVC] hányados), súlyos tüdőkárosodásban az FVC is beszűkül. A légzésfunkciós vizsgálat a beteg megfelelő együttműködését igényli, ezért a vizsgálat gyermekkorban általában iskoláskortól végezhető el. A korai szakaszban elkezdett adekvát és agresszív terápia kedvező prognózist jelent. Egyes megfigyelések szerint gyermekkorban a bronchiectasia megfelelő kezelés mellett nem feltétlenül progresszív szövődmény [25].

Restriktív tüdőbetegségek

Egyes PID-kórképek fő szövődménye az interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD), amely megnövekedett mortalitással és a malignus lymphoproliferatív betegségek fokozott kockázatával jár együtt. Az ILD patológiai jellemzője az alveolaris fal gyulladásos megvastagodása, károsodása, a tüdő interstitiumának sejtes beszűrődése, majd fibrosisa és az alveolocapillaris egység destrukciója, ami a légzőfelület beszűkülésével restriktív tüdőbetegséget okoz. Mivel a folyamat nem csak az interstitiumra korlátozódik, valójában helyesebb diffúz parenchymás tüdőbetegségről beszélni [26]. Az ILD a késői stádiumban okoz tüneteket, gyermekkori megjelenése ritka. A klinikum lappangó, kezdetben fáradékony-ság, a fizikai teljesítmény csökkenése, majd improduktív köhögés, zihálás, tachypnoe és nyugalmi dyspnoe jelentkezik. Belégzésben az érintett területeken apró hólyagú, nedves szörtyzörejek hallhatók. Előrehaladott esetben pulmonalis hypertonia, cor pulmonale chronicum és légzési elégtelenség alakul ki.

Az ILD krónikus gyulladásos folyamatok szövettanilag heterogén csoportját, elsősorban a szokványos és lymphocytás interstitialis pneumonitist, a follicularis bronchiolitist, a granulomatosus tüdőbetegséget és a szervülő pneumoniát foglalja magában [26]. Miközben a légutak szerkezeti károsodása a visszatérő fertőzések kumulatív hatásának következtében, a tüdőszövet hegesedése miatt alakul ki, az ILD patogeneziséért elsősorban az immun-

diszreguláció felelős [27]. A parenchymás tüdőbetegség kialakulásához, bár gyakran egyidejűleg jelen van, nem szükséges a bronchiectasia, és jellemzőbb az emelkedett, mint a csökkent szérumszint-IgM-szint [28]. Az interstitialis tüdőbetegség kockázatával elsődlegesen antitesthiányos állapotokban és egyes specifikus (ataxia teleangiectasia, CGD), illetve szisztémás autoimmun betegségekkel asszociált PID-kórképekben kell számolni (3. táblázat) [3, 29, 32]. ILD az elsődlegesen antitesthiányos betegségek (PAD) közül, az alábbiakban részletezett CVID-en kívül, az IgG-alsztály-deficienciában gyakoribb; a leggyakoribb PID-kórképben, a szelektív IgA-deficienciában társult IgG2-alsztály-hiány esetén fordul elő [28, 29].

Az interstitialis tüdőbetegségek specifikus és egyben leggyakoribb típusa a granulomatosus-lymphocytás ILD (GLILD), mely szövettanilag granulomatosis és lymphoid hyperplasia (follicularis bronchiolitis, nodularis lymphoid hyperplasia, reactiv lymphoid infiltratio és lymphocytás interstitialis pneumonia) kombinációjaként jelenik meg. GLILD gyakran társul autoimmun cytopeániával, lymphadenopathiával, spleno- és hepatomegaliával, valamint egyéb extrapulmonalis, nem elsajtosodó granulomaképzéssel, és lényegében a szisztémás granulomatosus folyamat tüdőmanifesztációjának tekinthető. Granulomatosus-lymphocytás ILD-t HIGM- vagy XLA-betegeknél nem írtak le, ebből arra következtetnek, hogy immunregulációs zavart okozó T-sejt-diszfunkció a fő

