

# Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

## Krónikus granulomatózis

Készítette: Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

**BNO kód: D71**

**Betegségcsoport:** Polymorphonuclearis neutrophilek funkcionális zavarai;  
Krónikus (gyermekkori) granulómás betegség;  
Veleszületett dysphagocytosis;  
Progresszív septicus granulomatosis;

### I. Alapvető megfontolások

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

A protokoll célja a felnőttkorra áthúzódó vagy felnőttkorban manifesztálódó veleszületett krónikus granulomatosis, mint fagocitasejt defektus felismerésének elősegítése, illetve iránymutatás a gyermekkorban felismert betegség további ellátására felnőttkorban. Összefoglalja a betegség ellátási folyamatával kapcsolatos tevékenységeket az egységes ellátási színvonal biztosítása céljából. A jelen munka a protokollkészítés szabályait alkalmazva (6, 10), elsősorban a felnőttkorú betegekkel találkozó klinikai immunológusok számára összegezi a betegség jellemzőit, de saját protokoll hiányában (5) a gyermekgyógyász kollégák számára is hasznos lehet. Rendelkezésre állnak azonban hazai (1, 2) és nemzetközi területen megjelenő szakkönyvek, összefoglaló közlemények (3, 4, 9, 11), ahol a veleszületett immunhiányokra vonatkozó ismeretek megtalálhatók. A protokoll készítésében a nagy beteganyag feldolgozásán alapuló nemzetközi centrumok irányelveit figyelembe vettük (7, 8). Az irodalom kiválasztásában a legjobb bizonyítékok szintjeit vettük alapul (10).

#### 2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele

Ebbe a betegségcsoportba azok a kórképek tartoznak, amelyekben a veleszületett immundefektust a granulociták és mononukleáris fagociták baktériumölő képességének hiánya és az ennek következtében kialakuló krónikus gyulladás és granulomaképződés jellemzi. A protokoll alkalmazásának alapfeltétele a krónikus granulomatózis, mint veleszületett fagocitasejt defektus megállapítása. Ehhez szükséges, hogy a beteg a immunológiai centrumokba, klinikai immunológus szakorvoshoz kerüljön., ahol teljesülnek a legmagasabb szintű betegellátáshoz szükséges szakmai minimumeltételek, beleértve az immunológiai laboratóriumokat is (12). A kórképek felismerése fontos, mert ez az alapja a megfelelő kezelésnek, és csak a diagnózis ismeretében lehet megelőzni a betegség családon belüli ismétlődését.

#### 3. Definíció:

A krónikus granulomatózist (chronic granulomatous disease=CGD) a fagocitasejtek oxidáz enzimrendszerének defektusa következtében létrejövő immunhiány, ezen belül a gennykeltő baktériumokkal és gombákkal (candida, aspergillus) szembeni védekezőképesség hiánya jellemzi. A kórokozók visszatérő gennyes fertőzéseket, granulomákat okozhatnak a bőrben, a nyálkahártyában, a nyirokcsomókban és belső szervekben, ízületekben és csontokban. Lényege, hogy a fagocitasejt-oxidázok (phox) aktivitása hiányzik vagy jelentősen csökkent és emiatt a granulociták és a mononukleáris fagocitasejtek nem képesek az extracelluláris térből

felvett oxigént toxikus metabolitokká redukálni, ezáltal hiányzik a kórokozók elölésének képessége (microbialis killing). A visszatérő, súlyos, krónikus infekciók következtében jellegzetes a granulomaképződés. A betegség jellemzően fiatal gyermekkorban kezdődik, de felnőttkorra is áthúzódhat, ritkán ekkor manifesztálódik. Az immundefektus hátterét illetően a másodlagos immunhiányok (malignitás, HIV/AIDS, immunszuppresszív kezelés, malnutrició) kizárása is fontos.

