

Primer immunhiányos állapotok - kezelés

Dr Kriván Gergely

Dél-pesti Centrumkórház-, Országos Hematológiai és Infektológiai
Intézet, Budapest

Tévhitek

- A veleszületett immunhiányos (PID) állapotok ritka betegségek
- A PID súlyos betegség
- A PID gyermekkorban jelenik meg
- A PID előterében mindig a fertőzések állnak
- A PID többféle kórokozóval szembeni fogékonyságot jelent

10 Warning Signs

of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1 Four or more new ear infections within 1 year.
- 2 Two or more serious sinus infections within 1 year.
- 3 Two or more months on antibiotics with little effect.
- 4 Two or more pneumonias within 1 year.
- 5 Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- 6 Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- 7 Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.
- 8 Need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 9 Two or more deep-seated infections including septicemia.
- 10 A family history of PI.

Presented as a public service by:



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2021 Jeffrey Modell Foundation. For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info4pi.org

10 Warning Signs

FOR ADULTS of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1 Two or more new ear infections within 1 year.
- 2 Two or more new sinus infections within 1 year, in the absence of allergy.
- 3 One pneumonia per year for more than 1 year.
- 4 Chronic diarrhea with weight loss.
- 5 Recurrent viral infections (colds, herpes, warts, condyloma).
- 6 Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 7 Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs.
- 8 Persistent thrush or fungal infection on skin or elsewhere.
- 9 Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria.
- 10 A family history of PI.

Presented as a public service by:



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2016 Jeffrey Modell Foundation. For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info4pi.org

Immunglobulin kezelés célja

Szubsztitúció

- Primer immundeficienciák (PID)
- Csecsemőkori átmeneti IgG hiány
- Secundaer immundeficienciák
- Infekciók, szepszis adjuváns kezelése

Immunmoduláció

- Immunpatogenezisű (autoimmun) kórképek
- Infekciók, szepszis adjuváns kezelése

Új eset 2025-ből (1)

- 45 éves nőbeteg, fogászati asszisztens
- Anamnézisében:
 - Gyermekkorában ITP miatt 1 évig szteroidot kapott. Hypothyreosis.
- 2022: hasmenés – colonoscopia: **noduláris lymphoid hyperplasia** (MALT hyperplasia)
- 2024: elhúzódó köhögés HRCT: disszeminált tüdőelváltozás (tumor? sarcoidosis?, pneumoconiosis?)
 - Onkológiai kivizsgálás: negatív
 - Bronchoscoopia: krónikus gyulladás
 - VATS: idiopathiás interstitiális pneumonitis, leginkább lymphoid interstitialis pneumonia gyanúja (?)
 - Ig meghatározás nem történt
- 2024. 09.: AIHA – hematológia, csontvelővizsgálat, transzfúzió, **szteroid**

Új eset 2025-ből (2)

- 2024. 09.: AIHA – hematológia, csontvelővizsgálat, transzfúzió, **szteroid**
- 2025. 01. Mellkas CT: Multiplex góc a tüdőparenchymában, okozhatja a szövettan igazolt **idiopathias interstitialis pneumonitis**. A mediastinumban kis nyirokcsomók, nagyságuk nem haladja meg a normál érték felső határát. **Fibrosis pulmonum** min.grad., alveolitissel. Korábbi folyamat **heges maradványai** a tüdőben. Apró **emphysemás bullák**. **Hepato- splenomegalia**.
- **Vélemény:** Az előző 2024. 04.03.-án készült CT vizsgálathoz viszonyítva **regressio** látszik: A mediastinumban, hilusokban a nyirokcsomók száma, nagysága csökkent. A tüdőparenchymában a gócok száma, nagysága csökkent. Az alveolitis kiterjedése, intenzitása csökkent. (megj.: regresszió – szteroid!)
- Folyamatosan beteg (nátha, felső légúti megbetegedések) és hosszan elhúzódik.
- 2024. 10. 24. IgG 0,09 g/l, IgA: nem mérhető, IgM 0,12 g/l.
- 2025. 01. 29. Szent László Kh: azonnal Ig pótlás, immunol. kivizsgálás

Immunológiai leletek

Immundeficiencia

CD3+ T sejt %	85,99	%		+	55,00	83,00
CD3+ T sejt abszolút	1204,00	sejt/μl			700,00	2100,00
CD3+/CD8+ T sejt %	40,82	%		+	10,00	39,00
CD3+/CD8+ T sejt abszolút	571,00	sejt/μl			200,00	900,00
CD3+/CD4+ T sejt %	44,08	%			28,00	57,00
CD3+/CD4+ T sejt abszolút	617,00	sejt/μl			300,00	1400,00
CD3-/CD16+56+ NK %	6,36	%		-	7,00	31,00
CD3-/CD16+56+ NK abszolút	89,00	sejt/μl		-	90,00	600,00
CD19+ B sejt %	7,07	%			6,00	19,00
CD19+ B sejt abszolút	99,00	sejt/μl		-	100,00	500,00
CD4/CD8 arány	1,08				1,00	3,60
Dupla negatív T sejt %	1,42	%			< 10,00	
Dupla pozitív T sejt %	0,33	%			---	---

CD19+ gate-en belül

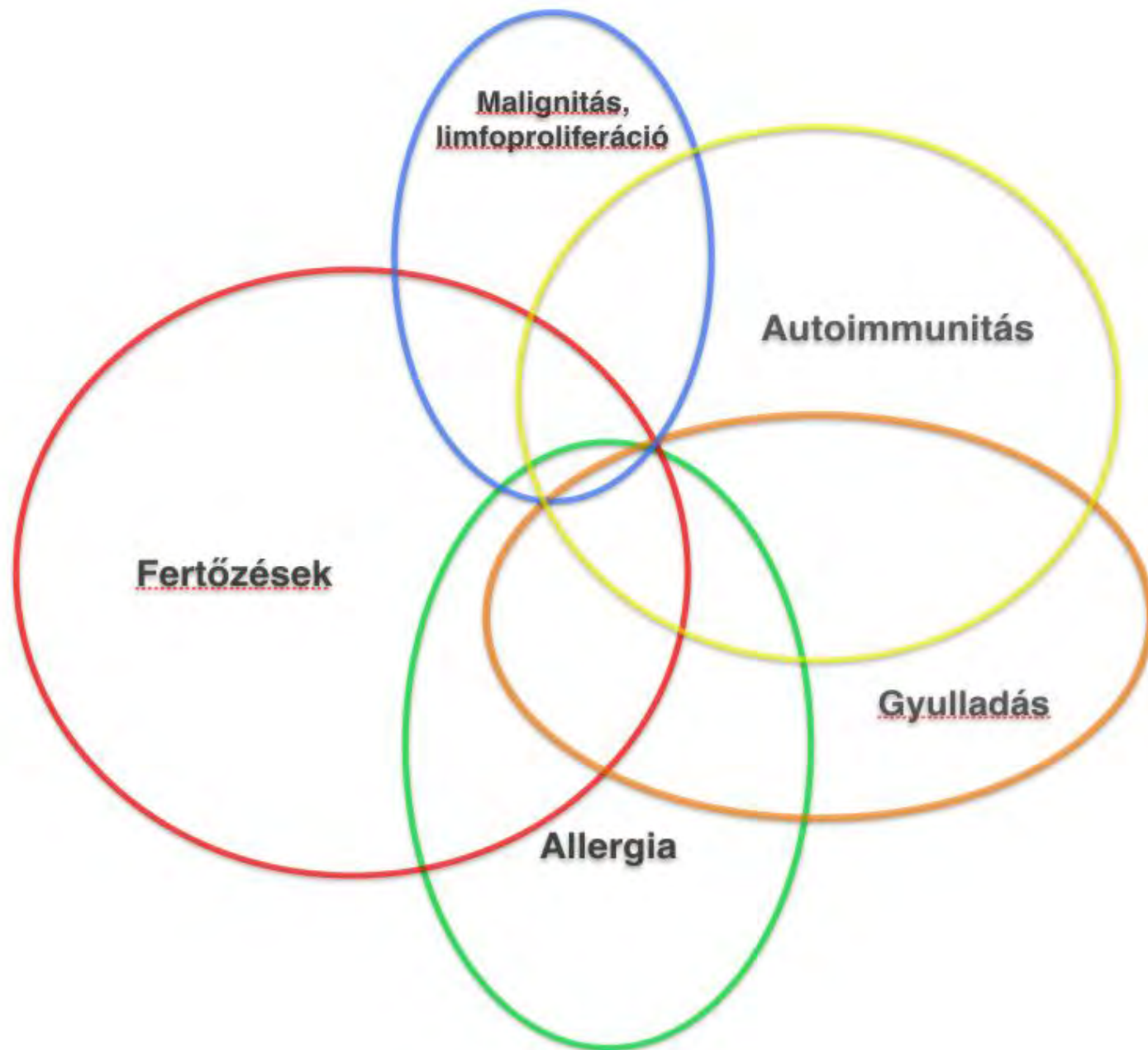
CVID						
CD27+/IgD-/ osztályváltott memória B sejt	2,26	%		-	9,20	18,90
CD27+/IgD+/ nem osztályváltott memória B sejt	17,04	%			13,40	21,40
CD27-/IgD+/ Naív B sejt	79,26	%		+	58,00	72,10
CD21 LowB sejt	2023,00	%		+	< 10,00	
CD20	99,490	%			95,000	100,000
CD81	99,18	%			95,00	100,00

IgG alosztályok

Szérum IgG (nephelometria)	1,12	g/L		-	7,00	16,00
Szérum IgG1	0,73	g/L		-	4,90	11,40
Szérum IgG2	<0,10	g/L		-	1,06	6,80
Szérum IgG3	0,10	g/L		-	0,20	1,10
Szérum IgG4	<0,001	g/L		-	0,08	1,40

Tévhitek

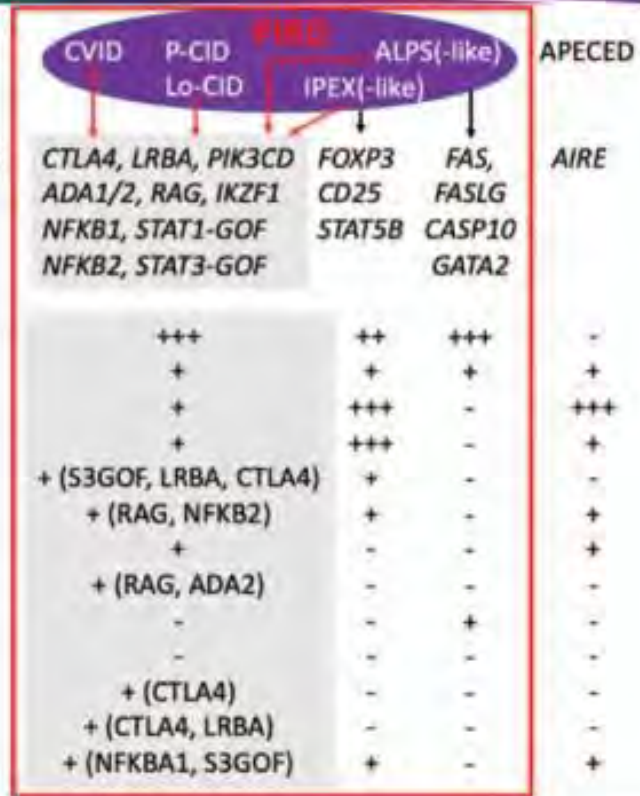
- A veleszületett immunhiányos (PID) állapotok ritka betegségek
- A PID súlyos betegség
- A PID gyermekkorban jelenik meg
- A PID előterében mindig a fertőzések állnak
- A PID többféle kórokozóval szembeni fogékonyságot jelent



INFECTION

AUTOIMMUNITY

	SCID LS/OS	XLA	slgAD	pDGS	CGD	HLH-like	COMP	WAS	HIGM
Common genes associated with AI	<i>RAG</i> <i>IL2RG</i>	<i>BTK</i>	<i>n.a.</i>	<i>del22q11</i> <i>TBX</i> <i>FOXP1</i>	<i>CYBB</i> <i>NCF1</i> <i>NCF2</i>	<i>IKBKG</i> <i>ITK</i> <i>XLP1</i> <i>XLP2</i>	<i>C1QRS,3,5</i> <i>C6,8</i> <i>C2,4A,7</i>	<i>WAS</i>	<i>AICDA</i>
Common types of AI									
AIC (AIHA, ITP, AN)	+++	+++	++	++	+	++	-	+	++
Thyroid disease (AIT)	++	++	++	++	+	-	-	-	-
Other endocrinopathies*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enteropathy	+	+	-	-	+	-	-	+	+
Arthritis	-	-	-	+	+	-	+	+	-
Alopecia / Vitiligo	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Autoimmune lung dz	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Vasculitis	-	-	-	-	-	-	+(C2,4,7)	+	-
GN	-	-	-	-	+	-	-	+	-
APLA	-	-	-	-	+	-	-	-	-
SLE	-	-	+	-	+	-	+	-	-
CNS infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepatitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-



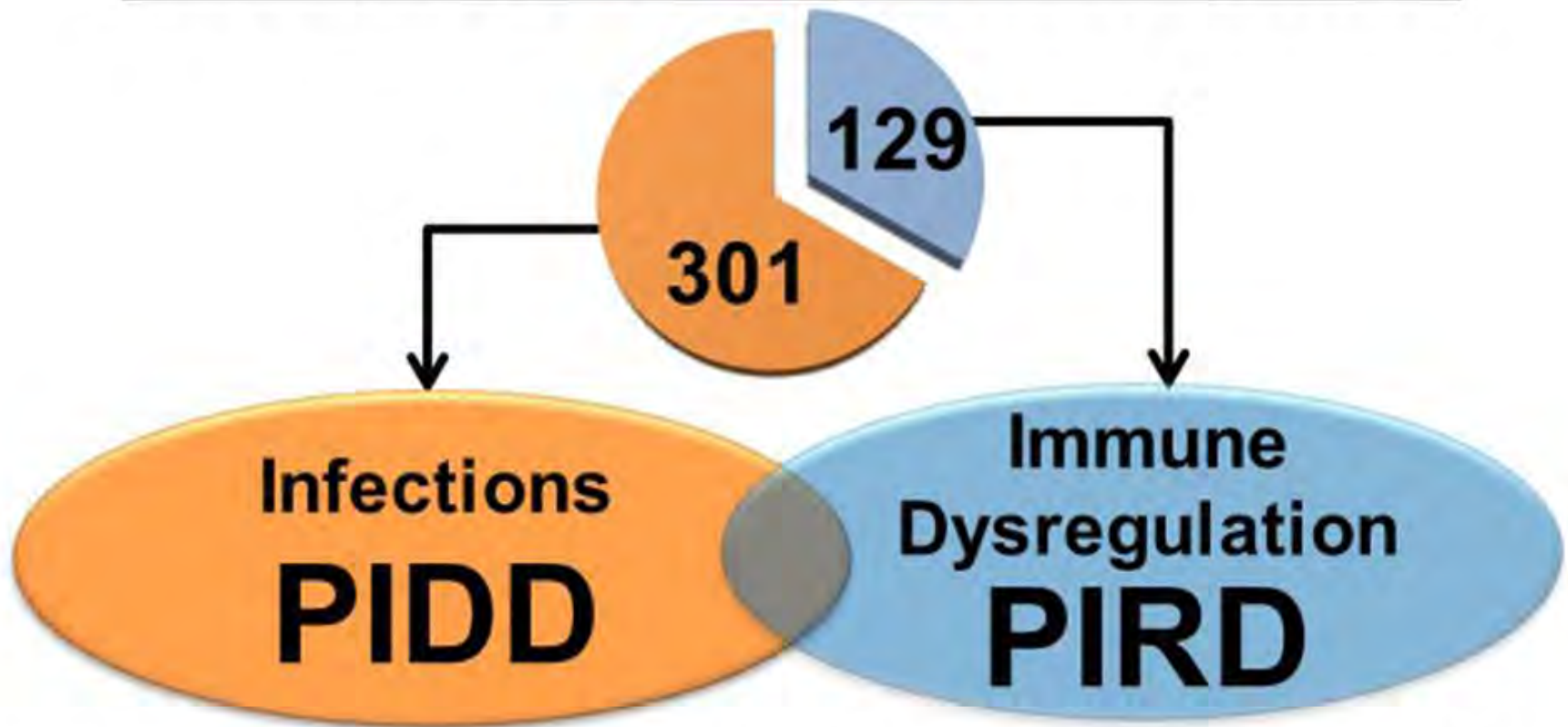
Jolan E. Walter et al:
 Curr Opin Pediatr. 2019; 31(6): 851–862.

Immundysreguláció figyelmeztető jelei

- **G** ranuloma
- **A** utoimmunity
- **R** ecurrent
- **F** ever
- **I** nfection
- **E** czema
- **L** ymphoproliferation
- **D** iarrhea



430 Inborn Errors of Immunity

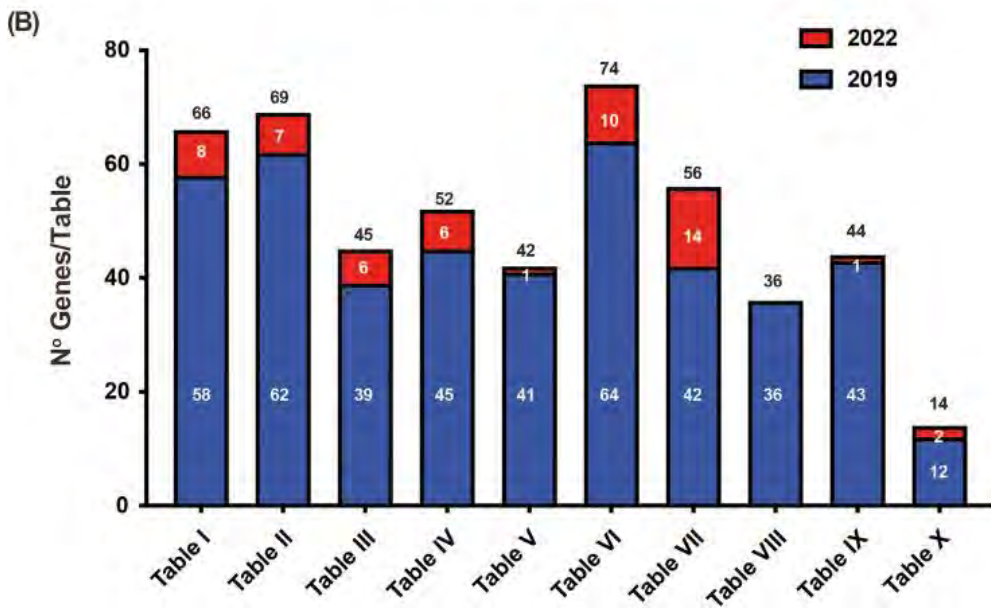
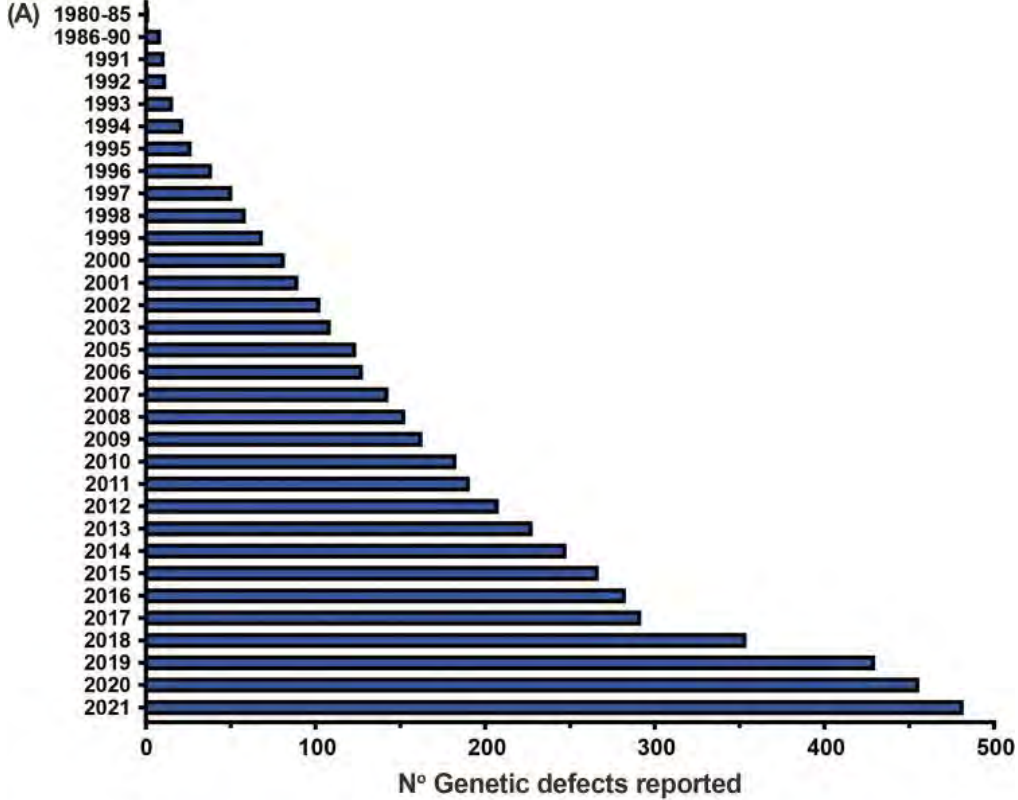


Primary Immune Deficiency Disorders (PIDD)

- Infection-dominant pathology
- Therapies focused on infection treatment or prevention
- Example: SCID

Primary Immune Regulatory Disorders (PIRD)

- Immune-mediated pathology dominant
- Therapies focused on immune modulation
- Example: IPEX



Tangye S.G. Journal of Clinical Immunology (2022)
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>

IUIS* felosztás 2022

IUIS kategóriák	Genetikai defektusok száma (2019/ 2022)
I. A sejtes és a humorális immunitást érintő PID (kombinált immundeficienciák)	58/66
II. Immunhiányok egyéb eltérésekkel vagy szindrómákkal társulva	62/69
III. Elsősorban antitesthiány szindrómák	39/45
IV. Immun-dysregulációs kórképek	45/52
V. Fagocita defektusok	41/42
VI. Természetes vagy veleszületett immunitás zavarai	64/74
VII. Autoinflammatorikus szindrómák	41/56
VIII. Komplement defektusok	36/36
IX. Csontvelő-elégtelenségek	44
X. PID fenokópiák	15 (7 szomatikus, 8 aatb)
Összesen:	499

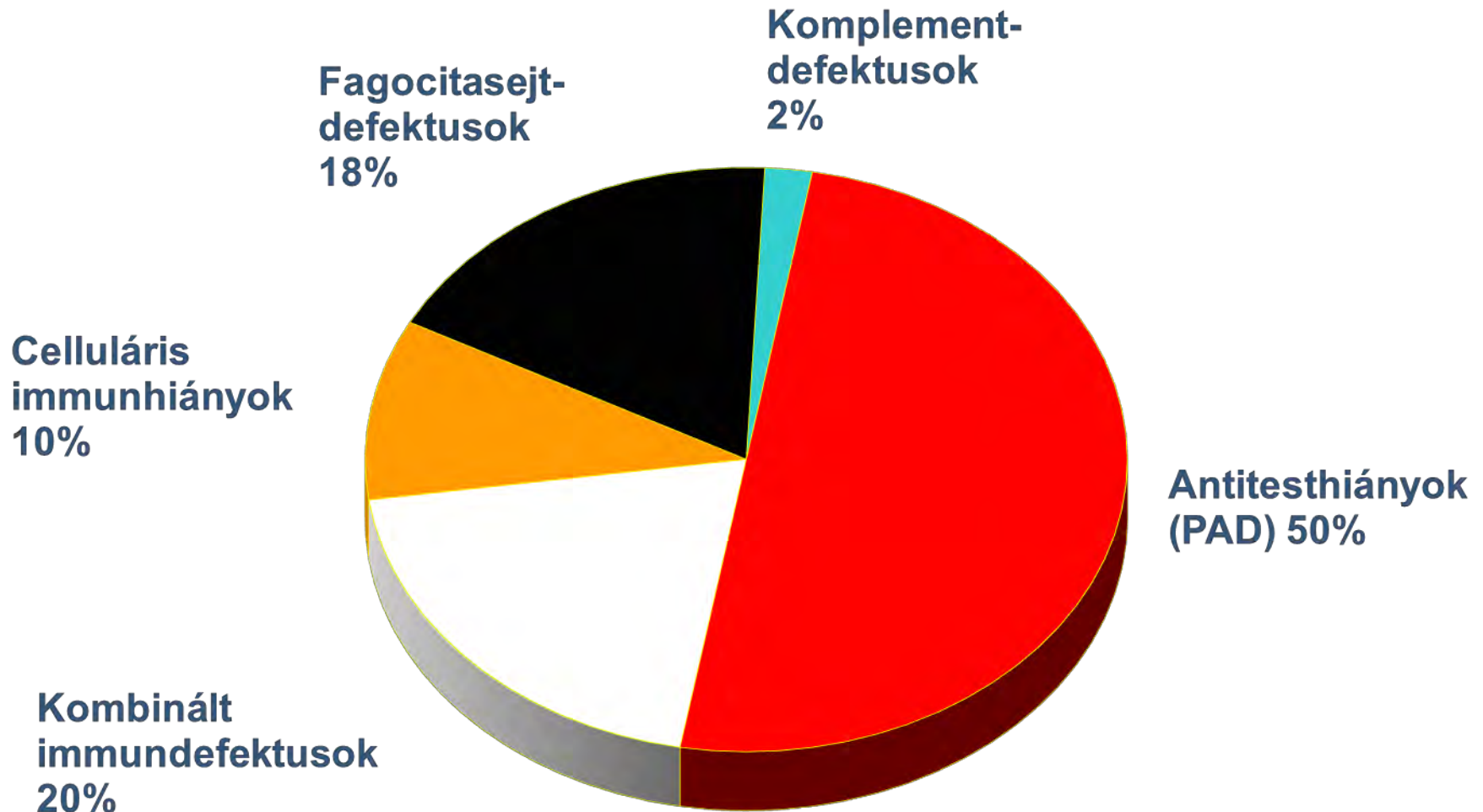
2019 óta 54 új defektus

*International Union of Immunological Societies

Steven Holland, IPIC 2022 után

Primer immundeficienciák (PID)