patogenetikai tényező [18, 22]. Az immunregulációs zavar mellett egyes vizsgálatok a humán herpeszvírus-8 és az Epstein-Barr-vírus kóroki szerepét is felvetették [33, 34], ezt azonban a későbbi vizsgálatok nem erősítették meg. A GLILD elsődlegesen CVID-ben fordul elő. Szakértői konszenzuson alapuló definíció szerint a GLILD a CVID-betegek klinikailag, radiológiailag és szövettanilag specifikus, a tüdő lymphocytás beszűrődésével és/vagy granulomatosisával asszociált interstitialis tüdőbetegsége, ahol az egyéb etiológia kizárható [35]. A GLILD prevalenciája CVID-páciensek körében nem ismert pontosan, a különböző betegcsoportokban 5–20%, de az előfordulási gyakoriság feltehetően ennél magasabb [28]. Gyakran a CVID diagnózisának felállításakor, viszonylag korán jelen van parenchymás tüdőbetegség, ezért úgy tűnik, hogy a CVID-betegek egy alcsoportja különösen hajlamos erre a szövődményre. A fokozott ILD-rizikónak kitett CVID-betegcsoport azonosításában az emelkedett CD4/CD8 arány, a magas IgM-szint és a nagyon alacsony osztályváltott memória-B-sejt-érték hasznos markerekként szolgálhatnak [30]. Az érintett betegekben alacsony a keringő regulatorikus T-sejtek aránya, és a tüdőből nyert szövettani mintában ez a sejttípus nem mutatható ki [3]. Granulomatosus interstitialis tüdőbetegség előfordulhat egyéb, ritkább monogén PID-kórképekben is, amelyek diagnózisa genetikai vizs-

3. táblázat | Interstitialis tüdőbetegséggel asszociált PID-kórképek ([3, 29–32] alapján)

PID	ILD-patológia	HRCT-lelet
Elsődlegesen antitesthiányos állapotok (PAD)		
– Ig-alsztály-deficiencia	Lymphocytás interstitialis pneumonia, szokványos interstitialis pneumonitis, bronchiolitis obliterans szervülő pneumoniával	Basalis és perifériás reticularis homály, traktusos bronchiectasia, subpleuralis lépesmészszerű szerkezet
– CVID és egyéb CVID-fenotípus (TACI)	Bronchiolitis obliterans szervülő pneumoniával, allergiás pneumonitis, GLILD: granulomatosis és lymphoid hyperplasia (follicularis bronchiolitis, nodularis lymphoid hyperplasia, lymphocytás interstitialis pneumonia)	Elsősorban az alsó tüdőmezők érintettek: beszűrődés, centrilobularis nodularis rajzolat, tejüvegszerű homály lépesmészszerű szerkezet
PID-szindrómák		
– Ataxia teleangiectasia	Lymphocytás beszűrődés, fibrosis	Az alsó tüdőmezők diffúz beszűrődése, az interlobularis septum megvastagodása
– Krónikus granulomatosis	Homogén microgranulomák, óriássejtes és lymphocytás infiltrációval	Alsó tüdőmezők, centrilobularis nodulusok, tejüvegszerű homály
Immundiszregulációval járó PID		
– CTLA4	Lásd CVID	Lásd CVID
– LRBA-deficiencia		
– STAT3 funkciónyerő mutáció		
– XIAP-deficiencia		

CTLA-4 = cytotoxicus T-lymphocytantigén-4; CVID = variábilis immunhiány; GLILD = granulomatosus-lymphocytás interstitialis tüdőbetegség; HRCT = nagy felbontású komputertomográfia; ILD = interstitialis tüdőbetegség; LRBA = lipopoliszacharidra reagáló bézszerű horgony; PID = primer immundeficiencia; STAT3 = jelátvivő és transzkripció aktivátor-3; TACI = transzmembránaktiváló és kalciummodulátor ciklofilin-ligand-közreműködő; XIAP = X-hez kötött apoptózisgátló

gálatot, célzott vagy új generációs szekvenálási technológiát igényel.

Az elkülönítő kórisme a fertőzéseket, a szervülő pneumoniát, az egyéb etiológiájú lymphocytás pneumoniát, a sarcoidosist és a lymphomát foglalja magában. A sarcoidosistól való differenciálás nehézséget okozhat, különösen, ha a CVID nem ismert. Ilyenkor segítséget jelent a fokozott fertőzéshajlam, a hypogammaglobulinaemia, a csökkent osztályváltott memória-B-sejt-érték, az esetleges autoimmun cytopenia, a máj nodularis regeneratív hyperplasiája. Ellentétben a GLILD-del, sarcoidosissal radiológiailag elsősorban a felső tüdőmezők micronodularis rajzolata, a kifejezett hilaris adenopathia jellemző, és általában nincs bronchiectasia [3, 36].