- 3.1. Kiváltó tényezők: öröklődés és mutációt kiváltó környezeti tényezők. Pontos kiváltó oka ismeretlen.
- 3.2. Kockázati tényezők: Hasonló betegség előfordulása az első és másodfokú rokonságban, mutagén expozíció. Társulhat egyéb immundeficiens állapotokkal.

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

**Panaszok:** Már kora csecsemőkortól jelentkező, visszatérő szeptikus lázas állapot, gennyes gyulladások, tályogok, granulómák a bőrben, ízületekben, tüdőben, egyéb belszervekben, nyirokcsomókban.

**Tünetek:** Visszatérő ízületi gyulladások, szeptikus arthritis, osteomyelitis, furunculosis, subcutan tályogok, pneumonia, tüdőtályog, májtályog, eltályogosodó nyirokcsomók.

**Általános jellemzők:** Gyakori lázas állapot, bőr, mozgásszervi és légzőszervi betegségek, lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia.

#### 5. A betegség leírása

##### 5.1. Érintett szervrendszer(ek):

Bőr, csont- és ízületrendszer, légzőrendszer, nyirokrendszer, gastrointestinalis rendszer, máj, lép.

##### 5.2. Genetikai háttér:

Az esetek 50-70%-ában a genetikai hiba a CYBB (citokróm B, b alegysége) gén mutációja, így az érintett gén az X kromoszómához kapcsolt gp91 phox. A következményes szindrómát X-CGD-nek hívják. Leggyakoribb az X-kromoszómához kötött, recesszív öröklődésmentet, de autoszomális recesszív öröklődésű formák is ismertek. Fiúgyermekekben 5x gyakoribb, mint leányokban.

##### 5.3. **Incidencia/Prevalencia:** Ritka betegség, az összes veleszületett immunhiány 10-15%-a. USA és Svédországi adatok alapján a gyakoriság 1:220 000-250 000. (7, 8, 9)

**Morbiditás/Mortalitás:** Részletes tanulmány nem áll rendelkezésre. Nemzetközi regiszterekből nyert adatok alapján mind a morbiditás, mind a mortalitás nagyobb az X- kromoszómával kapcsolt formákban. A mai modern kezelési lehetőségek mellett is kiugró a mortalitási ráta a 10-30 éves betegek körében (8, 9, 10).

##### 5.4. **Jellemző életkor:** A betegség a korai gyermekkortól a késői felnőttkorig bármikor előfordulhat, de jelentkezése a fiatal gyermekkorban (5 éves kor alatt) a leggyakoribb.

##### 5.5. Jellemző nem

A férfi nem előfordulása 5x gyakoribb.

#### 6. Gyakori társbetegségek

Ekzema, dystrophia, növekedés visszamaradás.

## II. Diagnózis

A krónikus granulomatózis diagnózisa a fagocita oxidázok aktivitásának mérésén alapul (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9), (III)

### 1. Diagnosztikai algoritmusok

#### A diagnosztika lépései:

Anamnesis

Fizikális vizsgálat

Teljes vérkép (+qualitatív vérkép)

*Immunológiai szűrővizsgálatok:* Fagocitasejt funkció vizsgálat nitroblue-tetrazolium teszt (NBT) vagy respiratórikus burst vizsgálat

*Immunológiai megerősítő vizsgálatok:* adherencia, kemotaxis és random mozgás, adhezív proteinek kimutatása (C11b/C18), killing élő mikroorganizmusokkal, szuperoxid anion termelés, degranuláció, G-6-PD aktivitás, NADPH oxidáz komponensek kimutatása.

Genetikai mutáció vizsgálata (sejt /DNS/ tárolás, lehetőség szerint mutáció analízis).

### 2. Anamnézis

Családi anamnézis: célja a genetikailag örökölhető, a család több tagján létrejöheto betegségek kiderítése.

Korábbi betegségek: gyermekkori betegségek, (pl. scarlát, diphteria), és esetleges komplikációik (otitis, nephritis, carditis), védőoltások és szövődményeik, korábbi fertőzések, mint melléküreg, fülgyulladás, hasi panaszok, hasmenés, allergiás tünetek, asthmás panaszok.

