

# Primer immunhiány és autoimmun betegségek

Múzes Györgyi dr. ■ Sipos Ferenc dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A primer immunhiányos betegségek a természetes és az adaptív immunrendszer elemeit érintő, genetikailag heterogén immunológiai rendellenességek. A primer immunhiányban szenvedő betegek nemcsak visszatérő fertőzésekre, de noninfektív kórállapotokra, így gyulladásos vagy granulomatosus eltérésekre, lymphoproliferatív és szolid daganatos megbetegedésekre, autoinflammációs állapotokra, valamint a legkülönbözőbb autoimmun kórformákra is hajlamosabbak. Az elsődleges immunhiány és az autoimmunitás paradoxonnak tűnő együttes megjelenése valódi kihívást jelent az immunhiányos betegek autoimmun szövődményeinek felismerésében. A primer immunhiányos állapotok hátterében általában egy vagy több, az immunregulációban és/vagy az immuntolerancia kialakításában kulcsszerepet játszó gén mutációja áll. A szerteágazó immunológiai rendellenességek, a kompenzatorikus, túlzott mértékű krónikus gyulladásos válaszreakció és a következményes szövetkárosodás együttese végső soron szerv-, sejtspecifikus vagy szisztémás autoimmun betegségek kialakulásához vezet. Számos primer immunhiányos kórképet különböző, sajátos autoimmun manifesztáció jellemez. A jelen összefoglaló célja a primer immunhiányos állapotokban megjelenő autoimmun kórképek, valamint az immunrendszeri rendellenességek alapjául szolgáló molekuláris és celluláris mechanizmusok áttekintése. A dolgozat végén ismertetett eset rávilágít arra, hogy immunhiányos állapotokban az autoimmun betegségek felismerése, illetve a dominálón autoimmun kórkép formájában induló fenotípusoknál az immunhiány kóris-mézése egyaránt kihívást jelenthet.

Orv Hetil. 2018; 159(23): 908–918.

**Kulcsszavak:** primer immunhiány, autoimmunitás, autoimmun betegségek

## Primary immunodeficiency and autoimmune diseases

Primary immunodeficiencies consist of a group of genetically heterogeneous immune disorders affecting distinct elements of the innate and adaptive immune system. Patients with primary immunodeficiency are more prone to develop not only recurrent infections, but non-infectious complications, like inflammatory or granulomatous conditions, lymphoproliferative and solid malignancies, autoinflammatory disorders, and a broad spectrum of autoimmune diseases. The concomitant appearance of primary immunodeficiency and autoimmunity appears to be rather paradoxical, therefore making the diagnosis of immunodeficiency patients with autoimmune complications challenging. Mutations of one or more genes playing a fundamental role in immunoregulation and/or immune tolerance network are thought to be responsible for primary immunodeficiencies. The diverse immunological abnormalities along with the compensatory and excessive sustained inflammatory response result in tissue damage and finally in manifestation of organ-, cell-specific or systemic autoimmune diseases. Several forms of primary immunodeficiency disorders are characterized by a variety of specific autoimmune phenomena. This overview addresses the spectrum of autoimmune diseases associated with primary immunodeficiencies, and explores the molecular and cellular mechanisms underlying abnormalities of the immune system. The case presented finally highlights that both the recognition of autoimmune diseases in association with immunodeficiencies and the diagnosis of immunodeficiency in those phenotypes with predominant autoimmunity could be challenging.

**Keywords:** primary immunodeficiency, autoimmunity, autoimmune diseases

Múzes Gy, Sipos F. [Primary immunodeficiency and autoimmune diseases]. Orv Hetil. 2018; 159(23): 908–918.

(Beérkezett: 2018. január 23.; elfogadva: 2018. február 13.)

## Rövidítések

ACPA = anticitrullinált protein elleni antitestek; AD = autoszomális domináns; ADA = adenzin-dezamináz; AH = autoimmun hepatitis; AICDA = aktiváció indukálta citidin-dezamináz; AID = autoinflammációs kórkép; AIHA = autoimmun haemolyticus anaemia; AIRE = autoimmun regulátor; ALPS = autoimmun lymphoproliferatív szindróma; AP = anaemia perniciosa; AP3B1 = (adaptor related protein complex-3-beta-1) adapterrel kapcsolatos fehérjekomplex-3-béta-1; APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermális dystrophia; APRIL = (proliferation-inducing ligand [TNFSF13]) proliferatioindukáló ligand; APS = antifoszfolipidszindróma; AR = autoszomális recesszív; Artemis = DNS-keresztkötést javító fehérje-1C; ATD = autoimmun thyreoiditis; BAFF = B-sejt-aktiváló faktor; BAFFR = B-sejt-aktiváló-faktor-receptor; BLNK = (B-cell linker) B-sejt-kapcsoló; BTK = Bruton-féle tirozin-kináz; CARD = kaszpáztoborzó doméncsalád; CASP = kaszpáz; CD = (complement deficiency) komplementhiány; CD40L = CD40-ligand; CDP = (congenital defects of phagocyte) a phagocytosis veleszületett zavarai; CeD = coeliakia; Cernunnos = nemhomológvég-csatlakozó faktor-1; CGD = krónikus granulomatosus betegség; CID = (combined immunodeficiency) kombinált immunhiányos állapot; CIDP = krónikus gyulladáshoz demyelinisatiós polyneuropathia; CMC = idült mucocutan candidiasis; CTLA4 = citotoxikus T-lymphocytaszociált fehérje-4; CVID = (common variable immunodeficiency) variábilis immunhiány; CYBB = citokrom-b245-béta-lánc; DCM = dilatatív cardiomyopathia; DID = (diseases of immune dysregulation) immundiszregulációs betegségek; DII = (defects of innate immunity) a veleszületett immunitás zavarai; DLE = discoid lupus erythematosus; EBV = Epstein-Barr-vírus; EF = ejakciós frakció; ESID = (European Society for Immunodeficiencies) Európai Immunhiány Társaság; FADD = Fas-asszociált-halál-domén; Fas = CD95; FcγR = Fc-gamma-receptor; FHL = familiaris haemophagocytosisal járó szindróma; FOXP3 = forkhead box protein-3; GN = glomerulonephritis; GOF = (gain-of-function) funkciónyerő; HAE = hereditær angiooedema; HSP = Henoch-Schönlein-purpura; IC = immunkomplex; ICOS = (inducible costimulator) indukálható kostimulátor; IDO = indolamin-2,3-dioxigenáz; Ig = immunglobulin; ILD = interstitialis tüdőbetegség; IL17R = interleukin-17-receptor; IL2R = interleukin-2-receptor; IPEX = X-hez kötött immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia; ITCH = Itchy E3-ubikvitin-fehérje-ligáz; ITK = interleukin-2-indukálta T-sejt-kináz; ITP = immunthrombocytopenia; JIA = juvenilis idiopathiás arthritis; LIG4 = DNS-ligáz-IV; LOF = (loss-of-function) funkcióvesztő; LRBA = LPS-reszponzív beige-szerű horgonyzó; LYST = lysosomalis közlekedési szabályozó; MG = myasthenia gravis; MLPH = melanofilin; MYO5A = myosin-VA; NK-sejt = (natural killer cell) természetes ölősejt; nTreg = természetes szabályozó T-sejtek; NYHA = (New York Heart Association) Szívbetegséggel Foglalkozó New York-i Társaság; ORAI1 = (calcium release-activated calcium modulator-1) kalciumfelszabadulás által aktivált kalciummodulátor-1; PAD = (predominantly antibody deficiency) elsődleges antitesthiányos állapot; PAN = polyarteritis nodosa; PBC = primer biliaris cirrhosis; PI3 = foszfoinozitol-3; PID = (primary immunodeficiency disease) primer immunhiányos betegség; PKCδ = fehérjekináz-C-δ; PLCG2 = foszfolipáz-C-gamma-2; PNP = purin-nukleozid-foszforiláz; POLE2 = DNS-polimeráz epsilon-2 alegysége; PPID = (phenocopies of PID) PID-szerű állapotok; PRF1 = perforin-1;

