

A MAGYAR ALLERGIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG

46. KONGRESSZUSA

ABSZTRAKTOK

Autoimmun betegségek

Malignitások előfordulása Sjögren-szindrómás betegeink között

Aradi Zsófia¹, Orosz Viktória², Szántó Antónia¹

¹DEKK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen; ²Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar V. évfolyam, Debrecen

Bevezetés: Sjögren-szindróma (SS) esetén ismert a fokozott lymphomazikó, szolid tumorok előfordulásáról azonban kevés adat áll rendelkezésre.

Célkitűzés: A SS betegeknél előforduló malignitásokat elemeztük.

Betegek, módszerek: A DE Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott 374 SS-s beteg adatait tekintettük át. Kiválogattuk a szolid tumoros illetve a hematológiai malignitással szövődött betegeket. Kontroll csoportként 24, korban illesztett SS-s beteg adatait használtuk, akiknek daganatos betegségük nem volt.

Elemeztük a betegek immunszerológiai, vérkép-paramétereit mind a SS diagnózisának időpontjában, mind a malignus betegség diagnózisakor. Megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a megelőző immunszuppresszív terápia és a daganatos betegség között.

A statisztikai elemzés SPSS20.0 szoftver segítségével történt. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények: 25 esetben fordult elő daganatos megbetegedés (6,6%), 18 betegnél (4,8%) szolid, 7 betegnél (1,8%) pedig hematológiai malignitás. 8 betegnél urogenitális-, 6 betegnél emlő-, 4 betegnél pedig gasztrointesztinális tumor alakult ki. A hemato-onkológiai csoportban 6 lympho-és 1 myeloproliferatív kórkép igazolódott. A hematológiai malignitással szövődött betegeknél a SS diagnózisakor szignifikánsan gyakoribb volt az SS-A elleni antitest pozitivitás illetve magasabb volt a reumatoid faktor koncentráció mind a kontrollcsoporthoz, mind pedig a szolid tumorosokhoz képest ($p=0,017$ ill. $0,011$) képest. A vérvérvizsgálórendszeri daganatos betegek hemoglobinnal ($p=0,058$; $122 \pm 9,8$ vs $127 \pm 29,4$ g/l), hematocrit ($p=0,036$; $0,36 \pm 0,03$ vs $0,39 \pm 0,03$) illetve thrombocyta ($p=0,029$; $178,71 \pm 59,8$ vs $263,95 \pm 58,5$ G/l) értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontroll csoportéhoz képest. Az immunszuppresszív terápiát kapók számában nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportokban.

Következtetés: Eredményeink alapján, szemben a magyar átlagpopulációval, SS betegeknél a leggyakrabban előforduló daganatok urogenitális valamint emlő eredetűek. Mivel ezen betegek vizsgált adatai nem különböznek jelentősen a nem tumoros SS betegekéitől, különös figyelmet kell fordítani a beteggondozás során ezen daganatok célzott szűrésére.

Diagnosztika

Röntgen kontrasztanyag vizsgálatok régebbi szövődményes esetekben

Baló-Banga J. Mátyás¹, Vajda Adrienne¹

¹MH EK Honvédkórház, Bőrgyógyászati Osztály és Szakambulanciák, Budapest

A röntgen kontraszt anyagokra kialakuló adverz reakciók lehetnek toxikus, vagy hyperszenzitivitáson alapulóak. Azonnali (1 ó-n belüli) és nem-azonnali reakciókra oszthatók. Az előbbiek száma csökkenőben, míg az utóbbiaké növekvőben van a modern nem-ionos oldatok használatával az elmúlt 10 évben. Az anamnézis többnyire bizonytalan, a reakciók dokumentálása hiányos.

Célkitűzésünk az volt, hogy segítséget nyújtsunk intézményünk belgyógyászati, érsebészeti, neurológiai osztályainak és a dialízis centrumnak a felmerülő bizonytalan esetek tisztázásában, lehetővé téve a gyakran elengedhetetlenül szükséges képalkotó diagnosztikát.

Beteganyag és módszer: Az említett osztályokról 2015-2018 között 15 beteget (13 nő, 2 ffi átl. életkor:67,2 év) irányítottak kivizsgálásra. A betegeket 3 napra felvettük. Az alábbi anyagokat vizsgáltuk: lohexolum, lodixanol, Na-amidotrizoát, lopromid, Lizin-amidotrizoát, loversol. Betegenként több anyag párhuzamos tesztelése történt a régebbi európai ajánlás¹ értelmében. A vizsgálatokat 3 lépcsőben végeztük; Prick tesztelés, korai-késői leolvasással (0-24ó.), majd intradermális próba, korai-késői leolvasással (24-48ó.), végül a fenti tesztek szerint tolerált ko.anyag 1:3 hígítású fizsós oldata 5-7 ml-ének iv. beadása maximális készenlét és a vitális paraméterek szoros ellenőrzése mellett (48-72ó). Eredmények: Az össz. vizsgálatok száma 106 volt (kontrollokkal). Az in vivo vizsgálatokkal kisebb részben pontosítani lehetett a gyakran akár 10-15 évre visszamutató anamnézist, másrészt kijelölhettük a választandó (alternatív) kontraszt anyagot. Nyomon követtük a betegek további sorsát a vizsgálat utáni 1-6 hét történéseiben. Adverz reakció sem a provokációnál, sem a későbbi képalkotó vizsgálatoknál nem fordult elő. Betegeink közül 12-nél szövödménymentes CT, DSA történt, 2 esetben egyéb ok miatt a képalkotó elmaradt. Egy beteg az eredményes vizsgálat után más kórházba került, sorsa ismeretlen.

Következtetés: Az általunk bevezetett 3 lépcsős kivizsgálás erre felkészült (dermato)allergológiai háttér esetén eredményes lehet a kontrasztanyagok adverz hatásainak tisztázásában

1 Allergy 2009; 64: 234-241

Autoimmun betegségek

Eosinophil granulomatosis polyangiitissel a bőrgyógyász szemszögéből: betegeink kapcsán szerzett tapasztalataink

Belső Nóra¹, Kemény Lajos¹, Bata Zsuzsanna¹

¹SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

Célkitűzés

Az Eosinophil granulomatosis polyangiitissel (EGPA) ANCA-asszociált vasculitisben gyakran jelentkeznek változatos bőrtünetek. Három betegünk kapcsán bemutatjuk a bőrgyógyászati eltérések mellett a kísérő egyéb szervi manifesztációkat, illetve a betegség klinikai lefolyása és kliniko-pathológiai jellemzői közötti korrelációt.

Módszerek

A szerzők három EGPA-ban szenvedő beteg esetét foglalják össze. A bevezető bőrtünetek eltérőek voltak: erythema multiforme jellegű plakkok, feszes falú bullák, illetve petechiák és purpuriform papulák. A perifériás vérben 10%-ot meghaladó eosinophilia, magas ANCA-MPO szint és a szövettannal leírt kifejezett eosinophil infiltrációval járó leukocytoclastikus vasculitis mindhárom esetben egyértelműen igazolta az EGPA fennállását. Az ENG (elektroneuromyographia) vizsgálat mindhárom esetben szenzo-motoros polynuropathiat írt le, mely a remisszió eléréséig dominálta a betegséget. Az alkalmazott szisztémás nagy dózisos steroid-ciklofoszfamid lökésterápiára a bőrtünetek megszűntek, az ANCA-MPO szint normalizálódott, a neuropathia jelentősen csökkent.

Eredmények

Bár mindegyik betegnél jelentkeztek előzetesen recurráló rhinitisek, sinusitisek és intrinsic asthma bronchiale, a bőrtünetek és az ezzel egyidőben megjelenő demyalinizációval és axonvesztéssel járó idegrendszeri tünetek egyértelműen az autoimmun folyamat fellobbbanását jelezték. A három különböző típusú bőrtünetet minden esetben közepes fokú neuropathia kísérte, mely 6-8 ciklus steroid-ciklofoszfamid lökéskézelést követően mutatott jelentős javulást.

Következtetések

A bőrtüneteket az EGPA-ban korai aktivitási markerként értékelhetjük, de az eltérő klinikai megjelenési formák nem befolyásolják a betegség prognózisát és nem mutatnak korrelációt a betegség aktivitásának mértékével.

Légúti-, bőrgyógyászati-, gyermekgyógyászati allergiák

Amikor anamnézisünk életmentő

Blága Kincsó¹, Dr. Budai Dóra², Prof. Dr. Remenyik Éva³, Dr. Sawhney Irina³, Dr. Gellén Emese³, Dr. Horváth Éva⁴, Dr. Korcsmáros Anikó⁵, Dr. Mórocz István⁵, Dr. Nagy Gabriella²

¹BKEOK, *Bőrgyógyászat, Miskolc*, ²B.-A.-Z. Megyei Központi Kórház Semmelweis Tagkórház, *Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc*, ³Debreceni Egyetem Klinikai Központ, *Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen*, ⁴B.-A.-Z. Megyei Központi Kórház Semmelweis Tagkórház, *Infektológiai Osztály, Miskolc*, ⁵B.-A.-Z. Megyei Központi Kórház Semmelweis Tagkórház, *Patológia, Miskolc*,

A DRESS-szindróma (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms) gyógyszer indukálta késői típusú hypersensitivitási reakció. A kiváltó gyógyszer szedését 2-6 héttel követően fellépő láz, myalgia, szimmetrikus, erythrodermiába hajló maculo-papulosus exanthemák, nyálkahártya ulceratiók, generalizált lymphadenopathia, splenomegalia, máj-, vese- és szívérintettség jellemzi. A vérképben eosinophilia, thrombocytopenia észlelhető. Szisztémás szteroid és tüneti kezelés mellett a progresszió megállításához elengedhetetlen a provokáló gyógyszer elhagyása. A fel nem ismert esetekben a letalitás akár 30% is lehet. A betegség kialakulásában genetikai tényezők, gyógyszer-specifikus T-sejtek és vírus infekciók egyaránt szerepet játszhatnak.

A szerzők előadásuk során négy gyógyszerallergia miatt kezelt beteg esetét ismertetik, akiknél maculo-papulosus bőrtünetek mellett szisztémás érintettség is megfigyelhető volt. A tüneteket a RegiSCAR scoring system szerint értékelték, mely alapján három esetben biztos, egy esetben valószínű DRESS szindróma diagnózisát állították fel. A gyanúsított gyógyszerek elhagyása, nagy dózisú szteroid és kiegészítő kezelés hatására három betegük meggyógyult, míg egyiküknél a rendkívül progresszív betegség az intenzív terápiás erőfeszítések ellenére is letális kimenetelű volt.

A szerzők áttekintést adnak a DRESS szindróma klinikai jellegzetességeiről, a leggyakoribb kiváltó gyógyszerekről és azok genetikai hátteréről. Felhívják a figyelmet a differenciáldiagnosztikai nehézségekre, melyek nem ritkán kihívást jelentenek még tapasztalt szakorvosok számára is. A kezelés legtöbbször interdiszciplináris együttműködést igényel, de sikere a részletes és pontos anamnézisben rejtezik!

Autoimmun betegségek

Kortikoszteroidok hatása, kezelés elvei szisztémás autoimmun kórképekben

Bodolay Edit¹

¹DEOEC III. sz. *Belgyógyászati Klinika, Immunológiai Tanszék, Debrecen*

A kortikoszteroidok bázisterápiás szerek az autoimmun kórképek kezelésében. A kortikoszteroidok hatásmechanizmusa mellett a szerző ismerteti a melléhatásért felelős mechanizmusokat, a kortikoszteroid rezisztenciát és a hosszú távú kezelés mellékhatásait. Az egyes kórképekben alkalmazott kezelésem túl kitér az elhagyás lehetőségére, annak esetleges veszélyeire a jelenlegi irodalmi álláspont szerint.

Diagnosztika

MOGYORÓALLERGIÁS GYERMEKEK KOMPLEX KIVIZSGÁLÁSA ÉS GONDOZÁSA, A MOLEKULÁRIS ALLERGIÁVIZSGÁLAT JELENTŐSÉGE

Csáki Csilla¹

¹*Svábhegyi Gyógyintézet, Budapest*

A földimogyoró allergia világszerte, így hazánkban is egyre növekvő tendenciát mutat, prevalenciája gyermekkorban 0,5-1,5% közé tehető. Mivel a földimogyoró a legerősebb allergenitász táplálékunk, az allergiás reakciók súlyossága az orális allergia szindrómától egészen életveszélyes anafilaxiáig terjedhet. A molekuláris allergia diagnosztika segítségével azonosítható a magas kockázatú

földimogyoró allergia és jól elkülöníthető az egyéb mogyorófélékre (törökmogyoró, dió, kesudió) valamint nyírfafélékre jelentkező keresztallergiától. Azonosított földimogyoró szenzibilizáció esetén kiemelt anafilaxia veszéllyel jár a tárolófehérjékkel szemben képződő spec IgE (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6), míg a mellékkomponensekkel szembeni spec IgE (Ara h8, Ara h9) jóval enyhébb lefolyású reakciókat, többnyire orális allergia szindrómát okoz. Utóbbiak keresztreakáló komponensekként növényi pollenekben, pl. nyírfa pollenben, vagy gyümölcsökben, pl. őszibarackban (Bet v1, Pru p3) fordulnak elő.

Előadásunkban bemutatjuk mogyorófélékre allergiás gyermekek javasolt kivizsgálási és gondozási algoritmusát. A gyermekek kórelőzményében mogyorót tartalmazó élelmiszer elfogyasztását követően jelentkezett allergiás reakció (csalánkiütés, angioödéma, anafilaxia). Pozitív Prick-teszt és vagy spec IgE vizsgálat esetén javasoljuk a molekuláris diagnosztika elvégzését. A földimogyoró és törökmogyoró allergénkomponenseket, valamint a keresztreakció jellemző allergénmolekuláit Intézetünkben FOOKE lateral flow immunoassay módszerrel mérjük.

Vizsgált eseteink között leggyakrabban az Ara h2 és Ara h6 földimogyoró tárolófehérje allergénkomponensek magas értékeit találtuk. Jóval kisebb arányban fordult elő a pollen-gyümölcs keresztallergia. A magas kockázatúnak bizonyult gyermekek közül többen enyhe lokális allergiás reakció miatt kerültek kivizsgálásra. A kiemelten veszélyeztetett gyermekek családját a reakciók ellátására vonatkozó írásos protokollal és önbelövő adrenalin injekcióval láttuk el. Elemzett eseteink alapján hazánkban is egyre gyakoribb a már csecsemőkorban bekövetkező, komoly allergiás reakció veszélyével járó földimogyoró szenzibilizáció. A komponens alapú allergiavizsgálat elvégzését a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, minden földimogyoróval szenzibilizált illetve mogyorófélékre allergiás tünetekkel reagáló gyermeknél javasoljuk, függetlenül az eddig észlelt allergiás tünetek súlyosságától.

Asthma

Anti IL-5 kezeléssel súlyos eozinofil asztmában szerzett első klinikai tapasztalatok

Csoma Zsuzsanna¹

¹Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Asztma Ambulancia, Budapest

Évtizedek óta ismert tény, hogy a súlyos asztma az asztmás betegek kis csoportját érintve is talán a legheterogénebb populációt jelenti. Az elmúlt 10-15 év kutatómunkája nyomán a súlyos asztma új klinikai és molekuláris fenotípusai körvonalazódtak. A vizsgálatok következetesen mutatják a betegség kezdet és az eozinofília szerepét a súlyos asztma fenotípusok meghatározásában. A korai kezdetű allergiás súlyos asztma fenotípusa a különböző vizsgálatokban viszonylag következetesen azonosítható. A késői kezdetű betegség heterogénebb, és az alcsoportok megjelenése a különböző vizsgálatokban jelentős variabilitást mutat. A leggyakoribb fenotípus ebben a csoportban az eozinofil súlyos asztma, ahol nagy adag ICS, sőt esetenként szisztémás szteroid kezelés mellett is detektálható az eozinofília. Az interleukin-5 (IL-5) működését gátló kezelés a legnyilvánvalóbb útja az eozinofil légúti gyulladás intenzitás csökkentésének. A jelenleg ismert készítmények közül (mepolizumab, reslizumab és benralizumab) közül hazánkban egyelőre a mepolizumab az, ami a klinikai gyakorlatban is hozzáférhető.

A vizsgálatban 9 (életkor: 48.4±13,3 év, ffi/nő 1/8) éves óta gondozott súlyos eozinofil asztmás beteg adatait értékeltük egyedi méltányossági engedéllyel alkalmazott 4-6 hónapos mepolizumab kezelés mellett. Döntő többségüknél (77%) a betegség 20 éves kor után indult (28,6±18,8 életév), allergiás háttér egyik esetben sem igazolódott, viszont szignifikáns szisztémás eozinofília volt jelen. 8 esetben (88%) súlyos krónikus rhinosinusitis társult, 6 esetben (66%) a betegnek salicylat intoleranciára utaló anamnesztikus adatai voltak. A fenntartós asztma terápia minden esetben nagy adag inhalált szteroid és hosszú hatású béta-agonista kombinációja volt, emellett 3 beteg igényelt folyamatos fenntartós szisztémás szteroid kezelést (átlag dózis 6,7±1,1 methylprednisolone naponta), ezek mellett 7 betegnél (77%) hozzáadott leukotrién antagonistát, háromnál (33%) retard theophylline, egynél (11%) pedig tiotropium kezelés is folyt. A kezelés engedélyezésének legalább évi 4 vagy az utolsó fél évben legalább 2 súlyos exacerbáció kórtörténeti előfordulása volt a feltétele. A kezelés nyomán a betegek

klinikai állapota egyértelműen javult. Eddigi observációnk időtartama alatt exacerbációk nem fordultak elő, a betegek nappali, éjszakai tüneteinek előfordulása csökkent, terhelhetőségük javult, a szisztémás szteroid dependens esetben a fenntartós adag redukálható volt (esetenként napi 6-8 mg-ról napi 2-4 mg-ra), a betegek funkcionális állapotu mindemellett azonban lényegében nem változott (FEV1 55,+/-17,7 vs 64,2+/-19,7 % pred., ns). A klinikai javulás mellett a szisztémás eozinofília mértéke jelentősen csökkent (9,11+/-2,47% vs 1,4+/-0,7% és 0,9+/-0,3 vs 0,1+/-0,05 G/L, p<0,01). Súlyos mellékhatás egy esetben sem jelentkezett.

A nemzetközi adatoknak megfelelően így saját megfigyeléseink is megerősítik az anti IL-5 kezelés kedvező klinikai hatását a súlyos eozinofil asztmában szenvedő betegnél.

HANO

Icatibant: új szín a hereditár angioödéma kezelésének palettáján

Farkas Henriette¹

¹*Semmelweis Egyetem, III. SZ. Belgyógyászati Klinika, Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest*

A C1-inhibitor deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) ritka, de megfelelő kezelés hiányában életveszélyes állapotot előidéző betegség, amely többnyire már gyermekkorban manifesztálódik, és jelentős hatással van a betegek életminőségére. Az elmúlt 10 év tudományos kutatásai, a C1-INH-HAE patomechanizmusának pontosabb megismerése, az angioödémás roham kialakulásában kulcsszerepet játszó vazoaktív mediátor, a bradykinin képződésének és hatásának feltárása lehetővé tették új hatásmechanizmusú gyógyszerek kifejlesztését, amelyek nagy része már a klinikai gyakorlat részét képezik. A bradykinin B2 receptor antagonistá icatibant hatékonyságát és biztonságosságát kettős vak, randomizált, prospektív, multicentrikus, valamint nyílt fázisú, illetve obszervációs vizsgálatok igazolták felnőtt populációban. A gyógyszerrel gyermek és serdülőkorú betegek bevonásával végzett multicentrikus, nyílt fázisú vizsgálat eredményei igazolták, hogy az icatibant a beadást követően gyorsan felszívódik, megfelelő terápiás szintet ér el, gyorsan csökkenti a tüneteket, jól tolerálható. Az icatibant hatékonyságának és biztonságosságának igazolásával mind felnőtt, mind gyermekkorú betegek számára egy olyan terápia vált elérhetővé, amely gyors hatású és biztonságos. A gyógyszer egyszerű adagolása (előretöltött fecskendőben kerül kiszerezésre és szubkután alkalmazható) lehetővé teszi, hogy az bármikor, bárhol, késlekedés nélkül beadható, megfelelő tréninget követően önadagolásra is alkalmas. Hazánkban a gyógyszer 100%-os támogatással elérhető minden felnőtt korú C1-INH-HAE beteg számára 2017. óta. Az icatibant alkalmazása várhatóan jelentősen hozzá fog járulni a betegek életminőségének javulásához.

