

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

Hyper IgM szindróma

Készítette: Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

BNO: D80.5

Betegségcsoport: Immunhiány megnövekedett immunglobulin M (IgM) mellett

I. Alapvető megfontolások

1. A protokollok alkalmazási / érvényességi területe

Felnőttkorra áthúzódó, vagy felnőttkorban diagnosztizált immunhiányos állapot, melyet megnövekedett IgM szint jellemez. Segítséget adhat a klinikai immunológus/allergológus szakorvosoknak a klinikai kép felismerésében és a diagnózis megállapításában. Felnőttkorú betegekben igazolt hiper-IgM szindróma (HIGM) kezelésére is ad alapvető irányelveket. A szakmai protokoll az ebben a betegcsoportban fellelhető legerősebb bizonyítékok figyelembevételével, hazai és nemzetközi irodalom és irányelvek alapján (1-6).

2. A protokollok bevezetésének alapfeltétele

A hyper IgM szindróma diagnózisa. A betegek ellenőrzése és kezelése immunológiai centrumban szükséges, ahol teljesülnek a legmagasabb szintű betegellátás feltételei. A központok meg kell feleljenek az idevonatkozó szakmai minimumfeltételeknek.

3. **Definíció:** A hyper IgM szindróma (HIGM) lényege, hogy antigénstimulációt követően az IgM-et termelő B-limfociták nem képesek IgG, IgA és IgE immunglobulinokat termelő B-sejtekké (plazmasejtekké) differenciálódni. Ennek következtében a szérum IgM szint emelkedett, míg az IgG és IgA alacsony. A B-sejt érés és differenciálódás során a centrum germinativumok sem alakulnak ki.

3.1. Kiváltó tényezők:

A HIGM szindrómának primer (genetikai) és szekunder (szerzett) formáját különítik el. A szekunder HIGM szindróma kialakulásában veleszületett rubeola, tumor és antiepileptikumok szerepelhetnek. A primer-genetikus HIGM szindrómának a pathomechanizmus alapján több altípusa ismeretes: CD40L, CD40 génmutáció, valamint az aktivált B-sejtek differenciálódásához szükséges enzimek genetikus funkciózavara (AID, UNG, NEMO deficiencia).

A leggyakoribb forma a HIGM1 típus: Az aktivált CD4+ T limfociták CD40 ligandja (CD154) segíti elő a T-B sejt interakciót, azaz a CD40L-CD40 kapcsolódást, ami meghatározó szerepű a B sejtek ellenanyag termelésében. CD40L defektusban a B sejtek antitesttermelésében nem következik be IgM-IgG izotípus váltás.

3.2. Kockázati tényezők:

A családban már előforduló veleszületett immunhiány felhívhatja a figyelmet a betegségekre.

4. Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők

A panaszokat az ismétlődő fertőzések jelentik. Visszatérő, vagy különösen elhúzódó láz, gyakran jelentkező felsőlégúti gyulladások, tüdőgyulladás, gyengeség, fáradékonyság jellemző.

A klinikai tünetek között náthás tünetek, fülfájás, torokfájás, köhögés, gennyes köpetürítés, illetve hasmenés, étvágytalanság, fogyás jellemző.

5. A betegség leírása

5.1. Érintett szervrendszer(ek):

A betegség klinikailag hasonló a közönséges variábilis immundefektusra (CVID). A kórképben gyakoriak a virális és a visszatérő bakteriális etiológiájú fertőzések (Pneumocystitis jiroveci (carinii) pneumonia). A HIGM betegek több mint felében észlelt krónikus hasmenés *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *Salmonella* vagy *Entamoeba histolytica* fertőzés következménye. Az esetek 10 %-ban a reumatoid arthritishez hasonló megjelenésű polyarthritis alakul ki. A betegség hajlamosít anaemiára, thrombocytopeniára, autoimmun neutropeniára. Sclerotizáló cholangitis, hepatitis B és C vírusfertőzések gyakorta vezetnek fulmináns májcirrhosisához.