Az ILD lehet tünetmentes, ezért a fokozott kockázatú betegek szűrése indokolt. Interstitialis tüdőbetegség gyanúja esetén javasolt protokoll a HRCT-vizsgálatot, légzésfunkciós vizsgálatokat, a fertőzés kizárására bronchoszkópiát és a szövettani vizsgálatot foglalja magában [35]. A jellegzetes eltérések korai felismerésére egyértelműen a HRCT javasolt, a röntgenvizsgálat nem eléggé szenzitív. ILD-re a hisztológiai beosztásnak megfelelő változatos radiológiai eltérések láthatók. GLILD-re tipikus az alsó tüdőmezők érintettsége, a centrolobularis reticulonodularis rajzolatfokozódás, tejüvegzerű homály, lépesmészerű tüdőszerkezet és a mediastinalis lymphadenopathia. A légzésfunkciós vizsgálat restriktív tüdőbetegségekre jellemző paramétereket, csökkent FVC-t és/vagy csökkent CO-diffúziós kapacitást mutat, azonban gyakran van jelen egyidejű obstruktív mintázat (csökkent FEV₁, normál vagy emelkedett FEV₁/FVC aránnyal). A CO diffúziós kapacitásának mérése az egyik legmegbízhatóbb diagnosztikai módszer ILD-ben, csökkenése megelőzheti az FVC beszűkülését, és ezért már korai fázisban igazolhatja a parenchymás tüdőbetegséget. A módszer ugyanakkor nagyfokú együttműködést igényel, ami a gyermekkorú alkalmazhatóságot nagymértékben korlátozza. A diagnózis felállításához citológiai vizsgálatra van szükség, mely történhet bronchoalveolaris mosással (BAL) vagy biopsziával nyert mintából. A BAL elsősorban a fertőzések és az elkülönítő kórisme szempontjából lényeges betegségek, például sarcoidosis, Langerhans-histiocytosis, hypersensitiv pneumonia vagy alveolaris proteinosis kimutatásában tűnik hasznosnak [37]. Amennyiben a klinikai kép, a képalkotó vizsgálatok és a BAL együttes értékelésével sem állítható fel egyértelmű diagnózis, vagy az eredmények ellentmondásosak, szövettani vizsgálat indokolt. Szövettani mintavételre sor kerülhet a hörgőtükrözés során is, azonban CVID-ben a GLILD diagnózisának felállításához a sebészeti beavatkozással történő mintavételt részesítik előnyben [35]. A bioptátumból CD3, CD4, CD8 és CD20 sejtfelszíni markerek immunhisztokémiai kimutatása, baktérium- (*Mycoplasma* is) és gombaszpecifikus festés, valamint lymphoma kizárására klonalitásvizsgálat javasolt [35].

A légzőrendszer egyéb betegségei

Egyes primer antitestdefektusokban (szelektív IgA-hiány, CVID) gyakoribb az allergiás betegségek, köztük az asztma előfordulása.

A PID-betegek második vezető mortalitási tényezőjét a rosszindulatú betegségek jelentik. A CVID vagy egyéb PID-betegségek vonatkozásában a pulmonalis lymphoma, elsősorban a non-Hodgkin-lymphoma a tüdőt érintő leggyakoribb malignus szövődmény [38, 39], a szolid tumorok ritkák. Előfordulhat egyes benignus lymphoproliferációk (például lymphocytás interstitialis pneumonia) rosszindulatú elfajulása.

A pulmonalis alveolaris proteinosist a surfactanteredő túlszaporodása okozza, amelynek hátterében az alveolaris macrophagok phagocytadefektusa áll. Lehet szerzett (GM-CSF elleni antitestek jelenléte miatt) vagy veleszületett, ez utóbbi esetben a GM-CSF receptorának egyik alegységét (CSF2RA) kódoló génhiba az etiológia [40]. Az érintett betegek fogékonyak az opportunist fertőzésekkel szemben.

Anyagi támogatás: A kézirat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincs érdekltsége.