Jelen panaszok: gyakori fertőzések, milyen életkorban kezdődtek, milyen előzetes gyógyszereket kapott, volt-e kórházban és milyen betegséggel.

Kiegészítő kérdések: étvágy, hízás, fogyás, székelés-széklet, vizelet, látás, hallás, szédülés, fejfájás, idegesség, alvás, munkabírás. Milyen gyógyszereket szed, miért, mennyit. Volt-e valamilyen gyógyszerre túlérzékenységi reakciója.

### 3. Fizikális vizsgálat

Általános állapot,

Aktuálisan fennálló gyulladás,

Ismételt gyulladás maradványa (pl. krónikus bronchitis)

Nyirokcsomó, lép megnagyobbodás

Beolvadt, fájdalmas, puha tapintatú nyirokcsomó, illetve az összekapaszkodott nyirokcsomók gyulladáshos tünetekkel, gennyedésre jellemzők.

Mellkasi szervek vizsgálata (szív, tüdő)

A has és hasi szervek vizsgálata,

Mozgásszervek vizsgálata: ízületek, izmok, csontok megtekintése, tapintása és aktív-passzív mozgásának vizsgálata.

### 4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok (1, 2, 7, 8, 9) (III)

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok

Vérkép, minőségi vérkép, We, CRP

Összfehérjeszint, elektroforézis

Immunglobulin szintek  
Complement szintek  
Granulocyták funkció: NBT és/vagy fagocita oxidáz aktivitás és/vagy killing  
CD11/CD18 antigének  
IgE szint

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket  
Széles spektrumú antibiotikumok  
Immunszuppresszív szerek

Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket  
A CGD-vel össze nem függő vírus vagy bakteriális fertőzések  
HIV fertőzés (szerzett immunhiány betegség /AIDS/)

#### 4.2. Képzővizsgálatok

Radiológia (mellkas, melléküreg, csont, ízület)  
Ultrahang (izület, has, nőgyógyászat)

#### 4.3. Egyéb vizsgálatok

Másodlagos immunhiányok kizárása (HIV, fertőző betegségek, daganatok, autoimmun betegségek, immunszuppresszív kezelések).

### 5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok (7, 8, 9) (III)

A vérből és/vagy az érintett területekről baktérium és gomba tenyésztés.  
Amennyiben lehetséges, biopszia, hisztológia.  
Lehetőség szerint MRI, funkcionális izotóp vizsgálatok.

### 6. Differenciál diagnosztika (3, 4, 7, 8, 9) (III)

Common variabilis immundeficiencia  
Hyper IgM szindróma  
Hyper IgE szindróma  
Leukocyták adherencia deficiencia  
Komplement deficiencia  
Szekunder immundefektusok (malignus lymphomák, HIV)

## III. Kezelés

### III/1. Nem gyógyszeres kezelés (3, 4, 7, 8, 9) (III)

A krónikus granulomatosisban szenvedő beteg nem gyógyszeres kezelését az immunológiai centrumok (egyetemek /egyben regionális centrumok/, országos intézetek) klinikai immunológus szakorvosa irányítja (12). Szoros kapcsolat szükséges a háziorvossal, aki a beteg otthoni kezelését végzi, ellenőrzi, szükség szerint konzultál a szakorvossal. A betegek tájékoztatásáért is a kezelőorvos felelős. Betegszervezet ezen a területen nem működik.

A diagnózis közérthető közlése, a kezelések megbeszélése, tájékoztatás a várható szövőtmények és prognózis vonatkozásában (megbeszélés a klinikai immunológus szakorvossal)

Általános intézkedések, speciális teendők:

Utazási tanácsok, ezzel kapcsolatos védőoltások megbeszélése, egyéni mérlegelése  
Fokozott odafigyelés a személyi higiéné vonatkozásában  
Járványos időszakban a közösségek kerülése  
A rosszabb sebgyógyulás miatt a felülfertőzések megelőzése  
Fizikai aktivitás mértékének meghatározása  
Mennyiségi és minőségi vonatkozásban megfelelő táplálkozás  
Felvilágosítás a betegség genetikai természetére, örökölhetőségére vonatkozóan  
Felvilágosítás a munkavállalásra vonatkozóan.