Immunterápia

Az allergiás szenzitizáció változása atópiás dermatitis betegekben immunterápia hatására

Hajdu Krisztina¹, Szegedi Andrea¹, Gáspár Krisztián¹

¹*Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen*

Bevezetés: Az atópiás dermatitis (AD) krónikus gyulladáshoz vezető bőrbetegség, melynek kialakulásában jelentős szerepet játszhat az allergén szenzitizáció. Az allergén specifikus immunterápia (ASIT) AD-ben, mint adjuváns kezelés javasolt, nincs adat arra vonatkozóan hogyan változtatja meg AD betegekben a szenzitizációt.

Célkitűzés: Megvizsgálni, hogy az ASIT-ban részesülő AD betegekben a terápia hatására hogyan változik meg a szenzitizáció.

Módszer: Szénanáthás AD betegekben atopy patch teszt (APT) segítségével igazoltuk a házipor atka (HDM) monoszzenzitizációt (n=10). Minden beteg helyi kezelést, 5 beteg ASIT-ot is kapott. Az APT-t a terápia indítása után 6 hónappal megismételtük és értékeltük. Bőrbiopsiát vettünk HDM pozitív APT-ből ASIT előtt (n=7), és ASIT-ot követően 6 hónappal (n=5), melyeket összehasonlítottunk krónikus lézionális AD bőrből (n=6), krónikus non-lézionális AD bőrből (n=6), valamint egészséges száraz bőrből

(n=6) vett biopsziás mintákkal, hogy lássuk az AD szövetek immunmiliójával való hasonlóságokat, különbségeket. Az immunhisztokémiai vizsgálat során filaggrin (FLG), thymic stromal lymphopietin, CD4, interferon gamma, interleukin (IL)-10, IL-13, CD11c, CD83, CCL17, immunglobulin (Ig)E elleni ellenanyagokat használtunk. A metszeteket digitalizáltuk és a Panoramic Viewer szoftverrel értékeltük. Eredmény: A HDM monoszennitizált, ASIT-ban részesülő minden AD beteg APT-je a terápia indítása után 6 hónappal negatívvá vált, szemben az ASIT kezelést nem kapó betegekkel, akiknek pozitív maradt az APT. A pozitív APT immunmiliója inkább a lézionális AD bőrhöz hasonlított. A negatív APT-ben a FLG expressziója emelkedett, a T sejtekre, dendritikus sejtekre jellemző markerek, valamint az IgE szignifikánsan csökkent, de az AD-re jellemző immunsejtek kis számban megtalálhatóak voltak. Megbeszélés: Elsőként vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerekkel hogyan változik ASIT hatására az APT AD betegekben. Vizsgálataink szerint az ASIT hatására az APT negatívvá vált, mely az allergiás szenitizáció megszűnését jelezheti. A negatívvá vált APT inkább a non-lézionális AD bőrhöz hasonlított.

Immundeficienciák

Minél többet tudunk, annál több a kérdés a közönséges kevert immunhiányos betegségben: NF kappaB1 subunit p50 haploinsufficiencia első hazai esete

Goda Vera¹, Kriván Gergely¹

¹DCK, Gyermekhematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

A közönséges kevert immunhiány (CVID) genetikai háttere összetett. A kevés monogénes öröklődésű kórkép a CVID esetek mintegy 10%-át teszi ki. Az egyik igen ritka genetikai eltérés az NF kappa B1 subunit p50 haploinsufficiencia, melyet 2015-ben publikáltak először a nemzetközi szakirodalomban. Előadásunkban egy leánygyermeket mutatunk be, akit hypogammaglobulinaemiája, enyhébb formában zajló autoimmun cytopeniái miatt évek óta gondoztunk és kezeltük. 12 éves korában infekciós triggert követően súlyos autoimmun neutropeniája és az egyidőben fennálló kiterjedt gombás infekciók hátterében NF kappa B1 ritka mutációját igazoltuk először hazánkban. Kórtörténetét és terápiás megközelítését foglaljuk össze röviden.

HANO

Egy új kvantitatív ELISA módszer kifejlesztése humán C1-Inhibitor gátló funkciójának vizsgálatára

Gulyás Dominik¹, Veszeli Nóra^{1,2}, Kajdácsi Erika¹, Koncz Anna¹, Cervenak László¹, Gál Péter³, Dobó József³, Farkas Henriette^{1,4}, Varga Lilian^{1,4}

¹Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²MTA-SE Immunológiai és Hematológiai Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem és Magyar Tudományos Akadémia, Budapest, ³Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet, Budapest, ⁴Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest

Célkitűzés

A potenciálisan életveszélyes, C1-inhibitor (C1-INH) hiányában kialakuló angioödémák diagnosztizálásához és patomechanizmusának megértéséhez a funkcionális C1-INH aktivitás pontos, kvantitatív mérése elengedhetetlen. Ez utóbbi célra jelenleg még a kereskedelmi forgalomban elérhető legérzékenyebb funkcionális teszt sem felel meg, mivel nem abszolút koncentrációban, hanem relatív egységekben méri a funkcionális C1-INH szintet. Célunk az volt, hogy kifejlesszünk egy kutatási célokra is alkalmas funkcionális C1-INH ELISA tesztet.

Anyagok és Módszerek

Az új teszt működése hasonlóan a kereskedelmi forgalomban levő teszthez a funkcióképes C1-INH-hoz adott aktív C1s-el alkotott komplexek detektálásán alapul, de azzal szemben képes a szabad C1-INH szint kvantitatív meghatározására is. A fejlesztéshez kulcsfontosságú reagenseket (tisztított C1-INH; tisztított anti-C1-INH; biotinilált, aktív C1s) saját laborunkban, vagy kooperációban állítottuk elő. Az új ELISA tesztünket egészséges egyedi és kevert kontroll, illetve C1-INH hiányában kialakuló hereditár angioödémás(C1-INH-HAE) betegektől származó mintákon állítottuk be, majd összevetettük a

kereskedelmi forgalomban kapható teszttel. Az összehasonlítást 60 egészséges kontroll, illetve 60 beteg tünetmentes és 25 ödémás roham alatt gyűjtött EDTA plazma minta alapján végeztük.

Eredmények

Sikerült kidolgoznunk egy olyan abszolút standarddal rendelkező, funkcionális C1-INH ELISA tesztet, melynek 0,005 nM a detektálási küszöbértéke, dinamikus mérési tartománya pedig 0,1 nM-2,5 nM között van. A két teszt eredményei között szignifikáns összefüggést tapasztaltunk ($p < 0,0001$). Az összes mintában, illetve csak a betegek mintáiban mért C1-INH aktivitást figyelembe véve nagyon erős korrelációt kaptunk ($r=0,94$) és ($r=0,88$). Külön az egészséges kontroll minták esetében a korrelációs koefficiens jelentősen gyengült ($r=0,72$). A beteg és egészséges minták között mindkét módszer esetén szignifikáns különbséget kaptunk ($p < 0,0001$), ugyanakkor a saját teszt esetében a betegek mintáiban mért C1-INH aktivitás mediánja még a negyedrészt sem érte el a kontroll csoport mediánjának [kontroll vs. beteg: 4,8 μ M (3,6 μ M-5,9 μ M) vs. 1,1 μ M (0,7 μ M-1,6 μ M); (25.-75. percentilis)]. A gyári teszt esetében a két csoportban mért C1-INH aktivitás értékek nem különültek el ilyen élesen egymástól (kontroll vs. beteg: 90%(87%-95%) vs. 68%(58%-76%). Az azonos betegekhez tartozó tünetmentes és rohamos minták összevetésekor egyik teszt esetén sem kaptunk szignifikáns különbséget.

Összefoglalás

Az eredmények alapján új módszerünk felhasználásával jól el tudjuk különíteni a C1-INH-HAE betegeket az egészségesektől. A két módszerrel mért C1-INH aktivitás szintek az összes minta, valamint a beteg minták esetében erősen korreláltak egymással, szemben a kontroll csoportok esetén tapasztalt gyengébb összefüggéssel, ami arra utal, hogy a gyári teszt egy bizonyos szint felett már nem képes pontosan mérni a C1-INH aktivitást, így például nem alkalmas gyulladásos, vagy allergiás minták vizsgálatára (ahol a C1-INH szint jellemzően a normál tartomány értékeinél is magasabb lehet). Ellenben a saját fejlesztésű módszerünk jelentősen különböző funkcionális C1-INH aktivitású mintákat képes abszolút koncentráció megadásával detektálni, azonos fokú hígítás esetén is, így várhatóan nem csak diagnosztikus mérésekre tudjuk jól alkalmazni, hanem széles körben alkalmazható lesz a továbbiakban a kutatási céljaink megvalósítására is.

Támogatás: OTKA 112110

Autoimmun betegségek

Kombinált teszt az autoimmun urticaria diagnosztikájában

Hajdu Krisztina¹, Szegedi Andrea¹

¹DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék, Debrecen

Célkitűzés: Az autoimmun urticaria (AIU) a krónikus spontán urticariák csoportjába tartozó betegség, melynek diagnosztikája igen nehéz. Gold standard módszernek számít az AIU diagnosztikájában a basophil histamine release assay és a CD63 assay, azonban ezek költséges, nehezen kivitelezhető eljárások. Célunk olyan – autológ szérumból készített (ASST), laboratóriumi eredményeket és anamnesztikus adatokat magában foglaló – kombinált diagnosztikus teszt létrehozása volt, amely elérheti a CD63 assay specifitását és szenzitivitását.

Anyagok és módszerek: 55 krónikus spontán urticariás beteget vizsgáltunk. Az AIU diagnózisát a CD63 assay segítségével állapítottuk meg. Minden betegen elvégeztük az ASST-t, labor tesztek (pajzsmirigy funkció, pajzsmirigy ellenes autoantitestek (anti-TPO, anti-TG)). Kérdőív segítségével anamnesztikus adatokat gyűjtöttünk a betegektől többek között a tünetek jelentkezésének gyakoriságáról, az angioedema fennállásáról, a csalángöbök megjelenésének napszakos változásáról. Logisztikus regressziós modellel meghatároztuk, mely klinikai adatok és/vagy laboreredmények növelik leginkább az ASST specifitását és szenzitivitását.

Eredmények: Az ASST szenzitivitása 88%, specifitása 77%-os lett a vizsgálatunk során. Ha kombináltuk a tünetek gyakori megjelenésével (több, mint 5 nap egy héten), az angioedema jelenlétével, a pajzsmirigy ellenes autoantitest pozitivitással, a tünetek éjszakai megjelenésével a teszt szenzitivitása 97%-ra, specifitása 86%-ra emelkedett.

Összefoglalás: Az ASST egy könnyen elvégezhető, olcsó teszt, melynek a szenzitivitása és specifitása nem elégséges az AIU diagnózisához. Az ASST kombinációja laboratóriumi eredményekkel és

anamnesztikus adatokkal azonban megközelíti a CD63 assay szenzitivitását és specificitását. Ezzel a kombinált teszttel az AIU diagnózisa könnyen felállítható és járóbeteg rendeléseken is elvégezhetővé válik. További célunk a kombinált teszt tovább egyszerűsítése, nagyobb beteganyagban való kipróbálása.

Diagnosztika

Földimogyoró molekuláris allergia vizsgálatok tapasztalatai gyermekeknél

Horváth Heléna¹, Radó Judit², Szabó G. Tamás², Belezna Zsuzsa², Cserháti Endre², Mezei Györgyi²

¹Semmelweis Egyetem, Budapest, ²Semmelweis Egyetem, I. számú Gyermekgyógyászati Klinika és Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A földimogyoró allergia az egyik, talán a legveszélyesebb ételallergia gyermekkorban. Gyakran többszörös szenzitivitás is jelen van az allergén spektrumban. A molekuláris allergológiai diagnosztika rekombináns vagy natív allergének segítségével az I típusú allergiás reakciók diagnosztikájában, az utóbbi évtizedben nagy előrelépést hozott. Az allergén kivonatokon alapuló tesztek tartalmazzák a releváns major és minor allergéneket és a nem allergén komponenseket is. Ezek a kivonatok kitűnően alkalmazhatók az anamnézis alapján eldöntött elsődleges allergiaszűrésre, és ezután következnek a kivizsgálási sorban a rekombináns vagy intenzíven tisztított natív allergének tesztjei. A rekombináns és erősen tisztított natív allergének új eszközt jelentenek az IgE mediált allergia diagnosztikájában, részletesebb információt jelentenek a beteg szenzibilizációjáról. Segítségükkel különbséget lehet tenni a valódi allergia és a klinikai jelentőség nélküli szenzibilizáció között. Rizikóbecslésre is alkalmazzák ételallergiában. Szükségtelenné tehet bizonyos étel provokációkat. Eddigi ismeretek szerint a súlyos szisztémás reakciójú földimogyoró allergiásokban az Ara h2 van jelen, a szisztémás reakciójúknál az Ara h1, Ara h6 és Ara h9 földimogyoró allergének mutatható ki.

Beteganyag: Ételallergiás gyermekeket vizsgáltunk, n:15, közülük 6 fiú, 9 lány, átlagos életkor 10.5 év, atópiás családi anamnézisével 11 beteg, az anamnézisben asztma bronchiale 10 főnél, bőrtünet 5, egyéb ételallergia 12 (ebből n:10 tojás allergiás, n:8 tejallergiás), pollen allergia 10 gyermeknél, anafilaxia rizikó illetve anafilaxia 7 főnél fordult elő. Az Euroline DPA-Dx Peanut 1 (Euroimmun, Lübeck, Germany) kiterjesztett földimogyoró allergén panelje segítségével az irodalom alapján legfontosabbnak talált földimogyoró komponensek elleni specifikus IgE- panel eredményeit ismertettük. Az anafilaxia rizikósok illetve anafilaxiások kivételével bőrpróbát is végeztünk Lofarma allergénekkal (Frank diagnosztika). Nyírfa allergia n:3, (egyikük nyírfa-pollen immunterápiát (Staloral) kapott).

Eredmények: A vizsgált allergénkomponensek gyakorisági sorrendben a következők voltak: leggyakoribb az Ara h6 (conglutin 2S albumin, n:11), Ara h7 (conglutin 2S albumin, n:9), harmadik Ara h2 (conglutin 2S albumin n:7), Ara h1 (cupin, n:5), Ara h3 (cupin, 1 S globulin, n:4), Ara h9 (non specific lipid transfer protein 1 típus, n:2), Ara h8 (pathogenesis related protein, Pr-10, Bet v1 homológ, n:2), legritkább az Ara h5 (profilin, n:1). Közülük az Ara h5 és az Ara h8 kivételével mind hőstabil allergén. CCD egy esetben lett pozitív. Urticariások (n:3) leggyakoribb pozitív komponensei Ara 6 és Ara 7. Ekzémások (n: 3) leggyakoribb földimogyoró komponense Ara 6. A szisztémás reakciósok (anafilaxia, anafilaxia rizikósok, n:7) leggyakoribb komponense Ara h6. Megállapítottuk, hogy a több pozitív földimogyoró komponensűek gyakrabban voltak anafilaxiások/anafilaxia rizikósok.

A földimogyoróra azonnali légúti tünetekkel / asztmával reagáló tíz gyermek közül legtöbben az Ara h6 pozitivitást jelezték. Statisztika számítások során (Chi-négyzet próba) a komponens vizsgálatok eredményei és szérumspecifikus IgE, illetve bőrpróba eredmények korrelációját vizsgáltuk.

Összefoglalás: a komponens alapú molekuláris vizsgálatok és eredmények kiértékelése gyakorlatot igényel, ennek a gyakorlatnak az elején tartunk. A földimogyoró specifikus IgE hiánya nagy negatív prediktív értékű. Emelkedett földimogyoró specifikus IgE csak megf

Immundeficienciák

BENTA betegség

Hudák Renáta¹, Orosz Orsolya², Balogh István², Káposzta Rita¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Debrecen,

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen

A BENTA betegséget (B sejt Expanzió NF- κ B és T sejt Anergia) 2012-ben írta le Snow és munkacsoportja, mindezidáig 16 esetről számoltak be az irodalomban. Ez az újonnan felismert B sejt specifikus veleszületett lymphoproliferatív rendellenesség a CARD11 proteint kódoló gén mutációjával jár, melynek következménye konstitutív NF- κ B szignalizáció kialakulása. A naív és éretlen B sejtek nagymértékű poliklonális expanziója ellenére a BENTA beteg primer immundeficienciára jellemző tüneteket is mutat: a memória B sejtek aránya alacsony és bizonyos vakcinák által kiváltott immunválasz is gyenge. A betegek fő tünetei a nagymértékű lymphocytosis és hepatosplenomegalia, melyhez gyakori és korai légúti, valamint otogén infekciók társulnak. Néhány betegnél molluscum contagiosum is jelen van, illetve krónikus Epstein-Barr vírusfertőzés alakulhat ki. A laboratóriumi leletek közül jellegzetes a poliklonális B sejt lymphocytosis ($>2200/\mu\text{l}$) és a csökkent memória B sejtszám. A betegség kezelése nem megoldott: a splenectomia fokozza a lymphocytosist, methotrexate, rituximab hatása elégtelen, egy esetben haematopoieticus őssejt transzplantációval értek el jó eredményt.

Előadásunkban egy 3 éves kislány esetét mutatjuk be, aki BENTA betegségnek megfelelő tüneteket, kórlefolyást mutat. A beteg mintájában az irodalomban eddig nem közölt CARD11 mutációt sikerült kimutatni.

A munka a Nemzetgazdasági Minisztérium támogatásával készült (GINOP-2.3.2-15-2016-00039).

Autoimmun betegségek

A B sejtek és a follikuláris T-helper sejtek csoportjainak megoszlása autoimmun betegségekben: fenotípusos és funkcionális vizsgálatok

Jámbor Ilona¹, Szabó Krisztina¹, Papp Gábor¹, Szántó Antónia¹, Tarr Tünde¹, Zeher Margit¹

¹Debreceni Egyetem ÁOK, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

Célkitűzés: A follikuláris T-helper sejtek az extrafollikuláris térben a B sejtek rövid életű plazmasejtté alakulását segítik és alacsony affinitású antitest választ közvetítenek, míg a másodlagos follikulusokban képződött csíráközpontokban (GC) a B sejtek túlélését és differenciációját támogatják. Kutatásunk során célul tűztük ki a különböző B sejtek és TFH sejtek alcsoportjainak vizsgálatát.

Anyagok és módszerek: Eddigi vizsgálatainkba a Klinikai Immunológiai Tanszéken kezelt 36 primer Sjögren-szindrómában (pSS) (14 glanduláris tüneteket: GI, 22 extraglandularis tüneteket: EGM mutatott) szenvedő beteget, továbbá 27 egészséges kontroll személyt vontunk be. Sejtfelszíni és intracelluláris jelöléssel különítettük el a B sejtek és a TFH sejtek különböző alpopulációit, vizsgáltuk a memória B sejteket: „switched” (CD19+IgD-CD27+) és „un-switched” (CD19+IgD+CD27+), elsődleges memória B sejt (CD19+CD27+CD38-CD24hi) formákat, naív B sejteket (CD19+IgD+CD27-), érett-naív B sejteket (CD19+CD38intCD24int), tranzicionális B sejteket (CD19+CD27-CD38hiCD24hi), illetve az aktivált cTFH sejteket (CD4+CXCR5+ICOS+PD-1+), IL-21 termelő cTFH sejteket (CD4+CXCR5+IL-21+PD-1+), cTFH1 (CXCR3+CCR6-), cTFH2 (CXCR3-CCR6-), cTFH17 (CXCR3-CCR6+), cTFH1/17 (CXCR3+CCR6+) alcsoportokat. Funkcionális vizsgálataink során a perifériás vér mononukleáris sejteiből mágneses izolációval, CD19+ B és CD4+CXCR5+ T és CD4+CXCR5- T sejt populációkat nyertünk, T/B sejt kultúrákat hoztunk létre és vizsgáltuk a plazmablasztok differenciációját valamint a termelődő IgG és IgA arányát.

