

Immunszupprimáltak, transzplantáltak és immunkompromittáltak infekciói

2025

Kádár János

Másodlagos immunhiány

- korábban egészséges
- valamely betegség kialakulása miatt
- ha a kiváltó ok megszüntethető úgy az immunhiány reverzibilis
- a primernél messze gyakoribb

Szisztémás

Következmények/jellemzők

- az infekciók eltérő megjelenésűek
= bizonyos immundefektus – bizonyos infekciók
- a betegség nosokomiális környezetben
zajlik
- opportunistá patogének jelenléte

Megváltozott immunválasz

sajátos...

epidemiológia

klinikai
lefolyás

prognózis

ELTÉRŐ DIAGNOSZTIKA

ELTÉRŐ DIFFERENCIÁL DG

ELTÉRŐ ELLÁTÁSI MÓDOK

Mi jelent kockázatot?

- malignitás (nem kontrollált)
- kemo/radioterápia
- haemopoeticus őssejt / solid szerv átültetés
- immunszuppresszió / corticosteroid terápia
- splenectomy
- HIV / AIDS

Befolyásoló tényezők

- diabetes mellitus
- krónikus máj-/vesebetegség
- alkohol-, drogfüggőség
- kiterjedt műtétek, trauma, égés
- tartós intenzív terápia
- malnutrició
- alacsony vagy magas életkor
- terhesség

immunhiányos állapot jellege szerint

CMI zavara:

- *Mycobacterium* spp.,
- *Histoplasma*,
- *Pneumocystis*,
- CMV

Phagocyta-funkció zavara:

- Gram pozitív bakteriális fertőzés,
- *Candida* spp

Mikor van szerzett T-sejtes immunhiány?

- HIV/AIDS
- szolid szervtranszplantáció
- őssejt transzplantáció
- Hodgkin-kór, lymphomák
- purinanalóg szerek adása
- monoclonalis antitestek
- kemoterápia
- glucocorticoidok
- vírusinfekciók

Jellemző fertőzések

intracellularis mikróbák;

Salmonella spp.,

Nocardia spp.

myobacteriumok

vírusok: CMV, HSV, VZV

gombák: *Cryptococcus neoformans*,

Pneumocystis jirovecii

Toxoplasma gondii

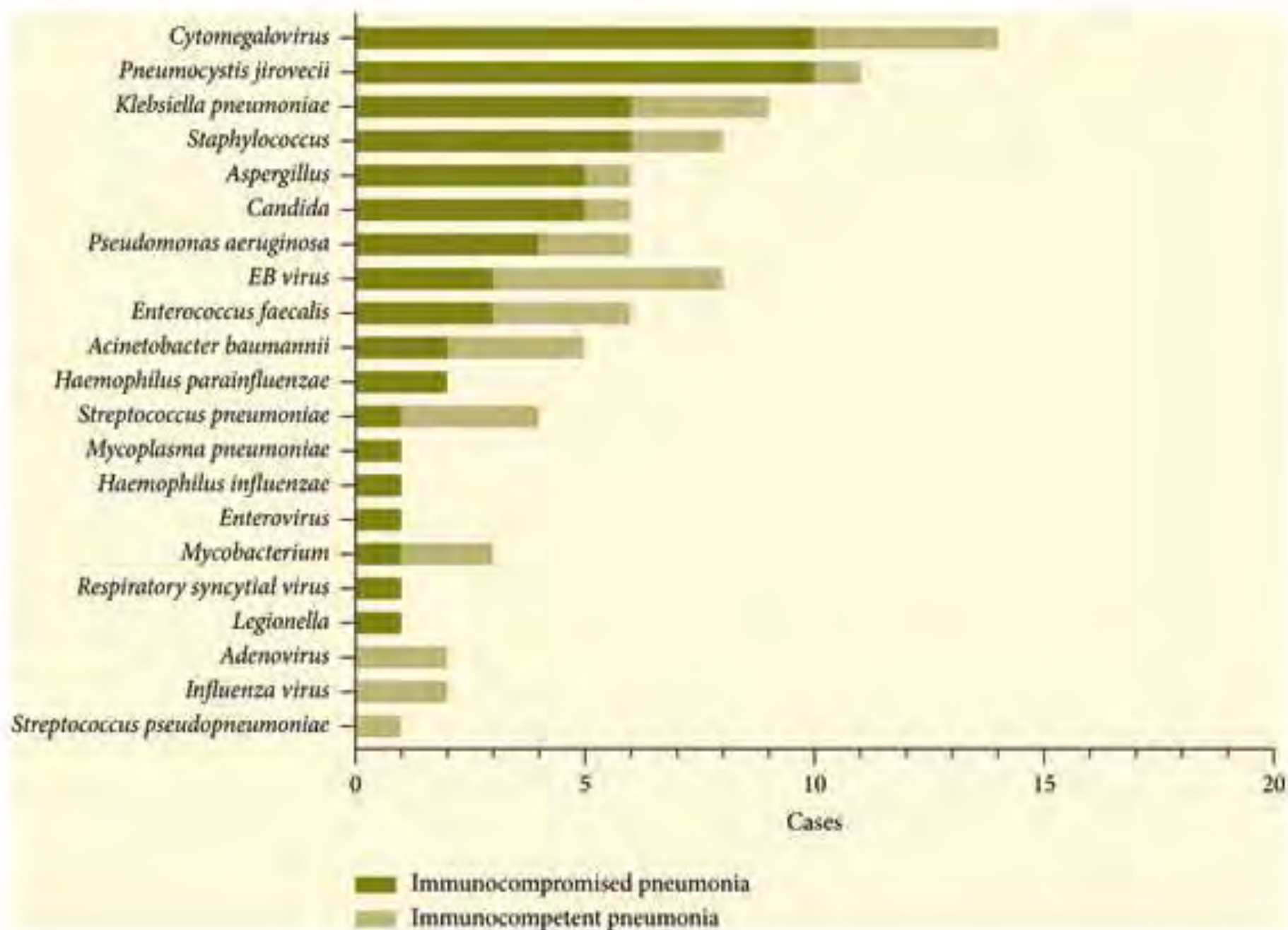
Immunglobulin hiány

- splenectomia
- lymphomák
- myeloma multiplex
- őssejt transzplantáció

Kórokozók fulmináns post-splenectomiás szepszisben

J Clin Pathol 2001;54:214–218

	N=77
<i>S. pneumoniae</i>	67
<i>N. meningitidis</i>	2
<i>L. monocytogenes</i>	1
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Salmonella</i> spp	1 - 1
tisztázatlan	4