(499 genetikailag meghatározott kórkép)



T sejt defektusok klinikai jellemzői

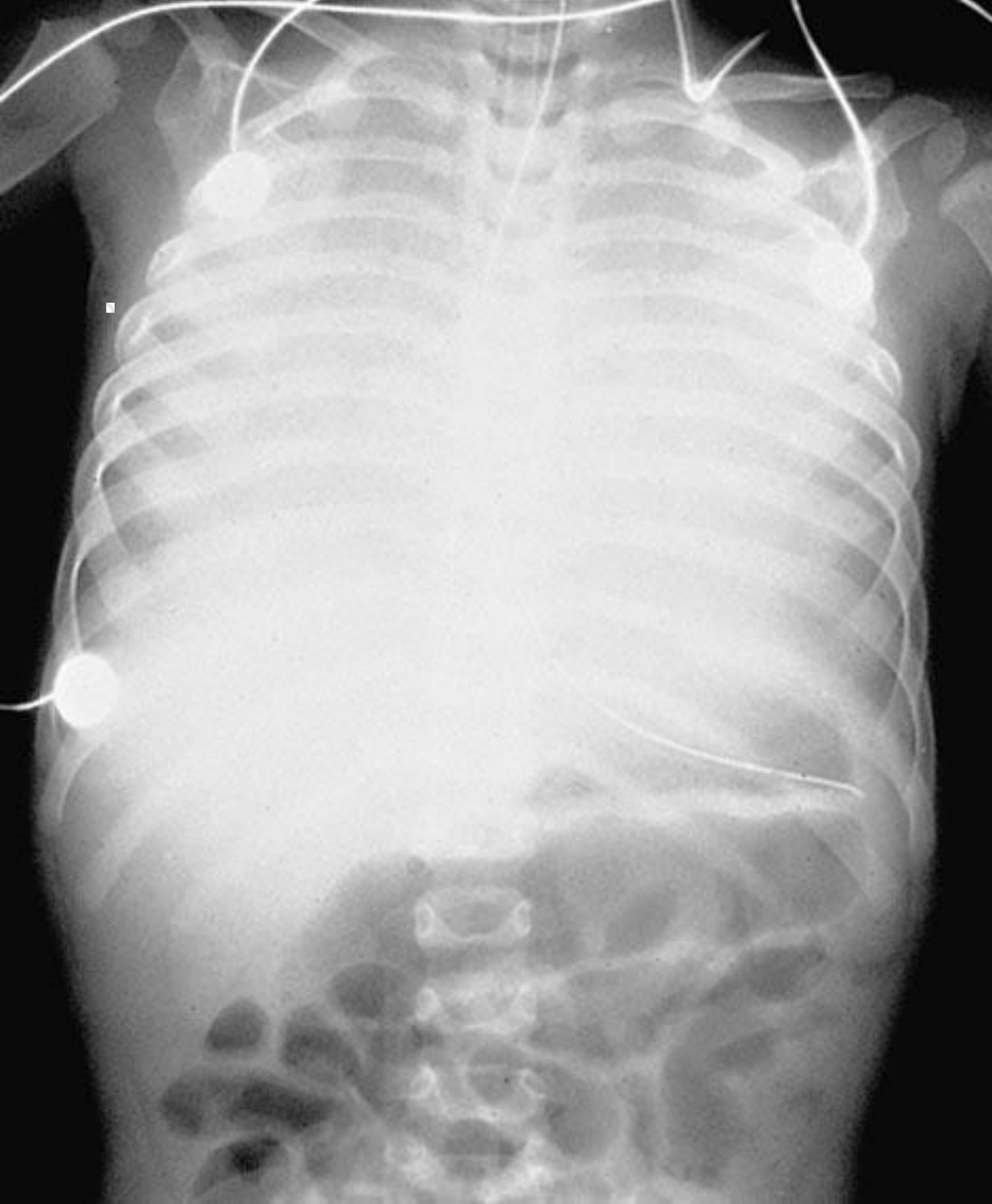
- Visszatérő, súlyos vagy szokatlan vírusfertőzések (VZV, CMV, HSV)
- Gyarapodási zavar
- Krónikus candidiasis
- Krónikus hasmenés
- Lymphopenia (újszülött, csecsemőkor)
- Pneumocystis pneumonia
- GvHD
- Súlyos újszülöttkori eczematoid vagy seborrhoeás dermatitis



Progresszív varicella



Terápia rezisztens soor oris 1 éves kor után PID-re utal !!!



Pneumocystis
pneumonia



DOIA

<http://www.dermis.net>
University Erlangen





2004.01.15

*A Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. Gyermekgyógyászati
(igazgató: Schuler Dezső dr.), *Fővárosi László Kórház
(igazgató: Várnai Ferenc dr.) közleménye*

Fatális lefolyású súlyos kombinált immundefektus (SCID)

K R I V Á N G E R G E L Y dr., T I M Á R L Á S Z L Ó dr.*, W A L C Z E R Z S É B E T,
C S E R Á G N E S dr., R É V É S Z T A M Á S dr.

A veleszületett immunhiányos állapotok legsúlyosabb formája a celluláris és humorális védekezés együttes zavarán alapuló súlyos kombinált immundefektus (SCID). E kórkép hátterének tanulmányozását nagymértékben segítette a sejtfelszíni markerek feltérképezése, a lymphocyta funkciós vizsgálatok körének kibővülése, a T-sejtek differenciálódásának és érésének, ill. az egyes altípusok szerepének megismerése [7]. Így a korábban elsődlegesen haemopoetikus, ill. lymphoid őssejt defektussal magyarázott eredet mellett számos más okra is fény derült.

A súlyos kombinált immundefektust okozó ismert elváltozások száma tehát nő, egyre nehezebbé és áttekinthetlenebbé téve a betegség klasszifikációját [11, 12, 16].

Szerencsére a klinikai kép egységesebb, a tünetek között előtérben állnak az ismétlődő, súlyos formában lezajló — gyakran fakultatív patogének által okozott — fertőzések, hasmenések, kiterjedt gombás folyamatok, generalizált oltási betegségek. Hazánkban az élőben felismert súlyos kombinált immundefektusról szóló közlések száma csekély [5, 13, 14].

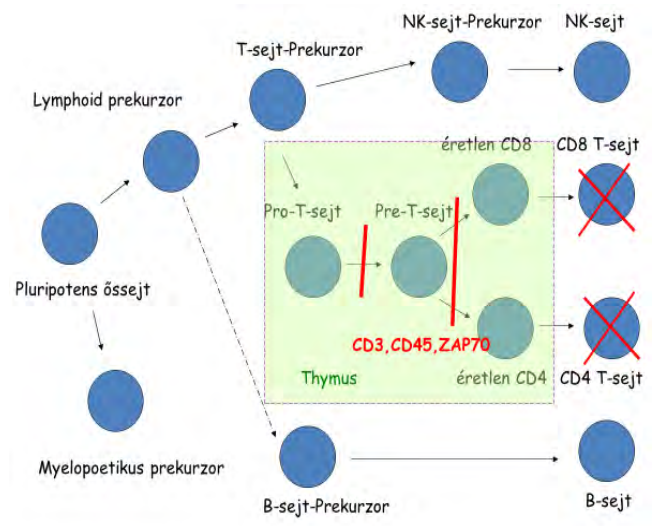
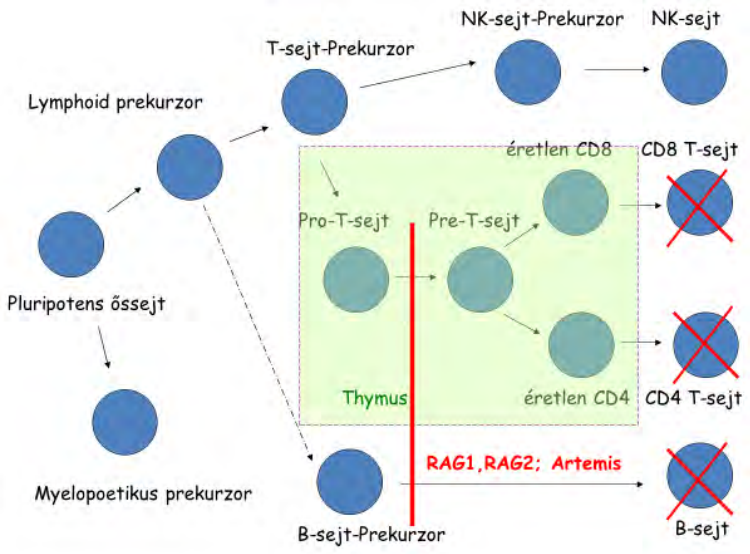
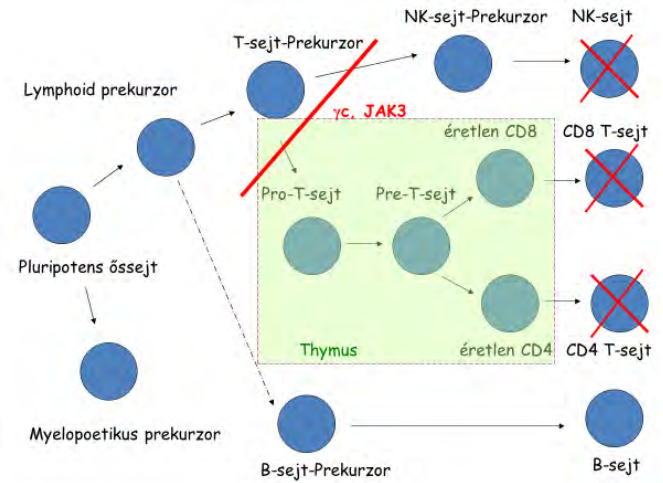
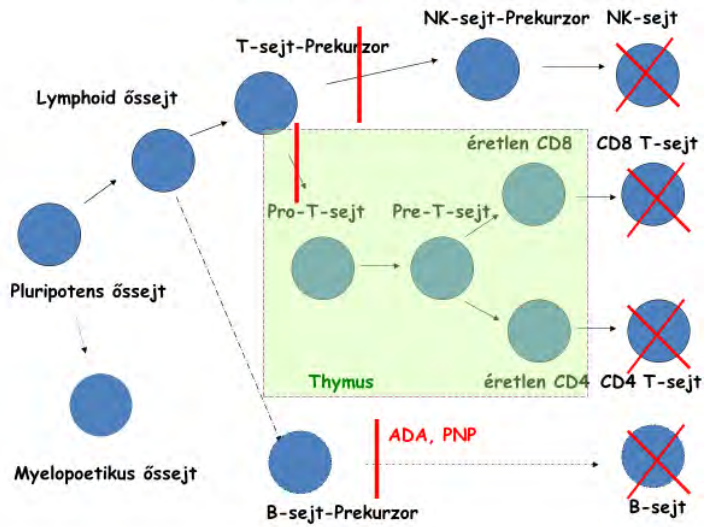
Az alábbiakban a SCID klinikai és immunológiai vizsgálatokkal diagnosztizált, kórbonctanilag és szövettanilag igazolt esetét mutatjuk be.

Klinikai és immunológiai megközelítés

- Klinikai gyanú alapján (családi anamnézis, terápia rezisztens soor, fertőzések – CMV, Pneumocystis jirovecii, BCG stb.)
- Transzplantációs központba helyezés – immunológiai, funkcionális tesztek, genetika, HLA tipizálás, donorkeresés
- Profilaxis (antifungális, antivirális, anti PCP, IVIG stb.)
- Irradiált vérkészítmények , védőoltások elkerülése (elsősorban élő kórokozókkal)
- Sürgős hemopoieticus vérképző őssejt-átültetés (haploidentikus/identikus)
- **SCID klinikai és immunológiai sürgősségi állapot!**

SCID diagnózis buktatói...

- **Direkt kórokozó kimutatás...**
- **Ig szintek normálisak**
 - Anyai IG
 - Paraprotein (szérum feh ELFO minden gyanús esetben!!!)
- **Norm/emelkedett T-sejtszám**
 - Oligoklonális (Omenn szindróma)
 - Maternofoetalis graft
- **Későbbi életkorban jelentkező SCID = „leaky SCID”**
- **GVHD lehet előtérben** vértranszfúzió vagy maternofoetalis graft miatt





Ped Abd*

CF4-9

8.0cm

50Hz

[2D]

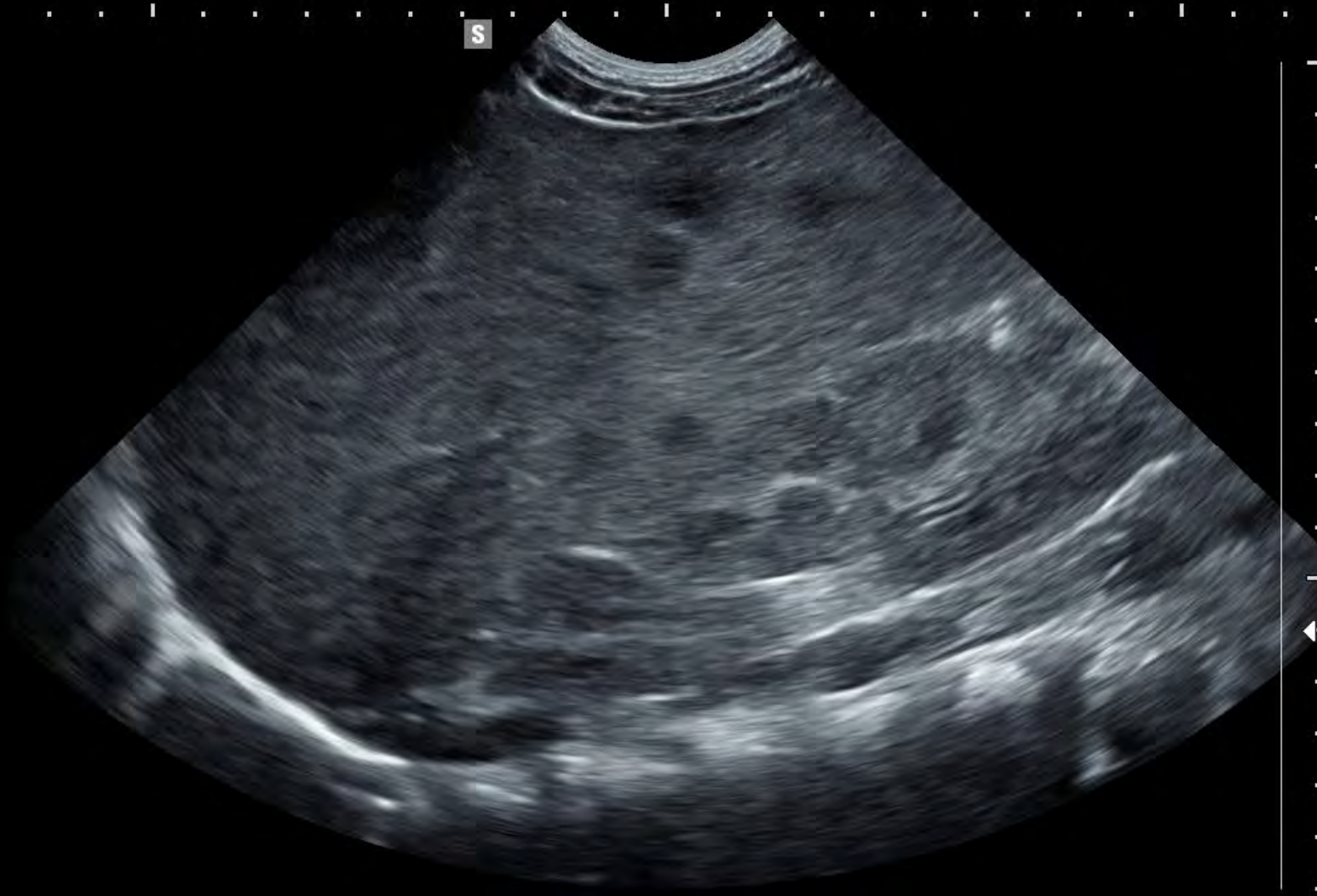
Gen

Gn 54

DR 92

FA 6

P 90%



Gyermekkori védőoltások

Dátum / Date --/-- (Év / hó / nap) (yy / mm / dd)	BCG (TBC/TB)	Diftéria/Diphtheria	Pertusszisiz/Pertussis	Tetanusz/Tetanus	Poliomyelitis/IPV	H. influenzae B	Pneumococcus (konjugát)/PCV	Kanyaró/Measles	Mumpsz/Mumpss	Rubeola/Rubella	Hepatitis B
2021 07.02.	X										
2021 10.29.		X	X	X	X	X					
2021 10.29.							X				

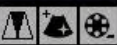
Infant and childhood immunizations

Oltóanyag neve, száma / Brand name and batch of vaccine	Oltóorvos aláírása, pecsétje / Official stamp and signature
<p>Féler Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház Újszülött, Csecsemő, Gyermek Osztály 8000 Szekesfehervar, Seregélyesi út 30.</p> <p><i>Handwritten:</i> 112202</p>	
PENTAXIM VOB400M	
PROGNAR -13 0F2436	

Date	Problémák és főbb terápiás döntések
2021.07.01.	Születési dátum
	Terápia-rezisztens soor, enteritis, dermatitis, generalizált papulák a bőrben
2021.12.15	Bőربيopszia: saválló pálcák, cutan tuberculosis, hasonló laesiók a májban, lépben, csigolyákban, bordákban
2021.12.21	adenovírus enteritis
2021.12.15	RSV (ribavirin kezelés)
2022.01.03	Anyai GVHD –steroid terápia
2022.02.25	Transzplantáció: CBU graft; rejeckió profilaxis: 10mg/kg ATG Fresenius
2022.03.01	CMV infekció - Foszkarnet
2022.03.02	enteritis
2022.03.10	ADENO infekció - Cidofovir
2022.03.18	paternal virus specific T cell therapy against adeno and CMV
2022.04.04	CBU 5% infúzió (CD34+ : 3x10⁴/kg)
	IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome)
2022.05.02	Splenectomy (szövettan: granulómák saválló pálcák nélkül)
2022.05.11	2mg/kg steroid (1 hét múlva csökkentve 1,2mg/kg-ra) és tocilizumab
2022.05.13	Gastrotubus behelyezés
2022.05.16	Lázás állapot - Tazocin
2022.05.25	tocilizumab 2. (magas láz, FVS nagymértékben emelkedett)
2022.06.08	tocilizumab 3. (visszaemelkedett FVS miatt)
2022.06.21	Calcificatio az intrahepatikus laesiókban
2022.06.22	tocilizumab kéthetente (összesen 10x) (visszaemelkedett FVS, hepatomegália, légzési nehézség, láz miatt)
2022.07.20	Bőr és májbiopszia (szövettan: granulómák saválló pálcák nélkül)
2022. 08.01.	Légzési elégtelenség, szepszis – meropenem GYITO 1,5 hónapig
2022. 08-09.	Thalidomid, naproxen, szteroid shots, infliximab
2022. 09-10.	????? 6-7 kg, HFNC, sipolyozó bőrtályogok
2023.06. 04.	19 hónapos kórházi ápolás (ebből 10 hónap ITO) után hazameav







Ped Abd*

CF4-9

8.0cm

50Hz

[2D]

