A betegség
Forr
ás:
AID

A betegség korai progressziója thymus rendellenességben szenvedő HIV fertőzött csecsemőkben

Cikk: **Kourtis A.P. és mtsai - New Engl. J. Med. 335, 1431, 1996**

A perinatalis HIV fertőzés progressziója hónapokban lefolyást mutat. A csecsemők egy kisebb alcsoportjában igen gyorsan kifejlődik az AIDS, míg a többiben a progresszió sokkal lassabb. A progresszió legátnyegesebb jellvje, a CD4+ sejtek számának csökkenése elsősorban e sejtek gyors pusztulásának a következménye, de hozzájárulhat ehhez a CD4+ sejtek defektív képződése is a thymusban. Több állatkísérletes vizsgálat és a fertőzöttekben végzett patológiai megfigyelés szerint is a HIV fertőzés következtében a thymusban súlyos rendellenességek észlelhetők.

A veleszületett immunhiány egy súlyos, thymus abnormalitással kísért formájában, a DiGeorge szindrómában mind a CD4+, mind a CD8+ T sejtek, mind pedig (szemben legújabb, még nem közölt vizsgálatai szerint) a CD5+ B sejtek száma alacsony. Mivel a HIV fertőzött csecsemők egy részében korábban szintén alacsony CD5+ B sejtszámot észleltek, szerzők érdemesnek látták annak a szisztematikus vizsgálatát, hogy előfordul-e a DiGeorge szindrómához hasonló immunológiai rendellenesség a HIV fertőzött csecsemők között is, és ha igen, összefügg-e ez a betegség progressziójával.

59 olyan gyermeket vizsgáltak, akik perinatalisan fertőződtek meg HIV-vel. Kontrollcsoportként 168, HIV fertőzött anyától született, de végül nem-fertőződött gyermek szolgált. A HIV fertőzés diagnózisát az antitest titerek alakulása, HIV-PCR vizsgálat és p24 assay, valamint a klinikai tünetek alapján állították fel. Összehasonlítás céljából a vizsgálatot elvégezték 5 DiGeorge szindrómában szenvedő csecsemőben is. A HIV fertőzött ill. kontroll gyermekek egy részét (40) születésük óta követték, a többi 19 csecsemőnél is megtörtént az első vizsgálat fél éves koruk előtt. Mindkét csoportot rendszeresen vizsgálták klinikai, immunológiai és virológiai módszerekkel.

Az 59 HIV fertőzöttnek bizonyult gyermek közül 19-ben fejlődött ki AIDS első életévük során. A többi 40 gyermek közül az AIDS csak az első életévük betöltése után alakult ki (17) vagy ez még az utolsó ellenőrző vizsgálatsorán sem volt diagnosztizálható (23). Az AIDS diagnózis felállításának median életkora az első csoportban 4.0, a másodikban 40.5 hónap volt.

A kontroll csoportban végzett mérések szerint a CD4+ és CD8+ sejtszám normál értékének alsó határa (5-ik percentilis) 1900/L ill. 850/l voltak. Azoknál a gyermekeknél valószínűsíthették a thymus rendellenesség fennállását, akiknek mindkét T sejt szubpopulációi értéke ennél alacsonyabb volt. 17 ilyen gyermeket találtak (thymus defektus csoport) és ezeket hasonlították össze a többi 42 gyermekkel (thymus defektus nélküli csoport). A két csoport között jelentős volt a különbség a CD5+ B sejtek számában (median: 126, ill. 1394, a kontroll csoportban 1075) is.

A két csoport CD4+ és CD8+ sejtszáma között különbség fennmaradt az után vizsgálat során is. A thymus defektus csoportban miért értékek igen alacsonyak voltak, és igen kevéssé különbözték a DiGeorge szindrómásokban mért értékektől. A thymus defektus nélküli csoportban mért CD4+ és CD8+ sejtszámok különbözték ugyan a kontroll csoportban kapott értékektől, de ez a különbség csekély volt a két HIV fertőzött csoport közötti különbséghez képest.

