

## Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a hyper IgM szindrómáról

Készítette: a 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 szérumban az IgM szint emelkedett, míg az IgG és IgA alacsony. A B-sejtérés és differenciálódás során a centrum germinatívumok 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 genetikai funkciózavarai (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 betegségre.

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

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

A klinikai tünetek között náthás tünetek, fül-fájás, 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 (Pneumocystis jirovecii (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 polyarthritisz alakul ki. A betegség

hajlamosít anaemiára, thrombocytopeniára, autoimmun neutropeniára. Sclerotizáló cholangitis, hepatitis B és C vírusfertőzések gyakorta vezetnek fulmináns májcirrhosishoz.

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 Immunihiányos 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 öröklhető, 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, vizezés-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. Képalkotó vizsgálatok

Mellkas felvétel

Melléküreg felvétel (chronikus sinusitis)

CT –MR

#### 4.3. Egyéb

Légzésfunkciós tesztek károsodása

Bronchoscopya

Endoscopia: gyulladássos 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 infektációtól.

### 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-őssejt 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

Köptető

Lokális kortikoszteroid

Multivitaminok

### 5. Terápiás algoritmusok

Antibiotikum

IVIG

G-CSF

Antibiotikum profilaxis – Trimetoprim-sulfonamid csökkenti a *Pneumocystis jiroveci* 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 %.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december .31.

#### *VI. Irodalomjegyzék*

1. Maródi L. Primer immunodefektusok. 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. Családorvosi 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](http://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

---

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja  
az IgA hiányról

*Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium*

BNO: D80.2

Betegcsoport: Immunglobulin A (IgA) szelektív hiánya

#### *I. Alapvető megfontolások*

1. A protokollok alkalmazási / érvényességi területe  
Veleszületett IgA antitest hiányos, felnőttkorú betegek kivizsgálása és kezelése. A szakmai protokoll az ebben a betegcsoportban fellelhető legerősebb bizonyítékok figyelembevételével, hazai és nemzetközi irodalom és irányelvek alapján (1-6).

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele

Az IgA hiány diagnózis megállapítása. Az IgA hiány az antitest hiánnyal jellemezhető kórképek legenyhébb formája, felismeréséhez immunglobulin szint meghatározást végző laboratórium elégséges, de a betegek immunológiai decentrumban, szükség esetén centrumban történő ellátása és követése feltétlenül ajánlott. E központok meg kell feleljenek az idevonatkozó szakmai minimumfeltételeknek.