PÉLDA A KLINIKUMBÓL

- súlyos aplasticus anaemia
- myelodysplasia
- csontvelő infiltratio
(leukaemia,
metastasisok)
- kemo-, radioterápia
- gyógyszeres
agranulocytosis

Lázás neutropenia

Granulocyta < 0,5 G/l



Temp > 38° C

Ki a sürgős beteg egy sürgősségi osztályon?

Aki vérzik?

- IGEN

Akinek mellkasi fájdalma van ?

- IGEN

Akinek 38.5 C a hőmérséklete?

- NEM

ÉS HA A NEUTROPHILSZÁM 0,1 G/L?

Lázás neutropenia

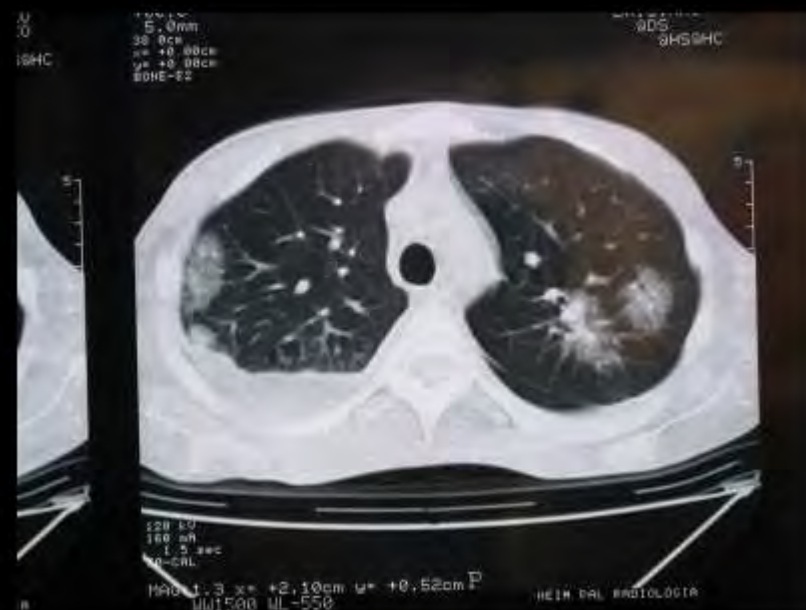
**Sürgősségi állapot:
a láz súlyos infekció
első (egyetlen) jele lehet.**





DIAGNOSZTIKA

- fizikális vizsgálat (RR!)
- haemokultúrák (+/- egyéb tenyésztések)
- vérkép, máj-, vesefunkció
- képalkotók



A szteroidadás infektológiai megfontolásai

Szteroid dogma

- elméletileg gyakoribb bakteriális, protozoon és vírusfertőzésekre lehetne számítani;
- állatkísérleti adatokból nehéz következtetni

→ epidemiológia

Figyelem! szépsziszben a szteroid

inkább adjuváns



Értékelést zavaró tényezők

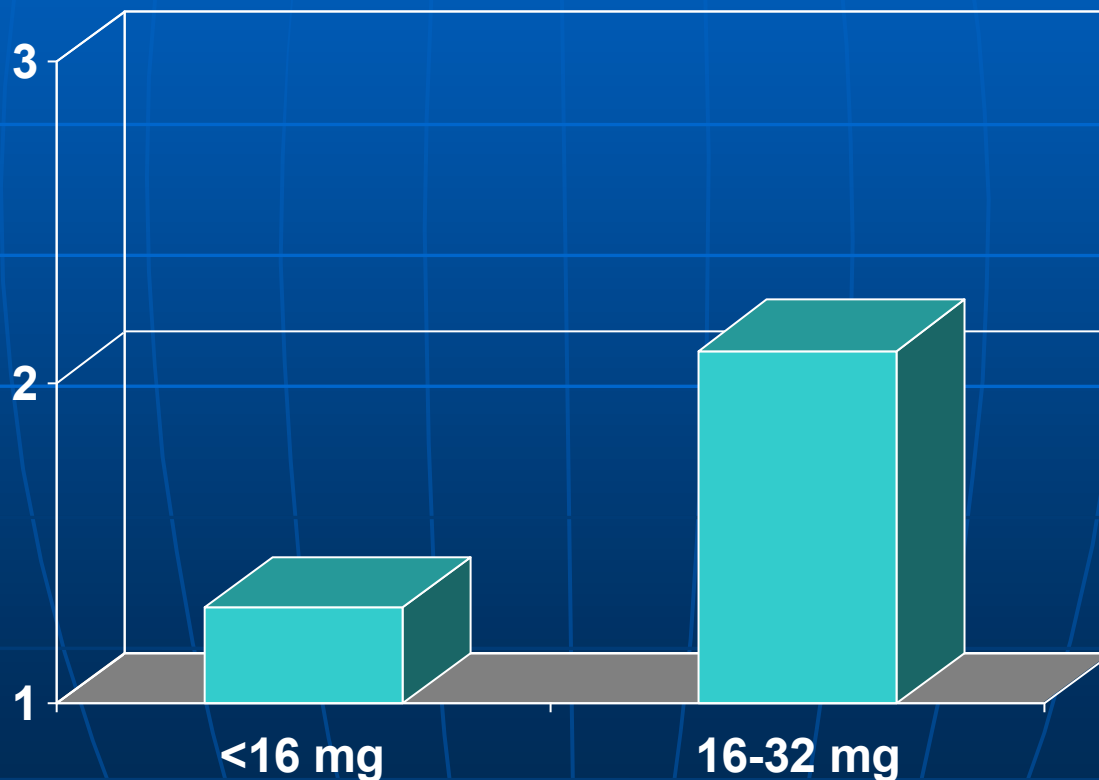
- maga a szteroid kezelést indikáló alapbetegség is hajlamosít fertőzésre: nephrosis, SLE, Crohn, COPD, RA, KIR trauma
- a szteroid napi adagja mellett függ a korábbi kumulatív adagtól (memória)
- függ az egyedi metabolizmustól és a plazmakötéstől