PSC = primer szklerotizáló cholangitis; PTEN = foszfatáz- és tenzinhomológ; PTPN22 = fehérjetirozin-foszfatáz, nemreceptor 22-es típus; PV = pemphigus vulgaris; RA = rheumatoid arthritis; RAB27A = a RAS onkogén család tagja; RAG = rekombinációaktiváló gén; RMRP = a mitokondriális RNS processing endoribonukleáz RNS-alkotója; SAP = jelátviteliadapter-protein; SCID = (severe combined immunodeficiency) súlyos kombinált immunhiány; SH2D1A = SH2-domén-tartalmazó-1A; SHP1 = Src-homológ-régió-2 domént tartalmazó foszfatáz-1; SIAE = szialav-acetilészteráz; sIgAD = szelektív IgA-hiány; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SS = Sjögren-szindróma; STAT = (signal transducer and activator of transcription) jelátvivő és transzkripcióaktivátor; STIM1 = stromalis interakciós molekula-1; STX11 = szintaxin-11; STXBP2 = szintaxinkötő fehérje-2; T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus; TAC1 = (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor [TNFRSF13B]) transzmembránaktiváló és kalciummodulátor ciklofilinligand-közreműködő; TGF = transzformáló növekedési faktor; TNFRSF = tumornekrózisfaktor-szupercsalád; TSA = (tissue specific antigen) szövetspecifikus antigén; tTG = szöveti transzglutamináz; UNC13D = Unc-13-homológ-D; UNG = uracil-DNS-glikoziláz; XIAP = X-hez kötött apoptózisgátló fehérje; XL = (X-linked) X-kromoszómához kötött öröklődés; XLA = X-hez kötött agammaglobulinaemia, Bruton-féle agammaglobulinaemia; XLP = X-kromoszómához kapcsolódó lymphoproliferatio; ZAP70 = T-sejt-receptor-asszociált proteinkináz-70-zéta-lánc

Napjainkban a veleszületett/primer immunhiányos betegségek (PID-ek) heterogén csoportjába – a molekuláris biológiai és elméleti immunológiai ismeretek/módszerek robbanásszerű fejlődésének köszönhetően – már 354, az immunfunkciók genetikailag meghatározott zavarán alapuló rendellenesség sorolható [1]. A természetes és a szerzett védelmi rendszer immunkompetens sejtjeinek inherens károsodása – és a következményes funkcionális rendellenességek – a sejtek fejlődésbiológiai (differenciálódási/érési) zavarára vezethetők vissza. Bár általában ritka betegségcsoportnak tekintik, a felismert esetek száma folyamatosan növekszik [2]. Összesített gyakoriságukat 100 000 éveszülésre vetítve aktuálisan 4–10 körülnek becsülik [3]. Egyes kórképek akár már a születést követően, illetve csecsemő- és kisdedkorban drámaian megnyilvánulnak, máskor felnőttekben, olykor tünetek hiányában, véletlenszerűen kerülnek felismerésre. A rendkívül változatos klinikai fenotípusok közös, jellemző tünete az infekciók iránti feltűnő fogékonyság, ám emellett gyakran kísérik autoimmun, autoinflammációs és malignus kórfarmák. A legtöbb PID monogénes természetű, és a kóros gén öröklődése a klasszikus Mendel-szabályokat követi, míg a poligénes (multifaktoriális háttérű) típusok klinikailag jóval heterogénebbek.

Az immunhiány és az autoimmunitás együttes fennállása – a hagyományos orvosi gondolkodás szerint – paradoxonnak tűnhet, hiszen a kórállapotok látszólag ellentétes szabályozási hátteret feltételeznek. Mégis az autoimmun jelenségeknek, a legkülönfélébb – szerv-,

sejtspecifikus, illetve szisztémás – autoimmun betegségeknek PID-ben megfigyelt gyakori előfordulása az immunreguláció inherens, komplex, átfedő zavarát támasztja alá [4, 5].

PID-ben – az átlagnépességet érintő autoimmun körképektől eltérően – nem érvényesül nemi vagy életkorfüggőség, sem a lehetséges manifesztációk szöveti vagy szervi szintű restriktiója; adott autoimmun betegség a PID zajlása során bármikor felléphet [3, 5]. Nem egyértelmű, hogy egyes autoimmun körképek miért csak bizonyos PID-formákkal asszociálódnak. A leggyakoribb autoimmun megnyilvánulások a cytopeniák, az endocrín szervek érintettsége és az enteropathiák [6]. A PID-betegyek között elsősorban a T-sejteket érintő típusok esetén kifejezett egy adott autoimmun körkép kialakulási rizikója. Ha az autoimmun kór állapot szokatlanul fiatal életkorban („early-onset”) manifesztálódik, egyidejű PID fennállására hívhatja fel a figyelmet. Másrészt a több szervet érintő, de eltérő életévekben megjelenő autoimmun természetű megbetegedések (poliautoimmunitás) szintén PID-re utalhatnak. Az életkilátások tekintetében a PID-hez társuló autoimmun körkép egyértelműen előnytelen prognosztikai faktort képvisel [3].

A következőkben – a nagyszámú ismert PID miatt a teljesség igénye nélkül – összefoglaljuk a legismertebb veleszületett immunhiányos állapotokban előforduló szervspecifikus és szisztémás autoimmun betegségeket.

## A primer immunhiányos megbetegedések (PID) osztályozása

A PID-ek főbb csoportjait az alábbi kór állapotok jelentik: 1) kombinált immunhiány (CID), 2) CID, szindrómás jelleggel, 3) elsődleges antitesthiány (PAD), 4) immunregulációs zavarral jellemzett formák (DID), 5) a phagocytosis veleszületett zavarai (CDP), 6) a veleszületett immunitás zavarai (DII), 7) autoinflammációs körképek (AID), 8) komplementhiány (CD) és 9) PID-szerű állapotok (PPID) [7, 8].

Az *elsődleges antitesthiányos állapotok (PAD)* különösen gyakoriak (50–60%), a B-sejtek jellemző zavarával. A spektrum igen széles: az összes Ig-osztály kritikusan alacsony szintjétől és a B-sejtek teljes hiányától a szelektív Ig-hiányon át a normális szérumszintekig terjed. A fellelhető génhibák főleg a BTK-t érintik (~85%), korai B-sejt-defektusra vezetve. Szintén gyakori a CD40L (~70%) és a TNFRSF13B (~10%) gének mutációja: az Ig-osztály-váltás defektusát és a terminális B-sejtek zavarát okozzák. Világviszonylatban a PAD-formák közül az sIgAD, majd a CVID a leggyakoribb. Fő jellemzőjük a hypogammaglobulinaemia; a klinikum idült, visszatérő fertőzések mellett krónikus gyulladással járó állapotok és autoimmun jelenségek/betegségek formájában nyilvánul meg [9, 10].

A *kombinált immunhiányos állapotok (CID), szindrómás jelleggel vagy a nélkül* a PID-ek 5–15%-át képviselik. Intracelluláris bakteriális és virális infekciók mellett az

autoimmunitás is gyakori jelenség, főleg a T-sejtek domináló működési rendellenessége esetén. A RAG, az IL2RG, az IL17RA, a LIG4, az ADA, a PNP stb. gének mutációi kevésbé változatos receptorkészletű autoreaktív T-sejtek megjelenését idézik elő, kedvezve számos autoimmun kórforma megjelenésének [5].

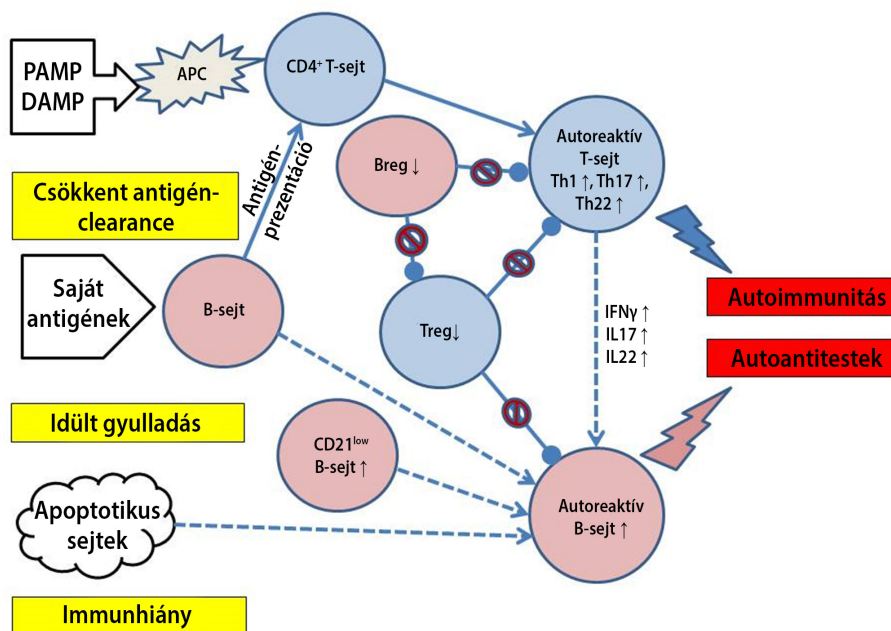
Az *immunregulációs zavarral jellemzett körképek (DID, 3%)* egy részében meghatározó elem valamely autoimmun betegség kialakulása. Legismertebb klinikai manifesztációi az APECED, az IPEX és az ALPS [11].