Gen

Gn 54

DR 92

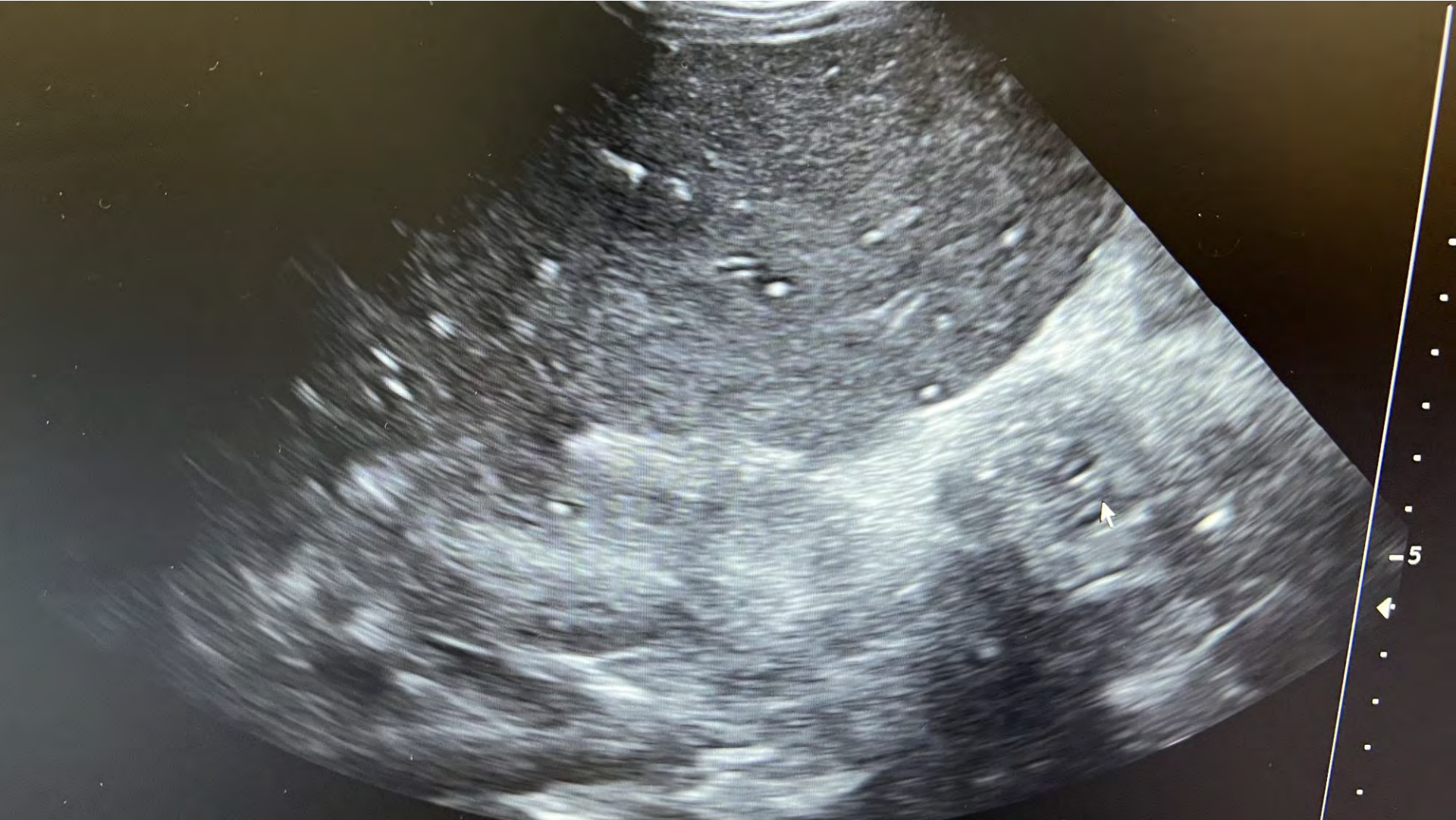
FA 6

P 90%



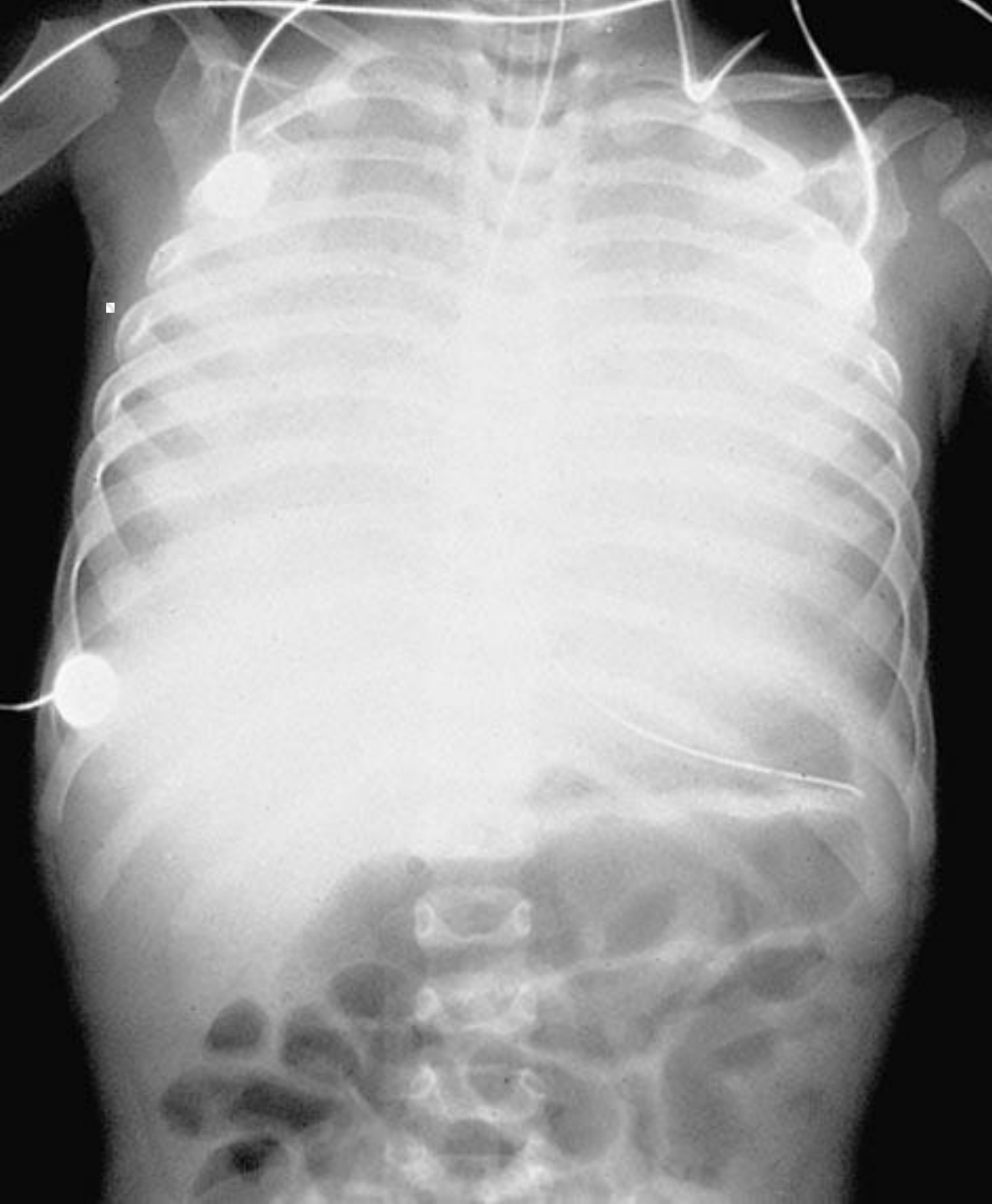
-0

-5



Esetismertetés 2.

- 6 hónapos fiú
- Súlyos tüdőfertőzés – ITO, lélegeztetés
- FACS: T sejt - , NK sejt - , B sejt +
- X-SCID?
- Genetika: IL2RG gén c.295insA mutáció
- Meghalt - Pneumocystis jirovecii fertőzés
- Prenatális diagnózis – X-SCID, HLA tipizálás
- 39. gest. hét, pvn, 3600g
- BCG **nem**, anya CMV negatív – szoptatás, haza
- Prophylaxis: acyclovir, cotrimoxazol
- 2 hetes korban: Txp
- Donor – apa - haploidentical transplant
- TCR $\alpha\beta$ és CD19 szelekció
- Kondicionálás /GvHD prophylaxis/centrális kanül nélkül: **ambulánsan**
- 6 éves: egészséges, VNTR 22% donor



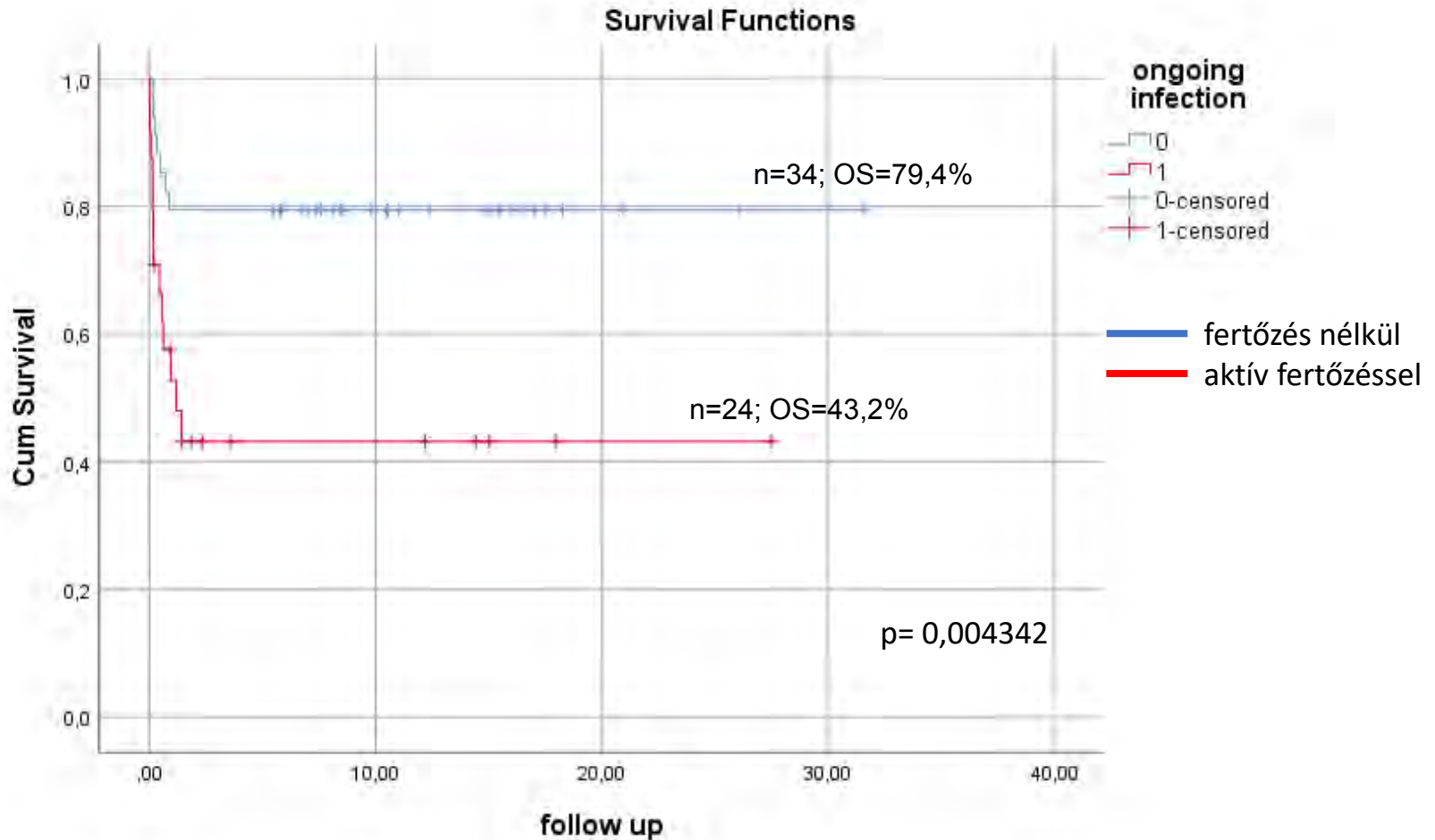
Pneumocystis
pneumonia

Esetismertetés 2.

- 6 hónapos fiú
- Súlyos tüdőfertőzés – ITO, lélegeztetés
- FACS: T sejt - , NK sejt - , B sejt +
- X-SCID?
- Genetika: IL2RG gén c.295insA mutáció
- Meghalt - Pneumocystis jirovecii fertőzés
- **Ha lett volna SCID szűrés - élne**
- Prenatális diagnózis – X-SCID, HLA tipizálás
- 39. gest. hét, pvn, 3600g
- BCG **nem**, anya CMV negatív – szoptatás, haza
- Prophylaxis: acyclovir, cotrimoxazol
- 2 hetes korban: Txp
- Donor – apa - haploidentical transplant
- TCR $\alpha\beta$ és CD19 szelekció
- Kondicionálás /GvHD prophylaxis/centrális kanül nélkül: **ambulánsan**
- 6 éves: egészséges, VNTR 22% donor
- **Mivel testvére meghalt – ő élhet**

Túlélés a transzplantáció idején zajló fertőzés szerint

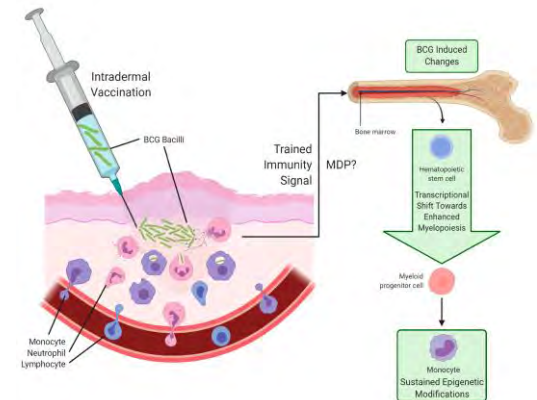
N=58



Medián nyomon követés: 5,84 (0,01 – 31,58)

Felvetődő kérdések ?

1. BCG későbbi életkorban való beadása?
2. Csak rizikócsoportok oltása?
3. SCID szűrés bevezetése?
4. Újszülöttkori kötelező oltás változatlanul?

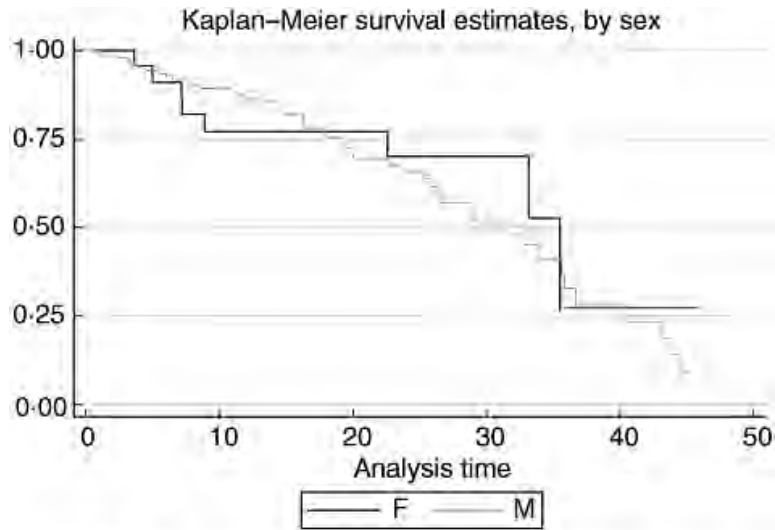


EBMT kategóriák a HSCT indikációjában

Kategória		Jellemző kórképek
Standard ellátási forma	Jól definiált indikációk, amelyekben az eredmények kedvezőbbek, mint az egyéb terápiás eljárásoké	SCID, HLH
Klinikai opció	Indikációk, amelyekben az Txp kisebb betegcsoportokban hatékony és elfogadható toxicitással/TRM jár, de megerősítő randomizált vizsgálatok nincsenek	Krónikus granulomatosis (CGD)
Kísérleti fázis	Indikációk, amelyekben kevés tapasztalat áll rendelkezésre, további vizsgálatok szükségesek a Txp helyének meghatározására	XLA (X-hez kötött agammaglobulinaemia)
Általában nem ajánlott	A Txp nem javasolt; egyes, ritka betegségek kezelésében különleges tapasztalattal rendelkező központokban a Txp megkísérelhető tapasztalatszerzés végett	Ataxia teleangiectasia

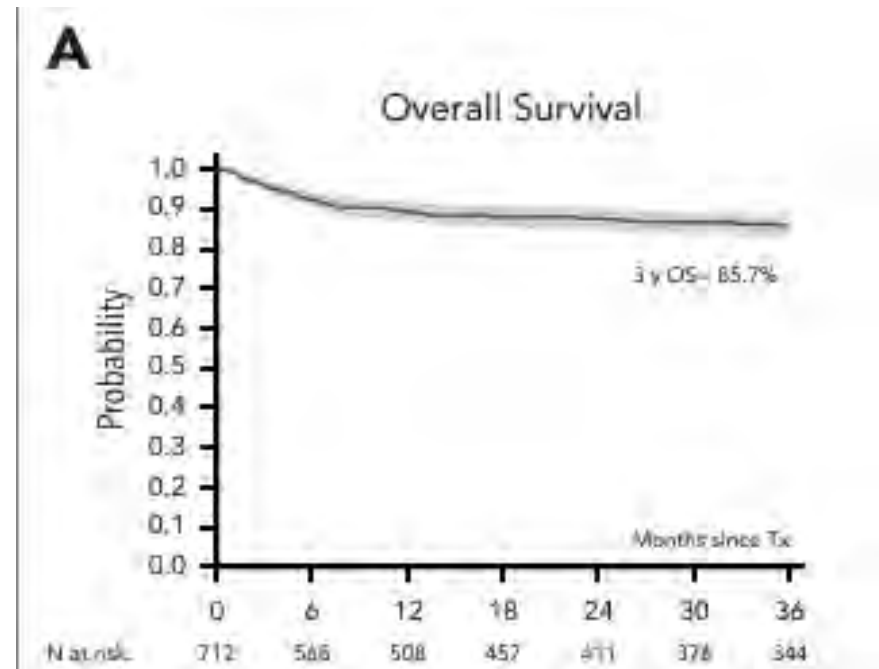
CGD

természetes kórlefolyás vs HSCT eredmények



	Survival % 10 years (95% CI)	20 years (95% CI)	30 years (95% CI)	40 years (95% CI)	50 years (95% CI)
Overall	88 (82, 92)	73 (63, 80)	55 (43, 66)	28 (14, 43)	12 (3, 27)
Male	89 (82, 93)	71 (60, 79)	51 (37, 63)	27 (13, 44)	9 (2, 24)
Female	81 (57, 92)	81 (57, 92)	74 (47, 88)	28 (2, 67)	28 (2, 67)

95% confidence intervals were used as they include the true population 95% of the time



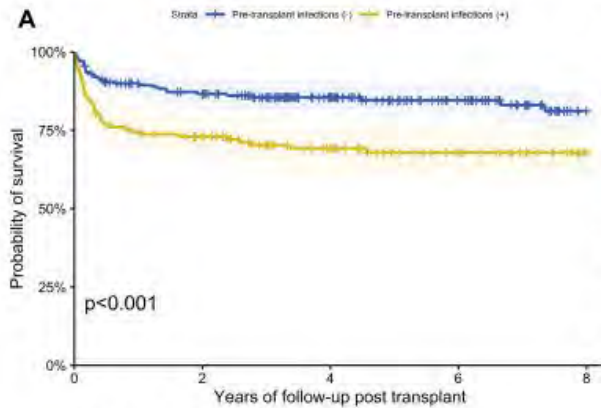
Teljes vagy részleges chimerismus?

Kórkép	Teljes vagy részleges chimerismus	Donor sejtvonal szükséges
X- SCID	Részleges	T lymphocytá
IL7Ra SCID	Részleges	T lymphocytá
RAG SCID	Teljes	Mindegyik
Artemis SCID	Teljes	Mindegyik
Krónikus granulomatózis	Részleges	myeloid $\geq 10\%$ -a
CD40 ligand defektus	Részleges	T lymphocyták $\geq 10\%$ -a
Wiskott-Aldrich szindróma	Teljes	Mindegyik

Mikor?

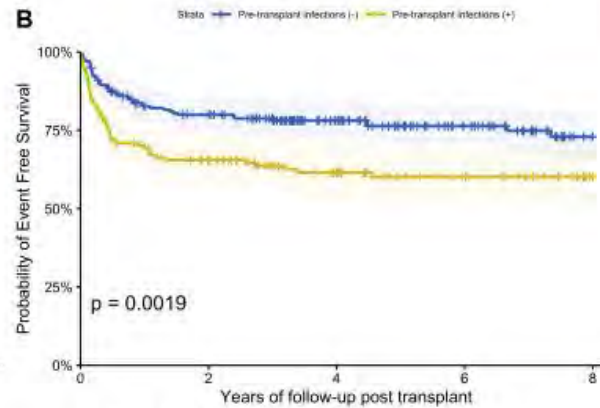
- Minél korábban (fiatalabb korban)
- Az előrehaladott/nagyfokú szervkárosodással járó állapot előtt (pl. MDS – ne leukémiával)
- Aktív fertőzés nélkül
- A gyulladás/autoimmunitás lehető legjobb kontrolljával
- A rendelkezésre álló legjobb donorral

Scetide Regiszter – túlélés az életkor és a HSCT előtti infekciók alapján



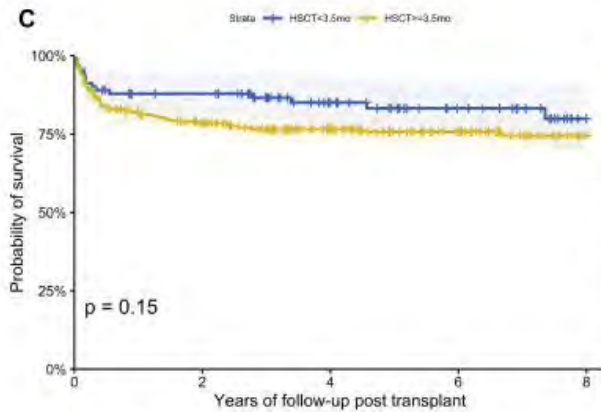
Number at risk

200	157	108	67	31
138	88	60	40	20



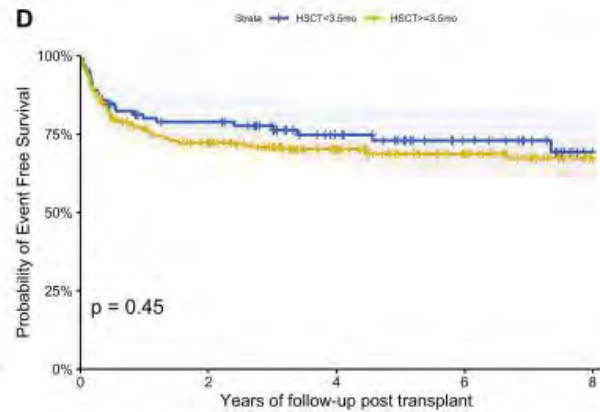
Number at risk

200	144	99	59	26
138	80	53	35	16



Number at risk

91	74	51	33	14
247	172	118	74	37



Number at risk

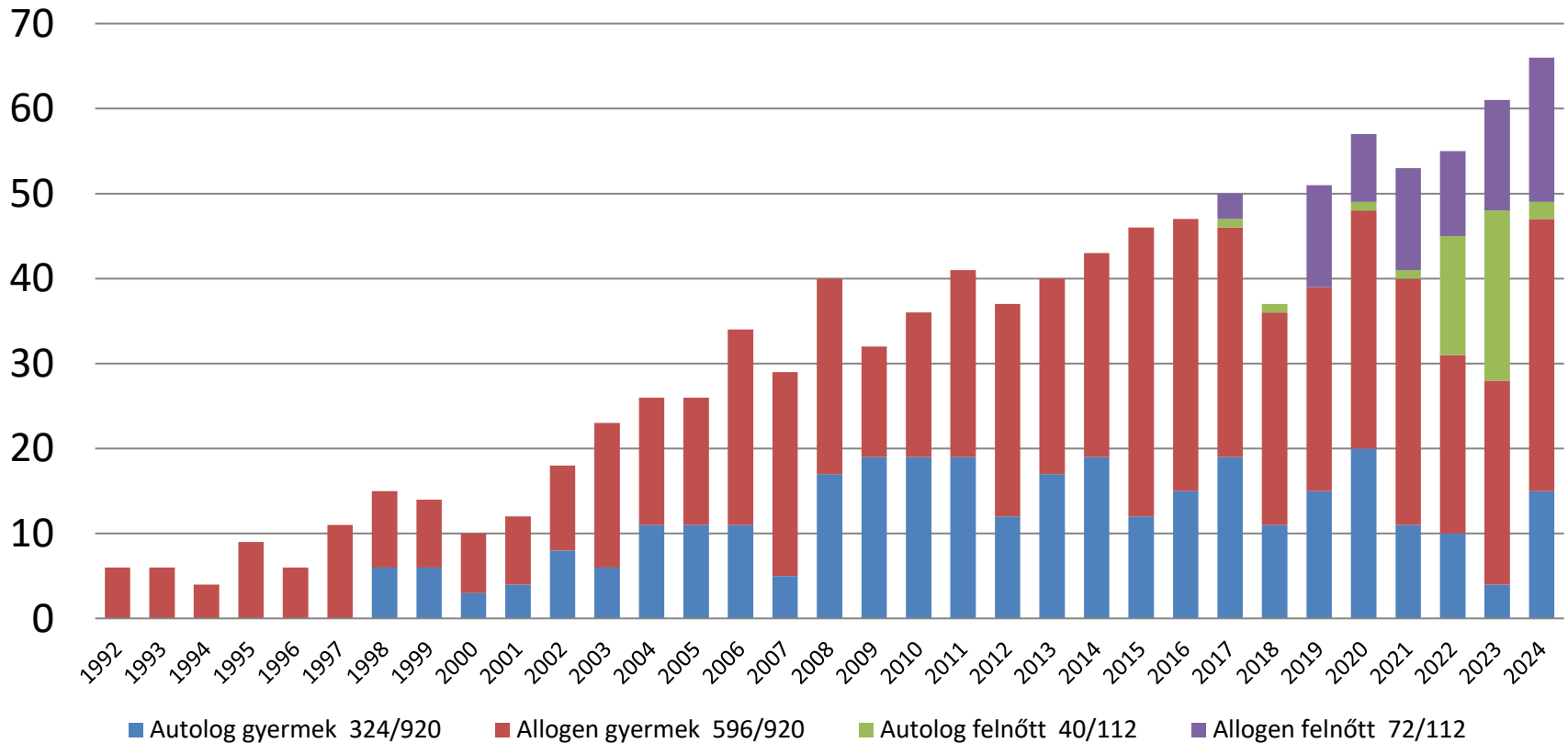
91	66	44	26	10
247	158	108	66	32

Lankester és mtsai
JACI 2022

Transzplantációk száma

1992.01.01. – 2024.12.31.