### III/2. Gyógyszeres kezelés (1, 2, 7, 8, 9, 12) (III)

#### 1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

A krónikus granulomatosisban szenvedő beteget immunológiai centrumban kell kezelni, ahol a megfelelő immun és mikrobiológiai labor diagnosztikai háttér biztosított, a beteg megfelelő belgyógyászati és immunológiai szakellátást kap és intenzív osztályos háttér is biztosítva van (12).

#### 2. Speciális ápolási teendők

Krónikus granulomatosisban szenvedő beteg akut infekció esetén külön kórterembe kerüljön, ahol védett a szekunder felülfertőzéstől.

#### 3. Ajánlott gyógyszeres kezelés

i. **Prevenió:** tartós trimetoprim-sulfametoxazol kezelés.

1. **Kontraindikáció:** Sulfonamid túlérzékenység.

2. **Védőoltás élő attenuált vakcinával TILOS!**

ii. **Infekció kezelés:**

**Bakteriális infekciók:** felszíni, vagy mély (belső) infekciók esetén agresszív szélesspektrumú antibiotikus kezelés szükséges. A első dózisokat intravénásan ajánlott adni, majd per os folytatni. A kezelés hetekig tarthat, és csak objektív fizikális (a tünetek megszűnése) vagy laborleletek alapján (We, CRP csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés). Lehetőség szerint a kezelés célzott, tenyésztés és in vitro érzékenység alapján történjen.

**Antifungális kezelés:** Megalapozott gombainfekció gyanú esetén kisebb toxicitású újabb készítmény (pl. voriconazol) ajánlható. Igazolt belső gombainfekció kezelését minimum 6 hónapig ajánlott végezni.

Antibiotikus és antimikotikus kezelésre párhuzamosan is szükség lehet, amikor a vese és májfunkciók fokozott ellenőrzése szükséges. Steroid adását lehetőleg kerüljük, mert növeli a további infekciók kockázatát.

iii. **Szövődmények:** Az akut fertőzések gyors, specifikus kezelése. Tályogok esetén megfelelő sebészeti beavatkozás.

iv. **Transzfúzió:** A CIBB gén nagy deléciói a közeli Kell vércsoport gén (XK) delécióját és a Kell antigén expresszióját beolvasolhatják. Transzfúzió esetén fontos a Kell antigénstátus körültekintő vizsgálata, elkerülendő a transzfúziós hemolitikus szövődményeket.

v. **Betegség kezelése:** Gamma-interferon (INF-gamma) adása (főleg az autosomalis recessiv betegségformában) hatásos. (III).

vi. *Antimikrobás kezelés és IN-gamma redukálja a betegek infekcióit CG-ben*  
**(I)**

- vii. **Betegség gyógyítása:** allogén csontvelőátültetés meggyógyíthatja a CGD-t. Elvégzése akkreditált centrumban lehetséges (III).

#### **III/4. Egyéb terápia**

Izületi, izomkotraktúrák kialakulása esetén a klinikai immunológus szakorvos dönt az esetleges gyógyfoglalkozásról.

#### **IV. Rehabilitáció**

A CGD szervi szövőménei és károsodásai határozzák meg a rehabilitáció lehetőségét az érintett szervrendszerek területén.

#### **V. Gondozás**

##### **1. Rendszeres ellenőrzés**

Állapotellenőrzés 2-3 havonta, infekciók esetén bármikor

Évente 1x granulocytá funkció ellenőrzés

Évente 1x immunglobulin szintek ellenőrzése,

Rendszeres immunológiai kontroll malignus tumor kizárására (évente 1x).