A vizsgálat legérdekesebb része az volt, amikor a thymus defektusos ill. e nélküli csoportban hasonlították össze a HIV betegség lefolyását. Az első csoport 17 gyermeke közül az első életév során 14-ben fejlődött ki az AIDS, egy-egy további gyermekben 13, ill. 20 hónapos korban állították fel az AIDS diagnózist. Ezzel ellentétben a második csoport 42 gyermekek közül csak 5 lett AIDS-es első életéve betöltése előtt. A táblázat görbe-analízis szerint 12, ill. 24 hónapos korban az AIDS kifejlődésének kockázata a thymus defektusos csoportban 75, ill. 92%, a thymus defektus nélküli csoportban 14 és 34% volt. Annak a kockázata, hogy a gyermek AIDS-ben meghal egyéves, ill. kétéves korúig az első csoportban 38 és 64%, a másodikban 0 és 3% volt, a különbség mindkét összehasonlítás esetében extrém módon szignifikáns (p0.0001). A Pneumocystis carinii pneumonia is sokkal gyakrabban volt észlelhető a thymus rendellenességet mutató HIV fertőzöttekben (47%), mint a fertőzöttek másik csoportjában (14%), az első csoport betegeinek ez volt a fő halálokа. Gyakrabban fordult elő a hypogammaglobulinaemia is az első csoportban (38), mint a másodikban (6/28). Ún. Elnyert mődszerrel megállapították, hogy az első csoportból vizsgált 8 beteg B sejtjei közül egy se, még a második csoport vizsgált 21 betege közül 17 termelt in vitro HIV gp160-elleni antitesteket.

Megbeszélés
A HIV fertőzött felnőttekben és a gyermekek nagy részében is a CD4+ lymphocyták száma az AIDS végstádiumáig magas. Ezzel ellentétben a thymus aplasia következtében kifejlődő veleszületett súlyos immundeficienciában, a DiGeorge szindrómában, szenvedő csecsemőkben mind a CD4+, mind a CD8+ T sejtek jelentős mértékben csökken, hiszen mindkét sejttípus képződésében funkcióképes csecsemőmirigy szükséges. Szerzők legújabb adatai szerint ehhez tárul a CD5+ B sejtek számának csökkenése is. Jelen vizsgálatukban szerzők elkülönítették a HIV fertőzött csecsemők egy olyan alcsoportját, akikben megtalálhatók a fenti, a DiGeorge szindrómára jellemző lymphocyta szubpopulációs eltérések. Ez arra mutat, hogy e csecsemőkben a HIV fertőzés a thymus funkciók zavarát idézte elő. Csaknem minden ilyen gyermekben a HIV fertőzés gyorsan progredált, és még első életévük során AIDS fejlődött ki. Szerzők így magyarázzák ezt a megfigyelést, hogy a thymus funkciók rendellenessége következtében kevesebb lymphocyta érik ki és kerül a perifériás nyirokszervekbe. Így itt kisebb lesz a lymphocyta-reszervoire. Mivel a HIV inhibíció által gyors ütemben pusztuló CD4+ sejteket a szervezetnek pótolnia kell, a kisebb reservoire gyorsabban merül ki, és ezáltal gyorsabban következnek be a CD4+ sejtek számának csökkenése és e miatt a HIV betegség progressziója is. Azt még nem lehet pontosan megmondani, hogy a többi HIV fertőzött gyermekben miért nem következett be a thymus dysfunkció, valószínű azonban, hogy e mögött a különböző HIV törzsek thymus- károsító hatás közötti eltérések rejlenek.

Szerzők ebben a csoportban még nem tudták megmérni a plazmában jelen lévő vírusmennyiséget. Így nem tudják bizonyítani azt az indirekt bizonyítékok alapján valószínűnek látszó feltételezéstéket, hogy a thymus dysfunkciós gyermekek az in utero fertőzöttek közül kerülnek ki.

Az eredményekből fontos klinikai következtetések adódnak. Érdemesnek látszik a thymus rendellenességgel járó HIV betegség mielő korábbi felderítése, mert e gyermekeknél különösen fontos lehet az igen korai, még a 6 hónapos kor előtt elkezdett Pneumocystis carinii pneumonia preventív kezelés. E csoportban a többi fertőzöttéhez viszonyítva agresszívebb antivirális kezelésre és esetleg thymus transzplantációra is szükség lehet.