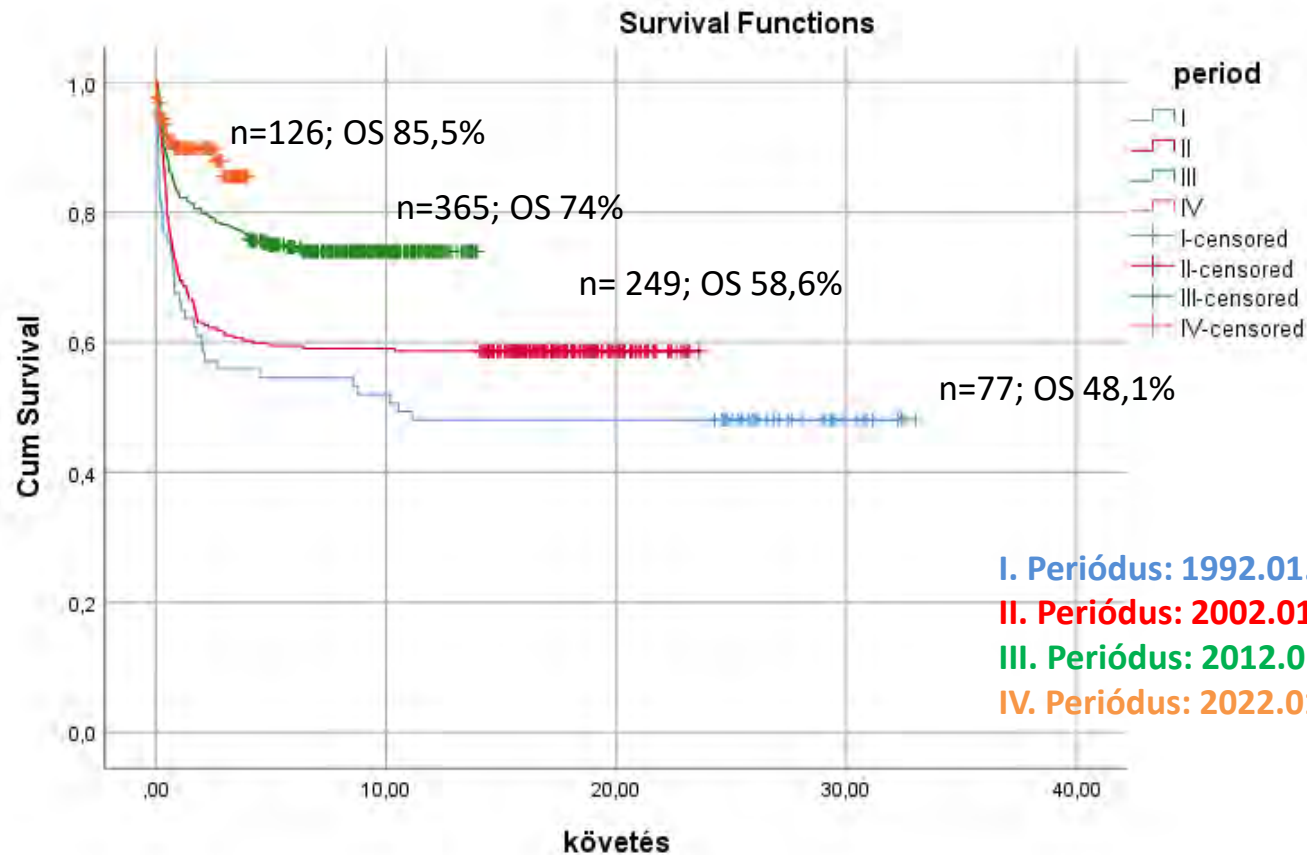
(n=926+115)



Összesített túlélés négy időszakban

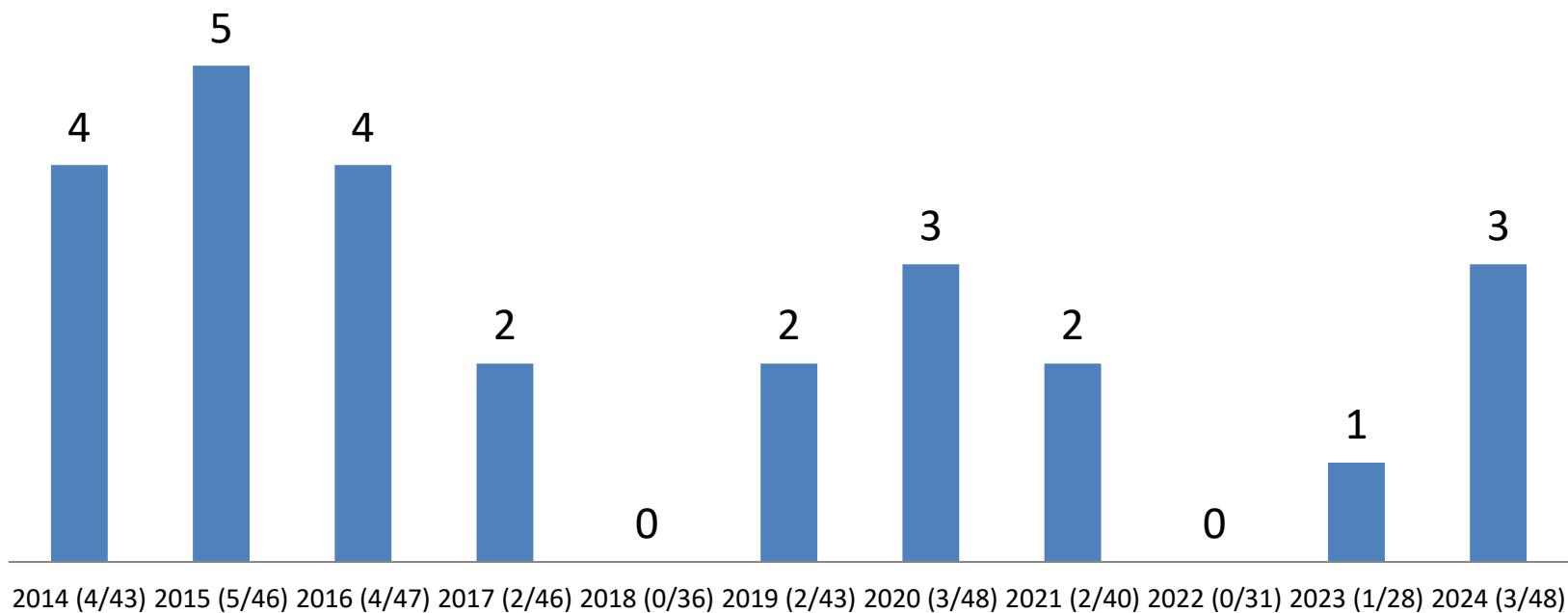
1992.01.01.-2024.12.31.

n=823



Medián követés: 5,75 (0,00-33,01) év

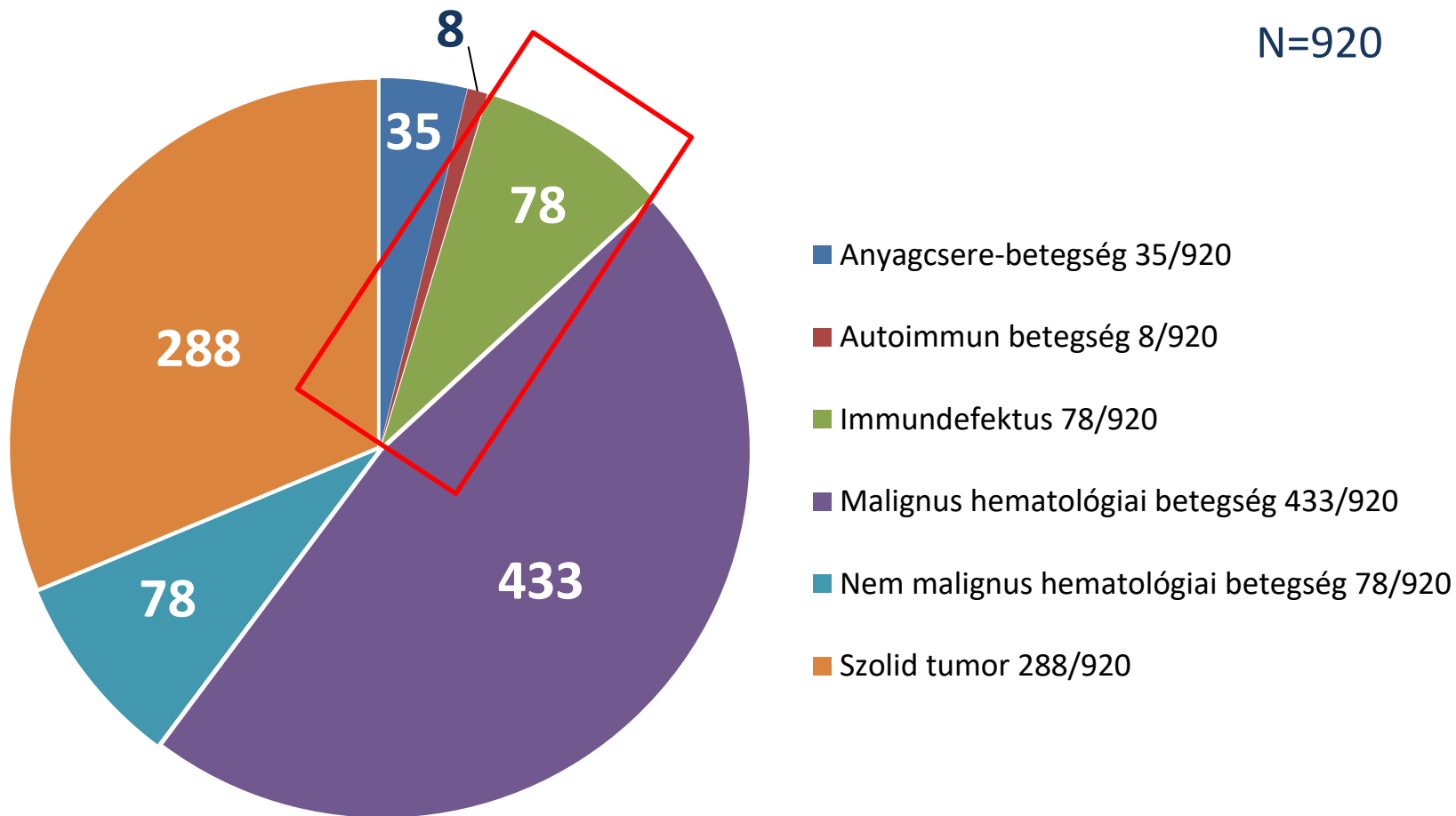
Transzplantációval összefüggő halálozás (TRM) 2014-2024



Transzplantációk megoszlása a betegség típusának megfelelően

1992. 01. 01. – 2024.10.31.

N=920



Immundefektusos betegek

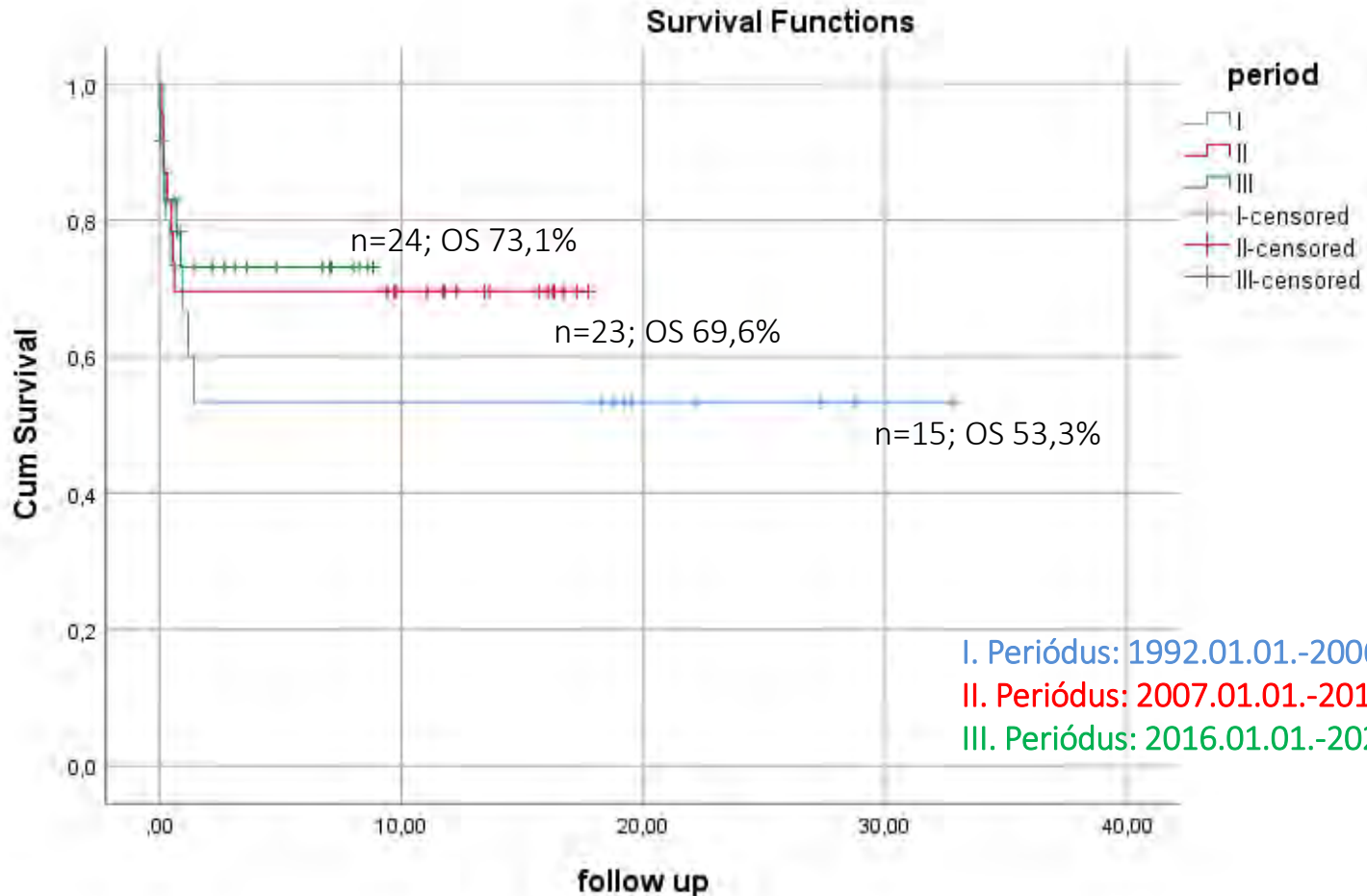
- **Vizsgálati időszak:** 1992.01.01. – 2024.10.31.
- **Transzplantációk száma:** 78
- **Betegek száma:** 62
- **Betegek:**

- SCID	25
- Wiscott-Aldrich syndroma	9
- X-hez kötött lymphoproliferatív betegség	9
- Leukocyta adhéziós defektus	1
- WHIM syndroma	1
- Schwachman-Diamond szindróma	1
- CD 40 ligand defektus	6
- DOCK8 defektus	1
- Krónikus granulomatosis (CGD)	5
- IPEX	3
- CVID	1
- **Fiú/lány arány:** 50/12
- **Medián életkor:** 0,95 (0,03-18,00) év
- **Medián követés:** 6,88 (0,01 – 32,84) év

Túlélés a transzplantált PID betegeknél

Három időintervallumban

N=62



Medián nyomon követés: 6,88 (0,01 – 32,84)

Teljes vagy részleges chimerismus?

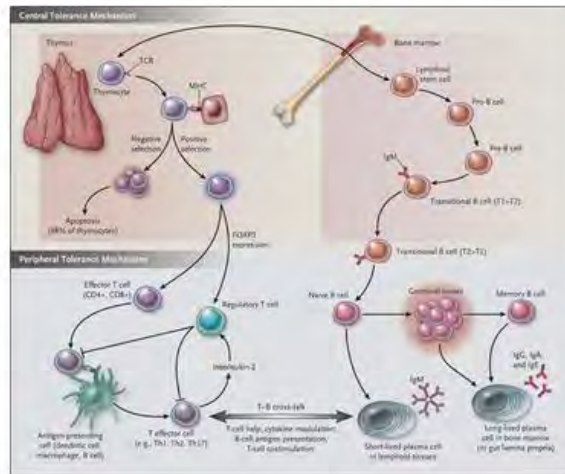
Kórkép	Teljes vagy részleges chimerismus	Donor sejtvonal szükséges
X- SCID	Részleges	T lymphocyta
IL7Ra SCID	Részleges	T lymphocyta
RAG SCID	Teljes	Mindegyik
Artemis SCID	Teljes	Mindegyik
Krónikus granulomatózis	Részleges	myeloid $\geq 10\%$ -a
CD40 ligand defektus	Részleges	T lymphocyták $\geq 10\%$ -a
Wiskott-Aldrich szindróma	Teljes	Mindegyik

Autoimmun manifesztációk PID-ben

Kórkép	Gén	Immunológiai hiba	AI tünet
Súlyos kombinált immundefektus (SCID)	Számos	Lymphocyta érés	Alopecia, dermatitis, thrombocytopenia
X-hez kötött agammaglobulinaemia	BTK	Agammaglobulinaemia	Juvenilis rheumatoid arthritis, RA/DM
Autoimmun polyendocrinopathia (APECED)	AIRE	Autoreaktív T sejtek kisselektálódása a thymusban	Endokrin, alopecia, PA, vitiligo, CMC
Immundysreguláció, polyendocrinopathia és enteropathia (IPEX)	FoxP3	Reguláló T sejtek	Juvenilis diabetes, cytopeniák, dermatitis, enteropathia
Wiscott-Aldrich sy	WASP	CD4 sejtek, reguláló T sejtek, NK sejtek	AIHA, IBD, vasculitis
Krónikus granulomatosis (CGD)	NADPH komplex	NADPH oxidáz	IBD
Hyper IgM	CD40L és egyéb	Ig osztályváltás	AI hepatitis, RA, IBD, uveitis, diabetes
Közönséges variábilis immunhiány (CVID)	TACI/ICOS/CD19/CD81 BAFFR egyéb	Hypogammaglobulinaemia, B és T sejterés	ITP, AIHA, alopecia, PA, SLE, IBD

Centrális T sejt tolerancia defektusa:

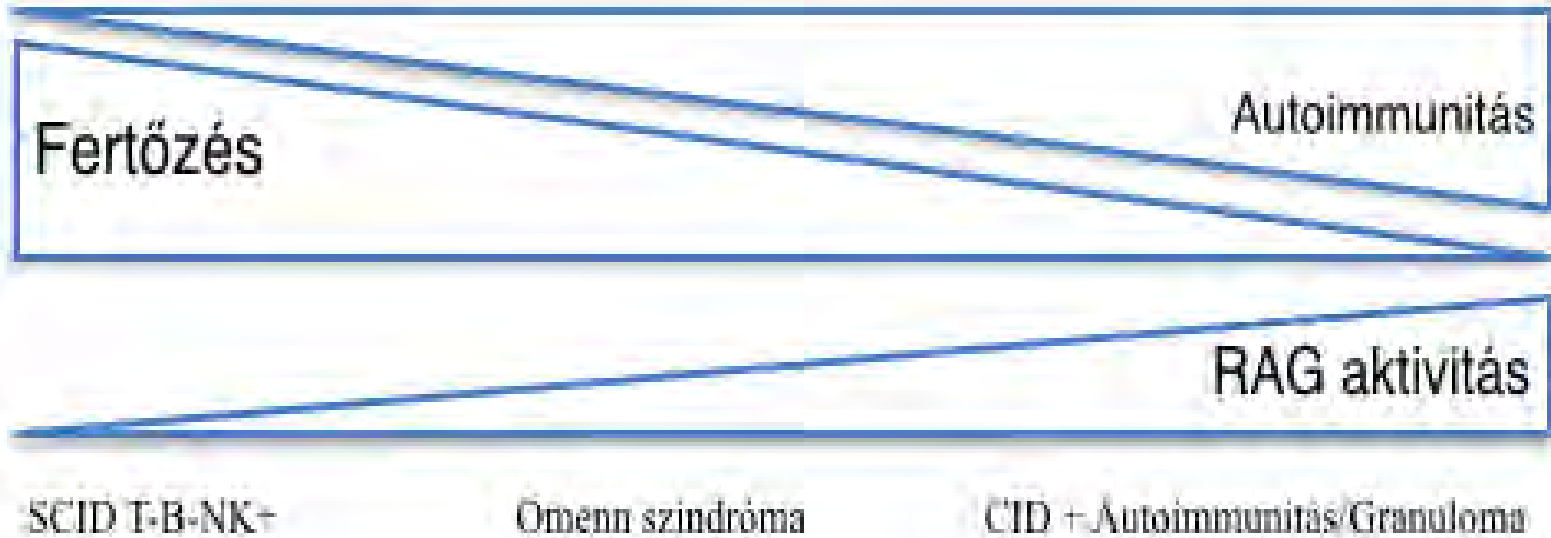
- Negatív szelekció zavara a thymusban: AIRE-APECED (polyendocrinopathia, ectodermális dystrophia, candidiasis - IL17 elleni antitestek)



- **Perifériás tolerancia zavara**
 - Potenciálisan autoreaktív érett T és B sejtek inaktiválásának zavara
 - Treg funkciózavar: IPEX (immun dysreguláció, enteropathia, endocrinopathia, fiúknál)
- **B sejt működés és tolerancia defektusa**
 - Autoreaktív B sejtek szelekciós zavara a csontvelőben: TACI-CVID (SLE, cytopenia)
 - Ig osztályváltás és szomatikus hypermutáció zavara: AID- Hyper IgM (cytopenia, IBD, SLE)

VDJ rekombináció zavara

- RAG1,2 géndefektus: SCID vagy hypomorph mutációk (Omennsy, „leaky SCID”, CD4 lymphopenia)



Apoptosis defektusai:

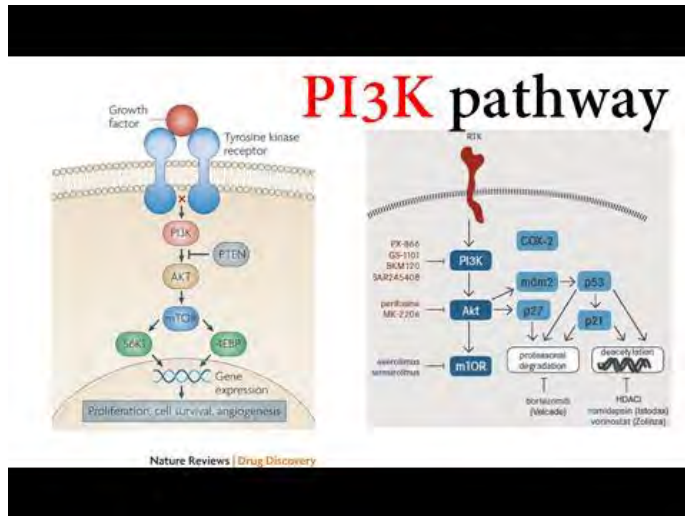
Kontrollálatlan lymphoproliferáció (lymphadenopathia, hepatosplenomegália, AI szervműködés zavarok, cytopeniák, lymphoma) - ALPS

Fas deficiency leads to autoimmune lymphoproliferative syndrome



Figure 6-32 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Lymphocyta hyperaktiváció: T és B sejtaktivációs utak molekuláinak defektusa - lymphoproliferáció, immundysreguláció (PI3K aktiváló mutációk)

