

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

Közönséges variábilis immundeficiencia (CVID)

Készítette: Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

BNO kód: D83

Közönséges kevert immunhiány

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

I. Alapvető megfontolások

1. A szakmai protokoll alkalmazási/érvényességi területe

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

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

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele

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

3. Definíció

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

4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

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

5. A betegség leírása

5.1. Érintett szervrendszerek

immunrendszer

sino-bronchialis rendszer

alsó légúti rendszer

gastrointestinalis rendszer

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

ízületek (arthritis, polyarthritis, reactiv arthritis),

vérképző rendszer

5.2. Genetikai háttér

Leggyakoribb a sporadikus eset, egyértelmű öröklődési menet nélkül, de előfordulnak (10-20%-ban) autoszomális recesszív, autoszomális domináns és nemhez kötött (X-linked) öröklődésmenetű esetek is. A közeli családtagok 20%-ában szelektív IgA hiány fordul elő. Az MHC-III komplexben (a 6. kromoszómán) a *C4A* gén deléció gyakoribb.

5.3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás

Az egyik leggyakoribb primer immundefektus.

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

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

5.4. Jellemző életkor

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

5.5.

Férfiakban és nőkben egyforma gyakorisággal fordul elő.

6. Gyakori társbetegségek

- fertőzések: a beteg fokozottan hajlamos – elsősorban sino-bronchialis – visszatérő vagy elhúzódó fertőzésekre. A következő kórokozók fordulnak gyakrabban elő: tokos baktériumok: *Haemophilus influenzae*, pneumococcusok, streptococcusok *Moraxella catarrhalis*, és *Staphylococcus aureus*; gombák és protozoonok: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium species*; enterovírusok, esetleg opportunistá kórokozók (*Pneumocystis jiroveci* [korábbi nevén *carinii*] és *Mycoplasma pneumoniae*).
- sinusitisek, otitis media, bronchitisek, bronchiectasia,
- pneumonia,
- autoimmun betegségek, rheumatoid arthritis
- malabszorpciós szindróma, tartós hasmenés
- bőr és parenchymás szervek necrotizáló granulomatosus megbetegedései,
- haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, neutropenia,
- daganatok (bélrendszeri carcinoma, melanoma malignum, /elsősorban B sejtes/ non-Hodgkin lymphoma)

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmusok

1. Immunológiai defektus gyanújának felállítása

ha igen



2. Másodlagos immunhiányos állapot, egyéb okok kizárása

ha kizárható



3. Immunglobulin és izohaemagglutinin szint meghatározás. Az immunglobulinok összkoncentrációjának a 4 g/l-t el kell érnie

ha a koncentráció alacsony



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

ha kóros



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

ha kizárható



6. Differenciál diagnózis

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

2. Anamnézis

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

Családi anamnézis immundeficiencia irányában.

3. Fizikális vizsgálat

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

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

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok

- *Általános laboratóriumi vizsgálatok:*
vérkép, minőségi vérkép, kreatinin-, vércukor-, összfehérje szint, elektroforezis
- *Immunglobulin szint meghatározás*
Az IgG és IgA szint minden esetben, az IgM szint többnyire jelentősen csökkent, de nem teljesen hiányzik. (Az értékeket az adott korhoz tartozó referencia értékekkel kell összevetni.)
A meghatározáshoz alkalmazott metodika a radiális immundiffúzió és a turbidimetriás eljárások (pl. lézer nephelometria) - az immunelfo nem alkalmas módszer.
- *Izohaemagglutinin szint meghatározás* (vércsoport antitest meghatározás)
- *Keringő T és B sejtek számának és egyes altípusainak meghatározása monoklonális antitesttel és immunfluoreszcenciával [FACS-szal]*
 - CD19 és CD 20 sejt szám (B sejtek) csökkent vagy normális
 - A T-sejt és T-alcsoportok (CD3, CD4/CD8) aránya normális, vagy kissé csökkent
- *Ajánlott vizsgálat: T sejt proliferáció in vitro vizsgálata poliklonális aktivátorokkal:*
phytohemagglutinin, concanavalin A, *Candida* antigén alkalmazásával.

4.2. Képalkotó vizsgálatok

- Mellkas röntgen

4.3. Egyéb vizsgálatok

- HIV teszt, fertőző betegségek kizárása

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

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

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

Elkülönítendő:

- gyakori megbetegedést okozó, de immundefektussal nem járó állapotok (pl. anatómiai rendellenességek);
- egyéb ok/ok/ra visszavezethető immunhiányos állapotok
- a T sejtek jelentős funkció zavarával (is) járó állapotok
- nemhez kötötten öröklődő agammaglobulinaemia,
- hypogammaglobulinaemia, kifejezetten emelkedett IgM szinttel

7. Speciális relatív indikációs területek

- Specifikus immunglobulin hiányos eseteknek az a része, melyben a profilaktikus antimikrobás kezelés elégtelensége és/vagy az ismétlődő súlyos bakteriális fertőzések fellépése ezt indokolja.

- Újszülöttkori szeepszis megelőzésére vagy kezelésére átmenetileg, amennyiben az anti-test hiányhoz más védekező rendszeri defektus (fehérvérsejt motilitási zavar és komplement zavar) is társul.

III Kezelés

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

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

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

2.1. Kezelés helye:

immunológiai centrum, fekvőbeteg háttérrel rendelkező belgyógyászati-immunológiai szakrendelés

2.2. Immunglobulin pótlás (IIb)

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

2.2.1. Kontraindikációk

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

2.2.2. Lehetséges interakciók

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

3. Kiegészítő és alternatív gyógyszeres kezelés

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

VI. Irodalomjegyzék

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

VII. Melléklet

Az érintett társszakmákkal való konszenzus:

Gyermekgyógyászat – immunológia szekció

A szakmai protokoll érvényessége: 2012.12.31.