Szteroid adag

- $\leq$ napi 8 mg methylprednisolon
- $\leq$ 560 mg kumulatív adag
methylprednisolon

[Rövid távon $\leq$ 16 mg-nak nincs jelentősége]

Fertőzés relatív kockázatának dóziszfüggése tartós szteroid alkalmazás esetén



Fertőzés kockázata (epidemiológiai adatok)

Meta-analízis, 71 centrum, 4200 eset

	esetszám	fertőzések aránya	relatív kockázat
szteroid kezelés	2111	12,7%	1,6
szteroid kezelés nem volt	2087	8%	

RA

- krónikus szteroid szedés
- az autoimmun betegségek közül itt a leggyakoribb a fertőzés,
a relatív rizikó 1.6 öt év után
- a fertőzés sokszor atípusos, larvált

> a klinikai kép megváltozik

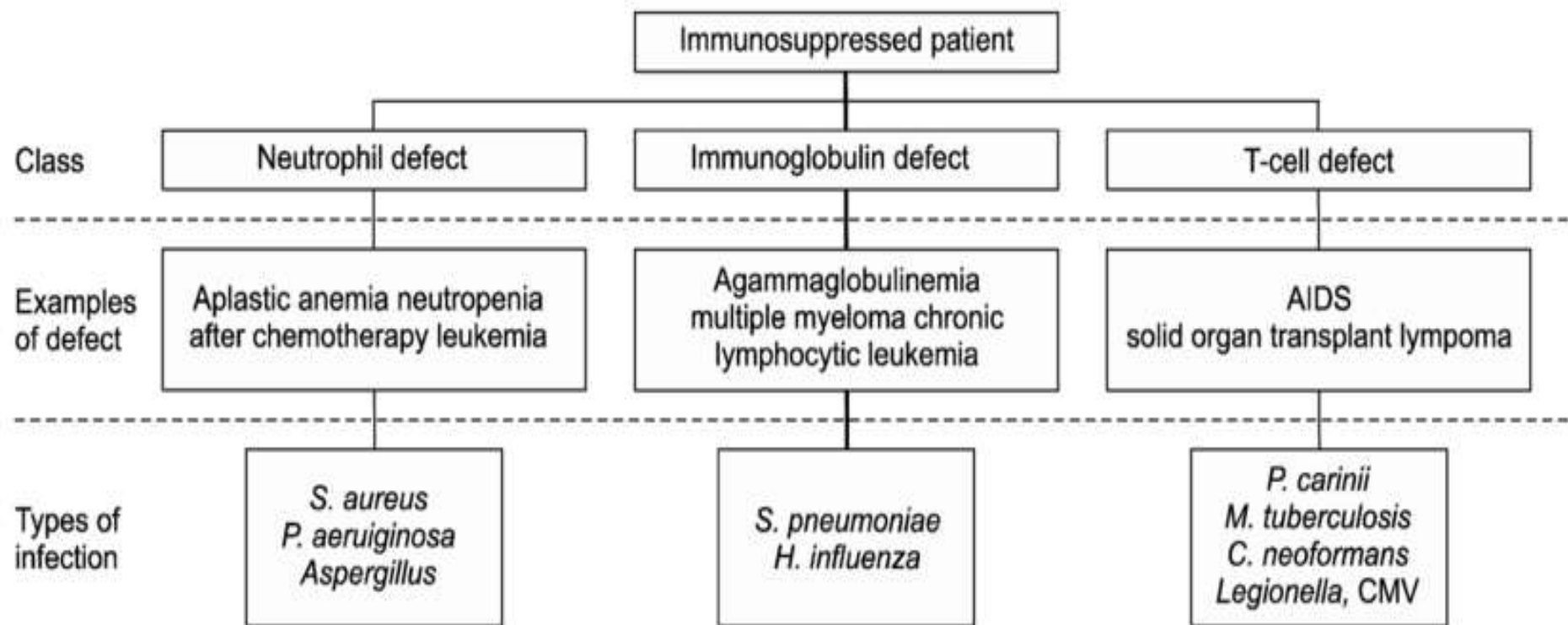
Atípusos- disszemináló

- *Listeria monocytogenes*,
- *Nocardia*,
- *Salmonella* spp.,
- *Candida* spp., (BAL-ban nincs jelentősége)
- CMV, HSV, VZV.

A tartós szteroid kezelést relatív kontraindikáló fertőzések

- tbc (már fennálló aktív tuberculosis)
- B hepatitis vírus (hepatitis B vírus hordozás is)
akut fertőzést → krónikusba viszi
hordozásban → kópiaszám emelkedés
(C hepatitis vírus: csak transzplantáltakon)

Empirikus antimikróbás kezelés
ha a szteroidadag kicsi
és ha nincs egyéb immunhiányos
kórképre hajlamosító tényező
– nem indokolt
(kivéve HBV)



TNF inhibitorok



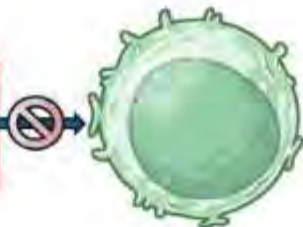
makrofág aktiváció és
a granulóma formáció
gátlás

TBC/egyéb mykobakteriális
fertőzések

HBV

Endemikus gombafertőzések
(**histoplasmosis**, blastomycosis)