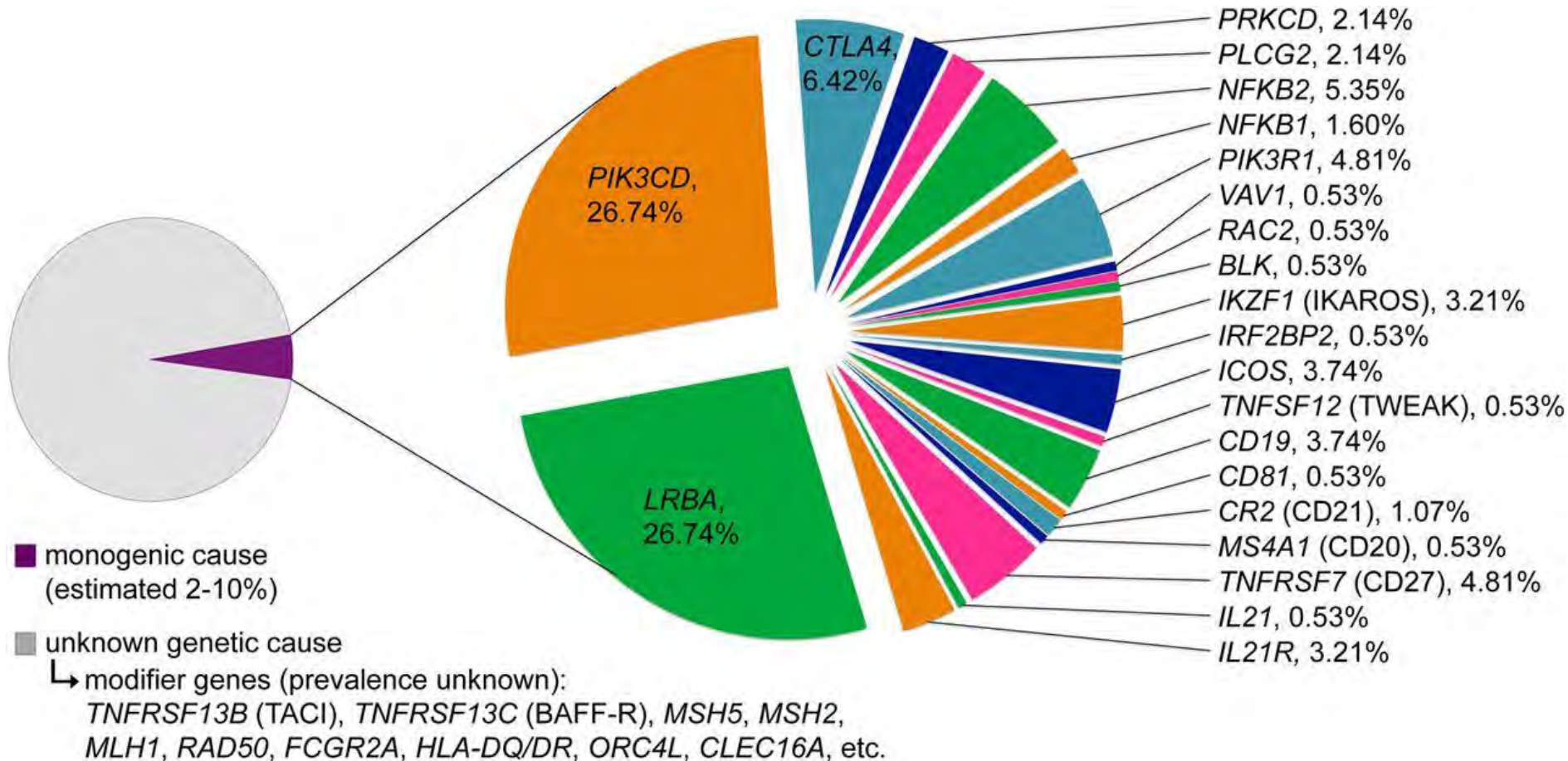


- 1-es típusú IFN (alfa, béta) jelátviteli utak fokozott aktivációja:
 - Mucocutan candidiasis (STAT1), AI
- Korai komplement komponensek defektusa (C1q, C2, C4):
immunkomplexek és apototikus sejtek csökkent opsonizációja - SLE
- Sejttörmelék, apoptotikus sejtek csökkent eltávolítása:
phagocytá Fc receptorok defektusa - SLE

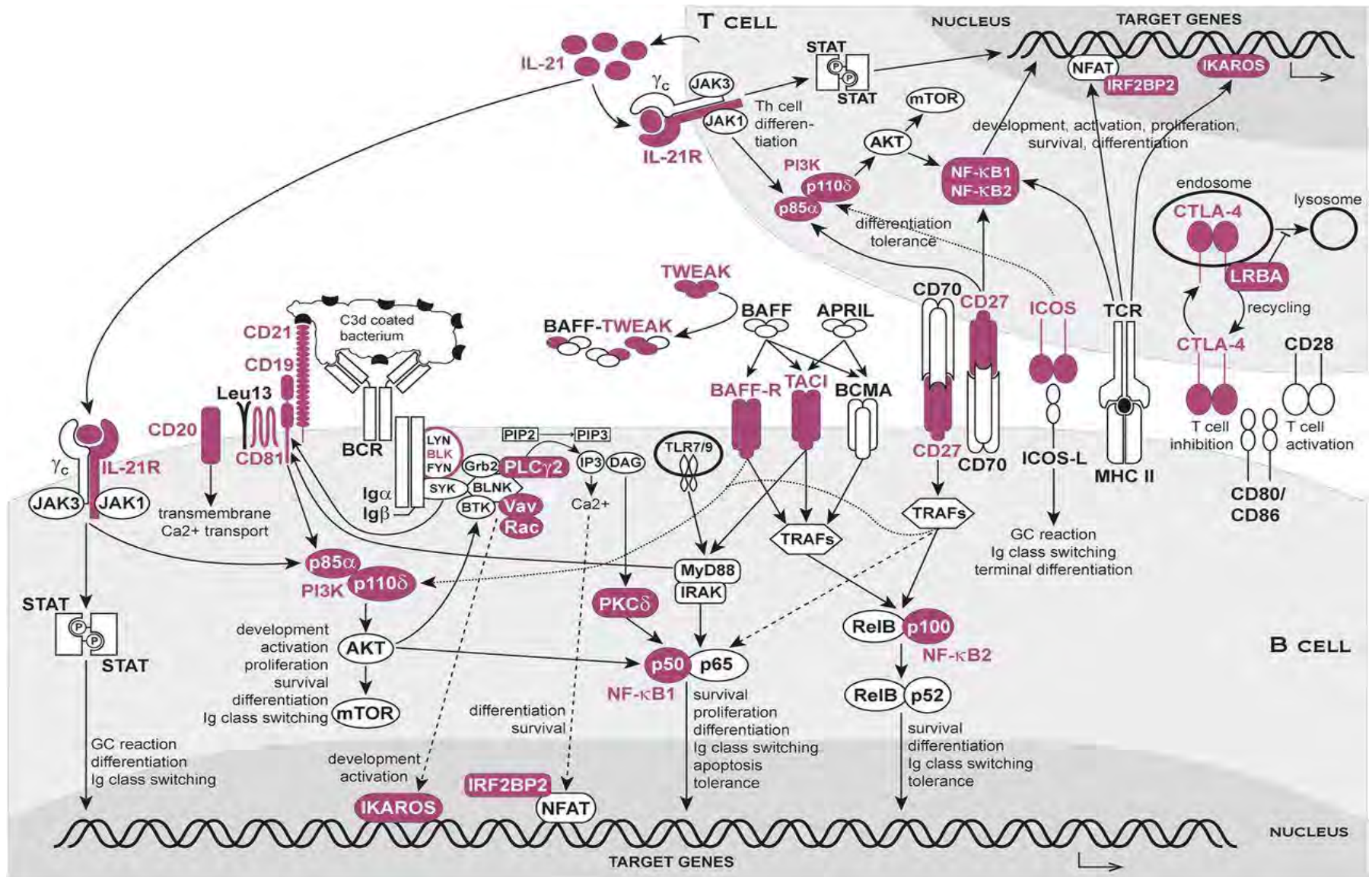
Common variable immunodeficiency - CVID klinikai jellemzői

- Incidencia 1:25.000 (de 1:10.000- 1:100.000)
- Rendszerint 30 éves kor előtt; dg és a klinikai tünetek megjelenése között 5-7 év telik el
- Visszatérő és/vagy súlyos **fertőzések**
- **Granuloma** (tüdő, nyirokcsomó, lp, bőr, máj, csontvelő, vese stb.)
- **Autoimmunitás** 25-50%-ban (ITP, AIHA, RA, AP, TH, Sjögren sy, SLE, IBD stb.) Elsősorban a cytopeniák megelőzhetik az infekciókat.
- **Enterális** tünetegyüttes
- Autoinflammáció, allergiás kórképek
- **Malignitás** (30x lymphoma, 50x gyomorrák incidencia)
- > poligénes öröklésmenet (10-20%-ban CVID vagy IgA hiány a családban)
- T sejt aktiváció és proliferáció zavart lehet, a dendritikus sejtek és a citokinek defektusa is kísérheti
- Kizáráson alapuló, aluldiagnosztizált, „**hypervariábilis**” kórkép

Az egyes betegségokozó gének előfordulása az ismert esetek alapján



A CVID gének által kódolt fehérjék (lila színnel jelölve)



Az autoimmun betegségek prevalenciája CVID-ben

	Összes	Autoimmun betegség		Év
	N	N	Százalék	
Cunningham-Rundles	248	66	22	1999
Warnatz és mtsai	40	20	50	2002
Bloch-Michel és mtsai	17	7	41	2003
Salzer és mtsai	194	42	21	2004
Pavic és mtsai	32	9	28	2005
Sarmiento és mtsai	35	13	37	2005
Quinti és mtsai	224	39 ^a -58 ^b	17 ^a -36 ^b	2007
Detková és mtsai	41	16	39	2007

^aAI betegség prevalencia CVID diagnózisa előtt

^bAI betegség prevalencia a CVID diagnózisa után

Gyakori AI manifesztációk CVID-ben

	Mount Sinai 1999 (n=248)	Mount Sinai 2011 (n=473)	DEFI 2010 (n=311)
AIHA	4,8% (12/248)	7% (33/473)	5,4% (17/311)
ITP	6% (15/248)	14,2% (67/473)	13,2% (41/311)
Neutropenia	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	3,2% (10/311)
RA	3,6% (9/248)	3,2% (15/473)	2,6% (8/311)
Vitiligo	NS	<1% (<5/473)	3,9% (12/311)
Sicca sy	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	4,2% (13/311)
AI thyroiditis, DM, MS	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	3,9% (12/311)
Alopecia	1,6% (4/248)	1,1% (5/473)	NS
Anaemia perniciosa	1,2% (3/248)	<1% (<5/473)	NS
SLE	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	<1% (1/311)

Esetismertetés

- A. Cs (szül.: 1994. 04. 12., fiú)
- Gyermekkorában szokásos betegségek
- 2002: ITP, Coombs + AIHA (IgG: 6,3 g/l, IgA: 0,4 g/l, IgM: 0,4 g/l) - gyógyult
- 2009: ITP, Coombs + AIHA, neutropenia (th.: szteroid) (IgG: 0,89 g/l, IgA: 0,1 g/l, IgM: 0,17 g/l)
- A klinikum előterében: AI cytopeniák
- Dg: CVID (mutáció - NFKB1)

Mikor gondoljunk PID-re AI betegeknél?

- Ha visszatérő, súlyos és/vagy szokatlan fertőzések az anamnézisben
- Ha az AI betegség a szokottnál korábbi életkorban jelenik meg (pl. IPEX) és/vagy visszatérő gyulladáisos betegségek/ hiperinflammáció esetén
- Nehezen besorolható, szokatlanul zajló kórképek (pl. „undetermined colitis”, granuloma)
- Sokszervi érintettség (nem egyidőben), amely nem sorolható be egyetlen diagnózisba
- AI betegeknél a standard th. mellett fellépő súlyos vagy visszatérő fertőzések
- Súlyos lefolyású, terápia rezisztens AI betegségek
- Szindrómákhoz társuló AI betegségek
- Családi érintettség (AI betegségek, PID, lymphoma)

PID - GI manifesztációk

- 1. Infekciók (↑)
 - Tartósabb és súlyosabb
 - Intenzívebb és elhúzódóbb antimikróbás kezelést igényel
 - Atípusos és opportunista kórokozók okozhatják
 - A jellemző kórokozók utalhatnak a PID típusára

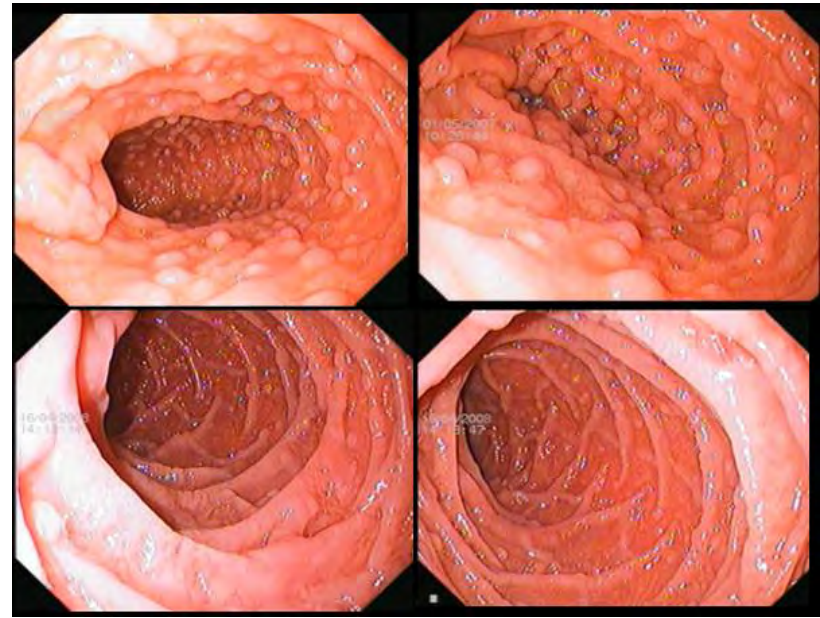
Common organisms responsible for gastrointestinal infections among patients with different types of primary immunodeficiencies

Disease	Organism
Predominantly antibody deficiencies	
Common variable immunodeficiency	Bacteria: <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Helicobacter pylori</i> Viruses: CMV, norovirus Fungal: <i>Candida</i> Parasites: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i>
X-linked agammaglobulinemia	Bacteria: <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> Parasites: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> Viruses: Rotavirus
X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome	Bacteria: <i>Salmonella</i> Parasites: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Selective IgA deficiency	Parasites: <i>Giardia lamblia</i>
Combined immunodeficiencies	
Severe combined immunodeficiency	Bacteria: <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> Viruses: Rotavirus, picornavirus, parvovirus, adenovirus, CMV Fungal: <i>Candida</i> Parasites: <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i>
DiGeorge syndrome	Fungal: <i>Candida</i>
MHC class II deficiency	Bacteria: <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Campylobacter</i> Viruses: Adenovirus, enterovirus
Well-defined syndromes with immunodeficiency	
Hyperimmunoglobulin E syndrome	Fungal: <i>Candida</i>
Phagocytic defects	
Chronic granulomatous disease	Bacteria: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Mycobacteria</i> , <i>Escherichia coli</i> Fungal: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
Defects in innate immunity	
Chronic mucocutaneous candidiasis	Fungal: <i>Candida</i>
NEMO deficiency	Bacteria: <i>Mycobacteria</i> Viruses: CMV

CMV: cytomegalovirus; IgA: immunoglobulin A; MHC: major histocompatibility complex; NEMO: NF-kappa-B essential modifier.

PID - GI manifesztációk

- 2. Autoimmun és gyulladásos betegségek
 - Lisztérzékenység:
 - ~ normális immunitásúakban,
 - IgA hiány diagnosztikus jelentősége
 - IBD
 - Főleg antitesthiányban és CGD-ben
 - Gyakori extraintestinális érintettség (arthralgia, EN, máj)
 - Nem specifikus colitis (enteropathia). (CVID) - kezelésre rosszul reagál
 - Egyéb GI AI betegségek
 - Anaemia perniciosa, CAH, AI sclerotizáló cholangitis
 - Noduláris lymphoid hyperplasia (NLH)
 - Főleg antitesthiányban
 - Vékonybél, ritkábban gyomor, vastagbél
 - Felszívódási zavart okozhat (vastagabb nyh. és csökkent felszín)
 - Lymphoma?
 - Th: szteroid, műtét?
 - Egyéb lymphoproliferáció (mesent. nycs hepatosplenomegália)



PID - GI manifesztációk

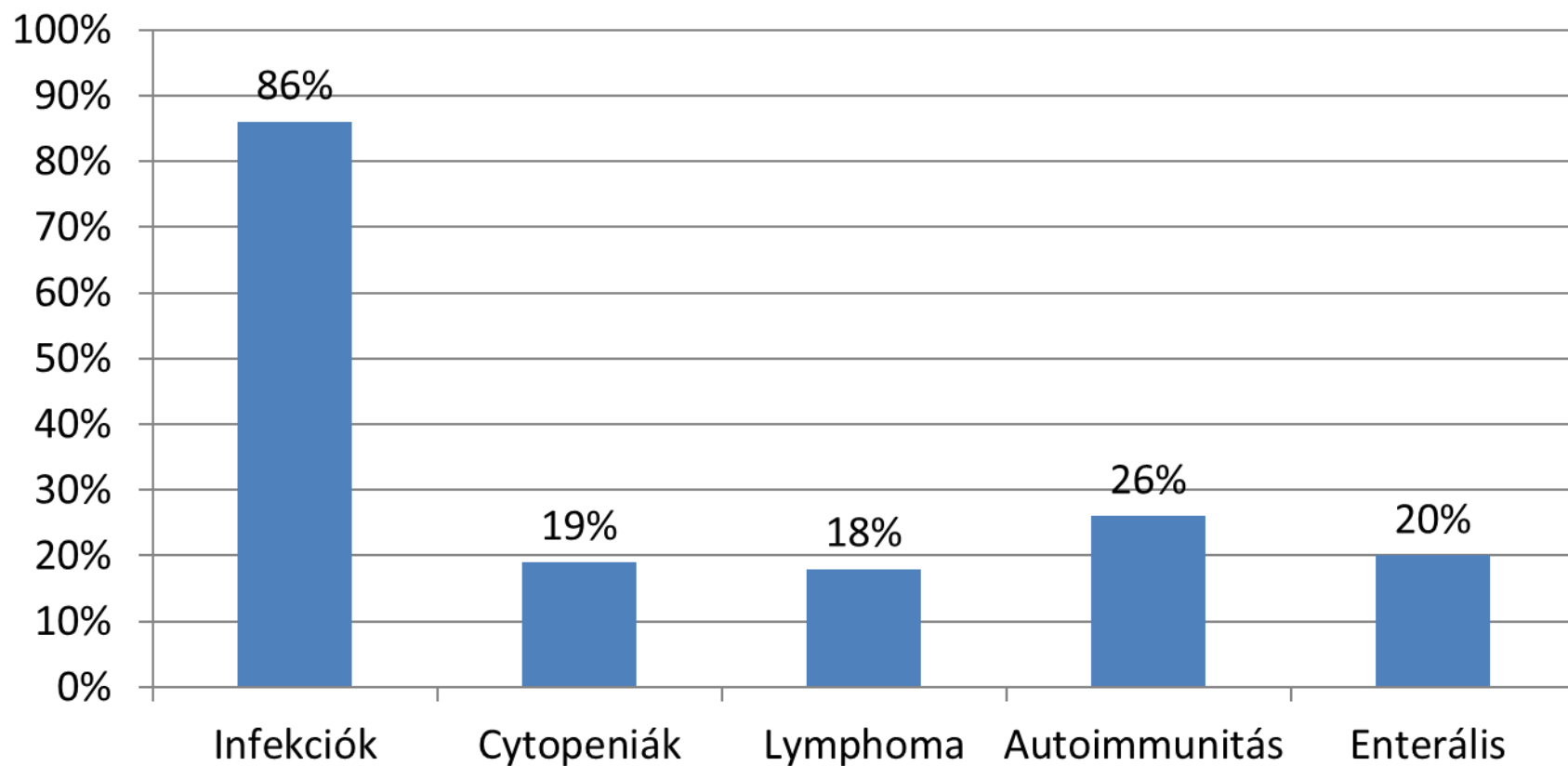
- 3. Táplálék allergia és intolerancia (Hyper IgE-DOCK8, IPEX, WAS, IgA hiány)
- 4. Malignitások (DNS repair defektusok, krónikus gyulladás, onkogén vírusok, csökkent specifikus immunitás)
 - Össz tumor 8%-a gastrointestinális (NHL, adenocarcinoma, májrák)
- Egyéb: máj VOD, exokrin pancreas insuff., multiplex bélatrikiák, neuronális bél dysplasia

Immunhiányra utal – **gastrointestinális** megjelenés

- Korai kezdetű GI betegségek (↑IBD, anaemia perniciosa)
- Gyakori, súlyos, kezelésre rosszul reagáló, opportunista kórokozók által okozott fertőzések
- Nem fertőzőes GI betegségek (IBD, coeliakia), amelyek rosszul reagálnak a standard kezelésekre
- A standard kezelés ellenére kiújuló fertőzőes vagy nem fertőzőes hasmenések
- A hagyományostól eltérő szövettani megjelenés

Klinikai fenotípus - CVID

N=124



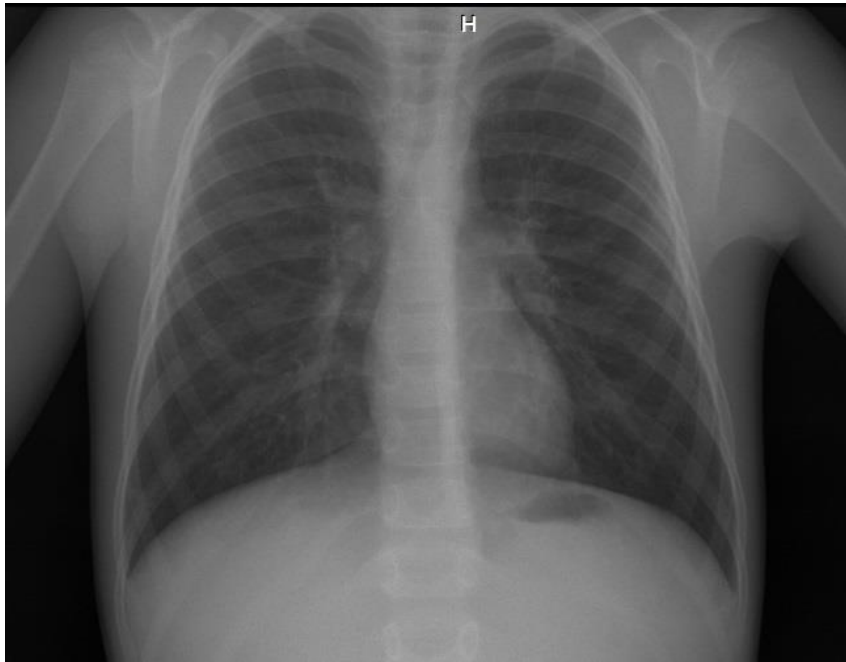
A különböző fenotípusok kórjósolata

Fenotípus	A halálozási arány növekedése az infekciós fenotípushoz képest	Relatív kockázat
Enteropathia	<0.001	4.0
Polyclonalis lymphocytás infiltráció	<0.001	3.0
Lymphoid tumor	0.002	5.5
Autoimmunitás	0.03	2.5

Esetismertetés

- T. P. ffi. szül.: 1998. 10.06.
- Anamnézisében komolyabb betegség nem szerepel
- **2013 május**. Munka alkalmassági vizsgálat - mellkas rtg.: diffúz-gócos tüdőbetegség
- **Mellkasi CT**: axillákban, mediastinumban, hilusokban patológiás méretű nycs.-k. Tüdőben számos apró nodulus és jelentősen megvastagodott falú hörgők ábrázolódtak. A kisebb gócok basalisan konfluálódtak, a legnagyobbak a 34-40 mm-t is elérik.
- Hepato-splenomegália
- **IgG**: 1,8 g/l, **IgA**: 0,03 g/l, **IgM**: 0,31 g/l, **thr**: 137 G/l
- **2013 július – tüdőbiopszia**: atelectasiás gócok, krónikus lobos aspecifikus tüdőfibrózisnak felelt meg. Két gócban találtak granulomának megfelelő elváltozást, amelyek körül perivascularis gyulladáisos kép mutatkozott.