Eredmények: A „switched”, „un-switched”, elsődleges memória B sejtek aránya alacsonyabb volt pSS betegekben az egészséges személyekhez képest. Az érett-naív és tranzicionális B sejtek aránya

emelkedést mutatott pSS betegekben a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az intracelluláris IL-21 termelő cTFH sejtek egyik csoportban sem mutattak szignifikáns különbséget. A keringő folliculáris T-helper sejt alcsoportok esetén a cTFH2 sejtek százalékos aránya és abszolút száma szignifikáns csökkenést mutatott az EGM-ben szenvedő pSS betegeknél mind a kontroll, mind a GI tüneteket mutató csoportokhoz képest. A cTFH17 sejtek abszolút száma alacsonyabb értéket mutatott pSS betegekben, azon belül EGM-ben a kontroll csoporthoz képest. A cTFH1/17 sejtek aránya emelkedést mutatott pSS EGM betegek esetén a kontroll csoporthoz viszonyítva. Szignifikáns pozitív korrelációt a TFH1 és non-switched memória B és elsődleges memória B sejtcsoportok között találtunk, továbbá a naív B, érett naív B sejtek és TFH1/17 sejtek esetén. Funkcionális vizsgálataink során az anti IL-21-el történő kezelést követően 5 nap elteltével a plazmablasztok aránya, továbbá 10 napot követően az IgG és IgM termelés is csökken.

Összefoglalás: Eredményeink alapján a cTFH1/17 aránya mutatott emelkedést, továbbá a cTFH2 arány és sejtszám esetében szignifikáns csökkenést tapasztaltunk. A TFH alcsoportok megváltozott aránya, illetve funkciója szerepet játszhat a B sejt alcsoportok megváltozott eloszlásában és a betegség pathogenesisében.

A vizsgálataink az OTKA (PD 121327) és az OTKA (124177) pályázatok támogatásával valósultak meg.

Immunterápia

Allergia diagnosztika az allergén immunterápia szemszögéből – Hol tart ma Európa?

Juhász Zsuzsanna¹

¹Ju-Med Egészségcentrum Kft., Budapest

Az előadás az EAACI Master Class 2018. márciusi kurzusán elhangzott értékes szakmai útmutatásokat dolgozza fel.

Az allergiás anamnézissel és panaszokkal orvoshoz forduló betegek fizikális vizsgálatát in vivo és in vitro diagnosztikai módszerekkel egészíthetjük ki. A betegség okának felkutatásához ma már egyre kifinomultabb technikák állnak rendelkezésre. Ezek közül a komponens diagnosztika különösen értékes az allergén immunterápiával is foglalkozó allergológusok számára.

Rámutatunk az egyes diagnosztikus lépések sorrendjének és az adott esetben indokolt technikák kiválasztásának fontosságára, valamint foglalkozunk a terápiás kudarcok kezelésével.

Ismertetjük a Nyugat-Európában már rutin eljárásnak számító laboratóriumi vizsgálatokat, a „Personalized Medicine” és az „M-Health” fogalmát, érintve a legújabb biomarker kutatások tárgykörét is.

Diagnosztika

AUTOANTITESTEK DETEKTÁLÁSA MIKROFLUIDIKAI RENDSZERBEN

Kecse-Nagy Csilla¹, Sautner Éva¹, Papp Krisztián², Farkas Enikő³, Holczer Eszter³, Fürjes Péter³, Szabó Bálint⁴, Horváth Róbert³, Prechl József²

¹ELTE Immunológiai Tanszék, Budapest, ²MTA-ELTE Immunológiai Kutatócsoport, Budapest, ³MTA EK MFA Intézet, Budapest, ⁴ELTE Biológiai Fizika Tanszék, Budapest

CÉLKITŰZÉSEK

- Neutrofil granulociták aktiválhatósága anti-Fc receptor ellenanyagokkal.
- Neutrofil granulociták aktiválhatósága immunglobulin G alosztályokkal.
- Neutrofil granulociták IgG által kiváltott adherenciájának mérése.
- Mikrofluidikai rendszerben azonosítani SLE biomarkereket.

ANYAG ÉS MÓDSZEREK

A humán vér egészséges önkéntesektől származott. A vörösvérsejteket lizáltuk hipotónás sóoldattal, majd visszaállítottuk a só koncentrációt hipertóniás sóoldattal. A neutrofil granulociták aktivációjának méréséhez dihidro-rhodamint használtunk. Az adherencia követéséhez az Epic készüléket alkalmaztuk. A mikrofluidikai rendszer kiépítéséhez PDMS öntvényet használtunk. A mérések kivitelezése a

különböző rendszerekben hasonló volt, először kikötöttük az antigént a szilárd hordozóra, majd az antitesteket erre immobilizáltuk, végül a sejteket is kiültettük a hordozóra.

EREDMÉNYEK

A sejtek anti-FcγRI és anti-FcγRII hatására igen, anti-FcγRIII esetén pedig nem aktiválódtak. A sejtek az immunglobulinok közül leginkább az IgA-ra aktiválódtak, az IgG2-nek nem volt hatása a sejtek aktivációjára. A sejtek adherenciáját legjobban az IgA váltotta ki. Míg IgG1 hatására kis mértékben aktiválódtak a sejtek, addig ezen az immunglobulinon hatékony volt az adherencia, hasonlóan, mint az IgA-n. Sikerült anti-dsDNS ellenanyagot detektálnunk mikrofluidikai rendszerben.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatócsoportunk a vér alakos elemeinek mikrofluidikai jellemzésével foglalkozik, többek között neutrofil granulocitákkal. Kis térfogatú vérből nyerünk ki információkat ezzel a technikával. A neutrofil granulociták sejtmembránjában expresszáldó Fcγ receptorok (FcγRI, FcγRII és a FcγRIIIb), valamint az FcαR az ellenanyagok megkötése révén adherenciát indítanak el, ami alkalmas a szilárd hordozón megjelenő immunglobulinok jellemzésére mikrofluidikai rendszerben.

A KUTATÁST TÁMOGATÓI:

OTKA 109683 PÁLYÁZAT.

„AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚNKP-17-3 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT”

Légúti-, bőrgyógyászati-, gyermekgyógyászati allergiák

Az ételallergia útvesztőjében nyomozunk, komponens alapú diagnosztika segítségével a két évig elementáris tápszereken élő 5 éves gyermeknél

Kincs Judit¹, Gárdos László², Harangi Ferenc³, Kárpáti Sarolta⁴, Mezei Györgyi⁵, Veres Gábor⁵

¹Semmelweis Egyetem Budapest, Pulmonológia, Budapest, ²Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Zalaegerszeg, ³Tolna Megyei Balassa Kórház Gyermekosztály, Szekszárd, ⁴Semmelweis Egyetem Bőrgyógyászati Klinika, Budapest, ⁵Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Az 5 éves, súlyos atopiás dermatitis, multiplex ételallergia, véres székletek miatt kizárólagosan elementáris (Neocate Advance/Neocate Junior, aminosav alapú, teljes értékű) tápszert fogyasztó gyermek hozzátáplálás felépítésének esetét ismertetjük.

Korábban súlyos bőrtünetei, táplálék intolerancia, véres székletek miatt 11 hónapig szisztémás szteroidkezelést, majd mellékhatások miatt cyclosporin terápiát kapott.

Oesophago-gastroduodenoscopya és colonoscopya történt ismételt, a szövettani vizsgálat eosinophil gyulladáshoz vezető folyamatot kizárt.

Specifikus IgE vizsgálattal multiplex szenzibilizáció mutatkozott, a komponens alapú vizsgálatok igen kifejezett, több komponenset érintő tojásallergiára: (nGal d4 lyozim: 2 osztály, nGal d3 conalbumin: 3 osztály, nGal d1 ovomucoid: 4 osztály, nGal d2: 5 osztály), enyhébb földimogyoró (Ara h2: 3 osztály), és igen kifejezett nyírfa (Bet v1) szenzibilizáció jelenlétére utaltak.

A hozzátáplálást pollenszezonon kívül relatív nyugalomban lévő bőrfolyamat mellett kezdtük el, majd havonta új élelmiszerekkel szélesítettük a palettát.

Betegünk jelenleg 7 élelmiszert tolerál, melyek mellett a bőre tovább javult, az elementáris tápszer már csak kiegészítésként szolgál.

Következtetés: A súlyos, multiplex ételallergiás gyermekek kivizsgálása, gondozása rendkívüli türelmet, együttműködést igényel mind a család, mind pedig a „multidiszciplináris” gondozó orvosok részéről.

Autoimmun betegségek

Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek immunológiai sajátosságai

Kinyó Ágnes¹

¹PTE KK, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek közé tartozó pemphigus és pemphigoid csoport diagnosztikájában döntő szerepe van a bőrbiopsziából történő normál és direkt immunfluoreszcens

szövetteni vizsgálatnak, az indirekt immunfluoreszcens vizsgálatnak, és a magas specificitású és szenzitivitású ELISA módszernek. Ezek jó kiegészítője az immunoblot és Western-blot módszer. A fentiek rutinszerű alkalmazásával az autoimmun hólyagos bőrbetegségek újabb altípusai kerültek leírásra, melyek további segítséget nyújtanak a háttérben zajló immunológiai folyamatok megértésében.

HANO

C1-inhibitor által szabályozott plazmaenzimrendszerek aktiváltságának egyidejű vizsgálatára alkalmas ELISA módszerek kifejlesztése

Koncz Anna¹, Kajdácsi Erika¹, Gulyás Dominik¹, Makó Vera¹, Veszeli Nóra^{1,2,3}, Cervenak László¹, Gál Péter⁴, Dobó József⁴, Varga Lilian^{1,2}, Farkas Henriette^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kutatólabor, Budapest, ²III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest, ³Semmelweis Egyetem és Magyar Tudományos Akadémia, MTA-SE Immunológiai és Hematológiai Kutatócsoport, Budapest, ⁴Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS

A C1-inhibitor (C1-INH) egy szerin-proteáz gátló fehérje, a komplement- és kontaktrendszerek fő regulátora, emellett részt vesz a véralvadási- és a fibrinolitikus rendszer kontrollálásában is. A C1-inhibitor hiányában kialakuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) patomechanizmusa még nem teljesen ismert, ahogy az sem, hogy a C1-INH számos célenzime közül melyik enzim aktivációja felelős az eleve kevés C1-INH depléciójáért, ami az ödémás rohamok kialakulását okozhatja. A C1-INH célenzimjeivel kovalens enzim-inhibitor komplexet képez, melyek plazmabeli koncentrációjának meghatározása lehetővé teszi az általa regulált plazmaenzimrendszerek in vivo aktiváltságának mérését. Célünk a FXI/C1-INH, FXII/C1-INH, C1s/C1-INH, C1r/C1-INH, MASP-1/C1-INH, MASP-2/C1-INH és trombin/C1-INH komplexek abszolút koncentrációjának mérésére alkalmas kvantitatív, érzékeny szendvics ELISA rendszerek kifejlesztése, majd egészséges kontrollokban a komplexek szintjének mérése és arányaik összehasonlítása volt.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A standardokhoz szükséges komplexek in vitro előállításához plazma eredetű C1-INH-t, aktív FXII-t, FXI-t és trombint, illetve aktív, rekombináns C1s-t, C1r-t, MASP-1-t és MASP-2-t használtunk. A komplexképződést SDS PAGE-vel vizsgáltuk. Az ELISA-k kifejlesztése során a következő paramétereket változtattuk: fedő és detektáló ellenanyagok és azok koncentrációi, standardsor kezdő koncentrációja, minták hígítási foka, minták inkubációs ideje, előhívás módja.

A mérések kiértékelését, és az ELISA-k érzékenységét leíró paraméterek meghatározását GraphPad Prism 5.0 programmal végeztük.

EREDMÉNYEK

Mind a hét sikeresen kifejlesztett ELISA rendszer esetén az inter- és az intra-assay variancia értéke kisebb volt 20% -nál (min-max: 9,0 – 19,5% és 7,5-17,6%). A detektálási küszöb értékek kisebbek voltak a plazma enzimek átlagos koncentrációinak 0,01%-ánál, azaz a beállított ELISA-k a plazmaenzimrendszerek kismértékű aktiválódásának detektálására is alkalmasak.

A kifejlesztett ELISA módszerekkel 4 egészséges kontroll egyéntől származó plazma mintákban meghatároztuk a komplexek koncentrációit, és in vivo arányaikat. Méréseink alapján az FXI-, FXII, C1s-, C1r-, MASP-1-, MASP-2- és trombin/C1-INH komplexek koncentrációinak átlagos C1-INH szinthez viszonyított arányai 0,070; 0,005; 2,821; 1,861; 0,026; 0,007 és 0,054%-nak adódtak, a felsorolás sorrendjében.

ÖSSZEFOGLALÁS

Új ELISA módszereink lehetővé teszik a C1-INH által regulált plazmaenzimrendszerek egyidejű vizsgálatát, így hozzájárulhatnak fiziológiás működésük jobb megértéséhez, illetve az aktiváltságukkal járó kórképek – mint a C1-INH-HAE – patomechanizmusának felderítéséhez. Egészséges kontrollok egyének mintáiból végzett méréseink alapján a hozzáférhető C1-INH töredéke van komplexben,

legnagyobb mennyiségben a C1s-sel és C1r-rel képez komplexet in vivo. Utóbbi felveti, hogy a rohamok kiváltásában a komplementrendszer aktivációja nagyobb szerepet játszhat, mint eddig gondoltuk. Munkánk következő szakaszában tervezzük meghatározni a komplexek koncentrációját C1-INH-HAE betegekben származó mintákból is.

ÚNKP-17-2 és OTKA 112110 által támogatva

HANO

Fókuszban az erythema marginatum: Genetikai biomarkerek és klinikai jellemzők vizsgálata C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában

Kóhalmi Kinga Viktória¹, Menkő Virág¹, Veszeli Nóra^{1,2}, Csuka Dorottya¹, Varga Lilian¹, Germenis Anastasios E.³, Farkas Henriette¹

¹Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest, ²MTA-SE Immunológiai és Hematológiai Kutatócsoport, Budapest, ³Department of Immunology and Histocompatibility, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Görögország

CÉLKITŰZÉS: A C1-inhibitor deficiencia következtében kialakuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) ritka, autoszomális dominánsan öröklődő kórkép, amelyet visszatérő szubkután és/vagy szubmukózos ödémás rohamok jellemeznek. Az ödémás rohamok megjelenését megelőzheti erythema marginatum (EM) kialakulása, amely vörös, térképszerű rajzolat a bőrön. Az EM önmagában vagy ödémás rohamot kísérve is előfordulhat. Célunk az EM előfordulásának felmérése volt az Országos Angioödéma Referencia Központban gondozott C1-INH-HAE betegek esetében. Továbbá betegeinkben vizsgáltuk különböző SERPING1 mutációk, valamint a KLKB1-428G/A és a funkcionális F12-46C/T polimorfizmus kapcsolatát az EM előfordulásával.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK: Vizsgálatunk első részében 165, az Országos Angioödéma Referencia Központban gondozott C1-INH-HAE beteg esetében Erythema Marginatum Kérdőív (EMK) használatával mértük fel az EM előfordulását. Vizsgálatunk második részében ezen betegek közül 97 C1-INH-HAE beteg esetében megvizsgáltuk a kapcsolatot az EM előfordulása, illetve különböző típusú SERPING1 mutációk, valamint a KLKB1-428G/A és a funkcionális F12-46C/T polimorfizmus között.

EREDMÉNYEK: Az EMK adatai alapján 43 családból 65/165 C1-INH-HAE beteg (átlag életkor: 38.35 év, min.: 1 év; max.: 85 év) tapasztalta EM jelentkezését élete során. 39/65 (60%) beteg volt nőnemű. A C1-INH-HAE családok 34%-ában minden családtagnál előfordult EM, míg a családok 22%-a egyáltalán nem tapasztalta a bőrtünet kialakulását. Az EM az esetek 29.5%-ában a felső végtagon, 28%-ában a mellkason, 18%-ában a háton, 13%-ában az alsó végtagon, 6.5%-ában a hason és 5%-ában az arcon jelent meg. Az EM átlagosan 15.5 éves korban jelent meg és a betegek 52%-ában a bőrtünet önmagában jelentkezett. Átlagosan 7.5/10 EM-et követett HAE roham. 39 család 97 C1-INH-HAE betegének (átlag életkor: 37.26 év, min.: 9 év, max.: 80 év) esetében végeztünk genetikai analízist. A betegeken előforduló különböző típusú SERPING1 mutációk az alábbi arányban társultak EM megjelenésével: a large defect mutációk 73.3%-ában, a szabályozó mutációk 67%-ában, a frameshift mutációk 59%-ában, a nonszenz mutációk 56.3%-ában, míg a misszenz mutációk csupán 31.3%-ában tapasztalták a betegek EM előfordulását. A funkcionális F12-46C/T polimorfizmus tekintetében a heterozigóta hordozók 42.9%-ában fordult elő EM, míg a vad típus esetében ez az arány 67.2% volt. A KLKB1-428G/A polimorfizmus esetében a homozigóta hordozók 73%-ának, a heterozigóta hordozók 57.6%-ának volt EM-je, míg a vad típus esetében csak a betegek 25%-a tapasztalt EM-et.

ÖSSZEFOGLALÁS: Az EM klinikai megjelenése változatos mind a tünetek megjelenésének ideje, mind helye szempontjából és női dominanciát mutat. Olyan C1-INH-HAE betegek esetében, akiknek nagy arányban követi HAE roham az EM-et, megfontolandó egy korai, az EM alatt beadott, személyre szabott terápia bevezetése. Genetikai predispozíció is megfigyelhető az EM tekintetében, hiszen mind a SERPING1 gén különböző mutációi, mind a különböző típusú F12-46C/T és KLKB1-428G/A génpolimorfizmusok esetében eltér az EM előfordulási gyakorisága. További gének és polimorfizmusok analízisével egy predikciós genetikai mintázat alakítható ki az EM vonatkozásában.

Immundeficienciák

CTLA-4 defektus, az első hazai eset kapcsán

Kriván Gergely¹, Dérfalvi Bea², dr Kállay Krisztián³, Nagy Eszter⁴, Komlósi Zsolt⁵, Goda Vera¹

¹Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Óssejt-transzplantációs osztály, Budapest, ²Semmelweis Egyetem, II. Gyermekklinika, Budapest, ³Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest, ⁴ORFI, Budapest, ⁵Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A cytotoxikus T lymphocita antigén-4 (CTLA-4) az immunműködések alapvető negatív szabályozó molekulája, amelynek hiánya autoimmun betegségek kialakulását eredményezi és immunhiányos állapottal társul.

A 14 éves fiúgyermek anamnézisében kisedekorától kezdődően gyakori felső- és alsó légúti infekciók, pneumoniák szerepelnek. 6 éves korától ITP, majd Evans szindróma alakult ki, amely kezdetben szteroidra reagált. 7 évesen progresszív varicella. 8 éves korában alacsony IgG szinteket detektáltak, majd 12 éves korától immunglobulin pótló kezelést kezdtek.

A 2015-ben elvégzett flow cytometriás vizsgálat az osztályváltott memória B sejtek teljes hiányát igazolta, azaz a common variable immunodeficiency (CVID) diagnózisa megerősítésre került. 2016 őszétől ITP súlyosbodott, szteroid rezisztenssé vált.

Eltrombopag mellett a thrombocya szám emelkedni kezdett, de ITP-s szubok azóta is előfordulnak. A szteroid dózis csökkentése mellett grand mal roham alakult ki, ennek hátterében jelentős méretű agyi granulómára derült fény.

A Bécsben (CEMM) elvégzett NGS vizsgálat CTLA-4 gén egy mindeddig nem ismert autoszomális domináns heterozigóta missense mutációját igazolta. Ennek megfelelően a beteg Treg sejtjeiben a CTLA-4 fehérje csökkent expresszióját igazoltuk. A beteg klinikai megjelenése (légúti fertőzések, hypogammaglobulinaemia, autoimmun manifesztációk, hepatosplenomegália és lymphadenopathia) teljes mértékben megfelel a mutációhoz társítható klinikai tünetegyüttesnek. A rossz prognózisú és súlyos lefolyású kórképben sikeres vérképző őssejt-transzplantációkról számoltak be, illetve felmerül a szolubilis CTLA-4 fúziós protein (abatacept) alkalmazásának lehetősége. A betegnek a csontvelő-transzplantációs várólistán idegen donort keresünk; továbbá 4 hónapja abatacept kezelésben részesül, azonban egyelőre érdemi javulás nélkül.