Anti-T-sejt szerek

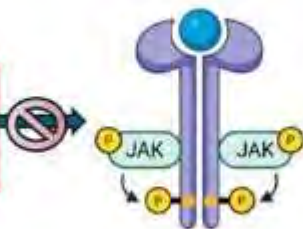


CD80/86 gátlás → ↑
regulátor T-sejt aktivitás

TBC/egyéb mykobakteriális
fertőzések

HBV, HCV, EBV, CMV

JAK inhibitorok



JAK jelátvitel gátlás →
↓ NK /T sejt/ makrofág
aktiváció és migráció

TBC/egyéb mykobakteriális
fertőzések

HBV, HZV, PML

Endemikus gombafertőzések
(**cryptococcosis**, Pneumocystis
pneumonia)

Biológiai terápia

- A legtöbb adat TNF-alfa adásával áll rendelkezése
- Az immunhiány mértéke legnagyobb a kezelés első hónapjaiban
- Súlyos fertőzés 0.09/betegév („B” evid.)
- 65. feletti életkor rizikót jelent

Baktériumok/TNF

- Enterobacteriaceae; *Salmonella* spp.
- *Staphylococcus aureus*
- streptococcusok;
- *M. tbc*, mycobacteriosisok;
- *Legionella*;
- *Listeria monocytogenes*;
- *Nocardia*;
- HACEK?

Fontos Gram-pozitívok

- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus viridans*
- *Enterococcus* spp.
- egyéb



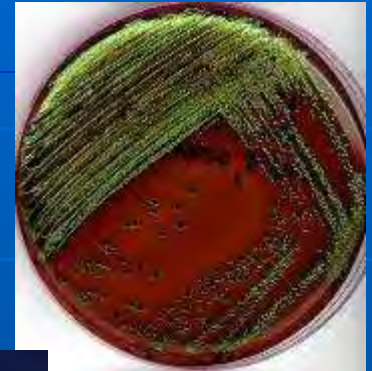
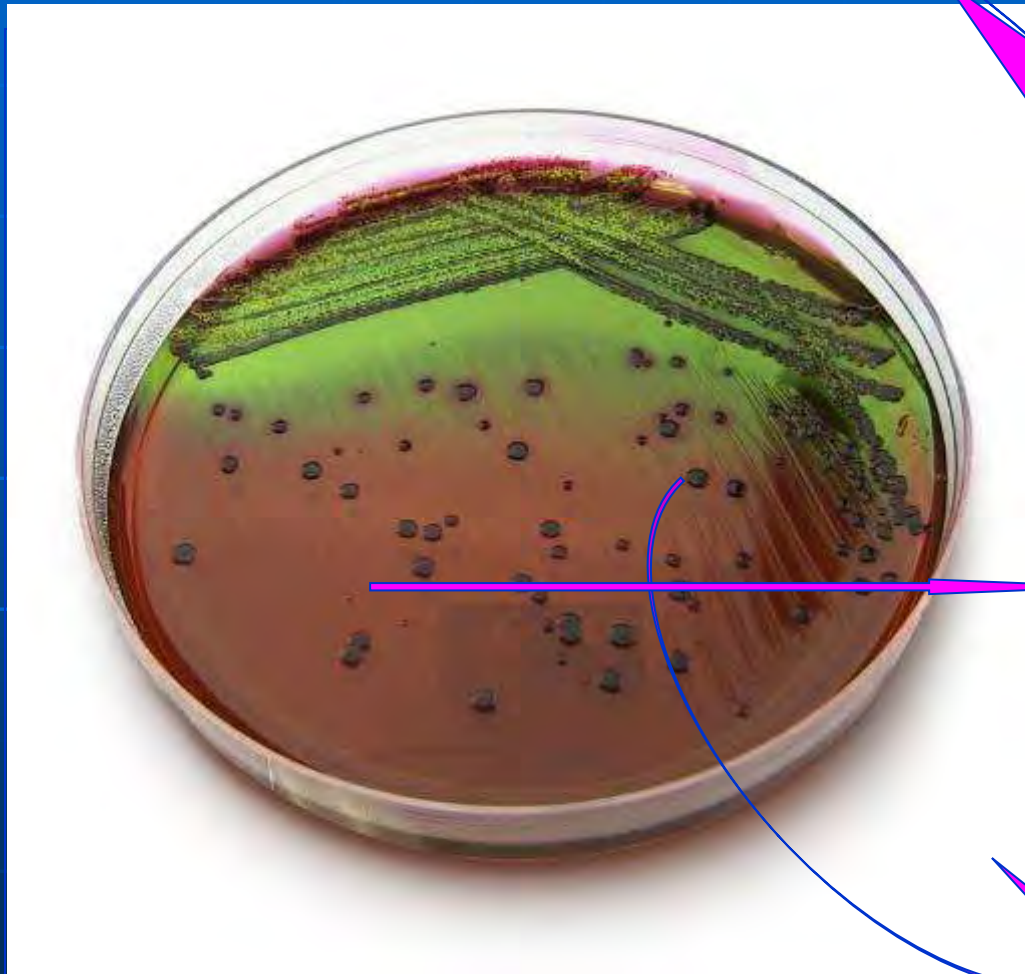
?