Klinikailag jellegzetes a száraz, érdes bőr, a ritka hajzat, a verejtékmirigyek hiánya, valamint a metsző-és rágófogak kónuszos alakja.

5.2. Genetikai háttér:

A hyper IgM szindróma öröklésmenete változó, a legtöbb esetben X kromoszómához köthető, de autoszomális recesszív öröklésmenet is előfordul. A CD40L deficiencia a HIGM szindróma 1-es, az X kromoszómához kötötten öröklődő, míg a CD40 deficiencia a HIGM szindróma 3-as, autosom recesszív formáját mutatja.

5.3. Incidencia / Prevalencia / Morbiditás / Mortalitás

Incidencia: pontos felmérések az amerikai és az európai populációban nincsenek.

Prevalencia:

A betegség előfordulási gyakorisága 0,6-3 / 1 millió, a betegek 55-65 %-a férfi.

Morbiditás:

A morbiditást a visszatérő és krónikus sinusitisek, pulmonalis betegség okozza, a bronchiectasia, krónikus hasmenés, ami cachexiához vezet, neurológiai tünetek, meningitis, valamint a malignomák kialakulása, ami rendszerint lymphoma vagy a gastrointestinalis rendszer adenocarcinomája.

Mortalitás:

Az Európai Immunhiányos Regiszterben a túlélési arány 20 %, ami hasonló az X-hez kötött (Bruton) agammaglobulinaemiához.

5.4. Jellemző életkor:

A HIGM szindrómát az esetek többségében egy éves kor körül diagnosztizálják. HIGM szindrómára gyanús, ha a fél egy éves kor körüli fiúgyermeknek sinopulmonalis fertőzése van, krónikus hasmenéssel. A betegek egy része eléri a felnőtt kort, amikor is a kezelése már belgyógyász immunológushoz tartozik.

5.5. Jellemző nem:

A betegek 55-65 %-a férfi

6. Gyakori társbetegségek

Krónikus cholangitis, cirrhosis gyakori.

Neurológiai eltérések: kognitív funkciózavar, ataxia, hemiplegia, enterovírus vagy cytomegalovírus okozta meningoencephalitis.

Nagy a malignitás veszélye: lymphoma kialakulásával lehet számolni, a máj és az epeutak betegsége cirrhosist okoz. A hasmenést és a cholangitist Cryptosporidium fertőzés okozza.

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmusok

Lymphadenomegalia és splenomegalia idősebb gyerekekben vagy felnőttekben. Nyelv és perirectalis fekélyek gyakoriak. A betegekben magas az IgM szint.

2. Anamnézis

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

Régebbi betegségek: A gyerekkori betegségek felől kell érdeklődni (Pl. scarlát, diphteria, és ha volt, az esetleges komplikációkat is meg kell kérdezni (otitis, nephritis, carditis). Védőoltások ideje, szűrővizsgálatok, részesült-e már sebészeti kezelésben, milyen gyógyszereket szedett általában. Voltak-e korábban gyakori fertőzései, melléküreg, fülgyulladás, hasi panaszok, hasmenés, allergiás tünetek, asthmás panaszok.

Jelen panaszok: volt-e gyakori gyerekkori fertőzése, milyen életkorban kezdődtek, milyen előzetes gyógyszereket kapott, volt-e kórházban és mi miatt.

Kiegészítő kérdések: étvágy, hízás, fogyás, székelés-széklet, vizelés-vizelet, látás, hallás, szédülés, fejfájás, idegesség, alvás, munkabírás, szedett gyógyszerek, túlérzékenységi reakció.

3. Fizikális vizsgálatok

Bőr, nyálkahártyák, szájüreg, garat

Nyirokcsomók

Mellkasi szervek (szív, tüdő)

Has, hasüregi szervek (máj, lép)

Mozgásszervek

4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok (1-6), (III)

Elsődleges: A szérum IgM szint emelkedett, az IgG és az IgA szint azonban jelentősen csökkent vagy nem is mérhető.