Diagnosztika

Mit tanulunk a ritkább rovar komponensek előfordulásáról rovarcsípés allergia gyanúval vizsgált gyermekeknél?

Radó Judit¹, Mezei Györgyi², Szabó G. Tamás³, Horváth Heléna⁴, Cserhádi Endre⁵

¹Heim Pál Kórház, Budapest, ²SE ÁOK, I számú Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, ³SE., Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest, ⁴Szent Imre Kórház, Fül-Orr-Gégészeti, Budapest, ⁵Semmelweis Egyetem, I számú Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A Hymenoptera rovarméreg allergiások gyakran mutatnak többszörös szenzitizációt. Célunk az volt, hogy a rovarméreg (darázs és/vagy méhméreg) allergiás betegek allergén profilját meghatározzuk. A kettős szenzitizáció esetén megismerjük a specifikus IgE használhatóságát.

Beteganyag és módszer: Rovarméreg allergia gyanúval klinikánkra érkező 60 gyermek (átlagos életkor 12.5 év fiú:38, lány 22, atópiás családi anamnézis n:30, méhészkedő családból származik 22 fő) közül vizsgáltuk azokat, akiknek indokolt volt az immunterápia (n:40) és bevontunk olyanokat is (n:20), akiket csípés ért, de nem volt szükségük immunterápiára. A következő specifikus IgE-eket mértük (Euroline DPA-DX Insect Venoms 2, Euroimmun AG, Lübeck, Germany) Apis mellifera (natúrális tisztított méhméreg ellen, i1), Vespula spp. (tisztított natúrális darázméreg ellen, i3), valamint rekombináns allergének méh: rApi m1 (phospholipaz A2), rApi m2 (hialuronidáz), rApi m10 (icarapin), darázs: rVes

v1 (phospholipáz A1), rVes v5 (Antigén 5), és keresztreakáló szénhidrát determináns (CCD). Bőrtesztet (prick és intracutan) végeztünk HAL Vespengift ill. HAL Bienengift oldatokkal. Az anamnézis, a specifikus IgE és a bőrteszt alapján Vespula vagy Apis mellifera vagy Vespula és Apis mellifera immunterápiát kezdtünk.

Eredmények: A csípést követően csak bőrtünetei (lokális n:20, generalizált n:10) voltak 30 főnek, bőrtünet+bizonytalan/enyhe légzési vagy keringési zavara 8 főnek, egyértelmű anafilaxiája 18 főnek volt, bőrtünet nélküli keringést+ légzést érintő tünete:1 főnek.

Az újonnan bevezetett rApi m10 (icarapin) komponens eredménye igen erősen szignifikánsan ($p < 0.0001$) összefüggött a természetes allergén -, és meglepő módon az intracutan bőrpróba pozitivitással is. Az rApi m1 és m2 erősen szignifikánsan összefüggött a természetes méhméreg spec. IgE-vel. A méhméreg mindhárom vizsgált komponense a méhallergiás betegek 44%-ában pozitív volt. A darázs méreg esetén rVes v1+rVes v5 együttes pozitivitás 47%.

Konklúzió: a komponensek analízise hasznos lehet a kettős pozitívítások tanulmányozásában. Eldönthetetlen esetben kettős immunterápiát kell alkalmazni. Az icarapin pozitívítás jól jósolta a bőrpróba pozitívítást. A kivizsgálás elengedhetetlen része lett. A molekuláris allergológia segítségével csökkenhet az eldönthetetlen esetek aránya.

Immunterápia

Deszenzibilizálás gyógyszerallergiák esetén

Mihályi Lilla¹, Dr Bata-Csörgő Zsuzsanna¹

¹SZTE Bőrgyógyászat, Szeged

A deszenzibilizálás tolerancia vagy csökkent mértékű érzékenység előidézését jelenti egy adott allergénnel szemben, annak növekvő adagban történő, ismételt adása révén. A gyógyszerallergiás betegek számának emelkedésével egyre nagyobb az igény a társszakmák részéről is a deszenzibilizáló kezelések iránt. Az előadó a deszenzibilizáció indikációiról, kontraindikációiról, az eljárás menetéről, elérhető gyógyszerekről számol be, valamint az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán történt, Aspirinnel végzett sikeres deszenzibilizáció esetét ismerteti.

#108, Immundeficienciák

Autoinflammatorikus szindrómák előfordulása klinikánk gyakorlatában

dr. Mosdósi Bernadett¹, Nyul Zoltán¹

¹PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Immunológiai és infektológiai osztály, Pécs

Az autoinflammációs szindrómák a veleszületett immunrendszert érintő, visszatérő szisztémás gyulladásos tünetekkel jellemezhető kórképek. A kórképek patomechanizmusában az inflammaszóma kóros működése, fokozott interleukin-1 produkció áll. A ritka kórképek felismerése a visszatérő jellegű klinikai tünetek felismerésén és egyéb kórképek kizárásán alapul. A láz mellett változatos bőrtünetek, serositis (pleuritis, peritonitis), arthritis, meningitis és uveitis is jelentkezhet. A hosszan fennálló gyulladás többszervi érintettség, illetve szekunder amyloidosis kialakulásához vezethet. A betegségek prognózisa nehezen meghatározható, a sok esetben gyógyszeres terápiára jól reagáló esetek mellett előfordulnak terápia rezisztens esetek is, azonban a betegségek hátterében álló molekuláris és patofiziológiai okok fejlődő ismerete új terápiák bevezetését tette lehetővé a közelmúltban. A betegség korai felismerése és hatásos kezelése révén az irreverzibilis szervkárosodás megelőzhető.

Vizsgálatunk során a PTE Gyermekklinikán 2010-2017 közötti időszakban visszatérő láz szindróma miatt gondozott gyermekek adatait elemeztük. A leggyakoribb, jóindulatú Periódikus láz aptomatosus stomatitissel, pharyngitissel és adenitis-szel (PFAPA) diagnózisával 39 beteg, valamint 2 beteg Bechet szindróma, 2 beteg Tumornekrózisfaktor-receptor- asszociált periódikus szindróma (TRAPS) diagnózisával áll gondozás alatt. Vizsgálatunk során az életkori jelentkezés mellett a jellegzetes klinikai tüneteket és laboratóriumi vizsgálati eredményeket, a terápiára adott választ, a késői szövődményeket vizsgáltuk.

Az autoinflammatorikus kórképek ritkán előforduló betegségecsoport, de a korai diagnózis és a kezelés mielőbbi beállítása kulcsfontosságú a jobb életminőség és a hosszú távú szövődmények megelőzése szempontjából. Előadásunk során szeretnénk felhívni a figyelmet a pontos anamnézis fontosságára, valamint a diagnosztikus, terápiás nehézségekre.

Autoimmun betegségek

Paraneoplasias neurológiai syndroma: az idegrendszer autoimmun megbetegedése

Múzes Györgyi¹, Sipos Ferenc¹, Gyergyay Fruzsina², Kamondi Anita³

¹Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²Országos Onkológiai Intézet, Budapest, ³Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

Előzmények. Neuropathiára számos kór állapot vezethet (metabolikus-, toxikus- és hiányállapotok, infekciók, monoclonális gammopathia, autoimmun betegségek). Sajátos formája paraneoplasias neurológiai syndr.-nak (PNS) felel meg: a tumor közvetett, nem-metastatikus, távoli hatásaként értékelhető. A neurológiai deficit -az antitumor immunitás „mellékhatásaként” a daganat által expresszált aberráns onconeuralis antigének, az autoautoantitest-képződés révén- autoimmun válaszreakciók következménye. PNS az összes daganatos beteg 0.1–1%-át érinti. A tumor felfedése nehézkes: a változatos idegrendszeri tünetek hónapokkal/évekkel megelőzik a malignitás nyilvánvalóvá válását.

Az eset leírása. A fiatalember panaszai 2014-ben indultak a j. kéz ügyetlensége, zsibbadása, megváltozott kézírás formájában. Járása bizonytalanná, széles alapúvá vált, és b. keze is ügyetlen lett. Fogyott, 15 kg-ot. Részletes neurológiai/belgyógyászati vizsgálatok során állapota eredete nem derült ki. 2015-től kivizsgálása az OKITI-ben folytatódott. ENG ko.-i F/A-végtagi szenzomotoros, demyelinisatiós perifériás neuropathiára (SMN) utalt. A liquorban magasabb összfehérje, ill. oligoclonalis gammopathia (OGP) formájában intrathecalis IgG szintézis igazolódott. Ismételt koponya/gerinc MRI neg. Immunológiai konziliumát neurológus kollégák kérték az SMN hátterében immunopathológiai kórkép gyanújával. Syst. autoimmun betegség, ill. NHL kizárható volt. A szérum paraneoplasias markerek vizsgálata (IIF, IHC, blot) során anti-Hu(D) pos.-ra derült fény, így felmerült, hogy a neuropathia PNS-jellegű. Az anti-Hu a liquorban is jelen volt. Tüneti kezelés (plasmapheresis + corticosteroid) a neurológiai eltéréseket nem befolyásolta. Intenzív tumorkeresés során FDG-PET/CT benignusnak imponáló thymus persistens-szerű képletet verifikált. Thymectomiát javasoltunk: az OOI-ben megtörtént. A szövettan malignus germinomát, pr. mediastinalis seminomát bizonyított: a beteg 3 ciklus BEP chemoterápiában részesült. Tünetei ezt követően sem változtak. 2016-ban kontroll PET neg. volt, ám a szérum/liquor anti-Hu változatlanul pos. Nagy dózisú IVIg mellett döntöttünk: 5 ciklus után, 2017-ben a neuropathia tünete mérs. regrediáltak, az idegvezetés javulásával. Testsúlyát is visszanyerte. Aktuálisan azathioprin + corticosteroid terápiában részesül. Tumor recidiva, áttét továbbra sem igazolható.

Az eset megbeszélése és tanulságai. A PNS feltétele a klinikai syndroma mellett onconeuralis antitestek és bármilyen típusú neoplasma igazolása. Számos anti-neuron antitest (ANNA1/Hu, PCA1/Yo, ANNA2/Ri, Ma2, CRMP5/CV2, Ma2/Ta, amphiphysin) ismert. Leggyakoribb az intracellularis anti-Hu, szoros kapcsolatban idegrendszeri kórképek (pl. encephalomyelitis, limbikus encephalitis, subacut cerebellaris degeneratio, sensoros és kevert neuropathia) kialakulásával. A neuronkárosodás főként T-sejt mediált; az autoantitestek inkább marker funkciójúak. A képződő Hu(D)-specifikus CD8+ T-sejtek fenotípusa eltérő: IFN γ -t termelő CTL-ek, ill. atypusos, nem-cytotoxikus, IL5/IL13-t szekretáló T-sejtek is képződnek. PNS-re főleg kissejtes tüdőrák hajlamosít, de egyéb tumorok is előidézhetik. A pr. mediastinalis seminoma (PMS) igen ritka malignus germinoma, általában fiatal férfiakat érint. PMS és anti-Hu pos. PNS szokatlan asszociációját 2015-ben írták le. A PNS rossz prognózisú, terápiája kérdéses: alapvető a tumor megoldása, mely a progressiót lassítja, ill. az immunregulációs zavar tartós tüneti (immunmoduláns/suppressív) kezelése.

Szakdolgozói Szekció

A fizikai aktivitás immunológiai hatásainak vizsgálata rendszeres testmozgást végző, illetve nem végző személyekben

Nagy Andrea¹, Papp Gábor¹, Szabó Krisztina¹, Jámbor Ilona¹, Balogh László², Zeher Margit¹, Csiki Zoltán¹
¹Debreceni Egyetem ÁOK, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen, ²Debreceni Egyetem, Sporttudományi Koordinációs Intézet, Debrecen,

Előzmény: A mozgásszegény életmód jelentős szerepet játszik a WHO adatai alapján vezető halálokok közé tartozó kardiovaszkuláris kórképek, hypertonia, diabetes, daganatos megbetegedések, elhízás és metabolikus szindróma kialakulásában. A nemzetközi szakirodalmi adatok alapján a rendszeres, de nem megterhelő testedzés és fizikai aktivitás fokozza az immunrendszer védelmi működését, és csökkenti a felső légúti fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezzel szemben a fokozott, kimerítő terhelés, ronthatja az immunfunkciót és a fertőzések magasabb előfordulási arányával járhat. Éppen ezért kiemelten fontos a fizikai terhelés típusának és mértékének meghatározása, amely kedvező hatással lehet az immunrendszer funkcióira. Munkánk célja a fizikai aktivitásnak és sporttevékenységeknek az immunrendszer funkcióira gyakorolt hatásainak vizsgálata.

Módszerek: Vizsgálatainkat változó fizikai terhelések mellett, rendszeres testmozgást végző, illetve nem végző személyek bevonásával végezzük. Szabadidős céllal űzött mozgáscsoportokból (spinning kerékpár, wellness és jóga) önkéntesek toborzását követően a 12 hetes sporttevékenységek megkezdése előtt és után vért veszünk, és kiértékeljük a változásokat, továbbá összehasonlítjuk a vizsgálatba bevont, rendszeres testedzést végző élsportolók eredményeivel. A bevont vizsgálati személyek körében az immunkompetens sejtek alcsoportjainak, azok funkcióinak, illetve az általuk termelt citokinek széles spektrumának a vizsgálatát tűztük ki célul.

Összefoglalás: Vizsgálataink alapján pontosabb képet kaphatunk a fizikai aktivitás immunmoduláló hatásairól rendszeresen sportoló, illetve nem sportoló személyekben. Specifikus immunszerológiai markerek azonosításával további eszközt nyerhetünk az egyén aktuális fizikai állapotához képest a legmegfelelőbb mértékű és gyakoriságú testedzés meghatározásához.

A munka a GINOP-2.3.2-15-2016-00062 azonosító számú, „Életminőség fejlesztése Kelet-Magyarországon: Táplálkozás-, teljesítménybiológiai és biotechnológiai experimentális kutatások és eszközfejlesztések a humán megbetegedések megelőzésére és kezelésére” című projekt támogatásával történik.

Légúti-, bőrgyógyászati-, gyermekgyógyászati allergiák

A henna festés allergológiai szövődményei

Nagy Gabriella¹, Dr. Barna Tibor²

¹B.-A.-Z. Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Bőrgyógyászati osztály, Miskolc, ²B.-A.-Z. Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Patológiai Osztály, Miskolc

A henna festés és tetoválás művészete már ötezer éve ismert, napjainkban az egész világon elterjedt. A henna a Lawsonia inermis növény levelének szárított, por formájában alkalmazott, rendkívül népszerű festékanyaga. Aktív összetevője a lawson, egy naftokinon (2-hidroxi-1,4-naftokinon), mely a bőrben, a hajszálban és a körömben levő keratinnal érintkezve vörösesbarna elszíneződést okoz és önmagában igen ritkán vált ki túlérzékenységi reakciót. Az ideiglenes henna-tetoválások leggyakoribb allergizáló komponense a parafeniléndiamin (PPD), mely a hennához adagolva, intenzív, hosszan tartó fekete színt ad és a festés folyamata is felgyorsul. Emellett gyógynövényekkel és fémekkel is keverik. Annak érdekében, hogy felvitt anyag ne száradjon ki túl hamar, úgynevezett Halwa sziruppal kell bekenni, ami citromlé és cukor keveréke.

A szerzők két fiatal nőbeteg esetét mutatják be, akik kairói turistaúttjuk alkalmával egyidejűleg ugyanazt a mintát festették meg a kezükre és az alkarjukra. Tíz nap múlva mindkét betegnél hasonló bőrtünetek jelentkeztek, a mintázatnak megfelelően papulák, papulovesiculák, pustulák, majd váladékozás alakult

ki. Egyik esetben bőrbioopszia történt, a szövettani vizsgálat allergiás kontakt dermatist véleményezett. Az allergén kimutatása céljából epicutan próbákat végeztek, mely során az egyik betegnél késői reakcióban citromella, másíknál PPD túlérzékenység igazolódott. A bőrtünetek a festék elhalványulása után még több hétig fennálltak, kirajzolva a korábbi mintázatot. Szisztémás antihisztamin és lokális szteroid kezelések mellett a bőrtünetek nagyon lassú gyógyhajlamot mutattak.

A szerzők a két eset kapcsán áttekintik a henna festés során fellépő lehetséges adverz reakciókat, azok differenciáldiagnózisát, a festékek leggyakoribb allergénjeit és azok jellegzetességeit.

Diagnosztika

Endocarditis bőrtünetei egy eset kapcsán

Nagy Géza¹, Kemény Lajos¹, Bata-Csörgő Zsuzsanna¹

¹SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

Előzmények:

A septicus vasculitis infekcióforrásának felkutatása sokszor kihívást jelent a klinikus számára, ugyanakkor egyes bőrtünetek segíthetik az infekciós eredet felkutatását. Előadásunkban egy eset bemutatásával szemléltetjük az objektív tünetek jelentőségét a klinikai gyakorlatban.

Az eset leírása:

A szerzők egy 64 éves nőbeteg esetét mutatják be, akinek a klinikai felvételét megelőzően hetekkel jelentkeztek hullámzó jelleggel erythema-szerű mély, lepedékes necroticus fekélyei, dominálón a végtagokon. A beteg kivizsgálásakor mérsékelten emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paramétereket és septicus lázmenetet észleltünk. Az infekcióforrás kutatása céljából végzett mellkasröntgen, hasi- és kismencedei ultrahang kórosat nem véleményezett, illetve a többször megismételt hemokultúra és vizelettenyésztés, valamint a széklet bakteriológiai vizsgálat negatív eredménnyel zárultak. A körmökön látott szálla bevézések, valamint az ujjakon mutatkozó Osler csomók alapján infektív endocarditis merült fel a septicus állapot mögött. A transthoracalis szívultrahang ez irányban negatív volt, ugyanakkor a trasesophagealis ultrahang az aorta billentyűn vegetatiót, illetve az aorta falán kisebb thrombusokat véleményezett. A négy hetes parenterális ampicillin és flucloxacillin antibiotikus kúra után végzett kontroll képalkotó vizsgálatok alapján endocarditisre jellemző eltéréseket már nem lehetett véleményezni. Az infekcióforrás szanálását és az intenzív lokális terápiát követően a beteg tünetmentessé vált.

Az eset megbeszélése és tanulságai:

A bemutatott esettel szeretnénk szemléltetni a bőrtünetek jelentőségét a sepsis diagnosztikájában és a háttérben álló ok felkutatásának nehézségeit.

Autoimmun betegségek

Súlyos kezdetű SLE-s beteg kezelési lehetőségei egy eset kapcsán

Nagy Nikolett¹, Veres Katalin², Griger Zoltán¹, Balla József³, Zeher Margit¹, Tarr Tünde¹

¹DEKK Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia, Debrecen, ²DEKK Belgyógyászati Intézet, Intenzív Osztály, Debrecen, ³DEKK, Nefrológia Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A szisztémás lupusz erythematosus eltérő súlyossággal és változó klinikai tünetekkel indulhat. A klinikai és laboratóriumi tünetek kialakulhatnak hónapok, hetek alatt, de vannak olyan esetek, amikor rövid idő alatt súlyos, több létfontosságú szervet érintve jelentkeznek.