Rendszeres kontroll autoimmun betegség kizárására (évente 1x)

##### **2. Lehetséges szövődmények**

Szeptikus arthritis

Osteomyelitis

Infekciók, tályogok, granulómák az érintett szervrendszerekben

##### **3. Kezelés várható időtartama/Prognózis**

Életen át tartó, folyamatos ellenőrzés és kezelés szükséges.

A prognózis az antibiotikumok és gombaellenes szerek adásával évtizedeket javult, ezért nő a felnőttkort megért betegek aránya. Életminőségük is javult. Az életkilátásokat nagymértékben beolyásolja az un „mély“ (belső) gomba és bakteriális infekciók okozta szövődmények súlyossága.

#### **VI. Irodalomjegyzék**

1. Maródi L. Primer immundefektusok. In: Petrányi Gy. (szerk), Klinikai Immunológia. Medicina, Budapest, 2000, pp. 186-202.

2. Maródi L. Elsődleges immunhiány-állapotok. In: Czirják L. (szerk.) Klinikai Immunológia. Medicina, Budapest, 2006, pp. 702-710.

3. Folds JD, Normansell DE. Clinical Immunology, ASM Press, Washington, D.C. 1999, pp 2-28.

4. Jost BC, Abdel-Hamid KM, Friedman E, Jani AL. Allergy, Asthma and Immunology subspecialty consult. Lippincott Williams and Wilkins, St. Louis, Missouri, 2003, pp. 130-140.

5. Egészségügyi Minisztérium . Szakmai protokollok  
<http://www.eum.hu>

6. Egészségügyi Minisztérium közleménye a szakmai protokollok kiadásáról, 2006.  
<Http://www.eum.hu>

7. Diagnostic and clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases  
<http://www.primaryimmune.org>

8. National Guideline Clearinghouse: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency;

- <http://www.guideline.gov>
9. Wolf LC. Chronic granulomatous disease. 2009;  
<http://www.emedicine.medscape.com>
10. <http://tudor.szote.u-szeged.hu>
11. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)
12. Klinikai Immunológia és Allergológia szakmai minimumeltételek. Elfogadva 2009. Készült az előző módosításával (ESZCSM rendelet Egészségügyi Közlöny, LIV. 8. 2004. 04. 28. 2401-2720)

## **VII. Melléklet**

Az érintett társszakmákkal való konszenzus:

Gyermekgyógyászat – immunológia szekció

### **A szakmai ajánlás hasznossága/káros volta**

#### **Potenciális hasznosság**

A krónikus granulomatózis betegségre vonatkozó szakmai ajánlás remélhetően hozzájárul a betegség szélesebbkörű megismeréséhez, elősegíti az adatok kiértékelésének egységesítését és hatékonyságát és segíti a specifikus diagnózis egységes alkalmazását. A betegség természetének jobb megértése a kezelések fejlesztéséhez vezethet, ezáltal hozzájárulhat a betegség jobb kimeneteléhez, ami a betegek és családjaik számára életbevágóan fontos.

#### **Potenciális káros hatás**

A kezelés mellékhatásai: minden egyes beteg esetében külön figyelni szükséges a mellékhatásokat, szükség esetén a terápia változtatása jön szóba.

#### **Kontraindikáció**

Élő vakcinával történő védőoltás abszolút kontraindikált a súlyosan immunhiányos betegekben. Élő vakcinát az enyhébb immunhiányban szenvedők sem kaphatnak, mivel nincsenek bizonyító erejű tanulmányok a kár:haszon arány vonatkozásában.

#### **A protokoll készítője**

Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium. A Kollégium tagjai a legfontosabb társszakmák (belgyógyászat, bőrgyógyászat, tüdőgyógyászat, Fül-orr-gégészet, laboratóriumi diagnosztika) képviselői.

#### **Anyagi érdekeltség, gyógyszercégek általi szponzorálás**

Nem áll fenn

**A szakmai protokoll érvényessége: 2012.12.31.**