Mellkas rtg felvételek



2007

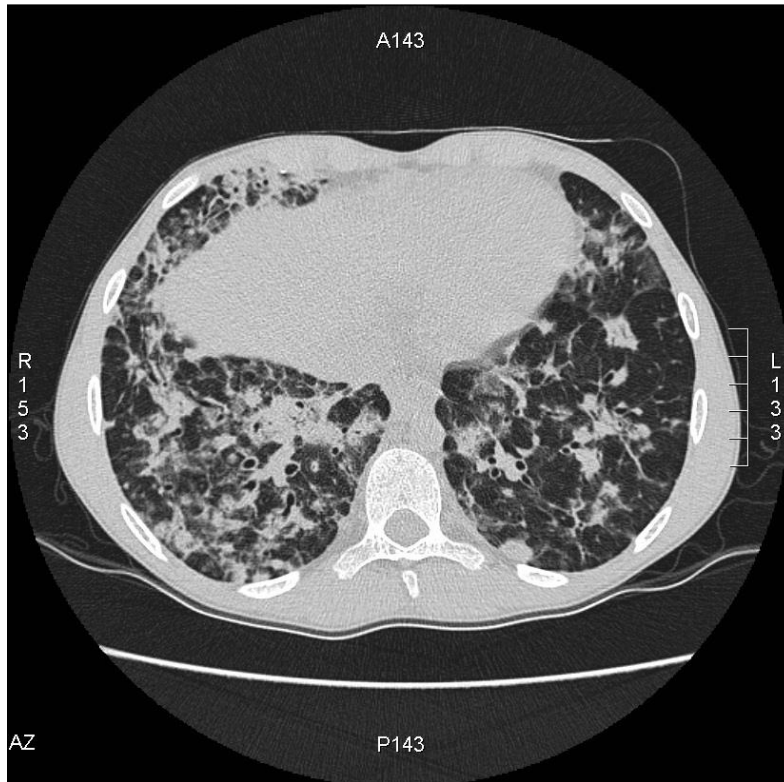


2011



2014

GLILD – granulomatous lymphocytic interstitial lung disease



- 2014. december: IgG: 0,09 g/l, IgA: 0,01 g/l, IgM: 0,17 g/l
- Fokozódó splenomegália és csökkenő thr szám
- Alacsony T és B sejtszám, hiányzó „switched memory B cell”, thr: 118 G/l
- Th: IVIG + szteroid, azathioprin

Overview of ILD in CVID

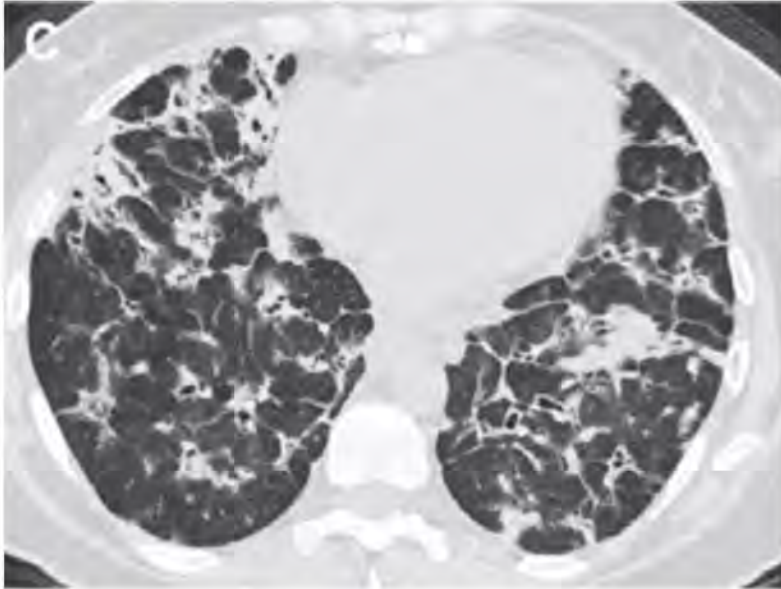


Table 1
Types of interstitial lung disease pathology seen in primary antibody deficiency

Pathology	Characteristics
Follicular bronchiolitis	Benign lymphoid hyperplasia bordering the airways
Lymphocytic interstitial pneumonia	Pulmonary lymphoid hyperplasia involving lung interstitium with expansion of alveoli septa. Considered progression of follicular bronchiolitis. Granulomas may be present
Nodular lymphoid hyperplasia	Well-demarcated lymphoid follicles considered a precursor to MALT lymphoma
Non-necrotizing granulomatous inflammation	Inflammation containing circumscribed macrophages lacking a central area of necrosis
Organizing pneumonia	Production of granulation tissue within the alveolar space in response to lung injury. Formerly called bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia or BOOP
GLILD	Broadly encompassing term typically implying the presence of granulomatous inflammation together with pulmonary lymphoid hyperplasia and sometimes also organizing pneumonia

ILD diagnosed in ~10% to 20% of CVID patients.
CT findings of pulmonary nodules in asymptomatic patients may be more common.

Kainulainen, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 1999.104:1031-6.

Maglione, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014.113:452-9.

Verma, et al. *Lancet Respir Med*. 2015. 3:651-60.

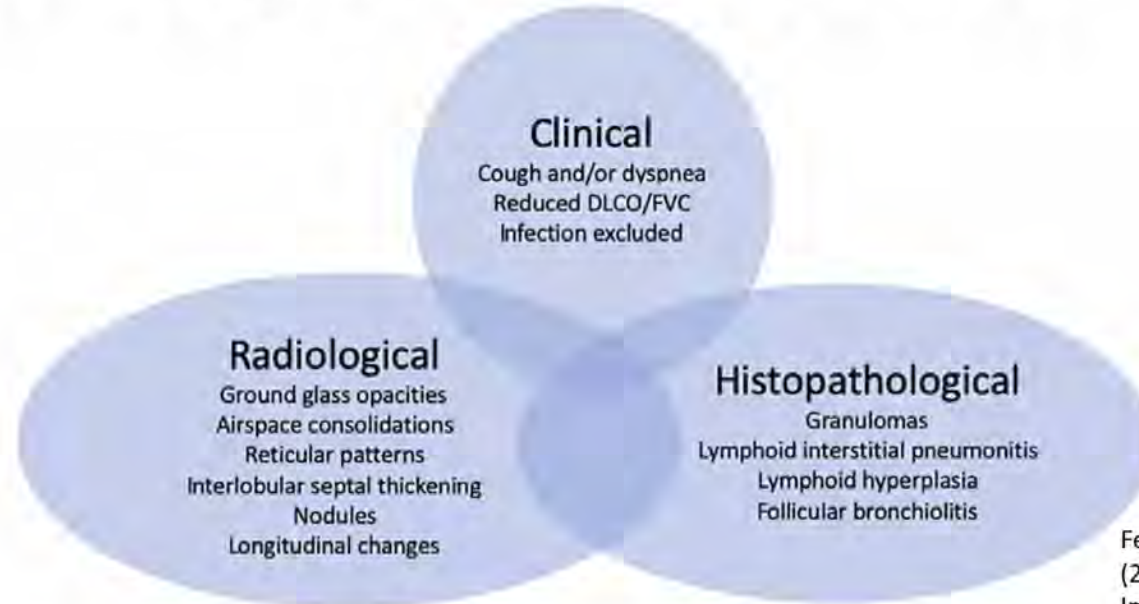
Maglione. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020.

Characteristics of CVID ILD patients

Immunologic characteristics associated in patients with PAD with ILD

- Greater immune defect as manifested by more profound loss of immunoglobulins, isotype-switched memory B cells, and T cells.
- Deficient or impaired regulatory T cells.
- Increase of serum IgM or IgM + CD38+CD27– transitional B cells.
- Presence of systemic immune dysregulation as demonstrated by history of autoimmunity, lymphadenopathy, and/or splenomegaly.

ILD – diagnostics based on definition



Fevang B, Warnatz K and Hurst JR (2021) Editorial: ILD in PID. *Front. Immunol.* 12:699126.

GLILD: A distinct clinic-radio-pathological interstitial lung disease

Bang, T.J., et al. 2018. *J Thorac Imaging* 33:377-383.

Bouvry, D., et al. 2013. *Eur Respir J* 41:115-122.

Gregersen, S., et al. 2010. *Ann allergy, asthma imm* 104:503-510.

Hurst, J.R., et al. 2017. *JACI Pract* 5:938-945.

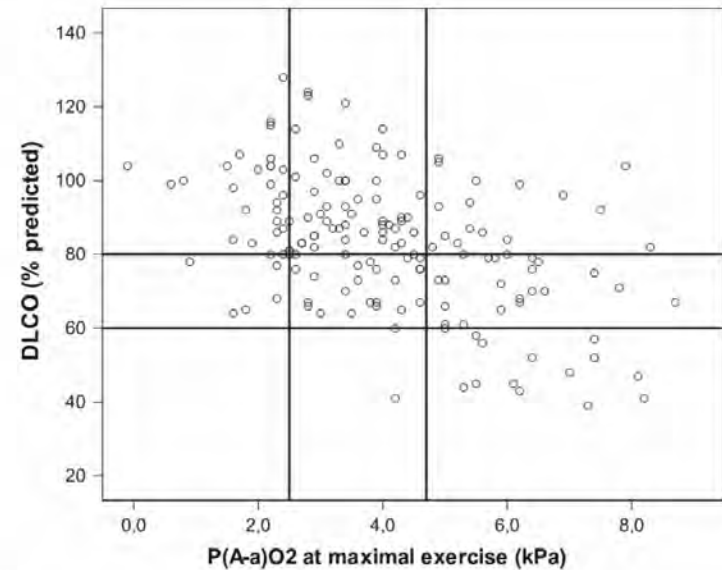
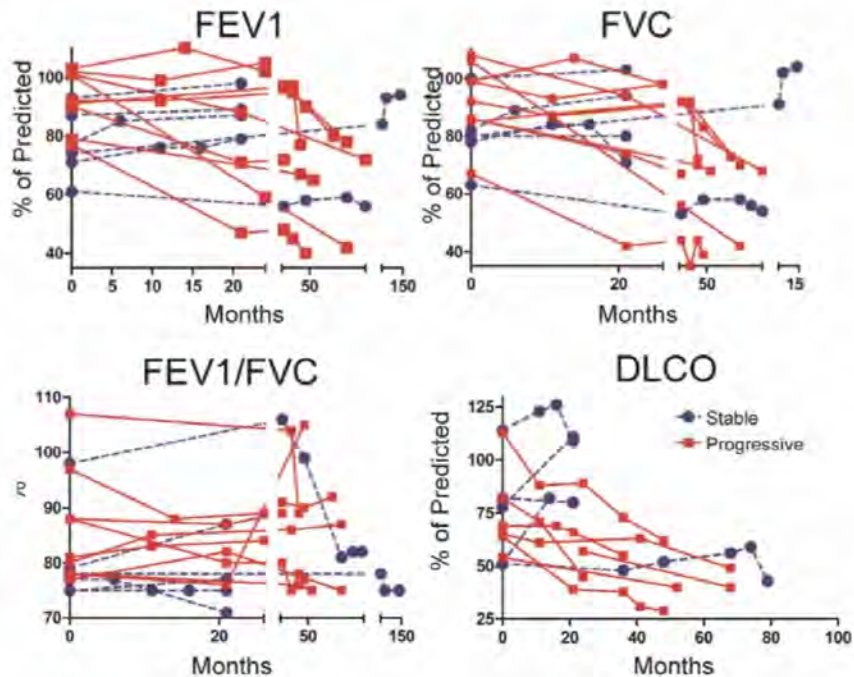
Maglione, P.J., et al. 2014. *JACI* 133:535-542.

Maglione, P.J., et al. 2015. *JACI Pract* 3:941-950.

Mannina, A., et al. 2016. *Ann Am Thorac Soc* 13:1042-1049.

Prasse, A., et al. 2013. *Curr Opin Pulm Med* 19:503-509.

Pulmonary function tests



Maglione PJ, et al. Progression of CVID ILD Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings . JACI Pract. 2015 ; 3(6): 941–950.

Marcellis RGJ, et al. Is There an Added Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Sarcoidosis Patients? Lung (2013) 191:43–52

Radiology – typical features on CT scans



Meerburg JJ, et al (2020). Analysis of GLILD Using Two Scoring Systems for CT Scans—A Retrospective Cohort Study. *Front. Immunol.* 11:589148.

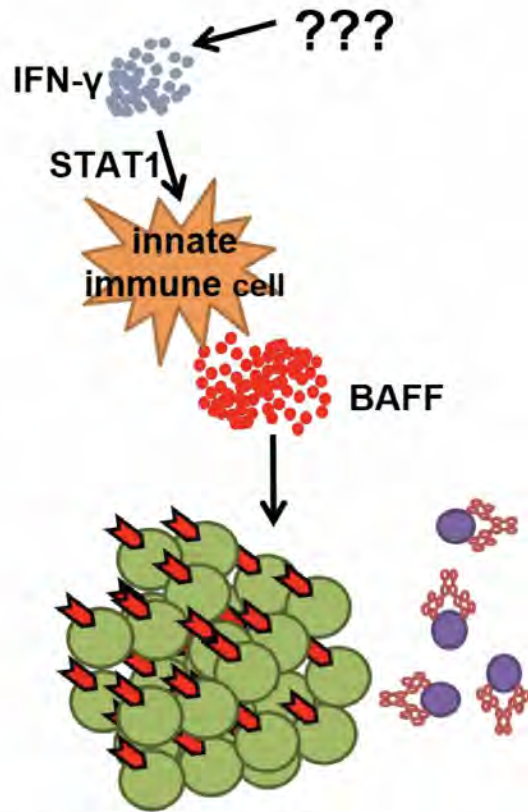
- Ground glass opacities
- Reticulation/ septal thickening
- Nodules

- Peribronchial and perilymphatic distribution
- Waxing and waning (but often progressing)

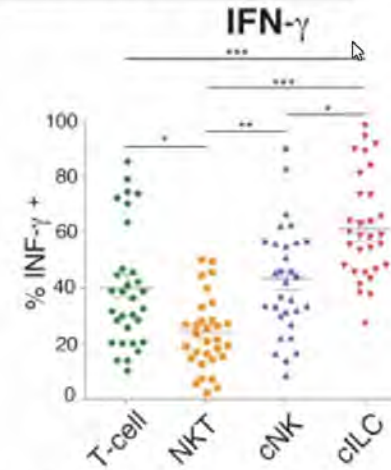
- Different scoring systems
 - Baumann: whole lung, 15 min
 - Hartmann: lobes, 30 min
 - Oslo: segments, 45 min

Schutz K, et al. *J Clin Immunol* (2019) 39(1):45–54.
Wainwright CE, et al. *JAMA* (2011) 306(2):163–71.
Fraz MSK, et al. (2021) *Front. Immunol.* 11:617985.

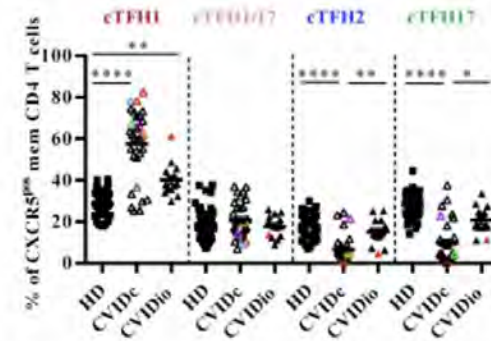
Is B cell hyperplasia a consequence of elevated IFN- γ response in CVID?



Lymphoid hyperplasia and autoimmunity

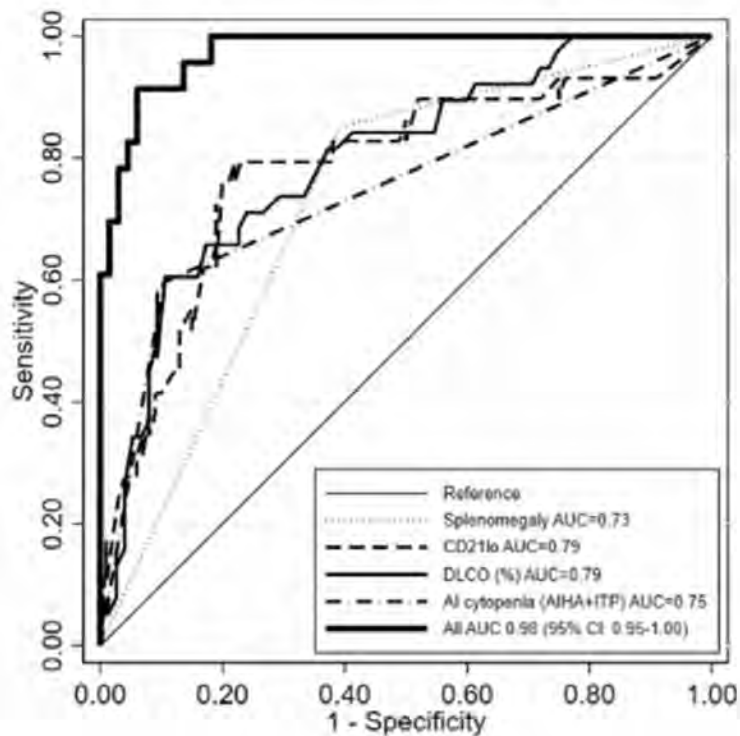


Cols et al. 2016. *J Allergy Clin Immunol.* 137: 1206-1215.



Unaer et al. 2018. *J Allergy Clin Immunol.* 141: 730-740.

GLILD – diagnosis without biopsy?



- Splenomegaly
- CD21^{low}
- DLCO
- Cytopenia

Cinetto F, et al (2021) GLILD in COVID-19: A Multicenter Retrospective Study of Patients From Italian PID Referral Centers. *Front. Immunol.* 12:627423.

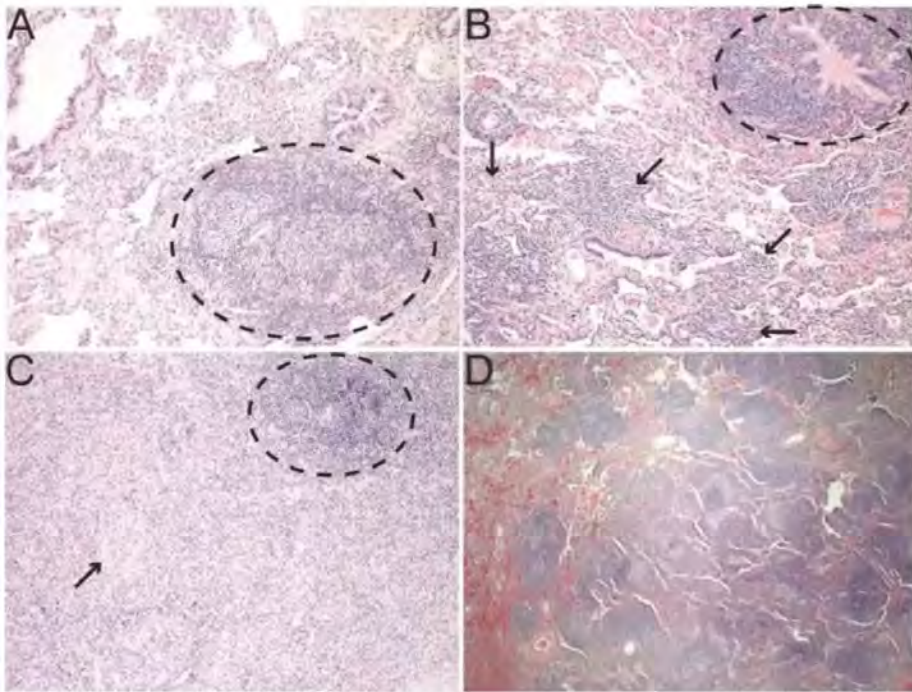
Lung biopsies – what do we find?

TABLE 1 | Histological lung biopsy findings from common variable immune deficiency (CVID) patients reported in the literature.

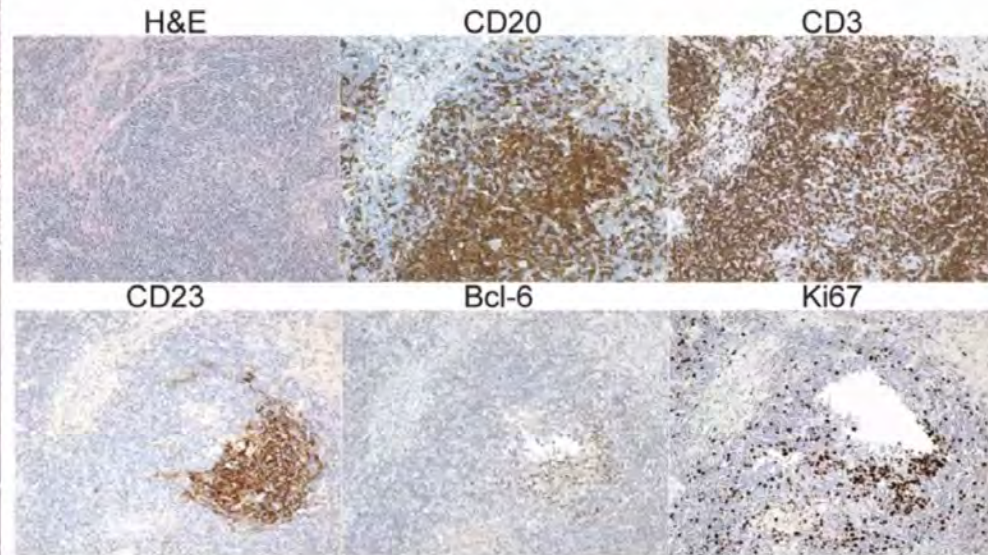
Publication (Ref)	Number of CVID patients with lung biopsies	Granulomata n (%)	Histological findings				Organizing pneumonia	Pulmonary Fibrosis	
			Pulmonary Lymphoid Hyperplasia					Fibrosis	Remodeling
			Interstitial inflammation	(Peri)bronchial inflammation	Lymphocytic infiltration	Lymphoid hyperplasia			
Rao et al.* (44)	16	15 (93%)	16 (100%)	16 (100%)	NS	NS	14 (87%)	12 (75%)	6 (37%)
Patel et al. (33)	19	1 (5%)	11 (58%)	7 (37%)	15 (79%)	NS	6 (32%)	8 (42%)	3 (16%)
Maglione et al. (21)	12	3 (25%)	4 (33%)	4 (33%)	2 (17%)	4 (33%)	4 (33%)	4 (33%)	NS
Larsen et al. (47)	34	23 (68%)	12 (35%)	22 (65%)	NS	10 (29%)	25 (71%)	1 (3%)	NS
Verbsky et al.* (61)	34	31/34 (91%)	NS	33/34 (97%)	33/34 (97%)	NS	30/34 (88%)	13/34 (32%)**	NS

Dhalla F, Lochlainn DJM, Chapel H and Patel SY (2020) Histology of Interstitial Lung Disease in CVID. Front. Immunol. 11:605187.

Pathology of CVID ILD



A. Lymphoid follicle (black circle) near the airway indicating follicular bronchiolitis. B. Lymphoid follicle with lymphocytes in the interstitium characteristic of LIP (black arrows). C. Granulomatous inflammation with circumscribed granuloma (black arrow) and lymphoid follicle. D. Well-demarcated lymphoid follicles of nodular lymphoid hyperplasia.



When to treat? UK consensus

	Symptoms	Lung Function	Lung Function Trajectory	% agree Rx
✓	Symptomatic	Abnormal	Deteriorating	Consensus: 100%
✓	Asymptomatic	Abnormal	Deteriorating	Consensus: 100%
✓	Symptomatic	Normal	Deteriorating	Consensus: 81%
	Symptomatic	Normal	Stable	no consensus
	Symptomatic	Abnormal	Stable	no consensus
	Asymptomatic	Normal	Deteriorating	no consensus
	Asymptomatic	Abnormal	Stable	no consensus
✗	Asymptomatic	Normal	Stable	Consensus: 6%

Hurst JR, Verma N, Lowe D, Bakendale HE, Jolles S, Kelleher P, Longhurst HJ, Patel SY, Renzoni EA, Sander CR, Avery GR, Babar JL, Buckland MS, Burns S, Egner W, Gompels MM, Gordins P, Haddock JA, Hart SP, Hayman GR, Herriot R, Hoyles RK, Huissoon AP, Jacob J, Nicholson AG, Rassl DM, Sargur RB, Savic S, Seneviratne SL, Sheaff M, Vaitla PM, Walters GI, Whitehouse JL, Wright PA, Condliffe AM. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul-Aug;5(4):938-945. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.021. Epub 2017 Mar 25. PMID: 28351785.

Gradual progression GLILD over time

- Initial watchful waiting, stable disease course after 3 – 6- 12- 24 -36 months
- After ~4 years:
 - HRCT: progression of noduli
 - Gradual decline diffusion capacity (DLCOcSB 67 →63)
 - Mild symptoms developed: dyspnea on exertion, chronic nocturnal cough
- Treatment with medium-dose **prednisolone** succesful but led to (renewed) diabetes and could not be fully tapered
- Additional **azathioprine** (since he had also developed colitis); complicated by azathioprine hypersensitivity syndrome
- Switch to **ciclosporine**; succesful and well-tolerated

TABLE 2 Main features of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) and sarcoidosis

Main features	GLILD	Sarcoidosis
Gamma globulin	Generally decreased (may be normal in IgG subclass deficiency), low serum IgA level and higher IgM levels have been reported	Normal or increased, no specific Ig class or subclass level alteration
ACE	Generally normal	Often increased
Decreased circulating switched-memory B-cells	Frequent	Not reported
Increased circulating CD21 low B-cells	Frequent	Not found
BALF lymphocytosis	Frequent (>20%)	Frequent
Elevated BALF CD4:CD8 ratio	Reported in a small case series	Typical in acute Lofgren Syndrome
Recurrent infections	Generally reported	Infrequent
Autoimmune cytopenia	Frequent	Not associated, cytopenia may be due to bone marrow granulomatous infiltration or splenomegaly
Splenomegaly	Frequent	Spleen may be involved, splenomegaly is infrequent and generally secondary to severe liver disease
Nodular regenerative hyperplasia of the liver	Increased likelihood	Liver involvement is often asymptomatic, biopsies may show granulomatous hepatitis
Gastrointestinal involvement	Reported in 15%	Rare
Eye involvement	Not reported	Frequent
PLH histological and radiological evidence (e.g. LIP and FB)	Typical	Not present
Hilar adenopathy	May be present	Typical feature
Lung nodules size and distribution on HRCT	Often >1 cm, with random or predominantly basal distribution	Typically <1 cm, with mainly apical and peri-lymphatic distribution
Bronchiectasis	Frequent	Traction bronchiectasis may be found in advanced fibrotic disease
Prognosis	Slowly progressing restrictive lung disease with poor prognosis	Generally good prognosis, spontaneous remission may frequently occur, particularly in acute (Lofgren Syndrome) presentation

ACE: angiotensin converting enzyme; BALF: bronchoalveolar lavage fluid; PLH: pulmonary lymphoid hyperplasia; LIP: lymphocytic interstitial pneumonia; FB: follicular bronchiolitis; HRCT: high-resolution computed tomography; Ig: immunoglobulin. Data from [16, 105, 106].