Fontos Gram-negativok

- *Escherichia coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

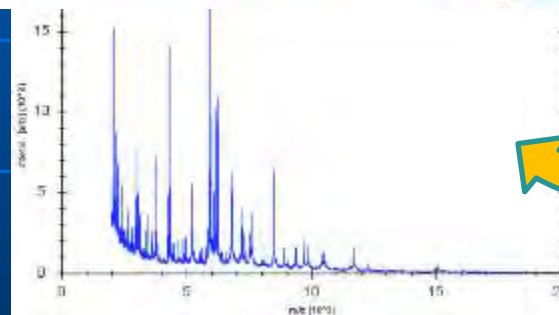
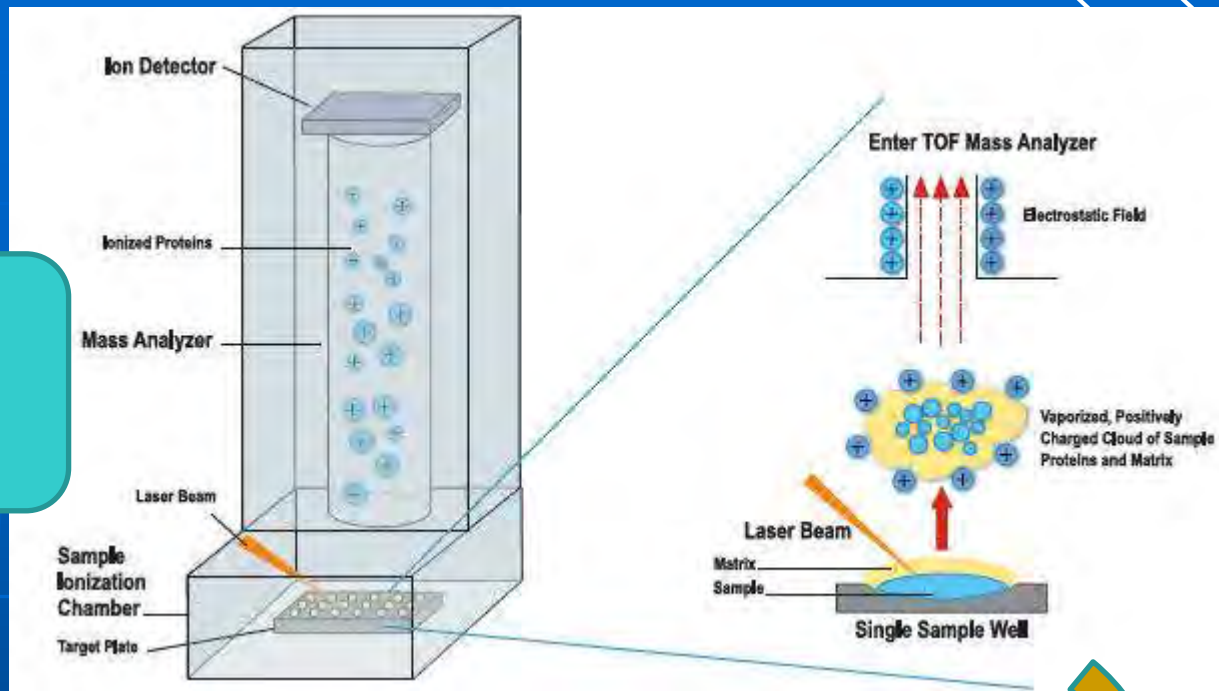


Baktériumok izolálása



MALDI-TOF

Matrix-alapú lézer abszorpciós-ionizációs mass spectrometerrel



Bakteriális fehérje profil
(identifikálás alapja)

Riboszomális fehérje fragmentumok
elektromos erőterben való „futtatása”

Accession ID	Slide ID	Organism Name	Confidence Level	Confidence Value
15796-2	DS230777019 (J3)	Enterococcus faecalis		99.9
15834-1	DS230777019 (J4)	Klebsiella aerogenes		99.9
15834-2	DS230777019 (K1)	Enterococcus faecalis		99.9
15815-1	DS230777019 (K3)	Streptococcus mitis/Streptococcus oralis		81.7
15815-2	DS230777019 (K4)	Streptococcus agalactiae		99.9
101018-1 ✓	DS230777019 (L1)	Enterobacter hormaechei ssp. oharae/xiangfangensis		99.9
101019-1 ✓	DS230777019 (L2)	Staphylococcus epidermidis		99.9
101057-1 ✓	DS230777019 (L3)	Staphylococcus epidermidis		99.9
101044-1 ✓	DS230777019 (L4)	Staphylococcus hominis		99.9
15842-1	DS230777019 (I1)	Klebsiella oxytoca		99.9
15842-2	DS230777019 (I2)	Pseudomonas aeruginosa		99.9
15858-1	DS230777019 (I3)	Citrobacter koseri		99.9
15858-2	DS230777019 (I4)	Enterococcus faecalis		99.9
15829-1	DS230777019 (J1)	Klebsiella pneumoniae		99.9
15796-1	DS230777019 (J2)			

Isolate Number

Gombák

- *Aspergillus*,
- *Blastomyces*,
- *Candida* spp.,
- *Coccidioides*,
- *Cryptococcus*,
- *Fusarium*,
- *Histoplasma*,
- *Zygomycetes*