Esetismertetés: 32 éves nőbeteg anamnéziséből 1996 óta ismert kevert típusú sensoromotoros neuropathia volt kiemelhető, mely miatt neurológiai gondozás alatt állt. 2016 szeptemberében gyengeség, láz, hányás jelentkezett, melynek háttérében infekció merült fel, melyre antibiotikus kezelést kapott, de panasza nem szűntek meg. Területi kórházba került felvételre, ahol láz, ízületi panaszokon túl az elvégzett vizsgálatokkal pleurális-és pericardialis folyadék, cardiomegalia, hepatosplenomegalia, ascites, mitralis prolapsus igazolódott. Laborokban anémia, leukopénia, gyorsult süllyedés látszott, proteinuriás volt. Infekciót a panaszok háttérében részletes átvizsgálás során nem sikerült igazolni. Antibiotikus kezelés mellett láza perzisztált. Hat hetes kórházi kezelést követően

merült fel immun pathomechanizmusú betegség lehetősége a háttérben, emiatt 2016. decemberben konzíliumba küldték át szakrendelésünkre. Átvételekor kiemelhető volt elesett általános állapota, tachypnoe, vérgáz paramétereiben észlelhető hypoxia, nephrotikus mértékű proteinuria. A fenti klinikai tünetek és a laborokban észlelhető poliklonalis gamma-globulin szaporulat, DNS ellenes antitest, Coombs-, antifoszfolipid antitest pozitivitás, hypokomplementaemia alapján betegsége SLE-nek megfelelt. Vesefunkciós paramétereai romlottak, mellkasi fájdalom jelentkezett, necroenzimeik emelkedtek. Coronarographia akut coronaria szindrómát kizárt, SLE-hez társuló myocardium érintettségét és coronaritist véleményeztek. Mellkas CT-n alveolaris fedettség, pneumonitis látszott. Az elkezdett nagy dózisú kortikoszteroid és IVIG kezelése ellenére vesefunkciója romlott, hyperhidrációja fokozódott, légzési elégtelenség bontakozott ki, emiatt intenzív osztályra került. Hemodialízis-ultrafiltráció vált szükségessé. Pulzus szteroid, bolus cyclophosphamid mellé tekintettel a súlyos betegség formára egyedi méltányossággal rituximab engedélyt és támogatást kértünk, melyet a beteg megkapott. Az alkalmazott kezelés mellett ödémái kiürültek, vesefunkciója javult, légzési elégtelensége megszűnt, labor paramétereik normalizálódtak. Rehabilitációját általános osztályon folytattuk, hét hetes kórházi kezelést követően otthonába bocsátottuk. 2018. februári kontroll során alapbetegség aktivitása nem volt észlelhető, immunszerológiai eredményei is normalizálódtak.

Megbeszélés: Esetünk kapcsán fontosnak tartjuk kiemelni, hogy az SLE időbeli felismerése fontos, a késlekedés újabb súlyos szervi érintettség megjelenésével járhat. Súlyos betegség kezdetű lupusos beteg kombinált immunosuppresszív kezelése eredményezhet teljes remissziót, melyben a biológiai terápiának is helye lehet.

Szakedolgozói Szekció

Immunglobulin terápia jelentősége Kawasaki megbetegedésben

Nagyiné Bártfai Brigitta¹, Mészárosné Tompa Éva¹

¹*Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Jóna András Oktatókórház, Gyermekosztály, Nyíregyháza*

A Kawasaki megbetegedés / KD/ gyermekkorban a második relatíve leggyakrabban előforduló ismeretlen eredetű multi-szisztémás vasculitis, mely a kis és közép artériák necrotizáló gyulladását eredményezi. Leggyakrabban a 3 hó feletti és az 5 év alatti korcsoportban fordul elő. Az irodalmi adatok szerint coronária aneurysma a nem kezelt betegek kb.25% ban alakul ki, mely később az a.coronária stenozisához vezet, végül fiatal felnőttkorban myocardialis infarktust okoz. Megkülönböztetünk Complett és Noncomplettformát, azon belül külön alcsoportot képez az Incomplett KD /IKD/ és az Atípusos KD. /AKD/ Fontos a nem típusos esetekkorai felismerése a meglévő kardiológiai eltérések miatt. A Kawasaki megbetegedés ma is elsősorban klinikai diagnózis, de segítségünkre lehetnek a laborvizsgálatok és az echcardiográfiás vizsgálat is.

A kezelés nagy dózisú aszpirin és intravénás immunglobulin adásával történik. Rendszerint az első IVIG dózis után a betegnél láz 24 órán belül megszűnik. A szövődményes coronaria eltérés a nagy dózisú intravénás immunglobulin kezelt esetében kevesebb, mint 5%-ban jelentkezik. A legújabb kutatási eredmények alapján a kis dózisú steroid párhuzamos alkalmazásával a maradandó kardinális szövődmények kockázata nagymértékben lecsökkenthető.

A nyíregyházi Szabolcs Szatmár Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Gyermekosztályán 2007. 01.01. és 2017.12.31. közötti időszakban végeztük retrospektív kutatásunkat. 38 gyermeknél diagnosztizáltak KD-t Az esetek nagy többségében a gyermekek jól reagáltak az immunglobulin kezelésre, 1 esetben fordult elő IVIG rezisztencia.

Előadásunkkal szeretnénk felhívni a figyelmet az IVIG kezelés fontosságára, tekintettel arra, hogy az incomplett KD-ben a.coronaria eltérések nem megfelelő ellátása a későbbiekben felnőttkori ischaemias szivbetegségekhez vezethetnek.

Asthma

Új kezelési lehetőségek asztma bronchialisban

Dr. Novák Zoltán¹

¹*SZTE Gyermekklinika, Szeged*

Az asthma kezelésére rendelkezésre álló lehetőségek ellenére az asthma gyakran csak részlegesen, vagy nem kontrollált. A nehezen kezelhető és a súlyos asthma külön kihívást jelent az ezzel foglalkozó szakembereknek. Az utóbbi években, az egyéb krónikus betegségekhez hasonlóan, az asthma kezelésében is megjelentek a különböző támadáspontú biológiai terápiás lehetőségek. Ezek közül számos már hazánkban is elérhető, a mindennapi kezelés részévé vált, más gyógyszerek egyelőre különböző fázisú klinikai vizsgálatok alatt állnak. A referátumban ezekről az újabb kezelési lehetőségeket, az egyes betegcsoportok számára legmegfelelőbb kezelés kiválasztásának szempontjait, a lehetséges biológiai markerek szerepét taglalja az előadó. A különböző kezelések célja a megfelelő asthma kontroll elérése, az asthmás exacerbatio megelőzése

Immundeficienciák

IgA hiány és ami mögötte van

Oroszlán Klára¹, Dr. Csürke Ildikó¹

¹*SzSzBM Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jóna András Oktatókórház, Gyermekosztály, Nyíregyháza*

A primer immunhiányban (PID) szenvedő betegeknél a visszatérő infekciók az autoimmun kórképek, az egyéb immunmediált és daganatos betegségek előfordulási gyakorisága jóval magasabb, mint más betegcsoportokban. Az autoimmun betegségben szenvedő gyermekeknél 15%-ban azonosítottak PID-et, s további 15%-nál nem meghatározott immunológiai eltéréseket találtak. Megfordítva, PID-es betegeknél ezt meghaladó gyakorisággal fordul elő autoimmunitás és egyéb, az immunrendszer zavart működésével kapcsolatos kórkép.

A leggyakoribb PID a szelektív IgA hiány, mely a kaukázusiakban 1:600 arányban fordul elő. A diagnózis 4 év feletti gyermekeknél állítható fel, amennyiben a szérum IgA szintje kevesebb, mint 0,07g/l normális IgG és IgM szintek mellett.

Gondozási körünkben az IgA deficiencia miatt ellenőrzött betegeink adatait dolgoztuk fel. A szelektív IgA hiányos betegek 7-36%-ban társult szerv-specifikus és/vagy szisztémás autoimmun megbetegedés. Az ide tartozó leggyakoribb kórképek a thyreoiditis, coeliacia, vitiligo, urticaria voltak, de T1DM, JIA, SLE, autoimmun cytopeniák is előfordultak. Szintén gyakran észleltük immunmediált, bár nem autoimmun kórkép- az allergia és asthma illetve súlyos atopiás dermatitis társulását

Légúti-, bőrgyógyászati-, gyermekgyógyászati allergiák

Kontakt allergia, túlérzékenyítő anyagok szerepe adolescens korú atópiásoknál

Pap Eszter Barbara¹, Prof. Dr. Temesvári Erzsébet², Dr. Pónyai Györgyi²

¹*Heim Pál Gyermekkórház, Bőrgyógyászati osztály, Budapest,* ²*Semmelweis Egyetem Bőr,- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest*

Bevezetés: A kontakt szenzibilizáció gyermek- és adolescens korban igen gyakorivá vált. Ennek hátterében az állhat, hogy már ekkor is mindennapos a különböző kozmetikumok használata, ékszer viselése, vagy akár henna tetoválás csináltatása - melyek mind potenciális allergénként szerepelhetnek. Földrajzi régióinkból csak néhány tanulmány jelent meg a gyermekek, illetve serdülők kontakt szenzibilizációjának jellegzetességeiről.

Célkitűzés: A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Szakambulanciáján 2007-2016 között 100 adolescens korú gyermek epicutan teszt eredményeit elemeztük.

Módszerek: A betegek szenzibilizáltságának felmérése standard sorok epicutan tesztelésével történt, a nemzetközi metodikák szerint.

Eredmények: A betegek 51%-ánál igazolódott legalább egy kontakt szenzibilizáció. A leggyakoribb allergének a nikkel, thiomersal, PPD, kobalt, fragrance mix I voltak. A tesztelt betegek 47%-a atopiás dermatitis (AD) miatt gondozott beteg volt. Közülük 51,06%-nál igazolódott legalább egy anyagra érzékenység. A legtöbb AD-es betegnél krém, tisztálkodószer és kozmetikum alap- és segédanyagokra igazolódott szenzitivitás.

Következtetés: Vizsgálati adataink felhívják a figyelmet a gyermek és adolescens korúak kontakt szenzibilizáltságának magas arányára. Allergének közül elsősorban a fémek, illat- és festékanyagok okozhatnak túlérzékenységet. Amennyiben a klinikai tünetek alapján felmerül a kontakt dermatitis lehetősége, illetve ha az AD beteg tünetei a kezelések ellenére nem múlnak, javasolt az epicutan teszt elvégzése.

Immunterápia

Sublingualis allergén specifikus immunterápia hatásosságának értékelése légúti betegeinknél

Papp Gabor¹

¹Szigetvári Kórház, Gyermekosztály, Szigetvár

Célkitűzés

3 éve kezdtünk el a sublingualis immunterápia egyik alkalmazási módját a perlingualis immunterápiát alkalmazni gyermek és néhány felnőttkori betegünkkel. Felnőtt betegeink elsősorban az általunk kezelt gyermekek szülei. A betegek és a saját tapasztalunk is nagyon kedvező az immunterápia ezen formájával kapcsolatban. Célunk a szubjektív benyomások objektívizálása volt, és szerettük volna megnézni mely területen volt a leghatásosabb a terápia, voltak-e és milyen mellékhatásai.

Anyagok és módszerek

Betegeink PRQLQ életminőség kérdőívet töltötték ki. A kérdőív vonatkozott az immunterápia előtti és az azt követő időszakra. A gyógyszerelés változására és a mellhatás profilra is rákérdeztünk. A kérdőívet a kérdőivem.hu online oldalon tudták kitölteni. Az eredményeket két-mintás t-próbával MaxStat Pro 3.6 programmal elemeztük.

Eredmények

35 kezelt betegünk közül 25 (14 nő, 11 férfi, átlagéletkor 20,8 év) töltötte ki teljes egészében a kérdőívet. 44%-nál csak rhinoconjunctivitis allergica, 56%-nál asthma bronchiale is fentáll. 36 % (9 fő) 3 év használaton, 40%(10 fő) 2 év használaton 24 % (6 fő) 1 év használaton van túl. Az alkalmazott allergén megoszlása a következő: parlagfű 6 fő (24%), 6 fű 4 fő (16%), atka 12 fő (48%), nyírfa 2 fő (8%), penészgomba 1 fő (4%). A perlingualis immunterápia során mind az orrtünetek ($p < 0,0001$) mind a szemtünetek ($p < 0,0001$) mind pedig az általános életminőség ($p < 0,001$) szignifikánsan javultak. A gyógyszer használat szignifikánsan nem csökkent ($p > 0,05$), de a tendencia egyértelműen a kevesebb használat irányába hat. Súlyos mellékhatás nem fordult elő, enyhe 2 esetben, mely nyelv viszketést jelentett. A 14 asthma bronchialis betegből 9-n (64%) az asthma javulásáról számolt be. Az összegző kérdésre, hogy mennyire tartja hatásosnak az immunterápiát 23-n (92%) válaszolták, hogy hatásosnak tartják, 2-n (8%) még nem tudták megítélni a hatását.

Összefoglalás

A sublingualis immunterápia az irodalmi adatok alapján is választandó eljárás allergiás légúti betegségek oki kezelésére. Tapasztalatunk- melyet a kapott adatok teljes mértékben alátámasztanak- nagyon jók. Minimális mellékhatás profil mellett az elért életminőség javulás számottevő. Hátráltató tényező a kezelés költsége, és a kevés szolgáltató hely (legalábbis vidéken).

Légúti-, bőrgyógyászati-, gyermekgyógyászati allergiák

A kilélegzett NO, az aspecifikus provokáció és a szabadtéri terhelés kapcsolatának vizsgálata gondozott gyermekkori asztma bronchialis betegek körében

Papp Gabor^{1,2}, Shubail Mohamed², Makk László²

¹Spiroped Szigetvár Kft, gyermekosztály, Szigetvár, ²Szigetvár Kórház, Gyermekosztály, Szigetvár

Bevezető:

A gyermekkori asztma bronchiale egy olyan krónikus betegség mely az életkor előrehaladtával sokszor veszít intenzitásából. A terápiának követni kell a betegség lefolyását, mind a túlkezelés mind pedig a hatásos gyógyszerek alul alkalmazása kerülendő. A GINA javaslat a visszalépést elsősorban a klinikai tünetekhez köti. A patológia alapját jelentő légúti gyulladás mértéke azonban nem mindig feleltethető meg közvetlenül a klinikai tüneteknek. Az idejekorán elhagyott inhalatív gyulladáscsökkentő, a terápiás lépcsőn való visszalépés a gyulladás fellángolásához az asztmás tünetek rosszabbodáshoz vezethet. Retrospektív vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy több paraméter/biomarker kombinálása segíthet-e megfelelő terápia megválasztásában.

Módszer:

251 gyermekkori asztma bronchiális gyermekünkél az asztma gondozás keretében elvégzett aspecifikus provokáció (10 % KCL), szabadtéri terhelés (6 perc futás a szabadban), és kilélegzett NO értékeit hasonlítottuk össze. Betegeink a GINA különböző stádiumának megfelelő terápiában részesültek. Alap légzésfunkciójuk a normál tartományba esett. Gyógyszereiket 5 nappal a klinikai vizit előtt felfüggesztettük. Az aspecifikus provokáció és a klinikai terhelés különböző napokon történt. Az aspecifikus provokációnál 25%-s FEV1 csökkenés a terhelésnél 12%-s FEV1 csökkenés volt a pozitivitás küszöbértéke. A kilélegzett NO mérést, reggel éhgyomorral minden vizsgálatot megelőzően végeztük el.

Eredmények:

251 gyermekből 137 (55%) esetben volt pozitív és 115 (45%) esetben negatív az aspecifikus provokáció. A klinikai terhelés 140 (56%) esetben váltott ki obstructiót és 110 (44%) esetben nem.

93 (37%) gyermeknél mind az aspecifikus provokáció mind pedig a terhelés pozitív volt. 66 (26%) esetben azonban mindkét teszt negatív lett. Az átlagos eNO:13,65 +/- 24.263 ppb, amely jó mutatja, hogy gondozott inhalatív szteroidot alkalmazó gyermekekről van szó. Azon asztmásainknál, akiknél mindkét provokáció pozitív, az eNO értéke (17.456 ± 27.574 ppb) szignifikánsan magasabb volt a mindkét provokációra légzésfunkciós romlást nem mutató gyermekeink eNO (9.588 ± 18.840 ppb) szintjénél (p:0.0104). Az előadásban bemutatunk még több érdekes összefüggést is amelynek pontos kielemezése még folyamatban van.

Összefoglalás.

Munkánkat azért tartjuk bemutatásra érdemesnek, mert ezen összefüggések vizsgálata hazánkban, gyermekeken tudomásunk szerint még nem történt meg. Az asztmával összefüggő különböző paraméterek mérése, elemzése véleményünk szerint segíthet egy jobb, egyénre szabott terápia alkalmazásában a mindennapi gyakorlatban, és ezáltal talán a betegség alapját jelentő gyulladást is jobban kontrolálni tudjuk.

Autoimmun betegségek

A mikroRNS-ek szerepe a szisztémás autoimmun kórképek pathogenezisében

Papp Gábor¹, Pólska Szilárd², Szabó Krisztina¹, Tarr Tünde¹, Bálint László Bálint², Zeher Margit¹

¹Debreceni Egyetem ÁOK, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen, ²Debreceni Egyetem ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen

A 18-25 nukleotid hosszúságú, fehérjét nem kódoló, egyszálú mikroRNS-ek (miRNS) poszt-transzkripcionálisan befolyásolják a génexpressziót, és kulcsfontosságú szerepet játszanak a sejtek osztódásának, differenciálódásának és működésének szabályozásában. Az elmúlt évek kutatásai

nyomán egyre több adat támasztja alá a megváltozott miRNS szabályozás jelentőségét az autoimmun folyamatok kialakulásában. A miRNS és a messenger RNS (mRNS) közötti bázispárok kialakulása a miRNS 2-8 nukleotidjain, az ún. „mag” régió alapul. Ebből kifolyólag egy adott miRNS több száz különböző mRNS transzlációját regulálhatja, illetve egy mRNS-t több különböző miRNS is szabályozhat, ezért vizsgálataink korábbi fázisában az egyes miRNS-eket érintő változások mellett a teljes expressziós profilok eltéréseit is tanulmányoztuk Illumina új-generációs szekvenálási technológiával szisztémás autoimmun betegségekben. Eredményeink több száz miRNS esetében igazoltak megváltozott expressziót, továbbá specifikus különbségeket írtunk le szisztémás lupus erythematosusban (SLE) és primer Sjögren-szindrómában (pSS) számos mikroRNS expresszióját illetően.

A humán genom polimorfizmusainak egyik leggyakoribb formája az egyponos nukleotid polimorfizmus (SNP: single nucleotide polymorphism), mely érintheti mind a szabályozott mRNS-en található célszekvenciát, mind pedig magát a miRNS-t. Korábbi vizsgálatok egyes esetekben kimutatták, hogy az SNP-k megváltoztatják a miRNS funkcióját, ezáltal hozzájárulva betegségek kialakulásához. Tanulmányunk következő lépéseként ezért SLE-ben és pSS-ben szenvedő betegek körében vizsgáltuk a miRNS-ek polimorfizmusainak előfordulását.

A mikroRNS-ek megváltozott expressziójának és polimorfizmusainak vizsgálata hozzájárulhat az autoimmun betegségek pathogenezisének jobb megértéséhez. Egyes miRNS-ek potenciális biomarkerként szerepet játszhatnak a diagnosztikában, és a modern gyógyszeres kezelések célpontjaiként is szolgálhatnak.

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

Autoimmun betegségek

Differenciál diagnosztikai és terápiás nehézségek pyoderma gangrenosummal szövődött SLE-s betegünkben

Perge Bianka¹, Zeher Margit¹, Tarr Tünde¹, Gellén Emese¹

¹DEKK Belyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia, Debrecen

Előzmények: Szisztémás lupus erythematosusban számos lupus specifikus vagy nem specifikus bőrtünet kialakulhat. A nem lupus specifikus tünetek közé sorolhatók a különböző megjelenésű cutan vasculitisek, melyek időnként differenciáldiagnosztikai nehézséget és terápiás kihívást jelentenek.

Az eset leírása: Munkánkban egy 48 éves SLE-s nőbeteg esetét ismertetjük, akinek 2001-ben kezdődött betegsége polyarthritissel, serositis, thrombocytopenia, anti-DNS, ANF és anti-Sm pozitivitással. Kis dózissal szteroid, azathioprin fenntartó kezelést kapott. 2005-ben stroke, anti-kardiopilin és anti-béta2 glikoprotein I pozitívitás alapján társuló antifoszfolipid szindróma igazolódott. Betegsége klasszikus hullámzó kórlefutást mutatott. Lábszárfekélye első alkalommal 2009 őszén jelentkezett, melyet a lábszár traumája előzött meg. Konzervatív, helyi kezelés mellett begyógyult. 2011-ben ismételt jelentkezett lábszáron fekély, ezt sérülés nem előzte meg, gyógyhajlamot nem mutatott. Krioglobulin, antifoszfolipid antitest negatív volt, viszont immunszerezológiai eredményeiben hypokomplementaemia látszott. Többszörös szövettani mintavétel történt, mely végül vasculitist igazolt. Cyclophosphamid kezelése indult, emellett az ulcusa begyógyult, majd a következő években még két alkalommal újult ki, mely miatt plazmacsere kezelést és ismételt cyclophosphamidot kapott.