A *congenitalis phagocytadefektusok (CDP, 5%)*, a *komplementhiány állapotai (CD, 6%)* és a *természetes immunitás defektusai (DII, 1%)* többnyire gyermekkorban manifesztálódnak, visszatérő fertőző betegségeket okoznak. Ugyanakkor ezen immunhiányos állapotokban is számolni lehet idült gyulladással járó állapotok és autoimmun betegségek megjelenésével [12].

## Az autoimmunitás kialakulásának főbb mechanizmusai primer immunhiányban (PID)

A PID-ben megjelenő autoimmun állapotok kialakulásának mechanizmusa összetett; így megemlíthetők 1) a centrális és a perifériás tolerancia adaptív immunitást érintő defektusai (a T-sejt-tolerancia-indukció zavarai; az autoreaktív T-sejtek apoptózisának, aktiváció indukálta sejthalálának hibái; a szabályozó Treg-sejtek kialakulásának és funkciójának rendellenességei; az autoreaktív B-sejtek eliminációjának zavara), 2) az immunkompetens sejtek egyes csoportjait érintő genetikai mutációk (például AIRE, FOXP3), 3) a perzisztáló, idült infekciók és gyulladással járó állapotok, illetve 4) az apoptotikus sejtek okozta fokozott terhelés és az immunkomplexek csökkent clearance-e [13, 14].

Általánosságban elmondható, hogy PID-ben a rekuráló/perzisztáló fertőzések okozta antigénterhelés (molekuláris mimikri és/vagy szuperantigének révén), valamint az antigenclearance zavara egyaránt érintik az immuntolerancia és az ignorancia komplex folyamatait. Ennek következtében az érintett egyénben diszregulált immunválasz és autoimmunitás együttes megjelenésével kell számolni. A gyakori, visszatérő fertőzések a kórokozók eliminációjához nélkülözhetetlen antigénspecifikus lymphocyták proliferációját idézik elő. Az elkövetkezőkben az aktivált lymphocyták apoptózisa az immunhomeosztázis helyreállításának kulcstényezője. Az apoptotikus sejtekből felszabaduló kromoszomális DNS autoantigénforrás lehet, így kiemelt fontosságú a sejttörmelék (debris) gyulladással járó szövetekből történő mielőbbi eltávolítása [15]. PID-betegyekben a pusztuló és apoptotikus sejtek phagocytosisa elégtelen. Végeredményben tehát a hibás antigenclearance immunkomplex-lerakódást, sejtaktivációt, idült gyulladást és az érintett szervekben következményes szövetkárosodást okoz. Szövetspecifikus autoantitest-képződés is felléphet [16] (1. ábra).



**1. ábra** Az autoimmunitás lehetséges mechanizmusai immunhiányos állapotokban. A Treg-sejtek csökkent száma, az autoreaktív T/B sejtek eliminációjának zavara, a perzisztáló fertőzések, az apoptotikus sejtek és az immunkomplex-clearance zavara együttesen idült gyulladáshoz vezethet, ami viszont autoimmun történések kialakulására hajlamosít

APC = antigénprezentáló sejtek; Breg = reguláló B-sejt; DAMP = veszélyasszociált molekuláris mintázat; IFN = interferon; IL = interleukin; Th = helper T-sejt; Treg = reguláló T-sejt; PAMP = patogénasszociált molekuláris mintázatok; folyamatos nyíl = direkt serkentő hatás; szaggatott nyíl = indirekt serkentő hatás; gombvégű nyíl = gátló hatás

Másrészt a PID bizonyos típusaiban a gazdaszervezet hagyományos immunológiai folyamatainak alkalmatlansága a mikrobiális antigének kiküszöbölésére – alternatív, inefektív immunválasz révén – túlzott és elhúzódó gyulladásos válaszreakciót válthat ki, ami a fertőzött és környező sejteket egyaránt károsítja [17]. Ezért primer immunhiányos betegeknél az autoimmunitás nem feltétlenül az autotolerancia elvesztését jelzi, hanem valójában azt a szövetkárosodást jelzi, amelyet a gazdaszervezet provokál az idegen antigének eltávolítására irányuló törekvése során [18] (1. ábra).

Ugyanakkor egyre inkább előtérbe kerül az a vélekedés, hogy az autoimmunitás lépései, folyamata nem egyszerűen a PID következménye, hanem valójában a PID-patomechanizmus integráns része.

### Autoimmunitás az elsődleges antitesthiány (PAD) állapotaiban

A PAD-formák altípusai: 1) minden izotípust érintő jelentősen csökkent szérum-Ig-szintek a B-sejtek számának kifejezett csökkenésével vagy hiányával. A BTK-hiány mellett ritkábban PIK3R1-, BLNK-, Iga-, Igb-, λ5-, μ-nehézlánc-hiány vagy thymomához társuló immunhiány mutakozhat; 2) CVID-fenotípus: legalább két Ig-izotípust érintő jelentősen csökkent szérumszint normális vagy csökkent B-sejtszám mellett. A CVID-en kívül számos új, monogénes defektusra visszavezethető CVID-szerű állapot sorolható ide, mint a CD19-, CD20-, CD21-, CD81-, TACI-, ICOS-, LRBA-,

PLCG2-, BAFFR-, PTEN-hiány, valamint az NFκB1/2-hiány; 3) jelentősen csökkent IgG- és IgA-szintek mellett normális vagy magas IgM-szint, normális B-sejtszám. A CD40-, CD40L-, AICDA- és UNG-hiány tartozik ebbe a csoportba); 4) izotípus- vagy könnyűlánc-hiány, normális B-sejtszám. Az sIgAD mellett főbb képviselői az Ig-nehézlánc mutációk/deletiók, κ-lánc-hiány, IgA- és IgG-alosztály-hiányok, PKCδ-hiány, IgG-alosztály-hiány és az aktivált PI3Kδ-hiány; 5) specifikus-antitest-hiányok; és 6) újszülöttek átmeneti hypogammaglobulinaemiája normális B-sejt-számmal [9, 19].

A PAD eseteiben az autotolerancia kialakulásának defektusai mellett a tolerancia folyamatának megszakadása is autoimmun jelenségek kialakulásához vezethet. A centrális tolerancia zavara a T-sejtek vonatkozásában érintheti a klonális deletiót és a természetes szabályzó nTreg-sejtek fejlődését. A B-sejtek tekintetében is károsodhat a delectio, emellett a receptorszerkesztés (editing), illetve az ignorancia [20, 21]. Az elégtelen perifériás tolerancia a T-sejtekben az anergia, a tolerogen antigénprezentáló sejtek és a delectio károsodása révén nyilvánulhat meg. A B-sejtek vonatkozásában is sérülhet az anergia, a delectio, a gátlóreceptorok általi szabályozás [20] (1. táblázat).

A PAD-betegekben különösen gyakoriak az autoimmun megnyilvánulások: elsősorban vérképző szervi eltérések (autoimmun cytopeniák: neutropenia, AIHA, ITP), ATD, autoimmun nephritis, illetve RA kialakulásával lehet számolni [22].