Irodalom

- [1] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015; 35: 696–726.
- [2] Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, et al. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014; 2: 77.
- [3] Baumann U, Routes JM, Soler-Palacin P, et al. The lung in primary immunodeficiencies: new concepts in infection and inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 1837.
- [4] Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; 361: 226–233.
- [5] Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009; 145: 709–727.
- [6] Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 1425–1426.
- [7] Lawrence MG, Palacios-Kibler TV, Workman LJ, et al. Low serum IgE is a sensitive and specific marker for common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol.* 2018; 38: 225–233.
- [8] Jeffrey Modell Foundation. 10 warning signs of primary immunodeficiency for adults, 2009. Available from: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> [accessed: July 23, 2018].

- [9] O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12: 588–594.
- [10] Wood P, Stanworth S, Burton J, et al., UK Primary Immunodeficiency Network. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149: 410–423.
- [11] Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, et al., European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 116–126.
- [12] Roberts D, Murray AE, Pratt BC, et al. *Mycoplasma hominis* as a respiratory pathogen in X-linked hypogammaglobulinaemia. *J Infect*. 1989; 18: 175–177.
- [13] Sperlich JM, Grimbacher B, Workman S, et al. Respiratory infections and antibiotic usage in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 159–168.e3.
- [14] Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 182–194.
- [15] Jeanes AC, Owens CM. Chest imaging in the immunocompromised child. *Paediatr Respir Rev*. 2002; 3: 59–69.
- [16] Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann NY Acad Sci*. 2012; 1250: 25–32.
- [17] Allen RC, Armitage RJ, Conley ME, et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science*. 1993; 259: 990–993.
- [18] Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82: 373–384.
- [19] Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull*. 2016; 118: 50–63.
- [20] Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, et al. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol*. 2017; 179: 557–574.
- [21] Nagy B. Bacterial pneumonia. In: Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B. (eds.) *Diseases of respiratory tract in childhood*. [Bakteriális pneumonia. In: Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B. (szerk.) *Gyermekekori légzőszervi megbetegedések*]. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2003; pp. 176–184. [Hungarian]
- [22] Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, et al. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration*. 2007; 74: 264–275.
- [23] Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology*. 2010; 15: 289–295.
- [24] Bierry G, Boileau J, Barnig C, et al. Thoracic manifestations of primary humoral immunodeficiency: a comprehensive review. *Radiographics*. 2009; 29: 1909–1920.
- [25] Haidopoulou K, Calder A, Jones A, et al. Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44: 669–675.
- [26] Nagy B. Diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. In: Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B. (eds.) *Diseases of respiratory tract in childhood*. [Diffúz parenchymás (interstitialis) tüdőbetegségek. In: Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B. (szerk.) *Gyermekekori légzőszervi megbetegedések*]. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2003; pp. 281–284. [Hungarian]
- [27] van de Ven AA, de Jong PA, Hoytema van Konijnenburg DP, et al. Airway and interstitial lung disease are distinct entities in paediatric common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2011; 165: 235–242.
- [28] Schussler E, Beasley MB, Maglione PJ. Lung disease in primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4: 1039–1052.
- [29] Popa V, Colby TV, Reich SB. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest*. 2002; 122: 1594–1603.
- [30] Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L, et al. Pulmonary radiologic findings in common variable immunodeficiency: clinical and immunological correlations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113: 452–459.
- [31] Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, et al. Interstitial lung disease inpatients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39: 537–543.
- [32] Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M, et al. Interstitial lung disease with multiple microgranulomas in chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol*. 2014; 34: 933–940.
- [33] Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med*. 2005; 202: 79–84.
- [34] Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1336–1341.
- [35] Hurst JR, Verma N, Lowe D, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 938–945.
- [36] Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014; 35: 330–335.
- [37] Gharsalli H, Mlika M, Sahnoun I, et al. The utility of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial lung diseases: a clinicopathological perspective. *Semin Diagn Pathol*. 2018 Aug 24. pii: S0740-2570(18)30051-0. doi: 10.1053/j.semdp.2018.08.003. [Epub ahead of print]
- [38] Bal A, Gupta A, Sodhi KS, et al. Multifocal extranodal non-Hodgkin lymphoma involving both the lungs and brain in a child with primary immunodeficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30: 317–319.
- [39] Cunningham-Rundles C, Lieberman P, Hellman G, et al. Non-Hodgkin lymphoma in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. 1991; 37: 69–74.
- [40] Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med*. 2008; 205: 2703–2710.

(Nyul Zoltán dr.

Pécs, József Attila u. 7., 7623

e-mail: nyul.zoltan@pte.hu)