2017. áprilisban ismételt nagy kiterjedésű lábszárfekély miatt vettük fel, amely klinikai megjelenése alapján pyoderma gangrenosumnak felelt meg, ezt az ismételt biopszia is megerősítette. Kortikoszteroid mellett cyclosporin A-t kezdtünk el, a beteg azonban szubjektív mellékhatások miatt nem tolerálta, emiatt ezt leállítottuk. A fekélyek romlottak, összefolytak, a végtagot veszélyeztették. A sebváladékból *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett ki, szepszis szövődményeket okozott. Célzott antibiotikus kezelés, lokális sebtisztítás mellett gyulladáscsökkentő paraméterei rendeződtek, ekkor off-label indikációval mycophenolat mofetil kértünk, melyet a beteg megkapott. Napi emelkedő dózisban a kezelést elkezdtük, a lokális kezelést folytattuk. Ennek hatására az ulcusok telődése elindult, az utóbbi 5 hónapban hospitalizációra már nem szorult, szepszis szövődmény nem jelentkezett, a beteg a kezelést is jól tolerálta.

Az eset megbeszélése és tanulságai: Betegünk esetében különböző mechanizmusokkal alakult ki lábszárfekély, melyek megjelenése nagyon hasonló volt. A nem egyértelmű klinikai kép esetén nagyon fontosnak tartjuk az időben elvégzett, időnként többször ismételt biopsziát, mely a terápiánkat alapvetően befolyásolhatja. A nagy területet érintő pyoderma gangrenosum miatti infekciójáért nehezíti az adekvát immunszuppresszáns kezelést, ugyanakkor a haszon-kockázat mérlegelésével a gyógyulás érdekében alkalmazni kell. A cyclosporin A mellett a mycophenolat mophetil is terápiás alternatíva lehet.

Ételallergiák

A nem-coeliakiás, glutén által kiváltott kórképek klinikuma, diagnózisa és társadalmi jelentősége

Polgár Marianne¹

¹*Budai Allergia Központ, Gasztroenterológiai-Táplálékallergia, Budapest*

Cél. A glutén által kiváltott betegségek közül egy új önálló kórkép, a nem coeliakiás glutén érzékenység (non-coeliac gluten sensitivity, NCGS) bemutatása. 2011-ben Londonban tartott konszenzus konferencián került elfogadásra a kórkép, melynek kiváltója a glutén, de klinikumában, immunopathológiájában és genetikájában elkülöníthető a coeliakiától és az IgE-mediált búzallergiától. NCGS definíciója. Gluténfogyasztás következtében intesztinális és extraintesztinális tünetek együttese alakul ki, melyeket immunológiai és hisztológiai elváltozások kísérnek. A glutén elhagyása tünetmentességet, a glutén ismételt bevezetése a tünetek ismételt megjelenését váltja ki. Az NCGS diagnózisának kimondásához a coeliakiát és az IgE-mediált glutén (búza) allergiát ki kell zárni.

NCGS pathomechanizmusa. A glutén kóroki szerepében két fő fehérje komponensnek, a gliadinnak és a gluteninnek van szerepe, de felmerül egy másik, kis mennyiségben jelenlevő fehérje az amiláz-tripszin inhibitor (ATI) is. NCGS-ben főként a veleszületett immunitás jellemző markerei mutathatók ki, az intraepitheliális lymphocyták (IEL $\alpha 1$, β sejtek) száma, a TLR2 emelkedése és a T regulátor sejtek számának csökkenése, de a CD3+ sejtek számának növekedése a szerzett immunitás szerepére is utal. A hisztokémiai vizsgálatok során igazolódott az intesztinális permeabilitás fokozódása, a tight junction kiszélesedése, ami lehetőséget nyújt a peptidok bejutására az immunsejtekhez.

Gasztrointesztinális tünetek: haspuffadás, hasi fájdalom, epigasztriális fájdalom, hasmenés, obstipáció váltakozása, hányinger, aerophagia, GERB, stomatitis aphthosa, hangos bélmozgások. Extraintesztinális tünetek: közérzeti panaszok, fáradtság, szorongás, fejfájás, koncentráció zavar, végtagszibbadás, ízületi- és izomfájdalom, fogyás, depresszió, bőrküetés.

Diagnózis. A diagnosztikus megközelítésre speciális vizsgáló eljárás nincs. A gliadinelleni IgA és IgG antitest az esetek egy részében kimutathatók, az IgG4 nagyon magas értéke is tájékozódást nyújthat. A megbízható diagnózishoz a Salerno kritériumok (2014) követése DBPCFC cross over terhelés elvégzése ajánlott, de gyakorlati célra az egyszerű vak terhelés is alkalmas.

Differenciál diagnózis szempontjából az irritabilis bél szindrómától (IBS) és a búzában lévő rosszul felszívódó fermentálódó oligo-, di- és monoszacharidok és polyolok (cukoralkoholok) okozta gasztrointesztinális tünetektől (FODMAP) kell elkülöníteni.

Kezelés. Gluténmentes étrend, amennyiben a bél fokozott permeabilitása miatt más élelmiszerek is panaszt okoznak, átmenetileg ezek kizárása is javasolt az étrendből.

Saját 2017-es betegforgalmunk adatai alapján a kórkép gyakoriságára vonatkozó eredményeinkről a MAKIT kongresszusán kívánunk beszámolni.

A NCGS társadalmi jelentősége. Az utóbbi években világszerte rohamosan megnőtt az orvosi szempontból indokolt, vagy a divat hatására indokolatlanul gluténmentes étrendet követők száma. A fejlett országokban a gyakoriság 6-13%-ra becsülhető. A gluténmentesség betartása magasabb étkezési költséget és étkezési nehézséget jelent, Az NCGS betegek a megfelelő diagnózis felállításáig fölösleges vizsgálatok során mennek keresztül.

Légúti-, bőrgyógyászati-, gyermekgyógyászati allergiák

Kontakt szenzibilizáció felnőttkori atópiás dermatitisben

Pónyai Györgyi¹, Fésűs Luca¹

¹SE Bőr-Nemikórtani és bőronkológiai Klinika, Allergológia, Budapest

Célkitűzés: A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Intézetének Allergológia Szakambulanciáján 2011-2016 között tesztelt felnőtt atópiás dermatitiszes (AD) populációban mértük fel a környezeti kontakt allergének szenzibilizációs rátáját és az egyes allergének jellegzetességeit, összefüggésüket a klinikai tünetekkel. Adatainkat összevetettük az irodalomban közöltekkel.

Anyag- módszer: A betegek szenzibilizációjának meghatározása standard sorok epicutan tesztelésével történt, a nemzetközi metodikák szerint.

Eredmények: A vizsgálatba 203 tesztelt felnőtt AD beteg került bevonásra (férfi: n=67, nő: n=136). Az összes beteg 57,6%-a volt szenzibilizált legalább egy környezeti kontakt allergénre. A leggyakoribb allergének a nikkel, a tiomerzál, a lanolin, a kobalt és a propilénlikol voltak.

Összefoglalás: A felnőttkori AD prevalenciája növekszik. Az AD-ben fennálló barrier-zavar és immunregulációs eltérések hajlamosítanak a kontakt szenzibilizáció kifejlődésére. A környezeti kontakt allergének jelentős provokáló faktorai, illetve fenntartói a bőrtüneteknek. A szenzibilizáltság arányáról felnőtt AD populációban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Vizsgált felnőtt AD betegcsoportunkban igen nagy arányú volt a kontakt szenzibilizáció mértéke. A környezeti allergének expozíciójának növekedése, illetve a lanolint és propilénlikolt tartalmazó kozmetikumok és terápiás externák gyakori alkalmazása túlérzékenység esetén ronthatja az AD tüneteit. Az epicutan bőrteszt hatékony diagnosztikus módszer az egyes kontakt szenzibilizációk feltárásában, közvetve az AD menedzselésében, a további terápia megtervezésében és az életminőség javításában.

Immunterápia

Immunterápia hatékonyság-előzetes becslése molekuláris allergológiai módszerekkel

Réthy Lajos¹

¹Budai Allergiaközpont, Budapest

Előzmények:

Légúti allergiák oki kezelésére az allergén specifikus immunterápia (IT) nyújt lehetőséget. A jelenleg rendelkezésre álló immunterápiás készítményeket a légúti allergénre jellemző specifikus komponens(ek)re teszteli, „titrálja be”- a gyártók legtöbbször. Azonban ismert, hogy az esetek egy részében a tünetekért a nem specifikus kereszt- allergének is felelhetnek. A hagyományos allergiatesztek nem képesek a specifikus komponenseket a kereszt allergéneket elkülöníteni, minden esetben pozitívást jeleznek. Lényeges lenne azonban a kétféle (specifikus –és kereszt-komponensek) elkülönítése, mert kereszt-allergének okozta tünetek esetén a specifikus immunterápia nem olyan hatékony.

Módszerek:

A molekuláris (komponens alapú) IgE tesztek megbízhatóan alkalmazhatóak immunterápia előtt a kérdéses anyag specifikus és kereszt-reagáló komponenseinek elkülönítésében. Alkalmazhatók még egyidőben jelentkező szezonális pollen-allergiák pontosabb elkülönítésében is. (pl. parlagfű/fekete üröm).

Eredmények, megbeszélés:

A nemzetközi tapasztalatok alapján, ha csak a specifikus komponens IgE-je emelkedett, akkor az IT hatékonyság a 90%-ot is meghaladhatja. Ha emelkedett a specifikus komponens IgE és a kereszt-komponensek IgE-je is akkor a hatékonyság 60% körüli. Ha csak a kereszt-komponensek IgE-je emelkedett, akkor az IT várható hatékonysága 15 % alatti. Az immunterápia megkezdése előtt javasolt molekuláris tesztelés költségvonzata töredéke az immunterápia várható költségeinek. Bevezetése

biztonságot ad az orvosnak és a páciensnek is, ezért a várttal ellentétben az előzetes molekuláris tesztelés inkább növelte az igényt a specifikus immunterápiás kezelésekre a betegek körében.

Légúti-, bőrgyógyászati-, gyermekgyógyászati allergiák

Az allergiás menetelés rizikóbecslése komponens alapú (molekuláris) diagnosztikával, különös tekintettel a poratka allergiákra

Réthy Lajos Attila¹

¹*Budai Allergiaközpont, Budapest*

Bevezetés: Kisgyermek ekcémája gyakran társul környezeti allergén- szenibilizáltsággal, allergiával. Amíg csecsemőknél főleg tojás-allergia igazolható az atopiás ekcéma kialakulása kapcsán, addig 2 éves kor fölött induló ekcémás tünetek esetén inkább beltéri allergénre kell gyanakodni - a mi éghajlatunkon döntően poratkára. A poratkák a perenniális légúti allergiák jelentős hányadában szerepelnek kiváltó okként. Poratka allergia fontos következménye lehet a kialakuló felső légúti, szem -és orrtünetek mellett az allergiás asztma megjelenése is. Ezt korai életkorban gyakran korai zihálásként kezelik, a társuló ekcéma miatt pedig sokszor csak a táplálék-allergénekre történik tesztelés, a tényleges kiváltó ok viszont rejtve marad.

Módszer: a korszerű, molekuláris (komponens alapú) allergiatesztek képesek a poratkák allergén komponenseit külön is vizsgálni. Régióinkban főleg a *Dermatophagoides pteronyssinus* és a *D. farinae* jellemző. A Der p1 és Der f1 (cisztein proteázok); Der p2 és Der f2 (Group 2 antigének); Der p10 (tropomiozin) molekuláris allergénekre specifikus IgE-mérések lehetnek informatívak.

Megbeszélés: A Der p1 /Der f1 és a Der p2 /Der f2 a poratkák igen specifikus, allergizáló komponensei. A poratka-allergiás páciensek közel 80-90%-a ezek epitopjai ellen termelnek IgE ellenanyagokat. Ezen komponensek okozta allergia esetén a rendszerint egész éven át tartó, télen erősebb tüneteket okozó szénanátha mellett asztma is kialakulhat. Mivel ilyenkor a kísérő allergiás asztma kialakulási kockázata magas, ezt a molekuláris allergológiai eredmények interpretálásakor figyelembe kell venni. A tünetek súlyosabbak lehetnek, ha az egyén a poratka több allergén- molekulájára is érzékeny.

Más problémák is társulhatnak poratka-allergiához. A group 2 antigéneket (Der p2 és Der f2) tartalmazó fehérjekomplexek ellenállnak a hőnek, így atkával szennyezett liszt, abból készült étel elfogyasztása táplálék-allergiára jellemző tüneteket (is) okozhat. Emellett a poratka-allergiások mintegy 10% -a a Der p10 (tropomiozin) ellen termel IgE-ellenanyagot. A termelődő ellenanyag kereszt-reagálni képes a garnélarák és a csótány hasonló antigénjeivel. Ilyen esetekben pl. rákfélék fogyasztásakor száj-garat viszketés (orális allergia szindróma) jelentkezhet.

Konklúzió: 2 éves kor fölött induló ekcéma és /vagy perenniális, fűtési szezonban erősödő légúti tünetek esetén poratka allergia lehetőségére gondolni kell. A korszerű molekuláris allergológiai tesztek eredménye az eltérő alcsoportok várható klinikai kockázataira is utalhat. Mindez hasznos segítséget jelent a tüneti kezelés mellett az allergiás menetelés várható következményeinek pontosabb előrejelzésében, ezek lehetséges megelőzésében is.

Gabona-allergia: Miben nyújthatnak újat a molekuláris (komponens alapú) vizsgálatok a klinikum számára?

Réthy Lajos Attila

Budai Allergiaközpont

Bevezetés, előzmények

A klasszikus búza-allergia mellett, amelyet táplálék allergiára jellemző tünetek kísérnek, előfordulhat hogy a tünetek lisztes ételek fogyasztása esetén önmagukban nem, hanem kizárólag társuló testi megerőltetés (pl. fizikai terhelés, magas láz, menstruáció, egyes gyógyszerek vagy alkohol fogyasztás stb.) egyidejű jelenléte esetén jelentkeznek. Nehezíti a diagnózist hogy a hagyományos szérumban specifikus IgE vizsgálattal (sIgE) a búza (vagy más gabona) sIgE értékek nem feltétlenül magasak ilyenkor.

Módszer

Típusos anamnézis esetén az omega-5-gliadin sIgE akkor is emelkedett lehet ha a búza sIgE negatív. Differenciáldiagnózis: Ha a lisztes ételekre adott reakcióhoz poratka-allergia tünetei is társulnak, érdemes a poratka group 2 antigén komponens IgE-k (der f2, der p2) molekuláris vizsgálatát is elvégezni.

Megbeszélés, konklúziók

Az egyes ételallergéneket több összetevő (komponens) alkotja. A korábbi allergia vizsgálatokkal csak az allergének egészét tudjuk vizsgálni, viszont a molekuláris tesztek az egyes komponenseket külön-külön is képes kimutatni. Ha a molekuláris allergiavizsgálat alapján igazolódik az omega-5-gliadin szerepe a szisztémás reakció/anafilaxia kiváltásában, akkor alapvető a búza/ esetleg más lisztes ételek fogyasztásának kerülése, különösen a nagyobb megterheléssel járó szituációkban (pl. fizikai terhelés) - még negatív hagyományos búza sIgE esetén is! Életmódbeli tanácsok mellett szükség lehet életmenő gyógyszer (adrenalin tartalmú öninjektor) alkalmazására is. Hosszú távú megelőzést az immunterápia jelenthet majd a jövőben, de a csecsemőkori glutén-bevezetés megfelelő időzítésével nemcsak a coeliakia hanem a búza-allergia különböző formáinak kialakulási kockázata is jelentősen csökkenthető! A búza- allergiák differenciál-diagnosztikájában célszerű figyelembe venni, hogy mivel a poratka group 2 antigéneket (Der p2 és Der f2) tartalmazó fehérjekomplexek ellenállnak a hőnek, így az atkával szennyezett liszt, abból készült étel fogyasztása is okozhat búza (gabona)- allergiához hasonló tüneteket.

A molekuláris allergológiai diagnosztika helye, lehetőségei, integrálhatósága a hazai ellátó rendszerekbe

Réthy Lajos Attila

Budai Allergiaközpont & MAKIT Molekuláris Allergia Szekció

1. A molekuláris allergológiai diagnosztika helye, lehetőségei. A hagyományos allergiatesztek (bőrteszt és vérvétel) nem komponenseket néznek, hanem az allergiát kiváltó anyag (pl. valamilyen pollen vagy táplálékfajta, esetleg méh –vagy darázsmeleg stb.) teljes kivonatát. Ezek a biológiai eredetű anyagok maguk is több komponensből állnak, amelyek egymástól eltérő mértékben, de az adott komponensre jellemzően okozhatnak enyhébb vagy súlyosabb allergiás tüneteket arra érzékenyekben.

Az egyedi kockázatbecsléshez nyújthat elengedhetetlen segítséget tehát a komponens alapú, más néven molekuláris allergia-diagnosztika (CRD). *Különös jelentősége van ennek pl. ételallergiában szenvedőknél- ld. előadás a földimogyoró komponens alapú diagnosztikájáról szerzett tapasztalatokról.*

A másik, szintén akár fatális allergiás reakciókhoz is vezethető allergia-típusban, a méh-darázs allergiában is szerepe lehet a CRD vizsgálatnak. Az ilyen betegek közel felének méhre és darázsra is pozitív lehet a hagyományos allergia tesztje. A komponens alapú diagnosztika a kockázatbecslés mellett segíthet annak eldöntésében is, hogy ténylegesen kettős allergiáról van-e szó, vagy csupán kereszt-reakciók okozta (és legtöbbször ártalmatlan) ál-pozitivitást mutatott ki a hagyományos teszt. *(További részletek: ld. előadás a méh-darázs allergia komponens alapú diagnosztikájáról)*

Légúti allergiákban az utóbbi években az immunterápia, ráadásul az egyszerűen kivitelezhető, otthon is biztonságosan végezhető szublingvális immunterápia (SLIT). A legújabb nemzetközi ajánlások légúti allergiákban a SLIT elvégzése előtt is ajánlják a komponens alapú tesztelést *(ld. immunterápiás szekció, molekuláris allergia előadás).*

Multiplex allergén tesztelés: A fent említett, általában célzottan, bizonyos allergénfélékre irányuló „singleplex” tesztek mellett lehetőség van már a multiplex tesztelésre is. Ennek révén komplex molekuláris biomarkerekkel közel teljes egyéni allergén-specifikus IgE reperoár térképezhető fel. Ez lehetővé téve a személyre szabott allergológiai diagnosztikát *(ld. multiplex molekuláris allergia-diagnosztikai előadás).*

2. A molekuláris allergológia integrálhatósága a hazai ellátó rendszerekbe. A CRD ma már Magyarországon is elérhető, nagyrészt azonban csak térítés ellenében. Néhány alapvető molekuláris

antigén azonban az államilag finanszírozott labordiagnosztikai ellátó rendszerben is tesztelhető. A molekuláris allergiatesztek nyilvánvaló előnyei miatt célszerű volna ezek szélesebb körben történő alkalmazása, további elterjesztése. Ezt a célt szolgálta-szolgálja a MAKIT legfiatalabb szekciójának, a molekuláris allergia szekciónak a tavalyi megalakulása és további szakmai-tudományos aktivitása.

Molekuláris allergia-diagnosztika: Tapasztalatok a multiplex teszteléssel

Réthy Lajos Attila

Budai Allergiaközpont

Előzmények:

Az egyedi molekuláris tesztek (singleplex tesztelés) kitűnően alkalmazhatóak célzott vizsgálatokban, pl. immunterápia előtt vagy ismert táplálék allergiában a kérdéses anyag specifikus és kereszt-reagáló komponenseinek elkülönítésében. Nem ad választ viszont ismeretlen eredetű allergiás reakciók illetve lehetséges kereszt-allergiák esetében, amikor több allergén is szóba jöhet a tünetek lehetséges kiváltó okaként.