1. táblázat | Az autotolerancia kiküszöbölésének ismert mechanizmusai PAD-ban

A tolerancia típusa	Sejt-típus	Tolerancia-mechanizmus	A toleranciazavar mechanizmusa
Centrális	T-sejt	Klonális deletio	A negatív szelekció zavarai (AIRE-gén-mutáció) Károsodott MHCII-expresszió Szekvesztrált saját antigének felszabadulása Saját és nem saját antigének kapcsolódása
		Természetes szabályzó T-sejtek (nTreg) fejlődése	A FOXP3- és IL2-receptor-gének hibái
	B-sejt	Deletio	Az apoptózis zavarai Molekuláris mimikri
		Receptorszerkesztés (editing)	Molekuláris mimikri Az újrendeződés folyamatának zavarai
		Ignorancia	Folyamatos gyulladás Az antigének exogen modifikációja
	Perifériás	T-sejt	Anergia
Tolerogen antigénprezentáló sejtek			Kostimuláló molekulák fokozott expressziója
Deletio			Az apoptózis-jelátvitel zavarai Virális apoptózisinhibitorok Halálreceptorok defektusai
B-sejt		Anergia	Gyulladásos környezet Károsodott T-sejt-aktiváció
		Deletio	Fas/FasL defektus
		Gátlóreceptorok általi szabályozás	Kostimuláló receptorok hibás aktivációja SHP1-defektus
	B-sejt-szabályozás	Az IL10- és a TGFβ-termelés zavarai	

AIRE = autoimmun regulátor; CTLA4 = citotoxikus T-lymphocytaszociált fehérje-4; Fas = CD95; FOXP3 = forkhead box protein-3; IDO = indolamin-2,3-dioxigenáz; SHP1 = Src-homológ-régió-2 domént tartalmazó foszfatáz-1; TGF = transzformáló növekedési faktor

**XL agammaglobulinaemia (XLA).** A Bruton-féle agammaglobulinaemia csak fiúkat megbetegítő, XL öröklődésű: a B-sejtek csökkent száma/hiánya és az antitestek alacsony szintje jellemzi. Az X-kromoszómán

lévő BTK mutációja okozza. XLA-s betegekben ritkábban jelenik meg autoimmunitás, ugyanakkor a Treg-sejtek fejlődési zavara, az IgM típusú autoantitestek jelenléte, az autoreaktív B-sejtek deletiójának hibája, a natív immunitás okozta hibás T-sejt-aktiváció és a B-sejt-receptor editing zavara mégis hozzájárulhat autoimmun kórképek kialakulásához. Körükben gyakrabban észlelhető RA, JIA, alopecia, vitiligo, cytopeniák (neutropenia, AIHA, ITP), endocrin zavarok (T1DM, ATD-hypothyreosis), progresszív neurodegeneratio, olykor dermatomyositiszerű állapot, illetve a vasculitisek közül a Kawasaki-betegség [23].

**Variabilis immunhiány (CVID).** Visszatérő infekciók, hypogammaglobulinaemia jellemzi; gyakori immunhiány-állapot. Általában fiatal felnőtt korban diagnosztizálják. Pontos genetikai háttere egyelőre ismeretlen. Az autoreaktív CD21<sup>low</sup> B-sejtek proliferációja, az FcγRIIB-gátló jelátvitel hiánya, a károsodott BAFF/APRIL túlélési szignál, a Treg-sejtek számának csökkenése és a hibás TCR-jelátvitel egyaránt hozzájárul autoimmun kórképek kialakulásához [24]. A CVID-es betegek közel 30%-ában lép fel autoimmun betegség, elsősorban autoimmun cytopenia (neutropenia, ITP, AIHA) formájában. Emellett AP, ATD, T1DM, AH, PBC, vitiligo, psoriasis, intersticiális tüdőbetegség, illetve SLE, RA, SS, vasculitis, dermatomyositis és recidív polychondritis is megjelenhet. Nem ritka, hogy CVID-ben autoimmun betegség az immunhiányos állapot első, vezető klinikai megnyilvánulása [25].

**Hiper-IgM szindróma (HIGM).** A heterogén immunhiánycsoportba tartozó kórállapotok hátterében döntő a B-sejt-aktivációhoz nélkülözhetetlen CD40-CD40L jelátvitel genetikai zavara, együttesen az Ig-osztály-váltás defektusával. (Más esetekben főként az UNG és a NEMO gén anomáliáival kell számolni.) Az érintett betegekben az immunhiány többféle autoimmun betegséggel társulhat, mint ATD, T1DM, cytopeniák (neutropenia, ITP, AIHA), AH, PBC, PSC, SLE, arthritis, uveitis [21, 26].

**Szelektív IgA-hiány (sIgAD).** A leggyakoribb és többnyire véletlenül felfedett PID. Visszatérő légúti, gastro-intestinalis vagy urogenitalis infekciók mellett sokszor autoimmun kórállapot lehet a veleszületett immunhiány bevezető vagy egyetlen klinikai manifesztációja. Allergiás diathesis is gyakrabban lép fel. Az autoimmunitás kialakulásáért többféle mechanizmus oki szerepe jön szóba, így az IgA-ellenes tolerancia hiánya (autoreaktív B-sejtek, 30%-ban anti-IgA-, -IgG-antitestek mutathatók ki), a molekuláris mimikri, az IC-lerakódás, a perifériás tolerancia zavarai és egyes gátló jelátviteli útvonalak defektusai [13]. Számos autoimmun kórkép – gyakorta poli-autoimmunitás formájában történő – előfordulása emelhető ki, mint a cytopeniák (ITP, AIHA), endocrinopathiák (ATD, T1DM), MG, PV, psoriasis, vitiligo, illetve CeD, SLE, RA, JIA, SS, vasculitis (PAN) [27].

Az ismertebb PAD-kórképekkel társuló autoimmun betegségeket a 2. táblázat összegzi.

2. táblázat | PAD-kórképekhez társuló autoimmun betegségek

PAD	Fő molekuláris eltérés	Társuló autoimmun betegségek
XLA	BTK-mutációk	RA, alopecia areata, ITP, AIHA, autoimmun neutropenia, Kawasaki-betegség, progresszív neurodegeneratív betegség
Good-szindróma	Ismeretlen	ITP, MG, tiszta vörösvérsejt-aplasia, AP, T1DM
CVID	Ismeretlen	ITP, AIHA, RA, SLE, ATD, AP, SS, PBC, vitiligo
ICOS-hiány	ICOS	RA, SLE, sclerosis multiplex
Hiper-IgM-szindróma	CD40L- és CD40-mutációk	ATD, RA, AIHA, autoimmun glomerulonephritis, uveitis, SLE
sIgAD	Ismeretlen (TACI?)	ITP, AIHA, PV, SLE, RA, JIA, SS, MG, T1DM, ATD, coeliakia, psoriasis, vitiligo, polyarteritis nodosa
PKC $\delta$ -hiány	PKC $\delta$	Autoimmun glomerulonephritis, SLE, APS, ALPS
Aktivált PI3K $\delta$ szindróma	PI3K $\delta$ gain-of-function mutációk	RA, SLE, autoimmun neutropenia, sclerosis multiplex

AIHA = autoimmun haemolytic anaemia; ALPS = autoimmun lymphoproliferatív szindróma; AP = anaemia pernicioza; APS = antifosfolipidszindróma; ATD = autoimmun thyroiditis; BTK = Bruton-féle tirozinkináz; CVID = variábilis immunhiány; ICOS = indukálható kostimulátor; Ig = immunglobulin; ITP = immunthrombocytopenia; JIA = juvenilis idiopathiás arthritis; MG = myasthenia gravis; PAD = elsődleges antitesthiányos állapot; PBC = primer bilialis cirrhosis; PV = pemphigus vulgaris; RA = rheumatoid arthritis; sIgAD = szelektív IgA-hiány; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SS = Sjögren-szindróma; T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus; TACI = transzmembrán-aktiváló és kalciummodulátor ciklofilinligand-közreműködő; XLA = X-hez kötött agammaglobulinaemia, Bruton-féle agammaglobulinaemia

## Autoimmunitás a kombinált immunhiány (CID) állapotokban

Súlyos kombinált immunhiány (severe combined immunodeficiency, SCID). A celluláris és a humorális immunitás zavarával járó kórképek rendkívül heterogén csoportját képviseli, melyek háttérében génmutációk sokasága igazolódott. (A T-B<sup>+</sup> formákat egyebek között JAK3-, IL7R $\alpha$ -, CD45-, CD3-hiány okozza.) SCID-ben hibás az autoreaktív T-sejt-klónok felszámolásáért felelős centrális tolerancia, mivel a thymusban jelentősen csökken a TSA kifejeződését szabályzó AIRE-gén expressziója. SCID-ben a perifériás tolerancia zavara is kimutatható. A jelentős lymphopenia következtében kialakult T-sejt-hiány, illetve a FOXP3<sup>+</sup> Treg-sejtek számának csökkenése egyaránt lehetővé teszi a különféle szöveteket infiltráló autoreaktív T-sejtek proliferációját. Klinikailag a visszatérő súlyos infekciók, idült hasmenés, fejlődésbeli elmaradás

mellett autoimmun kórképek megjelenése is jellemzi. Így a SCID kedvez autoimmun endocrinopathiák (ATD, T1DM, autoimmun adrenalitis/Addison-kór), cytopeniák (ITP, AIHA), AP, autoimmun enteropathia, AH, alopecia, vitiligo, illetve RA kialakulásának [28, 29]. Az ADA-gén mutációja, valamint a PNP-deficientia által jellemzett esetekben az autoimmun cytopeniák (neutropenia, AIHA, ITP) állnak előtérben.