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok

Immunglobulin szint mérése: magas IgM szint, alacsony IgG és IgA

Sejtfelszíni analízis:

CD40L hiány: HIGM szindróma 1

CD40 deficiencia: HIGM szindróma 3

Teljes vérkép, kvalitatív vérkép

Májfunkciók

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket

Nem ismert

Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket

Nem ismert

4.2. Képzővizsgálatok

Mellkas felvétel

Melléküreg felvétel (chronikus sinusitis)
CT –MR

- 4.3. Egyéb
Légzésfunkciós tesztek károsodása
Bronchoscopy
Endoscopia: gyulladós bélbetegség kizárására

5. **Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok** (1-6, III)
Nyirokcsomó biopszia: Reaktív lymphoid hyperplasia, a germinalis centrumok hiánya
6. **Differenciál diagnosztika** (1-6) (III).
Agammaglobulinaemia
Bruton agammaglobulinaemia
Common variable immunodeficiency
Súlyos kombinált Immundeficiencia
Csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemia

III. Kezelés

III/1. Nem gyógyszeres kezelés

III/2. Gyógyszeres kezelés (1-6) (III)

1. **A megfelelő egészségügyi ellátás szintje-**
Az HIGM szindrómás beteget immunológiai centrumban kell kezelni, ahol megfelelő labordiagnosztikai háttér mellett a beteg megfelelő belgyógyászati és immunológiai szakellátást kap
2. **Speciális ápolási teendők**
HIGM szindrómás beteget védeni kell az opportunistá inféktiótól.

3. Ajánlott gyógyszeres kezelés

- A fertőzések erélyes, célzott és tartós antimikróbás kezelése
- Intravénás Ig (IVIG) kezelés indikációja HIGM szindrómában relatív, a fertőzések halmozódása esetén azonban, különösen az őszi-téli hónapokban jó hatású a 3-4 hetente adott 400-600 mg/tskg IgG.
- HIGM 1 szindrómában: vérképző-össejt transzplantáció
- Krónikus neutropenia: G-CSF
- Krónikus ekcéma kezelése. Lokális kortikoszteroid készítmény

3.1. Kontraindikációk
nem ismert

3.2. Lehetséges jelentős interakciók
nem ismert

4. **Kiegészítő / Alternatív gyógyszeres kezelés**
Antimikróbás kezelés
Köptetők
Lokális kortikoszteroid
Multivitaminok

5. Terápiás algoritmusok

Antibiotikum

IVIG

G-CSF

Antibiotikum profilaxis – Trimetoprim-sulfonamid csökkenti a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia kialakulását.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés

3-6 havonta immunglobulin szintek ellenőrzése,

Hasi UH- máj lépnagyság megítélése

Rendszeres immunológiai kontroll malignus tumor kizárására

Neutropenia ellenőrzése

Pulmonológiai gondozás - bronchodilatator kezelés

Egyéb autoimmun betegségek, mint immunkomplex nephritis, kizárása

Májkárosodás esetén transzplantáció mérlegelése

2. Megelőzés

Hideg, fertőzésre hajlamosító környezet kerülése javasolt

3. Lehetséges szövődmények

Felső és alsó légúti infekciók

Sinusitis

Bronchitis

Pneumónia

Malignitás

3.1. szövődmények kezelése

Antibiotikum profilaxis

Expectorans

4. Kezelés várható időtartama/Prognózis

Életen át tartó folyamatos ellenőrzés

Retrospektív felmérések alapján a túlélés 20 %.

VI. Irodalomjegyzék

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

2. Ochs HD, Smith ECI, Puck JM: Primary immunodeficiency diseases. Oxford. University Press, 1999

3. Erdős M, Maródi L: Fertőzések etiopatológiája veleszületett immunglobulin-defektusokban. Családoctorvosi Fórum, 2005;2:34-40.

4. Rich RR (ed). Clinical Immunology. Mosby Elsevier, Third Edition, 2008.

5. Park LC. X-linked immunodeficiency with hyper IgM

www.emedicine.com/ped/topic2457.htm

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

<http://www.guideline.gov>

VII. Melléklet

Az érintett társszakmákkal való konszenzus:

Gyermekgyógyászat – immunológia szekció

A szakmai protokoll érvényessége: 2012.12.31.