Módszerek: ismeretlen eredetű allergiás reakciók illetve lehetséges kereszt-allergiák esetében, amikor több allergén is szóba jöhet, segíthet a chip-technológián alapuló „multiplex tesztelés” „allergén – chip”. A mikrotechnológiás chip 112 allergént, az ennél is legfejlettebb, nanobead- alapú teszt 244 allergént (122 molekuláris allergén-komponenst + 122 allergén kivonatot) vizsgál szimultán.

Eredmények, megbeszélés. A multiplex allergén chippek komplex molekuláris biomarkereivel szinte a teljes egyéni allergén-specifikus IgE repertoár meghatározható, lehetővé téve a személyre szabott allergológiai diagnosztikát („precíziós medicina”), különös tekintettel a potenciálisan veszélyes kereszt-allergiák és idiopathiás anafilaxiák kiváltó okainak azonosítására. *Ezzel kapcsolatosan néhány gyakorlati példa is ismertetésre kerül.*

Diagnosztika

Új laboratóriumi módszer a latens tuberculosis kimutatására

Sipka Sándor¹, Papp Zsuzsánna², Kovács Ildikó¹, Hudecz Ferenc³, Szilasi Mária²

¹Debreceni Egyetem ÁOK, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen, ²Debreceni Egyetem ÁOK, Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen, ³MTA-ELTE, Peptid Kémiai Csoport, Budapest

Előzmények: A „latens tuberkulózis infekció (LTBI)” kimutatására jelenleg a „Purified Protein Derivative (PPD) alapú bőrpróba (Mantoux reakció) mellett a perifériás vérésejtekből a Mycobacterium tuberculosis (Mtb) baktérium specifikus peptidjeinek (TB-P) stimuláló hatására képződő és felszabaduló, interferon (IFN) gamma mennyiségét mérő IGRA módszerek terjedtek el. Ezek a QuantiFERON –TB Gold (QFT-G) és a TSPOT-TB kitek. Azonban egyre több kifogás merül fel velük szemben.

Cél: Egy pontosabb laboratóriumi módszer kidolgozására.

Módszer: (SI-TNF)

Az újdonságok: a.) A tumor nekrozis faktor (TNF) alfa mérése ELISA módszerrel,

b.) Stimulációs Index (SI) számítás a TB-P/PPD stimulációk értékeiből.

Összehasonlítás a QFT-G és Mantoux módszerekkel

Eredmények: 15 tbc-s betegekkel foglalkozó egészségügyi dolgozónál az SI-TNF módszerrel 6, a QFT módszerrel 9 személy lett LTBI pozitív. A 3 egyezést nem mutató személy klinikailag LTBI negatívnak bizonyult. Ezek „fals pozitív” esetek, akik a QFT eredmény alapján nem részesülhetnek biológiai terápiában. Az SI-TNF módszer pontosabb eredményt adott a QFT-nél. A 14 tbc-s beteggel nem foglalkozó egészségügyi dolgozó mindkét módszerrel LTBI negatív eredményt adott.

Következtetések: Az ígéretesnek talált SI-TNF módszer további, szélesebb körű kipróbálása ajánlott a biológiai terápiák indítása előtt, továbbá az egészségügyi dolgozók LTBI irányú munkahelyi szűrésében.

#36, Autoimmun betegségek

Dilatatív cardiomyopathia és polyautoimmunitás

Sipos Ferenc¹, Dr. Múzes Györgyi¹

¹Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Előzmények. A dilatatív cardiomyopathia (DCM) hátterében -a ritka familiaris típuson kívül- a szerzett formáknál számos kórállapot (coronaria/valvularis szívbetegség, toxikus ártalmak, infekciók, metabolikus zavarok, hiányállapotok, autoimmun megbetegedések, stb.) potenciális iniciáló/provokáló szerepével kell számolni.

Az eset leírása. A 45 éves férfi immunológiai konziliumát kardiológus kollégák kezdeményezték hónapok óta tapasztalt, progrediáló, már NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenség, echocardiographiával igazolt súlyos, ismeretlen aetiológiájú DCM alapján. (Ejekciós frakció /EF/: 19%; EKG: bal Tawara-szár block, multifokális kamrai Es-ek; coronarographia: ép erek; cardio-MRI: tág bal kamra, diffus hypokinesis). Anamnesisében lényegi előző megbetegedés nem szerepelt. A szívelégtelenség jellemző tünetei mellett újkeletű, diffus, kis- és nagyzületi fájdalmakra is panaszkodott. Rutin laboratóriumi leleteiben érdemi kórjelző eltérés nem volt. Kivizsgálásunk során szelektív (totális) IgA-hiányt (sIgAD) igazoltunk; (szérum IgA: mérhetetlen, míg IgG/M-, perifériás B-sejt subpopuláció-, ill. CD4+/ CD8+ T-sejt megoszlás: normális). Az sIgAD gyakran (5-30%) társul autoimmun jelenségekkel, (ami akár az immunhiány vezető megnyilvánulása lehet), így a DCM és az arthralgia hátterében is autoimmun megbetegedés/ekre gyanakodtunk. Valóban, a betegnél coeliakia (CeD) és rheumatoid arthritis (RA) egyidejű fennállását bizonyítottuk; (anti-tTG/IgG: 25145 U; gastroscopia: elsimult, csipkézett Kerckring redők, mozaikszerű mucosa; hisztológia: Marsh III/c., ill. ACPA: 1275 U). Ennek alapján az sIgAD ún. autoimmun fenotípusát véleményeztük. Élethosszig indokolt gluténmentes diéta mellett methotrexat bázisterápiát vezettünk be. Hónapok múlva a domináló szívelégtelenség tünetei szignifikánsan mérséklődtek, és a beteg ízületi fájdalmai is lényegesen enyhültek. (Kontroll echocardiographián javulás: az EF 39-, majd 58%-ra módosult, míg immunszerológia során az anti-tTG csökkent (3927-1211-675 U), hasonlóképpen az ACPA is (922-338-127 U).

Az eset megbeszélése és tanulságai. Reprezentatív klinikai tanulmányok alapján DCM-s betegek között a CeD előfordulása egyértelműen gyakoribb, ill. CeD-ben szenvedőknél jelentősen fokozott az idiopathiás DCM kialakulási valószínűsége. Az érintettek többsége férfi. Ennek alapján idiopathiás jellegű DCM kapcsán feltétlenül indokolt felvetni CeD lehetőségét. Az sIgAD-asszociált szisztémás autoimmun kórképek tekintetében a CeD és az RA egyaránt előtérben áll, és alkalmanként az autoimmunitás a primer immunhiány (PID) akár egyetlen klinikai megnyilvánulása lehet (ún. autoimmun fenotípusú sIgAD). Bár a PID némely formájában a cardiovascularis érintettség számottevő, az sIgAD-re ez nem jellemző. A RA és a CeD társulásának alapjául elsősorban az ún. bél-izület tengely szolgálhat: az autoimmun synovitis részben bélnyálkahártya-eredetű neoantigén-epitopok indukálta gyulladásos történésekre vezethető vissza. Ugyan a cardiovascularis érintettség RA-ban is jelentékeny, ám DCM kialakulása mégsem jellemzi.

Szakdolgozói Szekció

SLE-ben szenvedő beteg intenzív osztályos ápolása

Suha Attila¹, Dr.Végh Judit¹

¹Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Intenzív Terápiás Osztály, Budapest

Célkitűzés:

Legfontosabb célunk, érzékeltetni a gondozás fontosságát, melyben az orvosnak, ápolónak egyaránt fontos szerepe van, és a betegek együttműködését is igényli. Ha ez a komplex szemlélet sérül, vagy váratlan külső tényezők lépnek fel, rövid idő alatt jelentős progresszió alakulhat ki, ami miatt intenzív terápiás ellátás válhat szükségessé.

Anyagok és módszerek: Fiala SLE-ben szenvedő nőbeteg esetét ismertetjük, ahol az alapbetegség aktiválódása több év remisszió után - néhány hét alatt- életveszélyes állapotot eredményezett. A többszervi érintettség, vitalis functiok jelentős romlása miatt intenzív osztályos észlelést, és több társszakma szoros együttműködését igényelte. Ezen utóbbi miatt több alkalommal vált szükségessé

kórházi áthelyezés is, melyek során a pontos és részletes kommunikáció, konzultáció a beteg további életkilátásait jelentősen növeli, illetve ezek sérülése jelentősen csökkenti a gyógyulás esélyét.

Eredmények:

SLE-vel diagnosztizált, gondozott beteg életkilátása, életminősége több társszakma együttes összehangolt munkájától függ.

A szakdolgozók fontosabb feladatai: az élettevékenységek segítése, az egészség fejlesztése, az egészségi állapot megtartása, a betegségek kivédése, az életminőség javítása, pszichés vezetés.

Minden SLE-ben szenvedő betegnél EGYÉNI terápiás és ápolói tervet kell készíteni.

Gyakran előfordul - mint jelen esetben is- hogy az intenzív osztályon már egy többszervi dysfunctiot mutató, immunhiányos, malnutríció állapotában lévő, fertőzésekre hajlamos beteggel találkozunk.

Ezen állapotból már sokkal nehezebb a regeneráció, a kórfolyamat gyorsabban progrediál.

Összefoglalás: Az SLE egy többszervi érintettséggel, és multifaktoriális etiológiával jellemezhető kórkép.

A rendszeres gondozással, a beteget együttműködés javításával, a betegség aktivitási tüneteit korábban észlelhetjük. A betegoktatással, a betegek egészséges életmódra és együttműködésre tanításával akár több aktivitási időszak kialakulását is megelőzhetjük, vagy kellően korán észlelhetjük. Mindezek nagyon

jelentős szerepet játszanak abban, hogy megelőzzük a többszervi érintettség kialakulását és ismét remisszióba hozzuk a betegek.

Autoimmun betegségek

Szisztémás Sclerosis-Myositis overlap szindróma jellemzői gondozott betegeink adatai alapján

Szabó Katalin¹, Prof. Dr. Szűcs Gabriella², Prof. Dr. Dankó Katalin¹, Dr. Griger Zoltán¹

¹DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen, ²DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A szisztémás sclerosis (SSc) és az idiopathiás inflammatorikus myopathiák ritka, heterogén szisztémás autoimmun betegségek. Társulásuk gyakran előfordul, ami egy önálló, jellegzetes klinikai fenotípussal bír.

Célkitűzés: A szerzők célja volt a DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet által gondozott scleroderma/myositis overlap szindrómás betegek klinikai jellemzőinek, szervi érintettségeinek, terápiás sajátosságainak vizsgálata. Homogén betegcsoport létrehozása segítségével, prognosztikai, - prediktív faktorokat kerestek a betegség felismerésekor észlelhető laboratóriumi és klinikai paraméterek és a kórlefolys, terápiára adott válasz között.

Anyagok és módszerek: A Medsol adatbázisból, retrospektív vizsgálattal történt az adatok gyűjtése a 2001-2017 január közötti időszakból. Minden betegnek volt legalább két megjelenése a szakrendeléseken, illetve egyszerre rendelkeztek mindkét betegség BNO kódjaival. 414 páciens került kiszűrésre, akiknek dokumentációit kritikusan áttekintve 39 esetben teljesültek mind a szisztémás sclerosis (1980 ARA), mind a gyulladáshoz vezető myopathia (Bohan és Peter) diagnosztikai kritériumai.

Eredmények: A férfi/női arány: 9/30 volt; az átlag életkor a diagnóziskor 42 ± 14 (13-76) év. 23 beteg esetében (59%) a két betegség egyszerre kezdődött, 12 esetben (30%) a SSc, míg 4 (10%) esetben a myositis volt az első diagnózis. A második diagnózis átlagosan 2,9 (1-6) évvel követte az elsőt. 17 esetben polymyositis diffúz cutan SSc-vel, 22 esetben limitált cutan SSc-vel társult, ebből 3 esetben dermatomyositis- overlap (2 limitált és 1 diffúz cutan) igazolódott. Raynaud-phenomen 97%-ban, interstitialis tüdőbetegség, fibrózis, alveolitis 72%-ban; arthritis, arthralgia 18%-ban; nyelési nehezítettség 66%-ban, láz 18%-ban fordult elő a diagnózis felállításakor. Kardiális érintettséget a betegek 41%-ban igazoltak, pulmonális artériás hypertonia 30%-ban volt jelen. Immunszerológia tekintetében ANF 100 %-ban volt pozitív, 13 páciensnél anti Scl-70 (33%), 4 esetben anti-Jo1 (10%), 2 páciensnél anti PM-Scl (5%), 2 esetben centromer elleni antitest (5%), egy esetben anti-Mi2 (2,5%) pozitivitás igazolódott. Tizenkét esetben (30%) aDNS pozitív volt kimutatható, de csak 3 esetben volt az SLE diagnózisa is kimondható. A betegek 100%-a részesült kortikoszteroid kezelésben, és a kórlefolys során mindössze 31%-ban sikerült ezt teljesen elhagyni. Az immunszuppresszív kezelés a szervi manifesztációnak megfelelően történt.

Összefoglalás: A myositis-scleroderma overlap egy önálló klinikai fenotípussal bíró entitás, amely heterogén immunserológiai sajátosságokkal bír, de mindkét betegség jellemzőivel rendelkezik. Mivel a kardiális érintettség és a pulmonalis artériás hipertónia gyakran fordult elő, ezért a betegek szűrése ez irányban panaszok hiánya esetén is fontos és javasolt.

Autoimmun betegségek

A cirkuláló folliculáris T helper sejtek patológiás jelentősége autoimmun folyamatok kialakulásában

Szabó Krisztina¹, Jámbor Ilona¹, Papp Gábor¹, Zeher Margit¹

¹Debreceni Egyetem, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

A nyirokszövetek másodlagos folliculusaiban tartózkodó folliculáris T helper (TFH) sejtek fontos szerepet játszanak B sejt válaszok irányításában, azáltal hogy támogatják túlélésüket és differenciálódásukat memória B sejtekké, illetve hosszú-életű, magas-affinitású immunglobulinokat termelő plazmasejtekké. A konvencionális TFH sejtek a perifériás vérben, mint memória TFH sejtek keringenek, amelyek a nyirokcsomó invazív vizsgálata helyett információt szolgáltathatnak a germinális centrumban zajló folyamatokról. Autoimmun kórképek pathogenezisének ismeretében tudjuk, hogy az abnormális B-sejt válasz kialakulásának egyik gócpontja éppen a perifériás tolerancia zavarában keresendő. Ebből kifolyólag, a megváltozott mechanizmusok irányításáért felelős potenciális célpontok felderítése, azok szerepének és funkcióinak megismerése napjaink immunológiai kutatásainak a fókuszában áll.

Az előadásban szakirodalmi adatok alapján összefoglalom a TFH sejtek biológiájával és autoimmun betegségek háttérében betöltött szerepükkel kapcsolatos legfrissebb eredményeket. Számos tanulmány beszámolt a perifériás vérben CXCR5+ cirkuláló memória TFH sejtek potenciális B-sejt szabályozó szerepéről a CXCR5- T sejtekkel szemben, azonban e tekintetben a TFH-sejt alcsoportokkal kapcsolatban ellentmondásos eredmények jelentek meg. Autoimmun betegségek esetében a TFH sejtek mértéktelen aktivitása túlzott B-sejt túléléshez, potenciálisan autoreaktív B-sejt klónok felszaporodásához és autoantitestek megjelenéséhez vezethet.

Ennek következtében, a TFH sejtek és alcsoportjaik arányának megváltozásával, illetve funkciójuk vizsgálatával foglalkozó kutatások átfogó ismerete elengedhetetlen a lehetséges szabályozó mechanizmusok feltárása és annak befolyásolása érdekében. A TFH sejtek biológiájával kapcsolatos tudásunk kiterjedésével e sejtek és a rájuk jellemző molekulák potenciális terápiás célponttá válhatnak a patológiás humorális immunválasz visszaszorításában, ezáltal az autoimmun betegségek kezelésében.

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból a Posztdoktori kiválósági program (PD 121327) pályázat támogatásával valósultak meg.

Autoimmun betegségek

Fertilitási problémák immunológiai háttérének kivizsgálása során nyert tapasztalataink

Szántó Antónia¹, Pálfi Boglárka²

¹DE ÁOK, Klinikai Immunológia Tanszék, Debrecen, ²DE ÁOK V. oh., Debrecen

CÉLKITŰZÉS: A meddőség társadalmunk aktuális problémája. Vizsgálatunk célja a háttérben esetlegesen felmerülő immunológiai tényezők elemzése.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK: A DE ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszék szakrendelésén meddőség immunológiai okainak kivizsgálása céljából 2011 és 2017 között megjelent 261 nő adatait elemeztük. A betegeket 5 csoportra osztottuk. Az 1. csoportba (51 fő) azok kerültek, akiknek még nem sikerült teherbe esniük. A 2. csoportba (50 fő) soroltuk azokat, akik voltak már terhesek (legfeljebb kétszer), de nem tudták azt kiviselni. A habituális vetelő csoport (3-as, 33 fő) tagjai 3 vagy több alkalommal vetéltek el. A 4. (115 fő) csoportot a sikertelen in vitro fertilizációs eljárásokon átesettek alkotják. Az 5. csoportba (12 fő) azok a már szült nők kerültek, akik sikertelenül próbáltak ismét teherbe esni.

Fenti csoportokban olyan immunológiai eltéréseket kerestünk, melyek okai lehetnek a meddőségnek. Vizsgáltuk a különböző autoantitest pozitívításokat (antinukleáris faktor, kettősszálú DNS elleni-

eluábilis nukleáris-, hiszton elleni antitest), antifoszfolipid- és spermium elleni antitestek valamint a pajzsmirigyrendellenességek előfordulását.

A statisztikai elemzést SPSS18.0 programmal végeztük, a p0,05 értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK: Valamilyen autoantitest pozitívítást az egyes csoportokban rendre 12 (23,5%), 13 (26%), 14 (8,6%), 26 (30%), illetve 3 (25%) esetben találtunk.

Antifoszfolipid antitesteket az 1-es és 5-ös csoportban nem találtunk, a 2-es csoportban 6 (12%), a habituális vetélő csoportban 3 (9%), a 4-es csoportban 5 (4%) esetben fordultak elő.

Spermium elleni antitestet találtunk az első 4 csoportban 9 (17,6%), 9 (18%), 3 (9,1%), 10 (8,8%) arányban, az utolsó csoportban ez nem fordult elő.

A különböző, hormonszubsztitúciót igénylő pajzsmirigybetegségek az egyes csoportokban rendre 16 (39%), 13 (35,1%), 11 (44%), 40 (42,1%) illetve 5 (45,5%) esetben igazolódtak.

Az egyes csoportok között az eltérések előfordulási gyakoriságában nem találtunk szignifikáns különbséget.

Betegeink közül 157-nek javasoltunk valamilyen kezelést, közülük 104-ről sikerült utánkövetési adatahoz jutnunk: 64 nő viselt ki terhességet.

ÖSZEFoglalás: Eredményeink alapján érdemes a bármilyen fertilitási probléma esetén szűrő jelleggel elvégezni az immunszerológiai vizsgálatokat.

Biológiai terápia

AZ ANTI-TNF KEZELÉS HATÁSAI A VASCULARIS ÉS METABOLIKUS BIOMARKEREKRE RHEUMATOID ARTHRITISBEN

Szekanecz Zoltán¹, Hamar Attila¹, Pusztai Anita¹, Végh Edit¹, Horváth Ágnes¹, Szántó Sándor¹, Szűcs Gabriella¹, Seres Ildikó², Domján Andrea¹, Hodosi Katalin¹, Kerekes György³, Gesztelyi Rudolf⁴, Zsuga Judit⁵, Prohászka Zoltán⁶

¹Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, ²Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Tanszék, Debrecen, ³Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Intenzív Osztály, Debrecen, ⁴Debreceni Egyetem ÁOK, Farmakológiai Intézet, Debrecen, ⁵Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Debrecen, ⁶Semmelweis Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest,

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) fokozott atherosclerosissal, cardiovascularis (CV) morbiditással és metabolikus szindrómával társul. Számos biomarkert, így az anti-hsp65 antitesteket, az aszimmetrikus dimetilarginint (ADMA), a B-típusú natriuretikus peptidet (BNP), a paraoxonase 1-et (PON1) és bizonyos adipokineket (adiponectin, chemerin) kapcsolatba hozták az atherosclerosissal és a szívbetegségekkel. Ezen biomarkerek fokozottan termelődnek gyulladásos kórképekben, így RA-ban is. Ebben a vizsgálatban az anti-TNF biológiai terápia hatásait vizsgáltuk az említett vascularis és metabolikus biomarkerekre.