**Omenn-szindróma (OS).** AR öröklődésű SCID, homozigóta vagy compound heterozigóta formában manifesztálódhat. Elsősorban a T/B sejtek differenciálódásához, a V(D)J-rekombinációhoz nélkülözhetetlen RAG1 és RAG2 gének mutációjára vezethető vissza (T-B-SCID). Emellett számos egyéb gén, mint az ADA, Artemis, IV-es típusú DNS-ligáz, ZAP70 germline hypomorph mutációi is előidézhetik. Legfőbb jellemzője a periférián nagyszámú oligoklonális autoreaktív T-sejt megjelenése. Visszatérő fertőzések mellett desquamativ erythrodermia, alopecia, idült hasmenés (enteritis), hepatosplenomegalia, lymphadenopathia uralja a klinikumot [29, 30]. Az ismertebb CID-kórképekkel társuló autoimmun betegségeket a 3. táblázat összegzi.

## Autoimmunitás a kombinált immunhiány (CID) szindrómás állapotokban

**Di George-szindróma (DGS).** A thymus fejlődési rendellenessége miatt a T-sejtek vonatkozásában a centrális tolerancia zavara, az autoreaktív T-sejtek túlélése és a Treg-sejtek fejlődési hibái is megmutatkoznak. Genetikai alapja kromoszomális microdeletio (22q11.2), ennek következtében pedig az AIRE hibás expressziója. Autoimmun kórképek a betegek közel 10%-ában manifesztálódnak, főként cytopeniák (ITP, AIHA), AH, vitiligo, endocrinopathiák (elsősorban ATD), illetve JIA-szerű polyarthritist formájában [30].

**Wiskott-Aldrich-szindróma (WAS).** Ritka kórkép, melyet az élet első hónapjában jelentkező thrombocytopenia, ekzema és rekuráló bakteriális infekciók jellemeznek. A WAS-gén mutációja súlyos következményekkel jár: elégtelen humorális és celluláris immunitás (jellemzően a TCR/BCR, illetve a Treg-sejtek zavara) mellett a natív immunfunkciók is károsodnak. A T-sejt-apoptózis rendellenességei és a kóros sejtmotilitás egyaránt kedvez autoimmun kórképek és malignus tumorok kialakulásának. Gyakori autoimmun megnyilvánulásai: cytopeniák (a thrombopenia mellett AIHA, neutropenia), AH, vitiligo, autoimmun endocrinopathiák, uveitis, illetve vasculitis (HSP), IgA-nephropathia, polyarthritist, dermatomyositis [29, 30].

**DNS-repair-zavarok.** A DNS-javítás génmutációkon alapuló rendellenességei pleiotrop hatást gyakorolnak a sejtek fejlődésére, és egyértelműen fokozzák malignus daganatok kialakulását. A DNS-károsodás kivédésének hibái a T/B sejtek mélyreható defektusát eredményezik (főként az antigénspecifikus receptorkészlet, az Ig-izotípus-váltás és a szomatikus hipermutációk tekintetében).

3. táblázat | Autoimmun betegségek CID-ben és a társuló szindrómákban

Kórkép	Autoimmun betegségek
SCID	Autoimmun endocrinopathiák (ATD, T1DM, autoimmun adrenalitis/Addison-kór), cytopeniák (ITP, AIHA), AP, autoimmun enteropathia, AH, alopecia, vitiligo, RA
Omenn-szindróma (RAG1/2-, RMRP-, ADA-, IL2RG-, Artemis-, IV-es típusú DNS-ligáz-, ZAP70-, IL7R $\alpha$ -defektus)	Erythrodermia, alopecia, hepatosplenomegalia, lymphadenopathia
PNP-hiány, ADA-, IV-es típusú DNS ligáz-, Cernunnos-, ORAI1-, STIM1-mutációk, RAG1 hypomorph mutáció	AIHA, ITP
Di George-szindróma	ITP, AIHA, polyarthritis, AH, vitiligo, autoimmun endocrinopathiák
Wiskott–Aldrich-szindróma	AIHA, autoimmun neutropenia, AH, vitiligo, autoimmun endocrinopathiák, vasculitis, IgA-nephropathia, polyarthritis
Ataxia telangiectasia	ATD, psoriasis
POLE2	ATD, T1DM
Porc-haj hypoplasia	Autoimmun cytopeniák (AIHA, vörösvérsejt-aplasia, ITP), JIA, súlyos SCID-szerű állapot

ADA = adenzin-dezamináz; AH = autoimmun hepatitis; AIHA = autoimmun haemolyticus anaemia; AP = anaemia perniciosa; Artemis = DNS-kereszt kötést javító fehérje-1C; ATD = autoimmun thyreoiditis; Cernunnos = nemhomológ vég-csatlakozó faktor-1; IL2R = interleukin-2-receptor; IL17R = interleukin-17-receptor; ITP = immunthrombocytopenia; JIA = juvenilis idiopathiás arthritis; ORAI1 = kalciumfelszabadulás által aktivált kalciummodulátor-1; PNP = purin-nukleozid-foszfóriláz; POLE2 = DNS-polimeráz epsilon-2 alegysége; RA = rheumatoid arthritis; RAG = rekombinációaktiváló gén; RMRP = a mitokondriális RNS processing endoribonukleáz RNS-alkotója; SCID = súlyos kombinált immunhiány; STIM1 = stromalis interakciós molekula-1; ZAP70 = T-sejt-receptor-asszociált proteinkináz-70-zéta-lánc

A sejteket kromoszómainstabilitás és fokozott radioszenzitivitás jellemzi. Legismertebb kórformái az ataxia telangiectasia, a Nijmegen-törés-szindróma, a Bloom-szindróma és a POLE2-hiány. Az *ataxia telangiectasia* AR öröklődésű; progresszív cerebellaris ataxia és oculocutan telangiectasiák mellett kétségtelen az immunhiány. A szuppresszor T-sejt-funkció károsodása kiemelt oki tényező a társuló autoimmun kórképek tekintetében: a

leggyakrabban ATD és psoriasis, olykor ILD megjelenésével kell számolni. *POLE2-hiány* esetén rekurráló fertőzések, szisztémás BCG-infekció, facialis dysmorphia mellett autoimmun endocrinopathia (ATD, T1DM) jelentkezhet [21, 29].

*Immunossealis dysplasiák.* Jellegzetes megnyilvánulási formája a *porc-haj hypoplasia* (CHH). AR öröklődésű, előidézője az RMRP-gén defektusa. Az immunhiányt a végtagok növekedési zavara (chondrodysplasia), dysostosisok, gyér szőrzet kíséri. Gyakori az autoimmun cytopenia (AIHA, vörösvérsejt-aplasia, ITP) és az arthritis (JIA). Az immunhiány spektruma a súlyos SCID-szerű állapottól az enyhébb formáig terjedhet [1].

Az ismertebb CID-kórképekkel társuló autoimmun betegségeket a 3. táblázat összegzi.