Protozoonok

- cryptosporidiumok,
- *Pneumocystis jiroveci*,
- *Toxoplasma gondii*

VIRUSOK

- adenovírusok,
- **CMV**,
- *HSV*,
- *HPV*,
- *RSV*
- *VZV*,
-

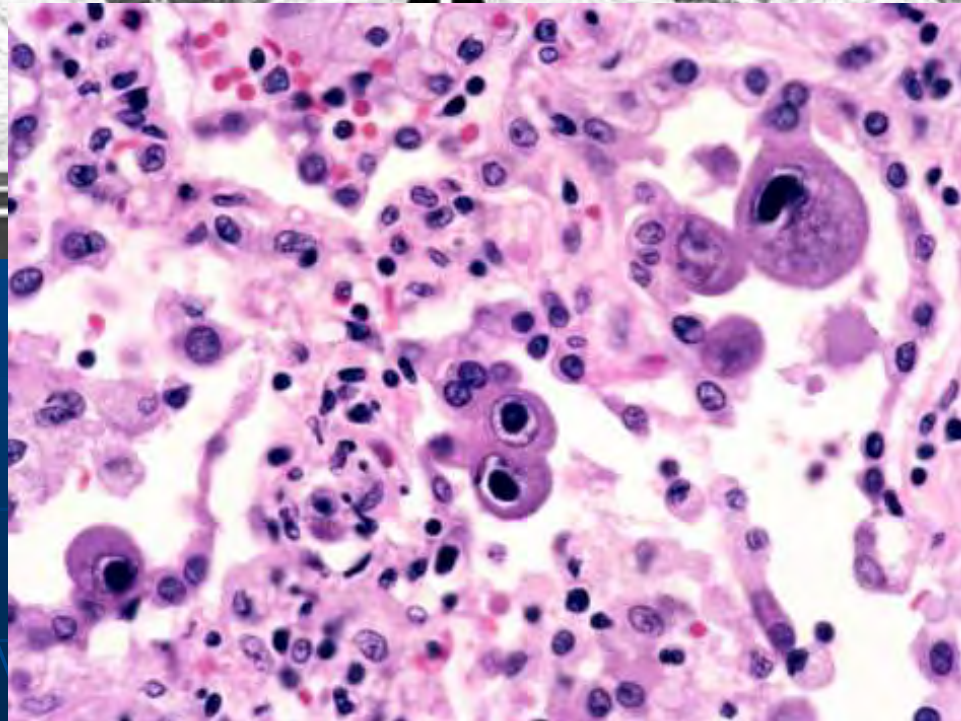
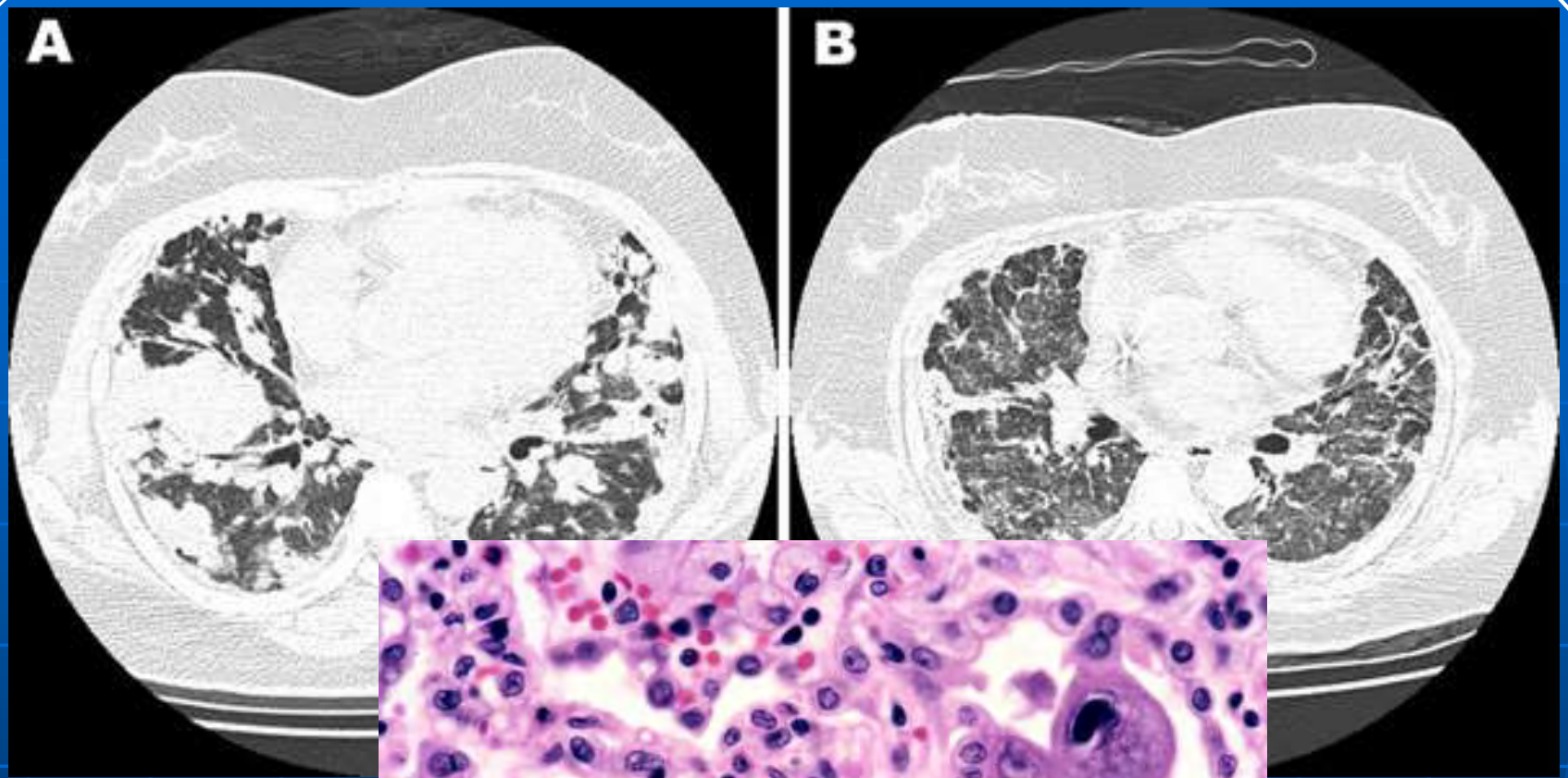
parainfluenza
vírusok

