

## MUKOKUTÁN CANDIDA FERTŐZÉSEK KLINIKAI MANIFESZTÁCIÓI ÉS SZÖVŐDMÉNYEI

z elmúlt években körvonalazódott a T-helper lymphocyták egyik csoportjának, a CD4+ IL-17+ sejteknek az antifungális immunitásban betöltött kulcsfontosságú szerepe. Jelen elkövetés szerint a krónikus mukokután candidiasis (CMC) az IL-17+ T-helper sejtek által képviselt antifungális válasz károsodásának hátterében álló heterogén folyamatok közös végpontja (5, 6). CMC-vel gyakran találkozunk azokban a betegekben, akik kvalitatív vagy kvantitatív, átmeneti, öröklött vagy szerzett T-sejt deficienciákban szenvednek, emellett előfordul immunszuppresszív, antibiotikum- vagy szteroidkezelésben részesülők esetében is. A betegség leggyakoribb manifesztációja a visszatérő, sokszor súlyos, terápiarezisztens soor és oropharyngealis candidiasis (7). A T-sejteket érintő primer immundeficienciák (PID) bizonyos típusaiban (pl. súlyos kombinált immundeficiencia, SCID) a CMC csak egy az egyéb fertőzések közül, amelyekre a betegek fogékonyak. Ezzel ellentétben bizonyos állapotokban a CMC az egyetlen, vagy legfőbb fertőzés, esetenként az egyedülálló klinikai tünet (7). A 60-as, 70-es években egyértelművé vált a betegség gyakori családi halmozódása, genetikai eredete. Megfigyelték invazív candidiasist, a candidiasis mellett egyéb klinikai tüneteket, dermatophytosist, visszatérő bakteriális, gyakran *Staphylococcus* által okozott fertőzéseket, a betegség társulását autoimmunitással, orális, illetve oesophagealis laphámsejtes karcinóma, cerebrális aneurizmák gyakoribb előfordulásával (1). Referátumunk célja a CMC hátterében álló molekuláris és genetikai ismeretek rövid összefoglalása.

A KRÓNIKUS MUKOKUTÁN CANDIDIASIS HETEROGÉN GENETIKAI HÁTTÉRŰ, FENOTÍPUSOS MEGJELENÉSŰKBEN EGYMÁSSAL ÖSSZEKAPCSOLÓDÓ KÖRKÉPEKET TAKAR, AMELYEK KÖZÖS JELLEGZETESSÉGE A VISSZATÉRŐ, VÁLTOZÓ INTENZITÁSÚ ÉS SÚLYOSSÁGÚ, A KÖRMOKET, A BÓRT ÉS A NYÁLKAHÁRTYÁKAT ÉRINTŐ, *CANDIDA* ÁLTAL OKOZOTT NEM INVAZÍV FERTŐZÉS. A TESTFELSZÍNI ANTIFUNGÁLIS IMMUNVÉDEKEZÉSÉBEN KIEMELT SZEREPET JÁTSZANAK A CD4+ IL-17+ T-HELPER SEJTEK, AZOK FEJLŐDÉSÉNEK HIBÁJA, ELÉGTELEN CITOKIN TERMELÉSE KÖVETKEZTÉBEN A SZERVEZET, VALAMINT A NORMÁL FLÓRA TAGJAKÉNT AZZAL EGYENSÚLYBAN ÉLŐ *CANDIDA ALBICANS* KÖZÖTTI HOMEOSZTÁZIS FELBORUL, ÉS A GOMBA PATOGÉNNÉ VÁLIK. A KRÓNIKUS MUKOKUTÁN CANDIDIASIS HÁTTÉRÉBEN ÁLLÓ GENETIKAI RENDELLENSÉGEK IDENTIFIKÁLÁSA AZ ELMÚLT ÉVEKBEN KEZDŐDÖTT EL.