### Autoimmunitás az immunregulációs zavarral jellemzett immunhiány (DID) állapotában

A DID-kórképek kialakulásának alapja az immunszabályozásban/immunválaszban és a tolerancia kialakulásában szerepet játszó gének mutációja [31]. A fenotípus vonatkozásában rendkívül jellemző az autoimmun jelenségek és gyulladós eltérések megjelenése. A főbb DID-csoportok a következők: 1) Treg-sejtek genetikai defektusai; 2) lymphoproliferatio nélküli autoimmunitás; 3) ALPS; 4) immundiszreguláció colitisszel; 5) lymphoproliferatív szindrómák, 6) FHL-szindrómák, hipopigmentációval vagy a nélkül [1].

*Treg-sejt-defektusok.* Az XL öröklésű *IPEX-szindróma* a FOXP3-gén LOF-mutációja révén a thymuseredetű szuppresszor hatású CD<sup>4+</sup>CD<sup>25+</sup> Treg-sejtek hiányát eredményezi. (A FOXP3 főbb élettani hatásai között említhető még az NFAT/NF $\kappa$ B, s ezáltal az IL2 gátlása, illetve hogy számos egyéb gén – például CD25, CTLA4 – transzkripció aktivátora.) A mutáció következtében – főleg a Treg-funkció kiesése révén – kontrollálatlan T-sejt-proliferatio valósul meg. Kora életkortól hasmenés, ekzema, allergiás kórképek, visszatérő fertőzések és autoimmun megbetegedések jellemzik. Az autoimmunitás elsősorban enteropathia, polyendocrinopathia (T1DM, ATD), cytopeniák (neutropenia, AIHA, ITP), alopecia, vitiligo és GN (membranosus nephropathia) formájában nyilvánul meg [11, 32]. Az *IPEX-szerű szindrómák* hátterében főként az IL2R $\alpha$ , CTLA4, STAT3, LRBA gének mutációi állnak [11, 31]. A *CD25-hiány* a CD25 (IL2R $\alpha$ )-gén mutációja okozta ritka kórkép, melyet számos autoimmun kórkép, így enteropathia, T1DM, ATD, bullosus pemphigoid, alopecia és ekzema megjelenése jellemez. *CTLA4-hiány:* az antigén stimulációja normálisan a Treg-sejtek működését segíti elő. A kódoló gén mutációja többszörös autoimmun megbetegedések, így enteritis, cytopeniák (AIHA, ITP), ATD, psoriasis, arthritis kialakulását okozza. Az *LRBA-hiány* a közelmúltban felfedett PID. A gén mutációja

rekurráló infekciók mellett számos autoimmun kórkép, jellemzően cytopeniák (AIHA, ITP, neutropenia) és enteritis megjelenésére vezet, de T1DM, AH, alopecia, ekzema, uveitis is kísérheti. Kórtani alapja a Treg-sejtek fenotípusára gyakorolt hatás mellett azok apoptózisának elősegítése [32].

**Lymphoproliferatio nélküli autoimmunitás.** Az *APECED* (APS1) ritka, AR öröklésmentű; az AIRE-gén LOF-mutációi okozzák. A gén által kódolt fehérje feladata a centrális immuntolerancia, az autoreaktív T-sejtek klonális deletiójának biztosítása. A klinikai tünetek kialakulásáért a negatív szelekció elmaradása mellett Treg-sejt-zavar is okolható. Legfőbb jellegzetességei az autoimmun polyendocrinopathia (hypoparathyreosis, Addison-kór, ATD, T1DM, hypogonadismus) és a CMC, míg az úgynevezett minor tünetek között az ectodermalis dystrophia (főleg fogzománc-hypoplasia vagy körömdystrophia formájában) említhető. Számos egyéb autoimmun kórkép, így AIHA, neutropenia, AP, vitiligo, alopecia, enteropathia, AH, PBC, SS, esetenként ILD megjelenésével is számolni kell [10, 11, 32]. A betegekben különféle neutralizáló autoantitestek (például anti-IFN $\alpha$ /IL17A/IL22) mutathatók ki, melyek részben a CMC-ért is felelőssé tehetőek. Az *ITCH*-hiány következtében az érintettekben szintén számos autoimmun betegség, így ILD, endocrin zavarok (T1DM, ATD), AH, enteropathia manifesztálódhat. Az immunreguláció zavarát az autoreaktív effektor T-sejtek és a Treg-sejtek következményes rendellenességei idézik elő.

**Autoimmun lymphoproliferatív szindróma (ALPS).** AD öröklődésű; legfontosabb kóroki tényezője az autoreaktív lymphocyták Fas (CD95)-dependens apoptózisának zavara, mely többnyire a Fas (TNFRSF6)-gén mutációjára vezethető vissza, ám ritkán egyéb génelterések (például FasL, CASP8/10) is kiválthatják. Röviddel a születést követően jelentékeny lymphoproliferatio mutatkozik, ami hepatosplenomegaliát, lymphadenopathiát, fokozott lymphomakockázatot és számos autoimmun betegség kialakulását okozza. A leggyakoribb autoimmun kórfarmák cytopeniák (AIHA, ITP, neutropenia, Evans-szindróma), AP, SLE, GN (membranosus nephropathia), Guillan-Barré-szindróma, RA, vasculitis, uveitis, opticus neuritis formájában jelentkezhetnek. EBV-infekció esetén különösen megnő a lymphomakockázat [11].

**Lymphoproliferatív szindrómák.** Az XL öröklődésű formák (*XLP1*, *XLP2*) többnyire (fulmináns) EBV-infekció talaján manifesztálódnak, melynek immunológiai háttere a T-, NK- és NKT-sejteket érintően az intracelluláris SAP-reguláló SH2D1A gén mutációja. A SAP a centrális és perifériás tolerancia kialakításában is részt vesz. Az EBV-fertőzést gyakran májelégtelenség és haemophagocytosis kíséri. (Az igen ritka *XLP2*-forma hátterében az apoptózisinhibitor XIAP-gén mutációja áll.) Malignus lymphoproliferatív megbetegedés az érintettek kb. 25–40%-ában igazolható. A betegségcsoportra autoimmun megnyilvánulások – mint vörösvérsejt-aplasia,

aplasticus anaemia, ITP, AIHA, ATD, vasculitis – is jellegzetesek [11, 31]. E csoportba sorolt további kórkép az AR öröklődésű *PKC $\delta$ -hiány*; a molekula jelentős szereppel bír a sejttúlélés, proliferatio és apoptózis szabályozásában. A deficiens betegekben jellemzően kialakulhatnak autoimmun kórképek, főleg SLE-szerű formában, GN-nel, APS-sel kíséren, valamint recidív polychondritis.

**Familiaris haemophagocytosisal kísért lymphohistiocytosis (FHL)-szindrómák.** Igen ritka, AR öröklésmentű, súlyos lefolyású kórképek, melyekre kontrollálatlan T-sejt- és makrofágaktiváció, következményes, extrém emelkedett szérum-Th1-citokin-szintek, a szövetekben pedig az aktivált T/NK sejtekből és makrofágokból álló infiltráció jellemző. Jellegzetes klinikai megnyilvánulás a láz, a jelentős hepatosplenomegalia és az autoimmun cytopeniák. Az FHL-családba hipopigmentációval kísért (*Chédiak-Higashi*-, *Griscelli*-, *Hermansky-Pudlak*-szindrómák) és a nélküli kórképek tartoznak; az utóbbiak közül a legismertebb a PRF1-gén mutációja miatti *perforindeficientia* (*FHL2*), az NK- és CTL-sejtek hiányzó degranulációjával [33]. Az immunreguláció kisiklása, az autotolerancia zavara okán az egyes szindrómákban a kórlefordulás során számos autoimmun betegség manifesztálódhat, a leggyakrabban SLE, JIA, illetve felnőttkori Still-féle betegség, de esetenként vasculitis (PAN), szisztémás sclerosis, dermatomyositis, SS, az idegrendszeret érintően pedig CIDP is felléphet [34].

Az ismertebb DID-kórképekkel társuló autoimmun betegségeket a 4. táblázat összegzi.

## Autoimmunitás a phagocytosis (CDP) és a veleszületett immunitás (DII) zavaraiban és a komplementhiány (CD) állapotaiban

**Krónikus granulomatosis betegség (CGD).** A CDP-csoportba, azon belül a 'respiratory burst' rendellenességei közé sorolt heterogén kór állapot; XL (75%) és AR öröklődésű formái ismertek. Kórtani alapja a NADPH-oxidáz-komplex károsodása, ami az intracelluláris killing súlyos zavarát okozza. Az elektrontranszport-fehérjét kódoló CYBB-gén mutációjára vezethető vissza. Jellemzően már kisdedkorban megnyilvánul, főként granulomás, sokszervi tályogképződés formájában. A kóros neutrophil granulocytá apoptózis és clearance, és a megfelelő szabad gyökök hiányában a Treg-sejtek hibás aktivációja egyaránt autoimmun kórképek, elsősorban SLE, SLE-szerű megbetegedések kialakulását segítik elő, de arthritis, ITP, AH is jelentkezhet [10].