- HHV-6, HHV-7,
- JC vírus,
- parvovírus B19

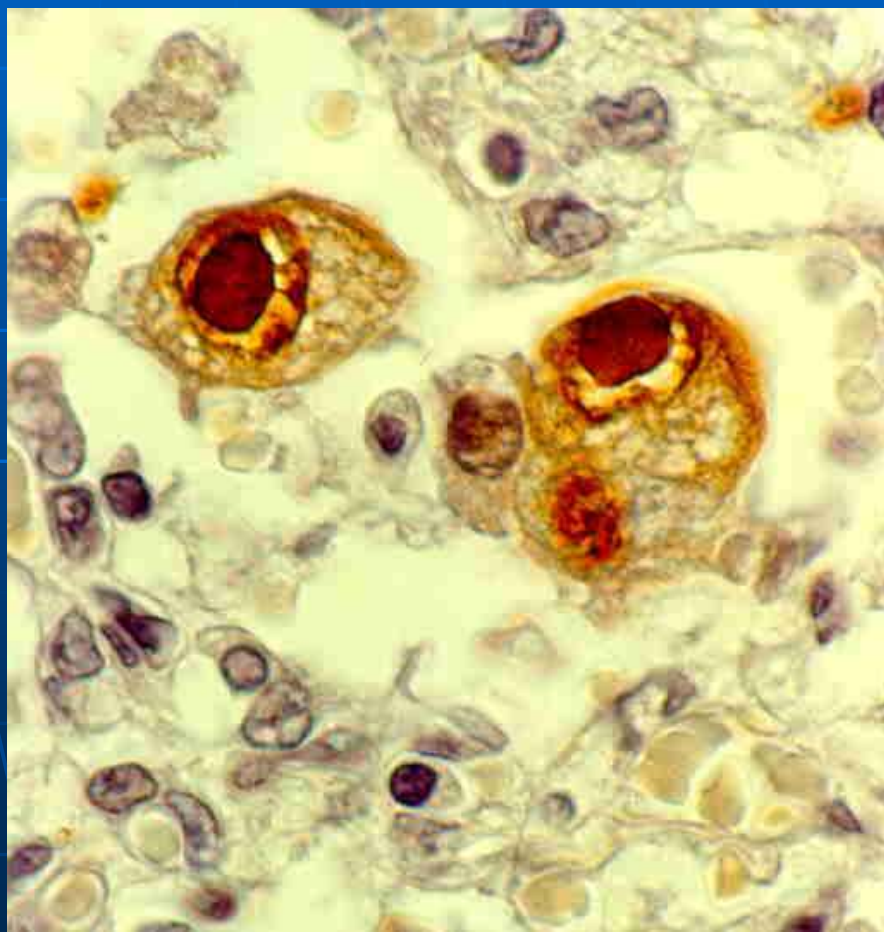
Krónikus: molluscum
contagiosum, human
papilloma vírus