### Izolált CMC („CMC disease”, CMCD)

A CMCD-ben szenvedő betegek esetében a Candida fertőzés az egyedüli vagy legjellemzőbb klinikai minifesztáció, egyéb fertőzésekre mutató fogékonyság nélkül. A molekuláris kutatások eredményeképpen 2011-től a CMCD hátterében több különböző genetikai okot ismertünk meg, amelyek egyértelműen utaltak az IL-17 citokinek *Candida* ellenes immunitásában betöltött alapvető szerepére (5). Az autoszomális recesszív öröklődésű IL-17 receptor (IL-17RA) deficiencia esetében az antifungális immunreakció során képződő IL-17A és IL-17F homo- és heterodimerekre adott válasz a receptor funkcióképtelensége miatt elmarad. Az IL-17F receptor parciális, autoszomális domináns módon öröklődő mutációja szintén candidiasisra való fogékonyságot eredményez (6). A továbbiakban a Signal Transducer and Activator of Transcription 1” gén (*STAT 1*) funkciónyerő mutációját azonosított CMC-s betegekben (4, 9). A funkciónyerő génmutáció eredménye az IL-17+ T-helper sejtek fejlődése ellen ható citokinek (IFN- $\gamma$ , IL-27, IFN- $\alpha$ ) túlműködése, ennek következtében az IL-17+ T-helper sejtek jelentősen csökkent aránya (4). Az első leírt mutáció óta

SARKADI  
ADRIEN  
KATALIN DR.,  
MARÓDI LÁSZLÓ  
DR.

DEOEC INFÉKTOLÓGIAI  
ÉS GYERMEKIMMUNOLÓGIAI  
TANSZÉK, DEBRECEN

számos, az antifungalis válasz jelátviteli folyamataiban kulcsszerepet játszó gén hibáját identifikálták izolált CMCD háttérében (5).

### Szindrómákhoz társuló CMC

A CMC bizonyos glanduláris hipofunkciókkal való társulását már 1929-ben megfigyelték (8). Az autoimmun regulátor gén (*AIRE*) autoszomális recesszív mutációja következtében kialakuló autoimmun poliendokrin szindróma-1 (APS-1) jellegzetes triász a CMC, az Addison-betegség és az autoimmun hypoparathyreosis (5). Emellett számos minor kritérium színesíti a klinikai képet: autoimmun hypothyreosis, autoimmun gastritis, diabetes mellitus, fulmináns autoimmun hepatitis, alopecia areata, illetve totalis, uveitis, malabszorpció, anaemia perniciosa, vashiányos anaemia egyaránt előfordul. Az

*AIRE* protein fő funkcióját a thymusban látja el, ahol a fejlődő T-sejtek számára prezentált perifériás anti-

gének expressziójáért felelős,

amely folyamat

a T-sejtek ne-

gativ szelekcióját

megelőzi a k-

övetkező tör-

történő lezajlásá-

hoz elengedhet-

etlen. A mutáció

következtében a T-

sejtek negatív szelekcióját

előzeli meg, amelynek eredményeképpen

a lymphocyták számos saját antigénnel szemben autoreaktívvá válnak. Az APS-1 esetében a krónikus mukokután candidiasis háttérében az IL-17 és

IL-22 ellenes neutralizáló antitestek termelése mellett az IL-17+ T-helper sejtek csökkent arány is szerepet játszhat (6, 7). Az autoszomális dominánsan öröklődő hiper-IGE-szindrómában (HIES) *Staphylococcus* hidegtályogok mellett a CMC az érintett betegek leggyakoribb fertőzése (5). A *STAT3*-gén funkcióvesztő mutációja következtében az IL-17+ T-helper sejtek csökkent aránya miatt a betegek serumában és a testfelszíni szövetekben minimális az IL-17 és IL-22 termelés. Az extrém magas IgE-szinttel járó betegség további ismertetőjegyei az ekcéma, a súlyos légúti fertőzések, a pneumónia, pneumatocele képződésére való hajlam, jellegzetes arcdiszmorfiás jegyek („Jób-arc”), fogfejlődési rendellenességek. Számos esetben találkozunk a hiper-IgE-szindrómának megfelelő klinikai tünetegyüttesel, amelynek háttérében nem azonosítható *STAT3*-mutáció. Az ilyen esetek egy részének háttérében a SCID-ek közé sorolt *DOCK8*-deficiencia igazolható, sok esetben azonban a felelős gén még ismeretlen („hiper IgE-like” szindrómák).