**STAT1-hiány:** a DII-csoportba tartozó PID, a gén GOF-mutációja váltja ki; legfőbb kórtani következménye a Th17-sejtek kialakulásának blokkolása. A jellemző CMC és a visszatérő infekciók mellett autoimmun betegségek, mint endocrinopathiák (ATD, T1DM), enteropathia, cytopeniák, ekzema is kísérik [21].



4. táblázat | Az immunregulációs zavarral jellemzett immunhiány állapotaihoz (DID) társuló autoimmun kórképek

DID-csoport	Betegség	Genetikai hiba	Társuló autoimmun betegség
A Treg-sejtek genetikai defektusai	IPEX	FOXP3	Autoimmun enteropathia, autoimmun nephritis, ATD, T1DM, ITP, AIHA, autoimmun neutropenia
	CD25-hiány	CD25	Autoimmun enteropathia, T1DM, bullosus pemphigoid, ATD, alopecia
	CTLA4-hiány	CTLA4	Enteritis, cytopeniák (AIHA, ITP), ATD, psoriasis, arthritis
	LRBA-hiány	LRBA	ITP, AIHA, autoimmun neutropenia, RA, granulomatosus-lymphocytás interstitialis tüdőbetegség, AH, ekzema, uveitis, alopecia
Lymphoproliferatio nélküli autoimmunitás	APECED	AIRE	ATD, Addison-kór, AIHA, AP, T1DM, PBC, vitiligo, alopecia
	ITCH-hiány	ITCH	T1DM, ATD, AP, autoimmun enteropathia
Autoimmun lymphoproliferatív szindrómák	Fas-, FasL-, caspase-10-, caspase-8-, FADD-hiány, CARD11 gain-of-function mutációk, PKC $\delta$ -hiány	TNFRSF6, TNFSF6, CASP10, CASP8, FADD, CARD11, PKC $\delta$	AIHA, ITP, autoimmun neutropenia, AP, SLE, Guillan-Barré-szindróma, glomerulonephritis, uveitis, RA
Lymphoproliferatív szindrómák	SH2D1A-hiány (XLP1)	SH2D1A	Vörösvérsejt-aplasia, aplasticus anaemia, vasculitis
	XIAP-hiány (XLP2)	XIAP/BIRC4	ITP, AIHA
	PKC $\delta$ -hiány	PKC $\delta$	SLE-szerű forma, glomerulonephritis, APS, recidív polychondritis
	CD27-hiány	CD27	Haemophagocytosis
Familiaris haemophagocytosisal járó lymphohistiocytosis szindrómák	FHL-szindrómák hipopigmentáció nélkül (FHL2, -3, -4, -5)	PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2	RA, SLE, dermatomyositis, SS, PAN, CIDP, AP
	FHL-szindrómák hipopigmentációval (Chédiak-Higashi-szindróma, 2-es típusú Griscelli-szindróma, 2-es típusú Hermansky-Pudlak-szindróma)	MYO5A, RAB27A, MLPH, LYST, AP3B1	Neutropenia

AH = autoimmun hepatitis; AIHA = autoimmun haemolyticus anaemia; AIRE = autoimmun regulátor; AP = anaemia perniciosa; AP3B1 = adapterrel kapcsolatos fehérjekomplex-3-béta-1; APECED = autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia; APS = antifoszfolipidszindróma; ATD = autoimmun thyreoiditis; CARD = kaszpátztorzoló alegységcsalád; CASP = kaszpáz; CIDP = krónikus gyulladáshoz demyelinációs polyneuropathia; CTLA4 = citotoxikus T-lymphocytá-összociált fehérje-4; FADD = Fas-asszociált-halál-domén; Fas = CD95; FOXP3 = forkhead box protein-3; FHL = familiaris haemophagocytosisal járó szindrómák; IPEX = X-hez kötött immunregulációs zavarral járó enteropathia; ITCH = Itchy E3-ubikvitin-fehérje-ligáz; ITP = immunthrombocytopenia; LRBA = LPS-reszponzív beige-szerű horgonyzó; LYST = lysosomal közlekedési szabályozó; MLPH = melanofilin; MYO5A = myosin-Va; PAN = polyarteritis nodosa; PBC = primer biliaris cirrhosis; PKC $\delta$  = fehérjekináz-C- $\delta$ ; PRF1 = perforin-1; RA = rheumatoid arthritis; RAB27A = a RAS onkogén család tagja; SH2D1A = SH2-domén-tartalmazó-1A; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SS = Sjögren-szindróma; STX11 = szintaxin-11; STXBP2 = szintaxinkötő fehérje-2; T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus; TNFRSF = tumornekrózisfaktor-szuperfamilia; UNC13D = Unc-13-homológ-D; XIAP = X-hez kötött apoptózisgátló fehérje; XLP = X-kromoszómához kapcsolódó lymphoproliferatív

*Komplementhiány állapotokban (CD)* az ismétlődő bakteriális infekciók mellett a legklasszikusabb klinikai eltérés az SLE és olykor HAE együttes előfordulása. A komplementkaskád korai elemeinek (C1q, C1r, C1s, C2, C4) genetikai hátterű működési zavara egyértelműen szisztémás autoimmun betegségekre, döntően SLE-re hajlamosít, olykor DLE formájában; szervspecifikus autoimmun kórképek viszont nem alakulnak ki. Gyakori a GN. A korai komponenshiány eseteiben sérül az IC-ek, apoptotizáló sejtek opsonizációja, eliminációja, ami – részben a fokozott IFN $\alpha$ -expresszió révén – a T/B-sejt-tolerancia áttöréséhez vezet [10, 15].

## Megbeszélés

Az elméleti immunológia és a molekuláris biológia nagyívű fejlődése, a számtalan új módszer bevezetése tette lehetővé, hogy változzanak az immunrendszert érintő egyes betegségecsoportok – autoimmun, allergiás, immunhiányos állapotok – patogenezisével kialakított hagyományos nézeteink [32].

A rendkívül heterogén veleszületett/primer immunhiányos kórképek a természetes és az adaptív immunrendszer kompetens sejtjeinek genetikai – főként monogén természetű – rendellenességeire vezethetők vissza.

Az immunhiány és az autoimmunitás az immunregulációs zavar (látszólag) eltérő, ellentétes kimenetelét képviselő kórfarmák. Ugyanakkor PID-ben az autoimmun jelenségek, a legkülönbözőbb (szerv/sejt specifikus és szisztémás) autoimmun kórképek – az egészséges populációhoz viszonyított átlagosan 10–25× – gyakoribb előfordulása, valamint az autoimmun betegek körében esetenként – akár 15%-ban – megfigyelhető primer immunhiány az immunszabályozás inherens, komplex és feltétlenül átfedő zavarát valószínűsíti [3, 15]. Egyre nyilvánvalóbb az a vélekedés, mely szerint az autoimmunitás nem egyszerűen a PID következménye, hanem valószínűleg a PID-patomechanizmus integráns része [32, 35].

PID-ben az igen változatos fenotípusok közös, jellemző tünete, a visszatérő infekciók mellett a klinikai képet elsősorban autoimmun természetű megnyilvánulások uralják. Esetenként az autoimmun jelenség/kórkép számos PID bevezető, olykor egyetlen(!) tünete lehet, és fertőzések csak a progresszió során jelentkeznek. Főként a T-sejteket (is) érintő típusokban kifejezett az autoimmun betegség/ek kialakulási rizikója [32]. A leggyakoribb sejt/szerv specifikus kórfarmákat az autoimmun cytopeniák, az endocrin szervek rendellenességei és az autoimmun enteropathia, míg a szisztémás betegségek tekintetében az SLE és az arthritisek képviselik. Poliautoimmunitás kialakulása sem ritka.