Jellemző	GLILD	Szarkoidózis
Immunológiai háttér	Primer immunhiányos állapotokhoz, különösen a közönséges variábilis immunhiányhoz (CVID) társul	Immunokompetens egyéneknél fordul elő
Klinikai megjelenés	Dyspnoe, visszatérő légúti fertőzések, autoimmun jelenségek, például citopéniák	Gyakran tünetmentes; ha tünetek jelentkeznek, leggyakrabban köhögés és dyspnoe
Radiológiai jellemzők	Pulmonális nodulusok, ground-glass homályok, bronchiectasiák, subpleurális retikulációk, lymphadenopathia és splenomegalia	Bilaterális hilaris lymphadenopathia, perilymphaticus nodulusok, intersticiális infiltrátumok
Szöveti lelet	Nem nekrotizáló granulomák és lymphociták infiltrációk	Nem nekrotizáló granulomák, általában fibrotikus változások nélkül
Laboratóriumi eltérések	Hypogammaglobulinémia, csökkent IgA és/vagy IgM szintek, csökkent vakcina válasz	Normál immunoglobulin szintek; esetenként emelkedett szérumszintű ACE szint
Kezelés	Immunglobulin pótlás, immunszuppresszív terápia (pl. rituximab)	Kortikoszteroidok, immunszuppresszív szerek; spontán remisszió is előfordulhat

Treatment strategies for GLILD in primary antibody deficiency: A systematic review

Joris van Montfrans

Olivia Lamers et al., *Front. Immunol.* 2021; 12: 606099.
PMID: 33936030

Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease

- Definition (Hurst *et al.* 2017):
 - Interstitial lung disease
 - Lymphocytic infiltrates and/or non caseating granulomas
 - PID related

- Which PIDs?
 - CVID
 - Other PIDs
 - Specific PID related mutations

- No evidence based treatment guidelines

Review

29 esetismertetés, 3 esetsorozat, 10 kohorsz vizsgálat

- Szteroid mono 14 vizsgálat n=26
- Rtx mono 5 vizsgálat n=20
- Rtx + Aza 5 vizsgálat n=30
- Egyéb 20 vizsgálat n=179

Rituximab mono

- 17/20 remisszió (85%), 4 relapsus

Rituximab + Azathioprin

- 27/30 (90%) remisszió
- 75% tartós remisszió (Verbsky és mtsai)

Szteroid elsővonalba

- Nem volt egységes vizsgálati és FU protokoll
- 7/26 (27%) remisszió, 4/7 relapsus
- Mellékhatásról nincs információ, rövid FU

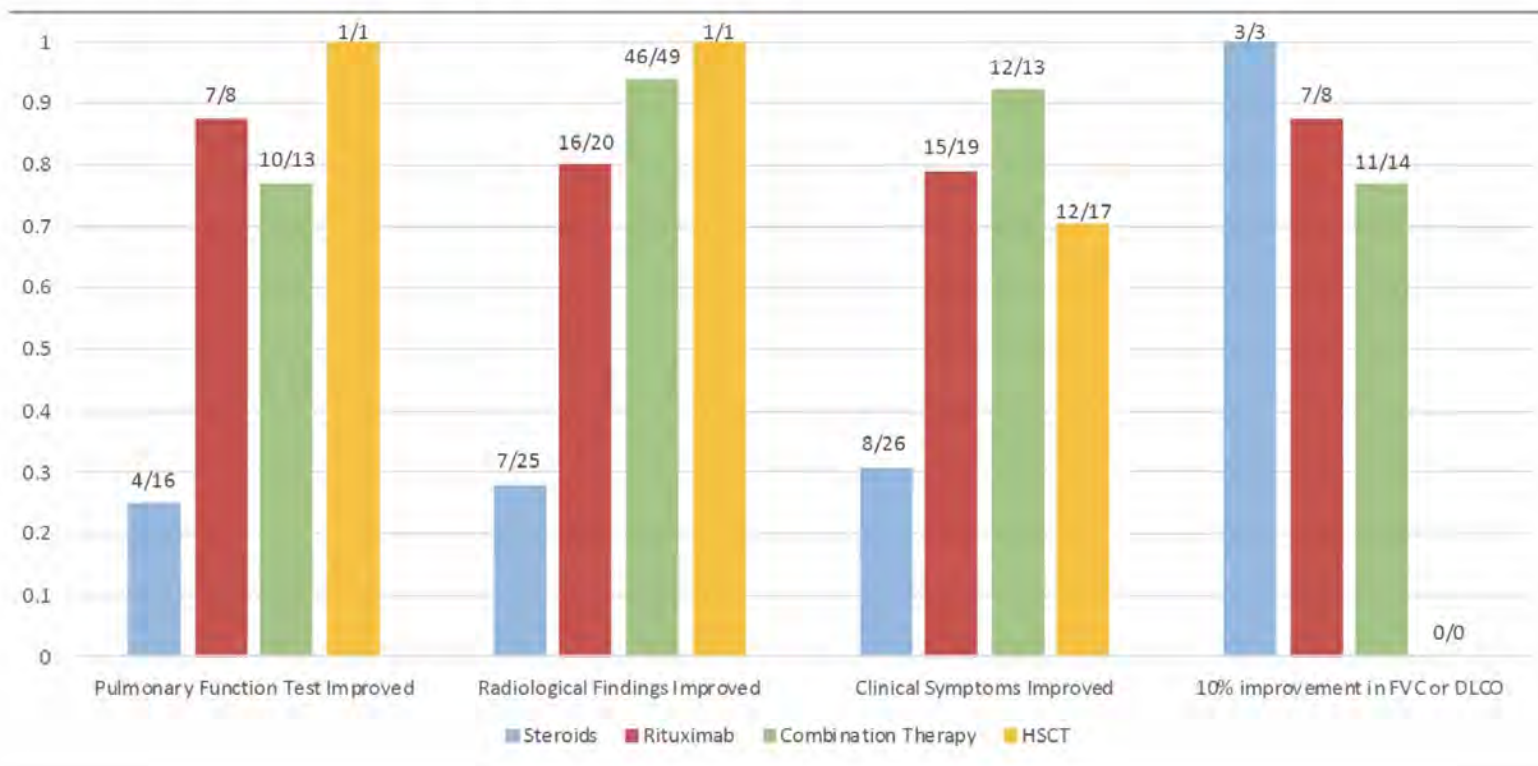
Abatacept: 3 közlemény

- 6 beteg (LRBA/CTLA-4), mind reagált

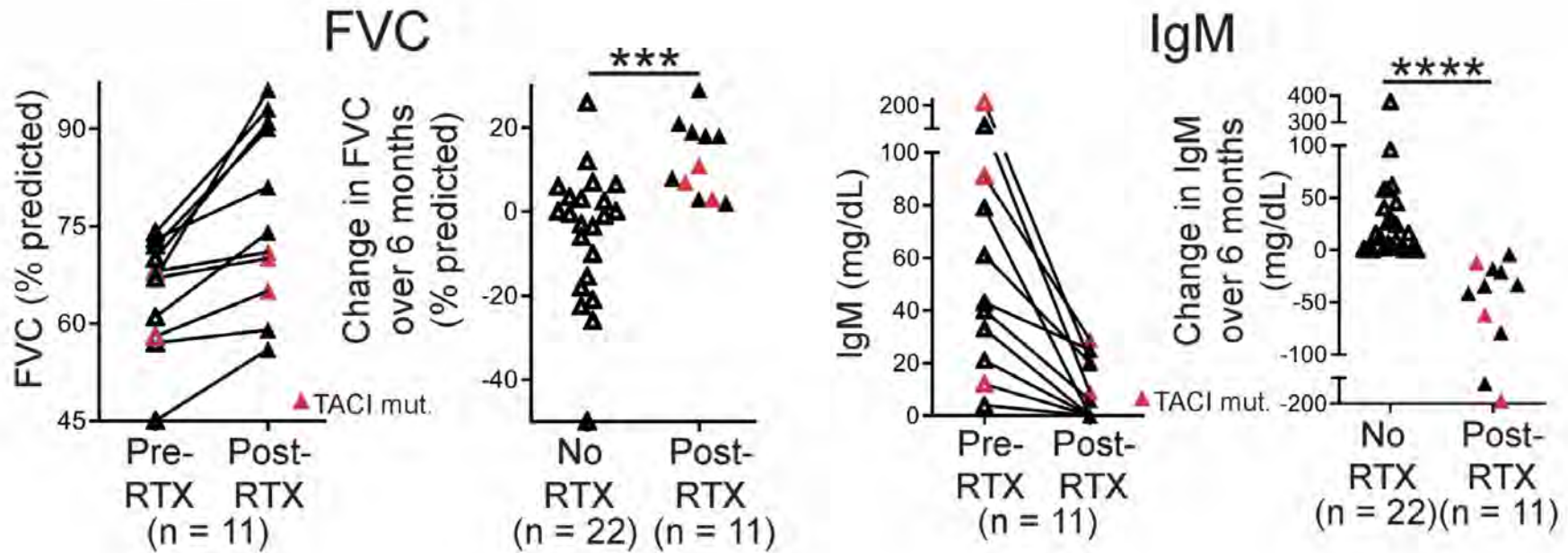
HSCT: 6 közlemény

- 25 beteg
- 16 javult (64%)
- 4 meghalt (16%)

Systematic Review – Results (Qualitative and Quantitative Endpoints)



Treatment with rituximab increases pulmonary function and reduces IgM in CVID patients with ILD

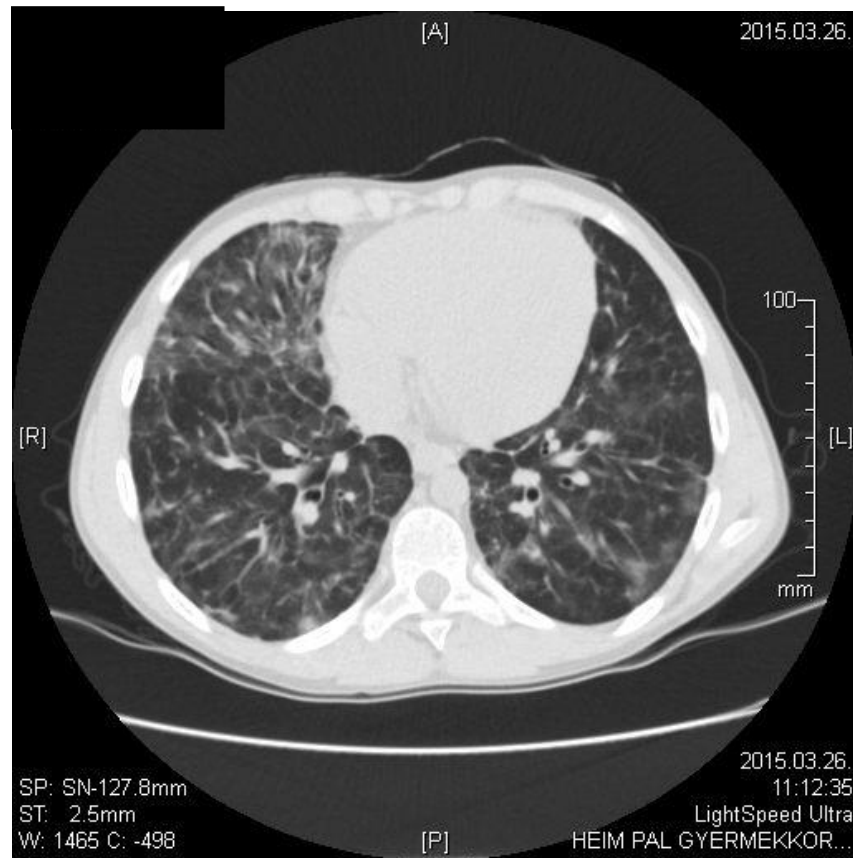
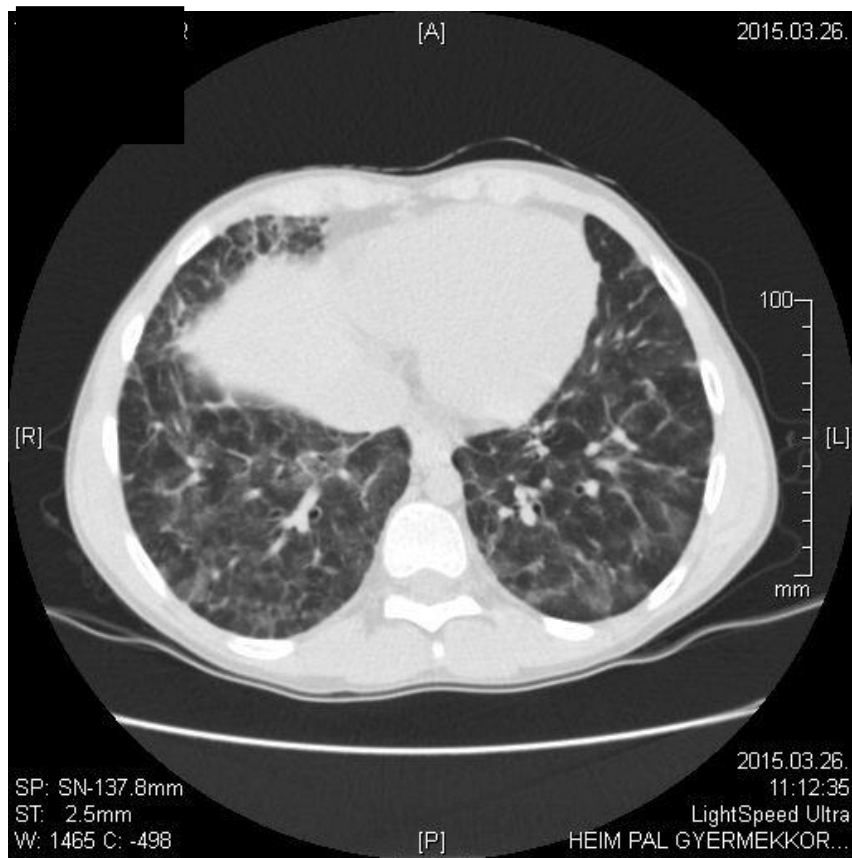


Maglione et al. 2019. *JCI Insight*.

Systematic Review – Conclusion

- Using a quality assessment tool, we found overall low quality parameters of the studies described in the SR
- Currently, there are insufficient data on quantitative and qualitative endpoints
 - In this SR, corticosteroids led to remission induction in appr. 27%, which is probably an underestimation
 - Rituximab + azathioprine was effective in appr. 90% of described cases

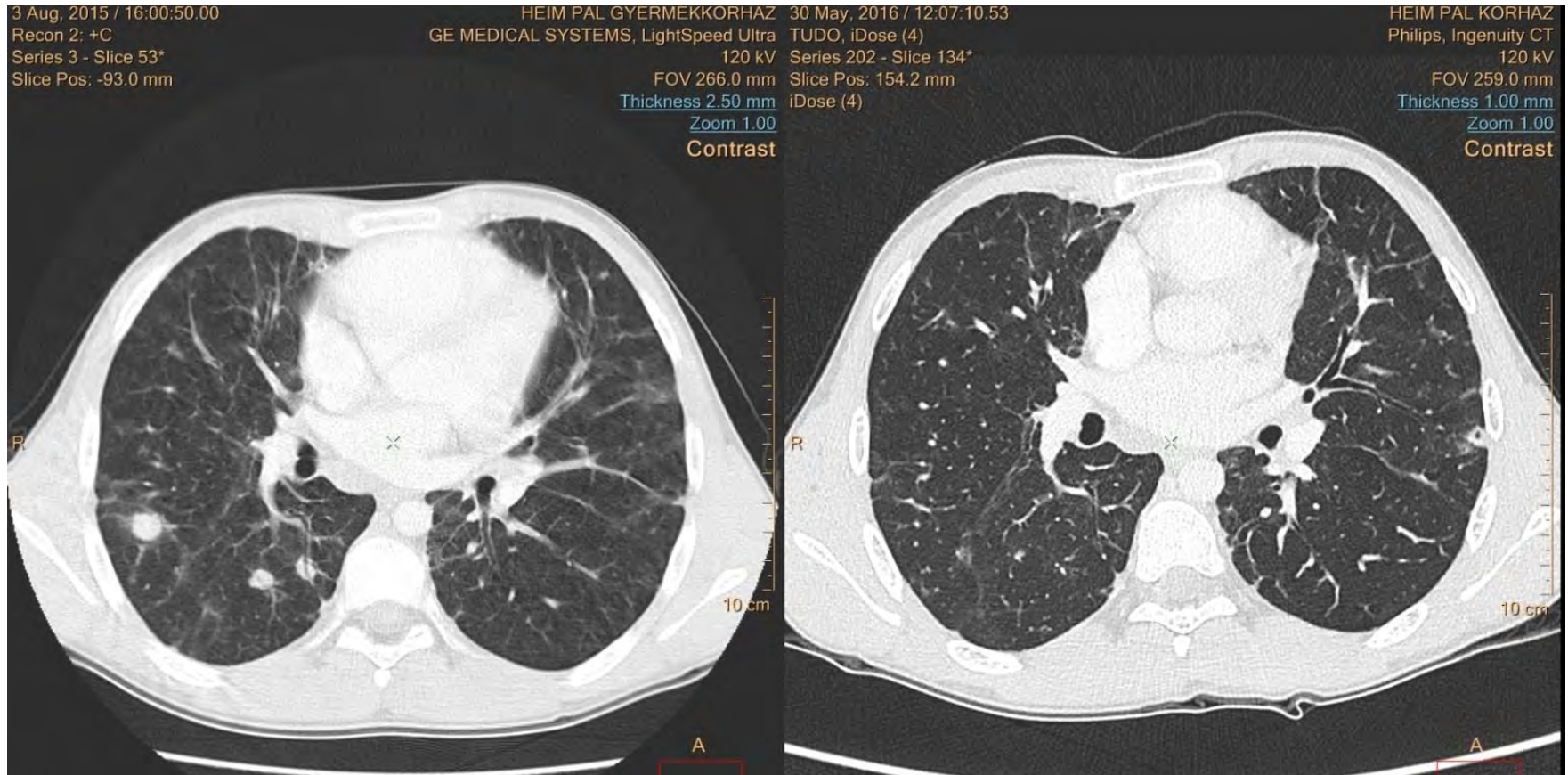
Granulomás tüdőbetegség (GLILD) 2.



Kontroll CT (2015. 03. 29.): lényeges javulás

Ig szintek (2015. 03.19.): IgG: 7,3 g/l, IgA: 0, IgM: 0,14 g/l

GLILD – granulomatous lymphocytic interstitial lung disease



- Fokozódó splenomegália (15 cm-rel a bordaív alatt), csökkenő thr szám: (50G/l)
- Splenectomia

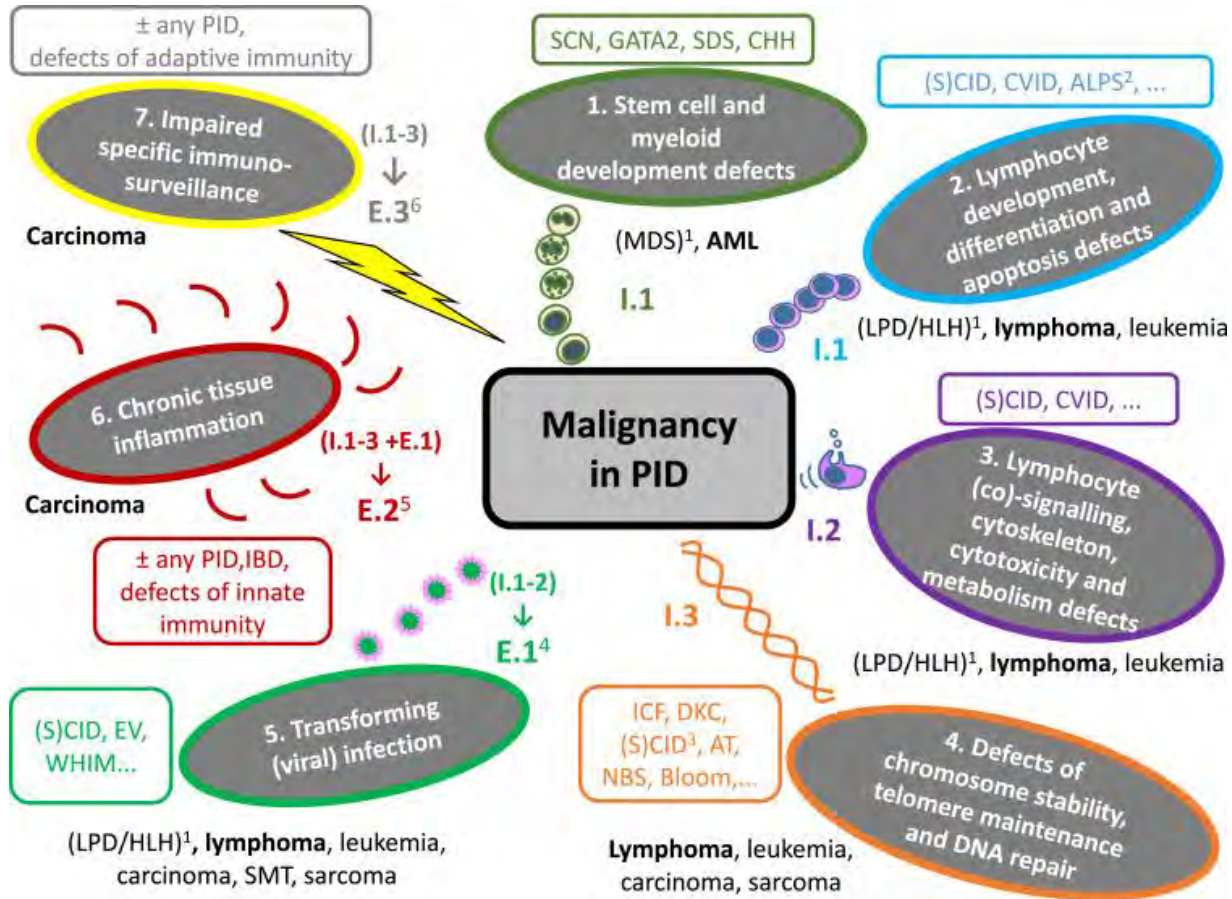
PID és granulomák

- CVID: autoimmunitás + granuloma nem ritka
- Granuloma lokalizációja: tüdő, ritkábban: lép, nyirokcsomó; rendszerint nem elsajtosodó
- Kórokozó ritkán mutatható ki
- GLILD: granulomatous lymphoid interstitial lung disease
- Rossz prognózis - medián túlélés granulomával **13,7 év**, granuloma nélkül **28,8 év**
- Patofiziológia: - nem tisztázott: megváltozott citokin mintázat (magas TNF α és INF γ szint), alacsony CD4, kóros TLR9 jelátvitel, szokatlan TNF α allélok stb.
- Terápia: immunszupresszió: szteroid, hydroxichloroquin, cyclosporin-A, MMF, TNF alfa blokkolás, **rituximab**

CVID fenotípus – klinikai vizsgálatokban

Study	Populáció	Beteg-szám	Nemi arány (nők)	Bronchiectasia/ krónikus tüdőbetegség	Auto-immunitás	GI betegség (+máj)	Lympho- proliferáció	Granuloma	Malignitás
Quinti 2007	Olasz	224	50%	29%	26%	28% gastritis 22% chr hasmenés	26,4% splenomegal	-	6% lymphoma
Chapel 2008	Európa	424	42%	4-52%	7%ITP, 4%AIHA, 5%vitiligo, 9% PA	3-15%	3-66% splenomegal	2-10%	6%
Resnick 2012	USA, New York	473	56%	29% CLD, 11% bronchiectasia	29%	15% gyulladásos, 6% malabsorp. 9% máj	-	10%	8% lymphoma, 7% egyéb
Wehr 2008	Európa	303	56%	-	20% általában, 20% cytopenia	-	40,5% splenomegal. 26% lymphadenopathia	12%	-
Oksenhendler 2008	Francia	252	5%	37% bronchiectasia	18% cytopenia	23% chr hasmenés	38% splenomegal.	14%	6% lymphoma
Aghamohammadi 2014	Irán	173	47%	-	15% cytopenia	10% enteropathia	37% polyclonal ly infiltr	-	11%
Ramirez-Varga 2014	Mexikó	43	47%	51% bronchiectasia	23% általában	44% nem fertőzéses hasmenés	9% splenomegal. 67% lymphadenopa.	-	2%
Gathmann 2014	Európa	2212	51%	66%	50%	21% enteropathia	62% splenomegália	18%	13% lymphoma