### CMC előfordulása kombinált immundeficienciákban

Az SCID a T-lymphocyták fejlődését, funkcióját érintő állapot, amelyben sok más fertőzés mellett a krónikus candidiasisra való hajlam is megjelenik. A SCID csoportjába ritka, potenciálisan fatális kimenetelű, öröklött immundeficienciákat sorolunk (2, 3). A háttérében álló leggyakoribb genetikai eltérés az X kromoszómán elhelyezkedő IL-2R $\gamma$  lánc gén mutációja, amelynek funkciója az IL-2R megfelelő működéséhez nélkülözhetetlen. Típusos esetben a mutáció a T- és NK-sejtek szintje teljes hiányát, emellett funkcióképtelen B-sejteket eredményez. Az esetek közel 20%-áért az adozin-dezamináz gén (*ADA*) mutációja felelős (3). A fertőzések rendszerint az élet első hónapjaiban megjelennek, az orális candidiasis, generalizált BCG-fertőzés, gennykeltők által okozott súlyos fertőzések, opportunistafertőzések felhívhatják a figyelmet a SCID-re. Oki kezelés hiányában a betegség lényeg-



gében fatális kimenetelű, megoldásként HLA identikus vagy haploidentikus csontvelő-, illetve őssejt-transzplantáció mellett génterápiás lehetőségek ismertek (3). A beavatkozás elvégzéséig immunglobulinpótlás és profilaktikus antibiotikum, valamint antifungális terápia hidalhatja át a kritikus időszakot.

### A CMC szövődményei

A CMC eredményes kezelése, a fertőzés visszaszorítása sok esetben nehezen elérhető cél. A candidiasis következtében kialakult elhúzódó, krónikus gyulladással járó reakció talaján a nyálkahártyafelszíneket érintő prekancerózus léziók, leukoplákiák megjelenésének esélye sokszorosan megemelkedik (10). Újabb eredmények a krónikus candidiasis és a laphámsejtes rák kialakulása közötti összefüggést nemcsak a krónikus gyulladással, hanem a gomba anyagcseréje során keletkező anyagok, mint pl. az acetaldehid erősen karcinogén hatásával magyarázzák. APS-1-ben a krónikus candida-mucositis talaján megjelenő orális, illetve eosophagealis karcinóma előfordulási aránya 10% feletti is lehet

(10). A gombás felrakódás többnyire nem korlátozódik a szájüregi nyálkahártyára, a nyelvcsőben is fellelhető, esetenként súlyos, a krónikus gyulladás talaján kialakuló, műtéti korrekcióra szoruló szűkületeket okozva. A terápiarezisztens, elhúzódóan fennálló candida-eosophagitisben szenvedő betegek gyakori panasza a retrosternális nyelési fájdalom, amelynek hátterében az esetek nagy részében eosophagus striktura igazolódik. Ballondilatációs beavatkozás valamint megfelelően beállított antifungális terápia, illetve profilaxis mellett a nyelési panaszok jó eséllyel javíthatók, megszüntethetők (9). Néhány CMC-s betegben visszatérő bakteriális légúti fertőzések mellett légzőszervi szövődményként bronchiectasia is előfordult. Több CMC-s betegben megfigyelhetők intrakraniális vaszkuláris malformációk, cerebrális vérzések előfordulása. Egyes esetekben a vérzések hátterében az intrakraniális erekre korlátozódó aneurysma vagy vasculitis igazolódik (1). A CMC sikeres kezelése, a megfelelő profilaxis beállítása nemcsak esztétikai, életminőségi kérdés. Az effektív terápia fontos célja a CMC-vel összefüggésbe hozható súlyos szövődmények megelőzése.

### Irodalom

1. Aziz MM, Takagi Y, Hashimoto N, et al. Expression and activation of STAT family proteins in cerebral arteriovenous malformation. *World Neurosurg* 2012; 78 (5): 487–497.
2. Cossu F. Genetics of SCID. *Ital J Pediatr* 2011; 15 (36): 76.
3. Caspar HB. Gene therapy for ADA-SCID: defining the factors for successful outcome. *Blood* 2012; 120 (18): 3628–3629.
4. Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011; 208 (8): 1635–1648.
5. Maródi L, Cypowij S, Tóth B, et al. Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus* species. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (5): 1019–1027.
6. Puel A, Cypowij S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin 17-immunity. *Science* 2011; 332 (6025): 65–68.
7. Puel A, Cypowij S, Maródi L, et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12 (6): 616–622.
8. Thorpe ES, Handley HE. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. *Am J Dis Child* 1929; 38 (2): 328–338.
9. Tóth B, Méhes L, Taskó S, et al. Herpes in STAT1 gain-of-function mutation. *Lancet* 2012; 379 (9835): 2500.
10. Uttamo J, Silkala E, Kaihovaara P, et al. Chronic candidosis and oral cancer in APECED-patients: production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*. *Int J Cancer* 2009; 124 (3): 754–756.