Életkilátások tekintetében a PID-dal társuló autoimmunitás egyértelműen előnytelen prognosztikai faktort képvisel [5]. PID-ben az autoimmun betegségek időben történő felismerése némely esetben komoly kihívást jelent, hiszen például a hypogammaglobulinaemia és a celluláris immunhiány egyaránt lényegesen befolyásolhatja az immunszerológiai és hisztológiai eredményeket. Másrészt a dominálóan autoimmun kórkép formájában induló fenotípusoknál késedelmet szenvedhet az egyidejű PID kórismézése.

A jövő kutatásai hivatottak tovább bővíteni, pontosítani a primer immunhiány és az autoimmunitás közötti komplex immunbiológiai összefüggéseket, megalapozva az indokolt kezelés elméleti hátterét.

## Esetismertetés

### *Klinikai leírás*

A 45 éves férfi immunológiai konzíliumát kardiológus kollégák kezdeményezték hónapok óta tapasztalt NYHA III. stádiumú szívelégtelenség, echokardiográfiával igazolt súlyos fokú, ismeretlen etiológiájú DCM alapján. (EF: 19%; EKG: bal-Tawara-szár-blokk, multifokális kamrai Es-ek; koronarográfia: ép erek; kardio-MRI: tág bal kamra, diffúz hypokinesis.) Anamnézisében lényegi előző megbetegedés nem szerepelt. A szívelégtelenség jellemző tünete mellett új keletű, diffúz, kis- és nagyizületi fájdalmakra is panaszkodott.

### *Kivizsgálás*

Rutin laboratóriumi leleteiben érdemi kórjelző eltérés nem mutatkozott. Esetében (totális) sIgAD-t igazoltunk (ESID-kritériumok: szérum IgG/M, perifériás B-sejt-szubpopuláció-, illetve CD<sup>4+</sup>, CD<sup>8+</sup> T-sejt-megoszlás: normális). Az sIgAD gyakran (5–30%) társul autoimmun jelenségekkel, ezért a DCM és az arthralgia hátterében is autoimmun megbetegedés(ek)re gyanakodtunk. Valóban, a betegnél CeD és RA egyidejű fennállását bizonyítottuk. (Anti-tTG/IgG: 25 145 U; gasztroszkópia: elsimult, csipkézett szélű Kerckring-redők, mozaikszerű mucosarajzolat; hisztológia: Marsh III/c boholyatrophia, egyértelmű CeD, illetve ACPA: 1275 U.) Ezek alapján az sIgAD úgynevezett autoimmun fenotípusát véleményeztük [36].

### *Kezelés*

Élethosszig indokolt gluténmentes diéta mellett metotrexát-bázisterápiát vezetünk be. Hónapok múlva a domináló szívelégtelenség tünete szignifikánsan mérséklődtek, és a beteg izületi fájdalmai is lényegesen enyhültek. (Kontroll-echokardiográfián javulás: az EF 39, majd 58%-ra módosult, míg immunszerológia során az anti-tTG csökkent [3927–1211 U], hasonlóképpen az ACPA is [922–338 U].)

### **Következtetés**

Az sIgAD-asszociált szisztémás autoimmun kórképek tekintetében az RA és a CeD egyaránt előtérben áll [37], és olykor a PID domináló klinikai megnyilvánulása(i) lehet(nek) (úgynevezett noninfektív, autoimmun fenotípus). DCM-es betegek között a CeD előfordulása egyértelműen gyakoribb, és fordítva, CeD-ben szenvedőknél fokozott az idiopathiás DCM kialakulásának valószínűsége [38]. RA és CeD társulásának alapjául elsősorban az úgynevezett bél-izület tengely szolgálhat, melynek értelmében az RA patomechanizmusában az autoimmun synovitis végső soron bélnyálkahártya-eredetű neoantigén epitópok által indukált gyulladáshoz vezetethető vissza [39]. Bár RA-ban a cardiovascularis érintettség kifejezett, DCM kialakulása mégsem jellemzi.

*Anyagi támogatás:* A kézirat megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* M. Gy.: A cikk szerzője, a szakirodalom kutatása, feldolgozása, a kézirat tartalmának szerkesztője, kritikus lektorálója. S. F.: Társ szerző, a szakirodalom kutatása, feldolgozása, a táblázatok és ábra szerkesztője. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1] Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2018; 38: 96–128.
- [2] Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013; 33: 1–7.
- [3] Fischer A, Provot J, Jais JP, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1388–1393. e8.
- [4] Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune disease in primary immunodeficiency: at the crossroads of anti-infective immunity and self-tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35: 731–752.
- [5] Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the management of autoimmunity in primary immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2017; 85: 13–29.
- [6] Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, et al. Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency. *Klin Padiatr.* 2011; 223: 378–385.
- [7] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015; 35: 696–726.
- [8] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018; 38: 129–143.
- [9] Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, et al. Autoimmunity in primary antibody deficiencies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016; 171: 180–193.
- [10] Dimitriades VR, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 843–850.
- [11] Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol.* 2016; 310: 14–26.
- [12] Wong T, Yeung J, Hildebrand KJ, et al. Human primary immunodeficiencies causing defects in innate immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 607–613.
- [13] Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol.* 2010; 71: 317–328.
- [14] Atkinson TP. Immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24: 515–521.
- [15] Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, et al. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 3–17.
- [16] Westerberg LS, Klein C, Snapper SB. Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency – lessons learned from monogenic disorders in mice and men. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20: 646–654.
- [17] Pillai S. Rethinking mechanisms of autoimmune pathogenesis. *J Autoimmun.* 2013; 45: 97–103.
- [18] Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood.* 2002; 99: 2694–2702.
- [19] Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 519–533.
- [20] Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Primary immunodeficiencies unravel critical aspects of the pathophysiology of autoimmunity and of the genetics of autoimmune disease. *J Clin Immunol.* 2008; 28(Suppl 1): S4–S10.
- [21] Giardino G, Gallo V, Prencipe R, et al. Unbalanced immune system: immunodeficiencies and autoimmunity. *Front Pediatr.* 2016; 4: 107.
- [22] Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H, et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13: 1099–1106.
- [23] Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, et al. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2014; 34: 627–632.
- [24] Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13: 101–115.
- [25] Xiao X, Miao Q, Chang C, et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 858–864.
- [26] Lehman HK. Autoimmunity and immune dysregulation in primary immune deficiency disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 53.
- [27] Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2015; 25: 112–119.
- [28] Milner JD, Fasth A, Etzioni A. Autoimmunity in severe combined immunodeficiency (SCID): lessons from patients and experimental models. *J Clin Immunol.* 2008; 28(Suppl 1): S29–S33.
- [29] Azizi G, Ghanavatinejad A, Abolhassani H, et al. Autoimmunity in primary T-cell immunodeficiencies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12: 989–1006.
- [30] Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Severe combined immunodeficiency – an update. *Ann NY Acad Sci.* 2015; 1356: 90–106.
- [31] Kuchroo VK, Ohashi PS, Sartor RB, et al. Dysregulation of immune homeostasis in autoimmune diseases. *Nat Med.* 2012; 18: 42–47.
- [32] Maródi L. Inborn errors of T cell immunity underlying autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13: 97–99.
- [33] Pállinger E, Erdélyi D, Kovács G, et al. Flow cytometry in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. [Az áramlási citometria jelentősége a haemophagocytás lymphohistiocytosis diagnosztikájában egy fatális kimenetelű eset bemutatása kapcsán.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 389–395. [Hungarian]
- [34] Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol.* 2011; 163: 271–283.
- [35] Maródi L. Modern view of primary immunodeficiencies. [A primer immunodeficienciák modern szemlélete.] *Orvostovábbképző Szle.* 2017; 24: 36–43. [Hungarian]
- [36] Yazdani R, Latif A, Tabassomi F, et al. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin A deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11: 1245–1254.
- [37] Wang N, Shen N, Vyse TJ, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011; 17: 1383–1396.
- [38] Emilsson L, Andersson B, Elfström P, et al. Risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in 29 000 patients with celiac disease. *J Am Heart Assoc.* 2012; 1: e001594.
- [39] Lerner A, Matthias T. Rheumatoid arthritis–celiac disease relationship: joints get that gut feeling. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 1038–1047.

(Műzes Györgyi dr.,

Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088

e-mail: muzes.gyorgyi@med.semmelweis-univ.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk nem kereskedelmi célból bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.