Betegek és módszerek: Összesen 36 RA beteget egy évig kezeltünk etanercepttel (ETN) vagy certolizumab pegollal (CZP). Klinikai és laboratóriumi vizsgálat történt kiinduláskor, valamint 6 és 12 hónapos kezelést követően. Az anti-hsp65 IgG antitesteket, BNP-t, adiponectint, chemerint ELISA vizsgálattal; az ADMA-t HPLC-fluoreszcens módszerrel; a PON1 és arileszteráz aktivitást spektrofotometriával határoztuk meg. Emellett regisztráltuk a betegségaktivitást (DAS28), a kort, betegség tartamot, CRP-t, a vérsírokat és az autoantitesteket (rheumatoid faktor, RF és anti-CCP). A vascularis patofiziológiai eltéréseket (flow-mediált vasodilatatio, FMD; carotis intima-media vastagság, cIMT és arteria pulzushullám terjedési sebesség, PWV) ultrahanggal határoztuk meg.

Eredmények: Az anti-TNF kezelés szignifikánsan csökkentette a chemerin ($p < 0.001$) és adiponectin ($p < 0.007$) termelést, miközben nem változtatott az anti-hsp65, ADMA és BNP szinteken, valamint a PON1 és arileszteráz aktivitáson. Ezzel szemben a kiindulási BNP korrelált az IgM RF-al ($R = 0.479$, $p = 0.004$) és az anti-CCP-vel ($R = 0.591$, $p < 0.001$). A szérumban BNP kiinduláskor és 6 hónap után szignifikánsan magasabb volt RF illetve anti-CCP pozitív betegekben a szeronegativakhoz képest ($p < 0.05$). Emellett a kiindulási anti-hsp65 szint korrelált az ADMA-val ($R = 0.900$, $p = 0.037$), a triglicerid

szinttel (TG) ($R=0.462$, $p=0.040$) és az érfali merevséggel (PWV) ($R=0.564$, $p=0.040$). A kiindulási ADMA korrelált a BMI-vel ($R=0.720$, $p=0.040$). A kiindulási BNP korrelációt mutatott a trigliceriddel ($R=0.377$, $p=0.036$). A PON1 aktivitás a korrallal mutatott összefüggést ($R=0.466$, $p=0.004$). Az adiponectin a betegségaktivitással ($R=0.385$, $p=0.030$), HDL-C-vel ($R=0.417$, $p=0.012$) és a trigliceriddel függött össze ($R=0.481$, $p=0.003$).

Megbeszélés: A vascularis és metabolikus biomarkerek egy része emelkedett RA-ban és összefüggést mutathat más biomarkerekkel. Az anti-hsp65, ADMA, BNP és egyes adipokinek szerepet játszhatnak az RA-t kísérő vascularis és metabolikus eltérések kialakulásában és biomarkerként használhatók lehetnek.

Ételallergiák

A bél mikrobiom összetételének szerepe a nem coeliakias gluten szenzitivitás kialakulásában és kezelésében

Dr. Szentannay Judit¹

¹*Szentannay és Társa Bt., Kecskemét*

A nem coeliakias glutén szenzitivitás (NCGS) tüneteit a glutén fogyasztása váltja ki, de a kórkép patogenezise a mai napig nem tisztázott. A tünetek nagyon sok hasonlóságot mutatnak más gasztrointesztinális betegségekkel, mint például a coeliakiával, az IBD-vel vagy az IBS-el, de jelenleg nem rendelkezünk olyan biomarkerekkel melyekkel a betegség megbízhatóan diagnosztizálható lenne. Előadásomban a mikrobiom változásának lehetséges szerepét szeretném bemutatni az NCGS kialakulásában.

Az utóbbi években több krónikus betegség kialakulásának hátterében igazolták a mikrobiom megváltozásának szerepét. A mikrobiom különböző mikrobák szimbiózisa. Génjeik, különböző hatásaik a gazdaszervezettel együttműködve felelnek az egészségért, nem csak a tápcsatornában. A benne élő fajok diverzitása és épsége döntő szerepet játszik a gazdaszervezet egészséges anyagcseréjének kialakulásában.

A bélflóra tartós, negatív irányú megváltozása számos patológiás állapot forrása. Szerepét igazolták IBD-ben, metabolikus kórképekben (elhízás, inzulinrezisztencia, metabolikus szindróma, diabétesz), a daganatok kialakulásában, mentális kórképekben (Alzheimer kór, ADHD)

Az NCGS patogenezisében fontos szerepet játszik a megnövekedett intesztinális permeabilitás. Ennek hátterében a bél speciális diszbiózisa állhat, melynek a lényege a Firmicutes és Bifidobakteriumok csökkent butirát termelése, mely egy kritikus küszöb alatt egy önmagát generáló folyamatként működik, fontos szerepet játszanak a folyamatban a mikrobiális lipopoliszaccharidok (LPS), az intesztinális alkalikus foszfatáz (IAP) és a búza alfa-amiláz tripszin inhibitor (ATIs).

Ma már tudjuk, hogy a megfelelően kialakított étrenddel vagy diétával befolyásolni tudjuk bélflóránk összetételét. Ha pontosan meg tudnánk határozni NCGS-ben a mikrobiom változását, akkor célzott prebiotikus típusok alapján, megfelelő étrenddel és/vagy célzott probiotikus kezeléssel képesek lennénk a mikrobiom helyreállítására, akkor az NCGS megelőzhető és kezelhető betegség lehetne.

A mikrobiommal kapcsolatos eredmények számos újdonságot tartalmaznak az NCGS patomechanizmusával kapcsolatban és egyben kijelölik a jövőbeli kutatások irányát, amelyek a betegség kezelését tehetik lehetővé.

Autoimmun betegségek

SLE és primer immunhiány, aktualitások saját eseteink kapcsán

Tarr Tünde¹, Perge Bianka¹, Nagy Nikolett¹, Zeher Margit¹

¹*Debreceni Egyetem, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen*

SLE-ben előforduló primer immunhiányok alapvetően három nagyobb csoportba sorolhatók. Az elsőt a komplement defektusok, a másodikat antitest defektusok a harmadikat a krónikus granulomatous betegségek alkotják, de ezen túl egyéb primer immundefektusok is előfordulhatnak. A diagnózis nem mindig egyszerű, a kezelés során pedig figyelembe kell venni az SLE aktivitását is. Munkánkban két

olyan beteg esetét ismertetjük, akiknek az SLE diagnózisát követően évekkel később igazolódott primer immunhiánya.

Az első beteg 52 éves férfibeteg, akinek 2008-ban igazolódott SLE-je lupus nephritissel, nephrosis szindrómával, mely miatt kortikoszteroid mellé cyclophosphamid majd azathioprin kezelésben részesült. Az immunszuppresszáns kezelés 2011-ben elhagyható volt, SLE-je tartósan remisszióban volt. 2016-ban gyakori légúti fertőzések, lázas állapot jelentkezett, mely során alacsony immunglobulin szinteket mértünk, CD19 pozitív B sejtek a flow cytometria alapján nem voltak kimutathatók. Immunglobulin szubsztitúció indult, mely mellett a beteg infekciói megszűntek, alapbetegsége továbbra is inaktív.

A második beteg 31 éves nőbeteg, akinek szintén 2008-ban indult SLE-je ízületi panaszok, nephrosis szindróma tüneteivel. Szintén kortikoszteroid, cyclophosphamid, azathioprin immunszuppresszív kezelésben részesült, mely mellett betegsége remisszióban volt, évekig nem járt gondozásra, panasza nem volt. 2017. augusztusban ismételt nephrosis szindróma tünete miatt vettük fel. Vesebiopszia ISN/RPS IV (G) típusú aktív lupus nephritist igazolt, mely miatt immunszuppresszáns kezelést igényelt. A kivizsgálás során extrém alacsony immunglobulin szintek igazolódtak, melyet nephrosis szindrómája nem magyarázott, flow cytometria alapján alacsony memória B sejteket találtunk. Immunglobulin szubsztitúció mellett off label indikációval mycophenolat mophetil kezelés indult el, mely mellett infekciók nem jelentkeztek, mostanáig a vese részéről parciális remisszióba került.

Esteink felhívják a figyelmet a primer immunhiány és autoimmunitás, ezen belül is az SLE kapcsolatára. Amennyiben az SLE diagnózisát követően jelentkeznek a PID tünetei a korábban vagy aktuálisan alkalmazott immunszuppresszív kezelés késleltetheti a diagnózist. Fontos mindkét betegség időbeni felismerése és együttes kezelése, hogy megelőzzük mind az SLE mind a PID aktuális és későbbi szövődményeit.

Légúti-, bőrgyógyászati-, gyermekgyógyászati allergiák

Kobalt, mint a 2016 és, s a jövő kontakt allergénje

Temesvári Erzsébet¹

¹SE Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Allergológiai Szakambulancia, Budapest

A kobalt, az emberiség környezetében évszázadok óta megtalálható fém, nyomelem. Szenzibilizáló hatása multidiszciplináris jelentőségű.

Felhasználása az iparban igen nagy variációkkal bír, ennek megfelelően a környezeti expozíciók lehetősége is számtalan. Az expozíciók számát tovább bővítette az európai nikkell direktívák bevezetése, mely a nikkell felhasználás korlátozása miatt a kobalt összetevők növekedését eredményezte. A következő évek, évtizedek megjósolható technológiai fejlesztései a kobalt expozíciók további lehetőségének is teret adhatnak.

Az előadó saját vizsgálati eredményeiből a kobalt szenzibilizáció 1975-től napjainkig követett adatait dolgozta fel.

HANO

Komplementgátló terápiák

Varga Lilian¹

¹Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest

Egyre több olyan betegséget ismerünk, amelyek háttérében igazolható a komplementrendszer túlműködésének patológias szerepe. Ez a tény tartja fenn, és ösztönzi azokat a fejlesztéseket, amelyek a szervezetet károsító folyamatok módosítására irányulnak. A molekuláris kutatások új eredményei, a technológiai haladás és az első komplement-specifikus gyógyszerrel (eculizumab) szerzett tízéves klinikai tapasztalatok növelték az érdeklődést a komplementrendszer aktiválódásának terápiás gátlása iránt, és fokozták a bizalmat az ilyen terápiák elfogadására.

Az előadás a komplement gátló terápiák legújabb eredményeit foglalja össze, folytatva a tíz évvel korábbi, hasonló témájú beszámolót, a nemzetközi szakirodalomban megjelent közlemények eredményeinek összegzése alapján.

Az eculizumabon kívül a mai napig nem került további készítmény gyógyszerként forgalomba, azonban jelenleg már több mint húsz, a komplementkaskád különböző lépéseit megcélzó gyógyszernek szánt hatóanyaggal végeznek fázis I-III kategóriába sorolt klinikai vizsgálatokat, és hasonló számban tanulmányoznak hatóanyagokat preklinikai vizsgálatokban.

A komplement rendszer komplexitását tekintve, várható és szükséges is ez a nagyfokú diverzitás, ám a kifejesztés alatt álló gyógyszerek még így sem fedik le az összes olyan betegséget, amelyben a komplementrendszer túlműködésének kóroki szerepe bizonyított.

Autoimmun betegségek

Csigolyatörések előfordulásának vizsgálata idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegekben

Vincze Anett¹, Szabó Katalin¹, Hodosi Katalin¹, Dankó Katalin¹, Griger Zoltán¹

¹Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) krónikus, heterogén, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető szisztémás autoimmun kórképek. A betegség előrehaladásával gyakoribbá válik az osteoporosis és a csonttörés. Korábbi munkánk során a FRAX score-ral mért csonttörési valószínűség nem különbözött IIM-ben hasonló korú és nemi eloszlású Rheumatoid arthritises (RA) betegpopulációval összehasonlítva.

Jelenlegi munkánk során korábbi betegeink (40 IIM és 35 RA) körében kívántuk felmérni a csigolyatörések gyakoriságát. A törések előfordulását kétirányú thorakolumbális gerinc röntgennel, a törések grádusát Genant semi-quantitatív módszerrel elemeztük. Ezen túlmenően a törésekkel összefüggésbe hozható klinikai, biokémiai és radiológiai markereket vizsgáltuk, a statisztikai számításokat IBM SPSS 20.0 software-rel végeztük.

A két betegpopuláció átlagéletkora nem különbözött, míg a betegség fennállási idő magasabb volt az IIM-es betegekben (14,98±7,94 év vs. 10,97±7,38 év; p=0,021), csakúgy, mint a kumulatív steroid dózisa (24.8±28.1 g vs. 9.8±12.7 g; p=0,009). Az IIM-es betegek 75%-ban, míg az RA-s betegek 68%-ban igazoltunk csigolyatörést (p=0,375), egynél több törés 57,5%-ban volt IIM-ben és 51,42%-ban RA-ban (p=0,887). IIM-ben leggyakrabban a 7-es, míg RA-ban a 8-as thorakális csigolya törése fordult elő. A törések elemzése során az 1-es grádus RA-ban fordult elő többször (53,9% vs. 63,3%), míg a 2-es (28,7% vs. 21,5%) és 3-as (17,4% vs. 15,2%) az IIM-es betegek körében volt gyakoribb. Igazoltuk, hogy a törést szenvedett betegek idősebbek voltak mindkét betegcsoportban, IIM-ben pedig a törések előfordulása összefüggést mutatott a hosszabb betegség fennállási idővel. A törést szenvedett RA-s betegeknek alacsonyabb volt a BMD értéke a törés nélküli betegekhez viszonyítva, míg IIM-ben ez nem különbözött szignifikánsan.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a szimptomás és az aszimptomás csigolyatörések előfordulása IIM-ban igen gyakorinak mondható, ami a FRAX score-hoz hasonlóan nem különbözött a RA-ban találtaktól. Eredményeink felhívják a figyelmet a betegség felismerésétől kezdve alkalmazandó preventív kezelések fontosságára.

HANO

D3-vitamin szint és a betegség súlyossága közötti kapcsolat vizsgálata hereditár angioödémában

Visy Beáta¹, Szilágyi Tamás², Kóhalmi Kinga^{3,4}, Veszeli Nóra^{3,5}, Varga Lilian^{3,4}, Farkas Henriette^{3,4}

¹Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Madarász utcai Kórháza, Budapest, ²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest, ³Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kutatólaboratórium, Budapest, ⁴Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest, ⁵Semmelweis Egyetem és Magyar Tudományos Akadémia, MTA-SE Immunológiai és Hematológiai Kutatócsoport, Budapest

Célkitűzés: Az elmúlt évtized során számos közlemény látott napvilágot a D3-vitamin szérumszintje és különböző, részben immunpathomechanizmusú kórképek előfordulási gyakorisága, aktivitása közötti összefüggések elemzésével. Munkánk során korrelációt kerestünk a C1-inhibitor deficienciájában kialakuló hereditár angioödémában (C1-INH-HAE) szenvedő betegek ödémás rohamainak száma, lokalizációja és a felhasznált C1-inhibitor (C1-INH) pótlás mennyisége valamint D3-vitamin szintjük között.

Anyagok és módszerek: 2013-2014-ben az Országos Angioödéma Referencia Központban gondozott 175 C1-INH-HAE beteg közül 118 beteg (69 nő, 49 férfi; átlag életkor 38,44 év – min.:2,1 év; max.:83,25 év) D3-vitamint szintjét határoztuk meg. 111 beteg esetében a téli-tavaszi, 105 esetében pedig a nyári-őszi időszakból állt rendelkezésünkre a mért laboratóriumi paraméter és az adott időperiódus klinikai adatai. 98 beteg esetében mind a két időszakra rendelkezünk adatokkal. Adatainkat GraphPad Prism 7.00 statisztikai program segítségével elemeztük.

Eredmények: Vizsgálataink eredménye alapján a betegek mintegy 59,46%-a (66/111) a téli-tavaszi időszakban és 27,62%-a (29/105) a nyári-őszi időszakban, 23 betegünk (23/98; 23,47%) mindkét szezonban a D3-vitamin hiányos csoportba (D3-vitamin szint <20 ng/ml) tartozott. Rendszeres D3-vitamin pótlásban betegek egyharmada részesül. A vizsgált populáció téli-tavaszi és nyári-őszi D3-vitamin szintje között a régóta ismert és leírt szezonális ingadozást mi is megerősítettük ($p=0,01$). Párosított t-próbával téli-tavaszi és nyári-őszi időszakban az ödémás rohamok akut kezelésére felhasznált C1-inhibitor (plazmából tisztított C1-INH és/vagy rekombináns C1-INH) mennyisége között is szignifikáns különbséget észleltünk ($p=0,0426$). Spearman korrelációs vizsgálattal a téli-tavaszi és a nyári-őszi D3-vitamin szint, valamint az adott időperiódusban elszenvedett rohamszám és a felhasznált C1-INH koncentráció között összefüggést nem találtunk.

Összefoglalás: Jóllehet eddigi eredményeink alapján a hereditár angioödémás betegek D3-vitamin szintje és az elszenvedett ödémás rohamok gyakorisága, lokalizációja között összefüggést kimutatni nem sikerült, azonban a feltárt hiányállapot pótlását követően a várhatóan referencia tartományba, vagy annak közelébe kerülő vitamin szint esetén a vizsgálatok és elemzések megismétlését tervezzük, mivel az irodalmi adatok alapján a magasabb D3-vitamin szint pl. magasabb SHBG szinttel jár, ami saját kutatócsoportunk korábbi munkájában az alacsonyabb rohamszámmal összefüggésbe hozható prediktív tényezőnek bizonyult.

Autoimmun betegségek

Cerebrális artériák súlyos érintettségével járó Takayasu arteritis esete

Zöld Éva¹, Zeher Margit¹

¹Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

A Takayasu arteritis ritka granulomatosus gyulladással járó ismeretlen eredetű megbetegedés, mely főként az aortát és annak elsődleges ágait érinti. A klinikai tünetek az érintett artériák ellátási területétől függően színesek, a betegség szövődményei akár életet veszélyeztetőek lehetnek, vagy maradandó szervkárosodások alakulhatnak ki.

Az esetünkben bemutatott nőbetegnél 19 éves korában, 2010-ben infektív endocarditist követően mechanikus aorta billentyű beültetés történt, majd közel egy évvel később lázkiugrások, háti, ízületi fájdalmak, gyorsult süllýedés, anaemia háttérben igazolódott Takayasu vasculitis, az aorta descendens érintettségével, a jobb oldali artéria carotis communis lument szűkítő falegyenetlenségével, preocclusiv bal oldali artéria subclavia szűkülettel. Steroid mellett azathioprin terápia indult subdózisban, amelyet 2012-ben progresszió miatt methotrexatra cseréltek. 2014-ben a beteg remisszióba került, majd külföldre költözött és további gondozáson nem jelentkezett, gyógyszereit elhagyta. 2018. márciusában gyakori fejfájások, ingadozó vérnyomás értékek, jelentős hypersedimentatio jelezték a vasculitise aktivitását, mely miatt Klinikánk Immunológiai Tanszékére került felvételre. A képalkotó vizsgálatok a korábbiakhoz képest jelentős progressziót jeleztek, mindkét oldali artéria carotis communison, a bal oldali carotis externan és a jobb oldali vertebralis eredésénél preocclusiv stenosis volt észlelhető, novumként pedig az intracranialis erek érintettsége is igazolódott. Emelt dózisu steroid mellett azathioprin bázisterápia került beállításra, klinikailag jó hatásfokkal.

A Takayasu arteritises betegeket hosszú távon szükséges gondozni, amelynek során a klinikum mellett képalkotó vizsgálatokkal fontos követni a betegség lefolyását, ezáltal idejében felismerve a relapsusokat és a terápiamódosítás szükségességét.