A daganathajlam patomechanizmus PID-ben



Hauck et al JACI
2017

Intrinsic	Extrinsic
I.1. Stem cell, myeloid and lymphoid development, differentiation and apoptosis defects	E.1. Transforming (viral) infection
I.2. Lymphocyte (co)-signaling, cytoskeleton, cytotoxicity and metabolism defects	E.2. Chronic tissue inflammation
I.3. Defects of chromosome instability, telomere maintenance and DNA repair	E.3. Impaired specific tumor immunosurveillance

További onkogén vírusok

- Humán papilloma vírusok (SCID, WHIM)
- HHV-8 (IFN- γ R1, STIM1, OX40 – Kaposi sarcoma)
- HTLV



Lymphoma incidencia

- *Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al.*
Lancet 1985;1:263-6.
- 220 CVID-es betegnél 11 éves nyomonkövetési idő alatt **30-szoros** incidencia növekedés
- *Cunningham-Rundles C, Bodian C.*
Clin Immunol 1999;92:34-48.
- **259-szeres lymphoma** incidencia emelkedés
- *Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al.*
Italian Primary Immunodeficiency,
J Clin Immunol 2007;27:308–316.
- **12-18-szoros lymphoma** incidencia emelkedés
- *Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al.*
Blood 2012;119:1650-7.
- 473 CVID betegből non-Hodgkin lymphoma 32 (6.7%) beteg, Hodgkin lymphoma mindössze 4 esetben (0.8%)

Típusos lymphomás esetek

- **Á.A., nő, 1974**
 - 6. osztályos kora óta beteges
 - 2008. Hodgkin kór – ABVD
 - CD20 negatív
 - 2010. relapszus
 - 2012. 02.: Auto HSCT
 - 2014. 01.: IgG: 0,09 g/l, IgA: 0,03 g/l, IgM: 0,1 g/l
 - Bronchitisek, otitis media
 - Normális B sejtszám
 - B memória sejt: 0
 - Th: IVIG
 - 2015 március: IgG 6,5 g/l, IgA: 0, IgM: 0,02 g/l
 - 2017 emlő cc
- **T. K., ffi, 1977**
 - Gyermekkorában beteges, otitisek
 - 2007. Hodgkin kór- ABVD
 - IgG: 7,2 g/l, IgA: 0,62 g/l, IgM: 0,35 g/l
 - 2009. DLBCL – R-CHOP
 - 2010. 03.: auto HSCT
 - 2010. 12.: B sejt 0%
 - IgG: 2,8, IgA: 0,25, IgM: 0,16
 - Ig pótlás
 - 2013. 03. óta: B sejt normális
 - B memória sejt (CD27+/IGM-/IgD-B sejt): 0
 - IgG: 7,26 IgA: 0,03, IgM: 0,06 g/l

Malignitás és PID

- PID-ben a malignitások incidenciája 4-25%, ennek 60%-ában lymphoma, ebből 85% NHL
- A PID-es betegek többségében a tumorhajlam és az immundefektus hátterében ugyanaz a molekuláris defektus áll.
- Kisebb szerepe van a gyengült immunsurveillance-nek
- EBV kiemelt etiológiai szerepe
- Lymphoma a PID prezentációs tünete lehet
- Lymphoma diagnózisa esetén PID-re is gondolni kell (anamnézis, Ig szintek, memória B sejtek)

Kezelés – szempontok

- Specializált centrumokban
- Direkt kórokozó kimutatás (szövettan, tenyésztés, PCR, ag stb)
- Korai, célzott antimikróbás kezelés
- Profilaktikus antimikotikus, antivirális, anti-PCP kezelés
- Sugarazott, szűrt vérkészítmények
- Élő kórokozót tartalmazó oltások kerülése
- Immunglobulin pótlás (Ivlg, ScIg)
- Immunmoduláló, szerek, biológiai terápiák (szteroid, azatioprin, MMF, cyclosporin A, abatacept, monoklonális antitestek stb.)
- Szomatikus génterápia
- Újszülöttkori szűrés (TREC)
- Csontvelő transzplantáció, sejttterápiák

Miben segít a genetikai diagnózis?

- A diagnózis felállításában (a klinikai kép és az immunológiai eltérések nagyfokú átfedést mutathatnak, így ezek alapján csak a kórképek egy része diagnosztizálható)
- Öröklésmenet feltárásában, genetika tanácsadás
- Prognózis meghatározásában, a szövődmények korai felismerésében és kezelésében
- Segítség a terápiás döntések meghozatalában
- Új terápiás lehetőségek

A genetikai eredmény hatása a diagnózisra és a terápiára

n=110 families

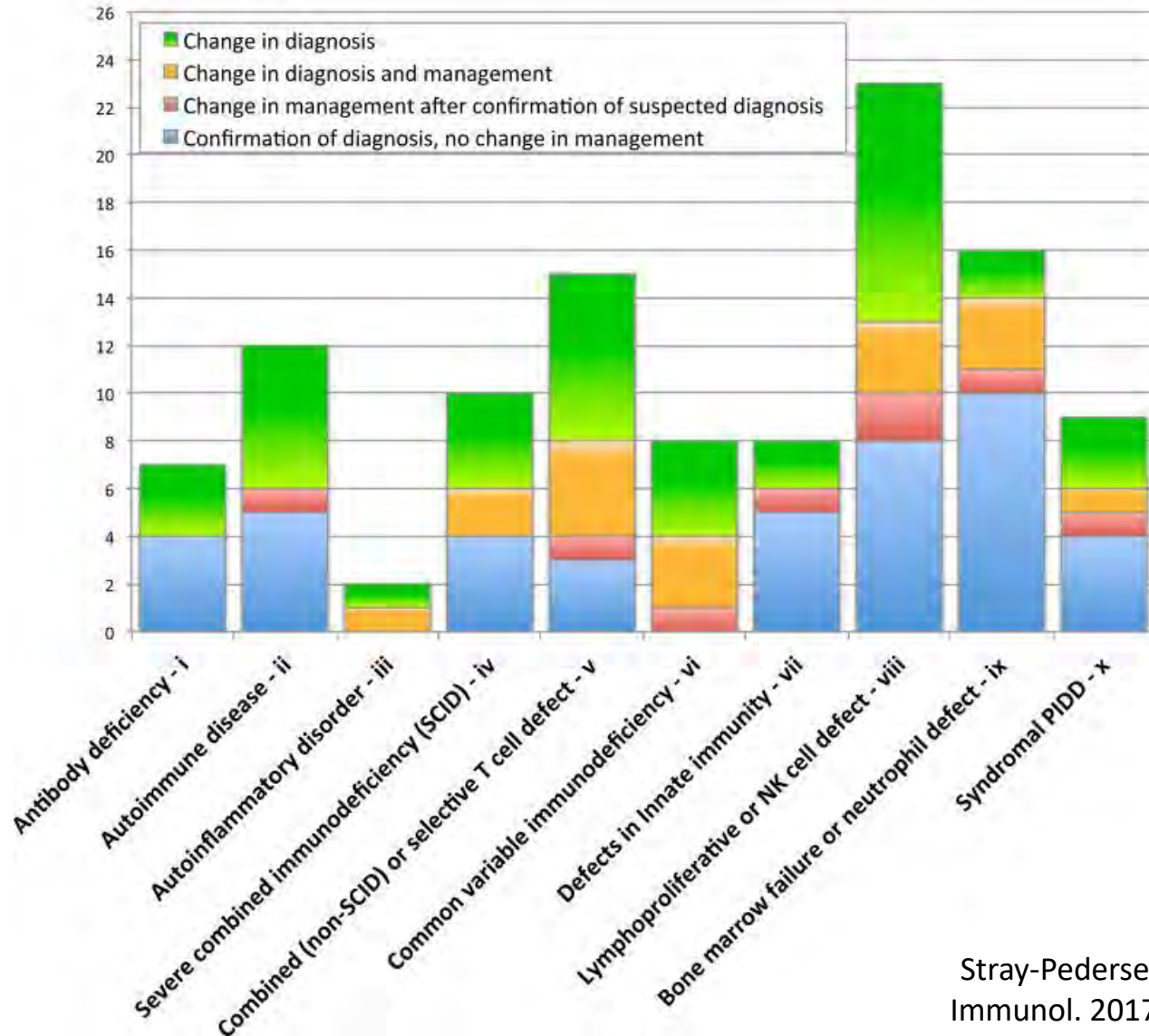


Table 1. Targeted therapies used in PID

Molecular structure	Molecular target	Drug	Indication
Macrolide compound	mTOR	Sirolimus	NLCR4-GOF POMP deficiency CTLA-4 haploinsufficiency APDS
CTLA-4 IgG fusion protein	B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)	Abatacept Belatacept	CTLA-4 haploinsufficiency LRBA deficiency CTLA-4 haploinsufficiency
Recombinant human IL-1R antagonist	IL-1R	Anakinra	Cryopyrin-associated periodic fever syndromes
Antihuman IL-1 IgG1 mAb IgG1 linked to IL-1R and IL-1R accessory protein	IL-1 β	Canakinumab Rilonacept	CAPS FCAS MWS DIRA
IgG1k recombinant humanized mAb	IL-6R	Tocilizumab	STAT3-GOF
Fusion protein Chimeric mAb Humanized mAb	TNF- α	Etanercept Infliximab Adalimumab	SAVI CANDLE syndrome POMP deficiency
Small molecule inhibitor	JAK1 and JAK 2 JAK 1 and JAK3 P110	Ruxolitinib Baricitinib Tofacitinib Leniolisib	STAT3-GOF ^a STAT1-GOF CANDLE syndrome APDS
Recombinant IL-18 binding protein	IL-18-binding protein	Tadekinig- α	NLCR4-GOF

SAVI, STING-associated vasculopathy with onset in infancy. ^a Only ruxolitinib and tofacitinib.

Célzott terápiás lehetőségek PID-ben

Betegek	Mutáció	Klinikai (hematológiai) tünetek	Gyógyszer	Kimenetel
36é, nő	SYK GOF	Lymphopenia, thrombopenia, lymphadenopathia, splenomegália, granuloma, MDS, Ig hiány	fostamatinib	Tünetmentes
20é, ffi	CTLA-4	ITP, granuloma, CML, Ig hiány	abatacept	Txp, tünetmentes
45é, ffi	CTLA-4	ITP, AIHA, alopecia, Ig hiány	abatacept	Nagyfokú javulás
19é, ffi	G6PC3	Agranulocytosis, thrombopenia	empaglifozin	tünetmentes
37é, nő	STAT3 GOF	Ig hiány, GLILD (granuloma)	ruxolitinib	tünetmentes
13é, nő	PIK3CD (APDS)	Ig hiány, splenomegália, thrombopenia, lymphopenia	Sirolimus leniolisib	javult Engedélyezés alatt
6é, ffi	PIK3CD (APDS)	Splenomegália, lymphadenopathia, thrombocytopenia	sirolimus	tünetmentes
15é, nő	PIK3CD (APDS)	M. Crohn, splenomegália, thrombopenia, lymphoid granulomatosis, NLH	sirolimus	Txp, tünetmentes
45é, nő	STAT1 GOF	Pm tumor, cervixcc, gombainfekciók	ruxolitinib	Engedélyezés alatt
13é, ffi	STAT1 GOF	Gombainfekciók, aphthosis	ruxolitinib	Engedélyezés alatt
8é, ffi	STAT1 GOF	Tüdőtályog, gombainf	Ruxolitinib	Engedélyezés alatt

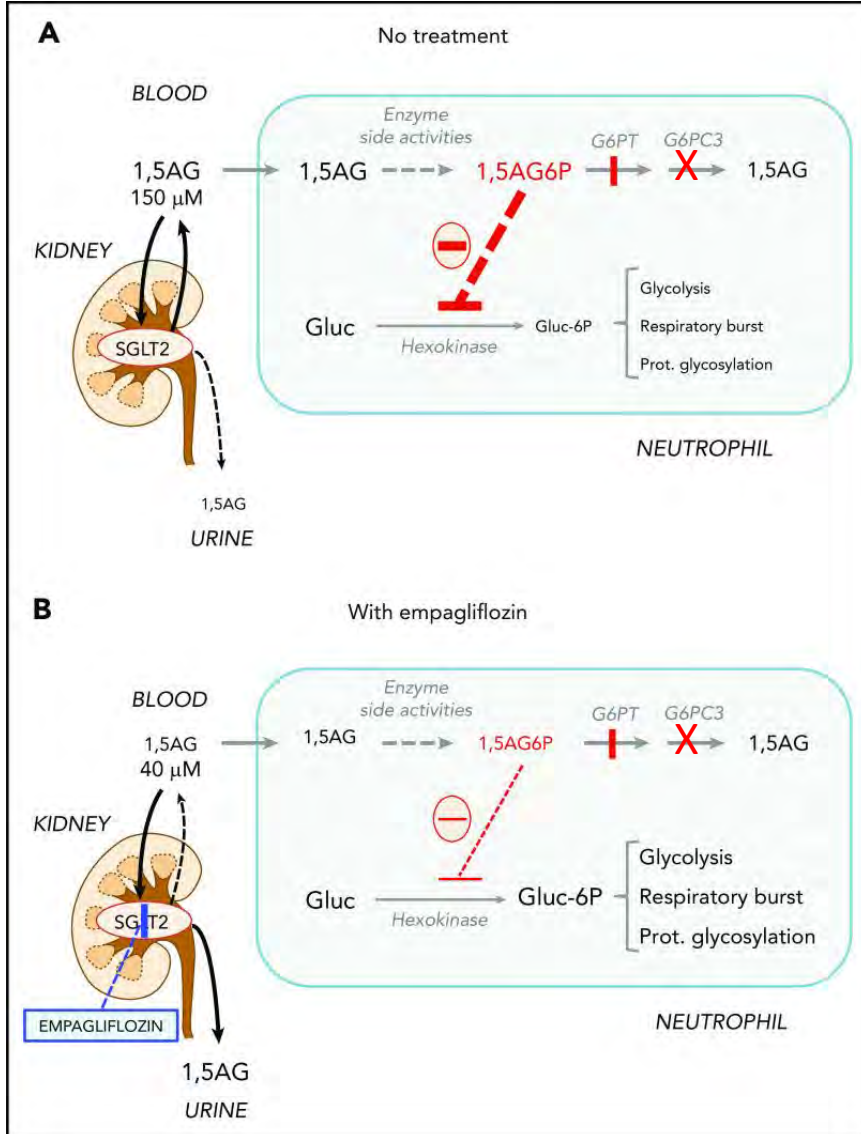
Elastase deficiency (Severe congenital neutropenia [SCN] 1)	<i>ELANE</i>	AD	130130	N	Myeloid differentiation	Susceptibility to MDS/leukemia Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia
GFI 1 deficiency (SCN2)	<i>GFI1</i>	AD	600871	N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia
HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3)	<i>HAX1</i>	AR	605998	N	Myeloid differentiation	Cognitive and neurological defects in patients with defects in both HAX1 isoforms, susceptibility to MDS/leukemia
G6PC3 deficiency (SCN4)	<i>G6PC3</i>	AR	611045	N	Myeloid differentiation, chemotaxis, O ₂ ⁻ production	Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs
VPS45 deficiency (SCN5)	<i>VPS45</i>	AR	610035	N	Myeloid differentiation, migration	Extramedullary hematopoiesis, bone marrow fibrosis, nephromegaly
Glycogen storage disease type 1b	<i>G6PT1</i>	AR	602671	N + M	Myeloid differentiation, chemotaxis, O ₂ ⁻ production	Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly
X-linked neutropenia/myelodysplasia	<i>WAS</i>	XL GOF	300299	N	Differentiation, mitosis. Results from GOF mutations in GTPase binding domain of WASp	Neutropenia, myeloid maturation arrest, monocytopenia, variable lymphoid anomalies
P14/LAMTOR2 deficiency	<i>LAMTOR2</i>	AR	610389	N + M	Endosomal biogenesis	Neutropenia Hypogammaglobulinemia ↓CD8 cytotoxicity, partial albinism, growth failure
Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II)	<i>TAZ</i>	XL	300394	N + L Mel	Mitochondrial function	Cardiomyopathy, myopathy, growth retardation, neutropenia
Cohen syndrome	<i>VPS13B</i>	AR	607817	N	Myeloid differentiation	Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness, neutropenia
Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia)	<i>USB1</i>	AR	613276	N	Myeloid differentiation	Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphisms, poikiloderma
JAGN1 deficiency	<i>JAGN1</i>	AR	616012	N	Myeloid differentiation	Myeloid maturation arrest, osteopenia
3-Methylglutaconic aciduria	<i>CLPB</i>	AR	616254	N	Myeloid differentiation Mitochondrial protein	Neurocognitive developmental aberrations, microcephaly, hypoglycemia, hypotonia, ataxia, seizures, cataracts, IUGR
G-CSF receptor deficiency	<i>CSF3R</i>	AR	138971	N	Stress granulopoiesis disturbed	
SMARCD2 deficiency	<i>SMARCD2</i>	AR	601736	N	Chromatin remodeling, Myeloid differentiation and neutrophil functional defect	Neutropenia, developmental aberrations, bones, hematopoietic stem cells, myelodysplasia
Specific granule deficiency	<i>CEBPE</i>	AR	189965	N	Terminal maturation and global dysfunction	Neutropenia, Neutrophils with bilobed nuclei
Shwachman-Diamond Syndrome	<i>SBDS</i>	AR	607444	N	Neutrophil maturation,	Pancytopenia, exocrine pancreatic

Esetismertetés 1.

- szül: 2004. 05. 20. fiú
- 5 hónapos korától bőrfertőzések, anorexia, dystrophia, sepsis
- Agranulocytosis
- Pulmonális stenosis, arc dysmorphia, előtűnő felszíni vénák
- 2007-től: Perzisztáló neutropenia (abszolút granulocyta szám 0.07 G/l és 0.59 G/l között)
- Nagy kiterjedésű, fájdalmas szájnyálkahártya fekélyek 2 hetente: sc. G-CSF injekció másnaponta
- 2011: G6PC3 (glucose-6-phosphatase, catalytic subunit 3) deficiency
- 2011-től thrombocytopenia (thr: 60-120 G/l). Ismételt Csv: 2 vonalas (megakaryocyta és granulocyta vonalon) dysplasticus elváltozások blast szaporulat nélkül.
- 25 mg/nap orális empaglifoazin: G-CSF 2 hónapon belül leállíthatóvá vált, a csökkent granulocyta funkció (DHR teszttel mérve) normalizálódott, és a jelentős thrombocytopenia megszűnt

Elastase deficiency (Severe congenital neutropenia [SCN] 1)	<i>ELANE</i>	AD	130130	N	Myeloid differentiation	Susceptibility to MDS/leukemia Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia
GFI 1 deficiency (SCN2)	<i>GFI1</i>	AD	600871	N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia
HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3)	<i>HAX1</i>	AR	605998	N	Myeloid differentiation	Cognitive and neurological defects in patients with defects in both HAX1 isoforms, susceptibility to MDS/leukemia
G6PC3 deficiency (SCN4)	<i>G6PC3</i>	AR	611045	N	Myeloid differentiation, chemotaxis, O ₂ ⁻ production	Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs
VPS45 deficiency (SCN5)	<i>VPS45</i>	AR	610035	N	Myeloid differentiation, migration	Extramedullary hematopoiesis, bone marrow fibrosis, nephromegaly
Glycogen storage disease type 1b	<i>G6PT1</i>	AR	602671	N + M	Myeloid differentiation, chemotaxis, O ₂ ⁻ production	Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly
X-linked neutropenia/myelodysplasia	<i>WAS</i>	XL GOF	300299	N	Differentiation, mitosis. Results from GOF mutations in GTPase binding domain of WASp	Neutropenia, myeloid maturation arrest, monocytopenia, variable lymphoid anomalies
P14/LAMTOR2 deficiency	<i>LAMTOR2</i>	AR	610389	N + M	Endosomal biogenesis	Neutropenia Hypogammaglobulinemia ↓CD8 cytotoxicity, partial albinism, growth failure
Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II)	<i>TAZ</i>	XL	300394	N + L Mel	Mitochondrial function	Cardiomyopathy, myopathy, growth retardation, neutropenia
Cohen syndrome	<i>VPS13B</i>	AR	607817	N	Myeloid differentiation	Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness, neutropenia
Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia)	<i>USB1</i>	AR	613276	N	Myeloid differentiation	Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphisms, poikiloderma
JAGN1 deficiency	<i>JAGN1</i>	AR	616012	N	Myeloid differentiation	Myeloid maturation arrest, osteopenia
3-Methylglutaconic aciduria	<i>CLPB</i>	AR	616254	N	Myeloid differentiation Mitochondrial protein	Neurocognitive developmental aberrations, microcephaly, hypoglycemia, hypotonia, ataxia, seizures, cataracts, IUGR
G-CSF receptor deficiency	<i>CSF3R</i>	AR	138971	N	Stress granulopoiesis disturbed	
SMARCD2 deficiency	<i>SMARCD2</i>	AR	601736	N	Chromatin remodeling, Myeloid differentiation and neutrophil functional defect	Neutropenia, developmental aberrations, bones, hematopoietic stem cells, myelodysplasia
Specific granule deficiency	<i>CEBPE</i>	AR	189965	N	Terminal maturation and global dysfunction	Neutropenia, Neutrophils with bilobed nuclei
Shwachman-Diamond Syndrome	<i>SBDS</i>	AR	607444	N	Neutrophil maturation,	Pancytopenia, exocrine pancreatic

G6PC3 deficiency patofiziológiai háttere



- G6PC3 deficiencia miatt a 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P) felhalmozódik
- 1,5AG6P toxikus a neutrophilekre a hexokinase erős gátlása miatt és lecsökkenti az intracelluláris G6P (Gluc-6P) raktárt, amely elengedhetetlen a neutrophilek túléléséhez és működéséhez
- A renális nátrium glucose cotransporter 2 (SGLT2) **empagliflozin**-nal történő gátlása glucosuriát okoz a renális glucose reabszorpció gátlásával, továbbá gátolja az 1,5-anhydroglucitol (1,5AG) reabszorpcióját is
- A vér 1,5AG és a neutrophil 1,5AG6P koncentráció 4x-es csökkenése
- Mindez megszünteti hexokinázok gátlását és növeli a G6P és metabolitjainak szintjét a további anyagcsere utakon: javul a glycolysis, respiratory burst és a fehérje glycosylatio

Esetismertetés 1.

- szül: 2004. 05. 20. fiú
- 5 hónapos korától bőrfertőzések, anorexia, dystrophia, sepsis
- Agranulocytosis
- Pulmonalis stenosis, arc dysmorphia, prominens superficiális vénák
- 2007-től: Perzisztáló neutropenia (abszolút granulocyte szám 0.07 G/l és 0.59 G/l között)
- Nagy kiterjedésű, fájdalmas szájnyálkahártya fekélyek 2 hetente: sc. G-CSF injekció másnaponta
- 2011: G6PC3 (glucose-6-phosphatase, catalytic subunit 3) deficiency
- 2011-től thrombocytopenia (thr: 60-120 G/l). Ismételt Csv: 2 vonalas (megakaryocita és granulocita vonalon) dysplasticus elváltozások blast szaporulat nélkül.
- 25 mg/nap orális empaglifoazin: G-CSF 2 hónapon belül leállíthatóvá vált, a csökkent granulocita funkció (DHR teszttel mérve) normalizálódott, és a jelentős thrombocytopenia megszűnt

DHR teszt

Phagocytá funkció: NADPH oxidáz aktivitás mérése E. coli és PMA stimulációt követően

2020. December 15.	Stimulation index assayed with E. coli: 55.74 (norm> 30) Stimulation index assayed with PMA : 11.27 Értékelés: az oxidatív burst enzimeinek enyhe aktivitás csökkenése a PMA-stimulált mintában.
--------------------	---

2021. Március 2.	Stimulation index with E. coli: 32.34 (norm> 30) Stimulation index with PMA: 55.66 Értékelés: az oxidatív burst enzimeinek normális aktivitása
------------------	---