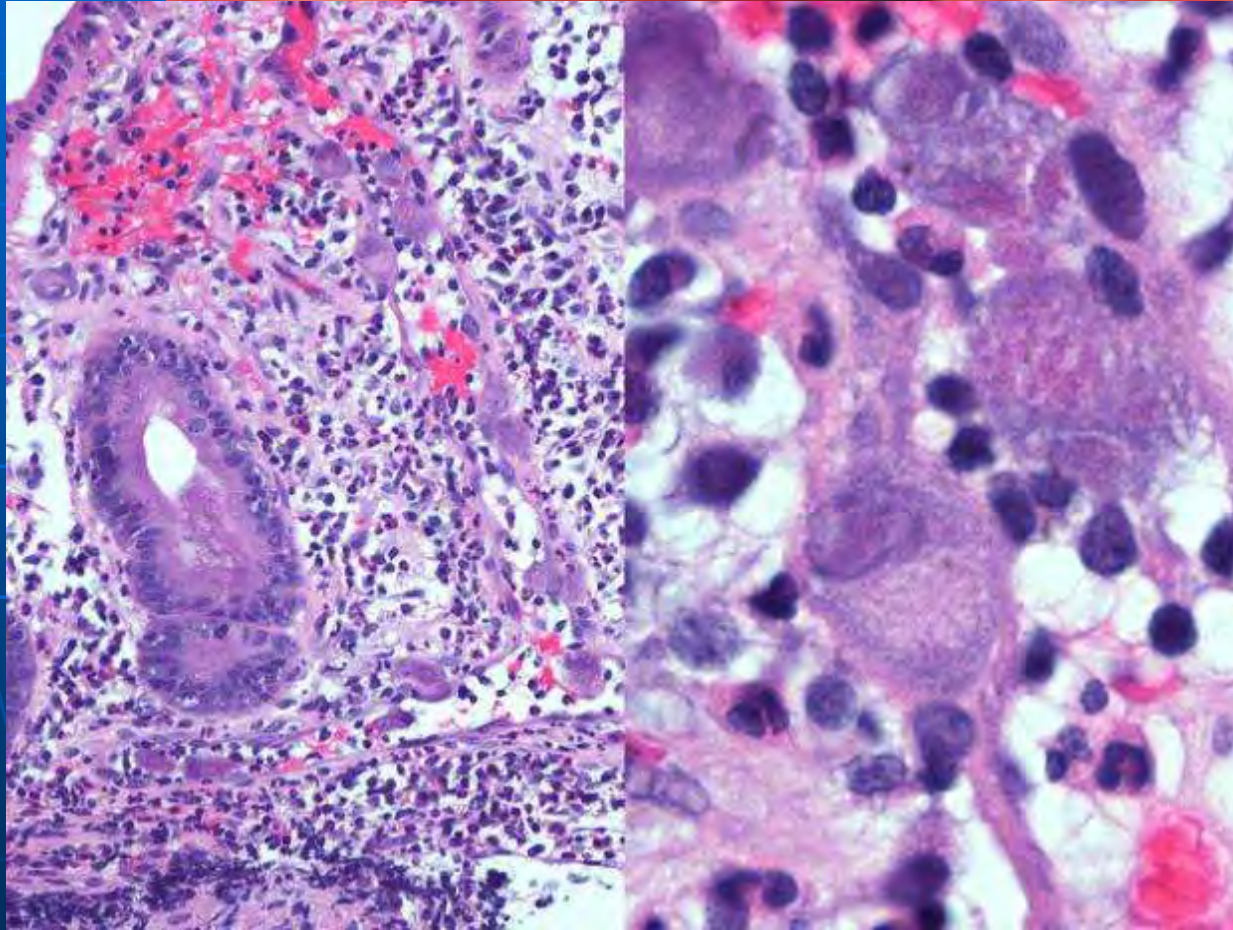
CMV csökkent immunitású betegekben

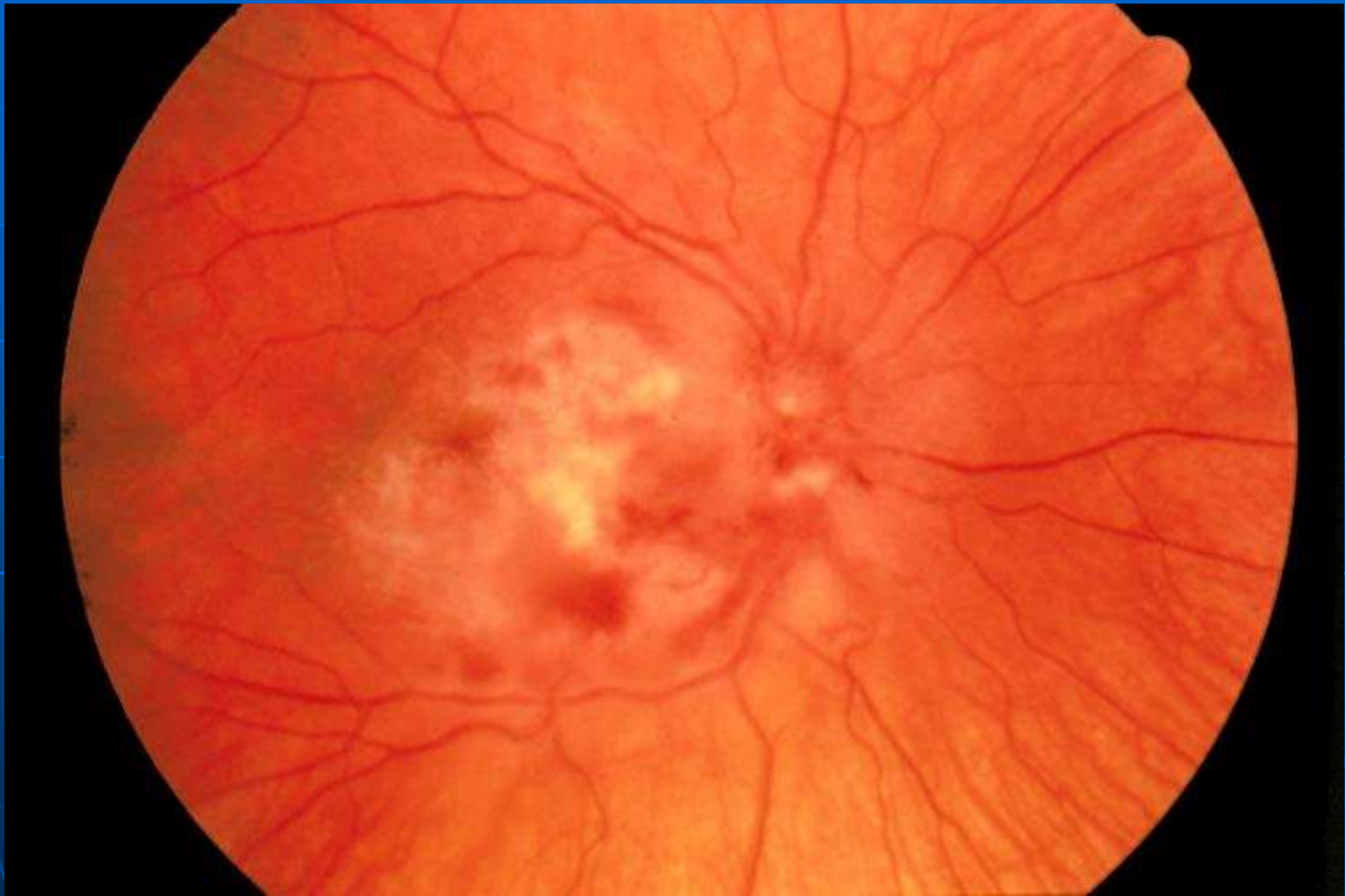
- pneumonitis
- oesophagitis, colitis
- központi idegrendszeri infekció
- retinitis
- egyéb



CMV csökkenti immunítást betegekben





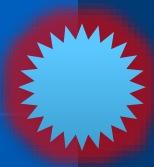


CMV diagnosztika

- antitest (ELISA): csak előszűrés
- vírus izolálás szövetkultúrában: ~21 nap
 - Shell vial (Ab poz. góccok: IF): ~ 24 óra
- Pp65 Early antigenaemia teszt:
(WBC > $0,5 \times 10^9$)
- DNS (vér, plazma, szérum, sejtek)
- biopsia

CMV ellenes stratégia

- Reaktiváció monitorozása (EA, PCR) és

 preemptiv kezelés: (val)ganciklovir

- Profilaxis nagy kockázat esetén:

valganciklovir p.o.

- *Empirikus CMV ellenes terápia: ha lázas, és nem reagál antibakteriális szerre*

Th. ganciklovir, foscarnet, valganciklovir, hyper Ig



Területi légúti vírusok (CARV)

- Respiratory Syncytial Virus
 - RSV-A and -B
- Human Parainfluenza Virus (HPIV)
 - PIV-1, -2, -3, and -4
- Human Metapneumovirus (HMPV)
- Human Coronavirus (HCoV)
 - Group I-like (HCoV-229E and HCoV-NL63)
 - Group II-like (HCoV-OC43 and HCoV-HKU1)
- Human Rhinovirus (HRhV)
 - Three groups A, B. and C, more than 100 serotypes
- Human Enterovirus (HEnV)
 - Multiple types with predilection for oropharynx and URTI
- Human Polyomavirus (HPyV)
 - Two related species KIPyV and WUPyV
- Human Bocavirus (HBoV)
 - Parvovirus detected in RTI



CARV sérült immunitásúakban

- RSV: - akut leukaemiásokban 0.3-12%
 - őssejt-transzplantáltakban:
 - felső légúti infekció progressziója alsó légutiba 20-68%,
 - halálozás: 17-70%
- PIV: őssejt-transzplantáltakban 2-18%
 - felső légúti infekció progressziója alsó légutiba 13-37%,
 - halálozás: 10-30%

CARV sérült immunitásúakban

- Diagnosztika

- Mintavétel: nasopharyngealis aspirátum, garatmosó, leoltás, trachea aspirátum, BAL (II A)
- Első körben : Influenza A,B, RSV, PIV (II A)
- Ha ezek negatívak: megfontolható a kiterjesztett diagnosztika (III B)

(Terápia:

- RSV,PIV: ribavirin, immunglobulin
- RSV: palivizumab ?

- INFEKCIÓKONTROLL !!!)

