

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

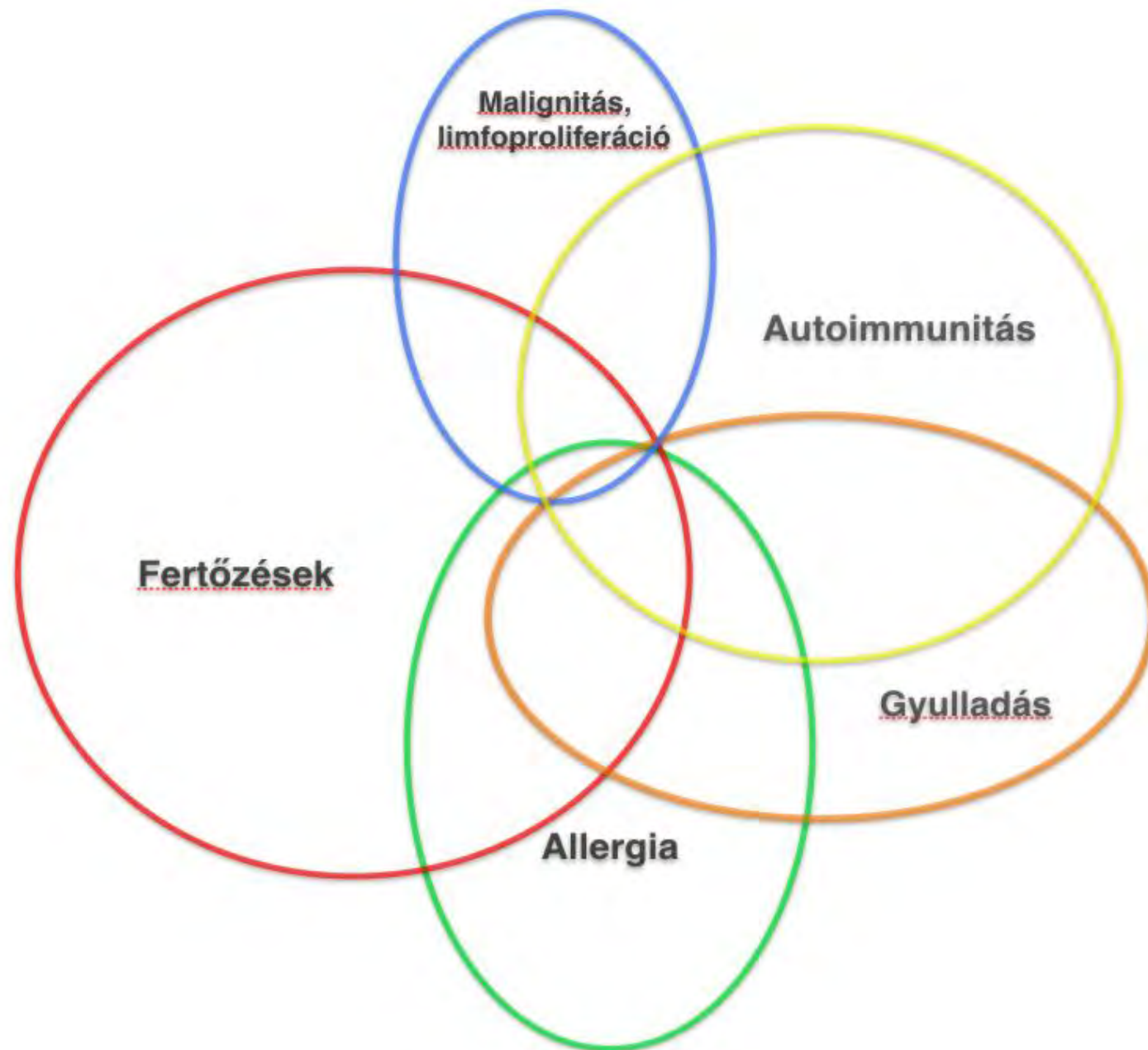
Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to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

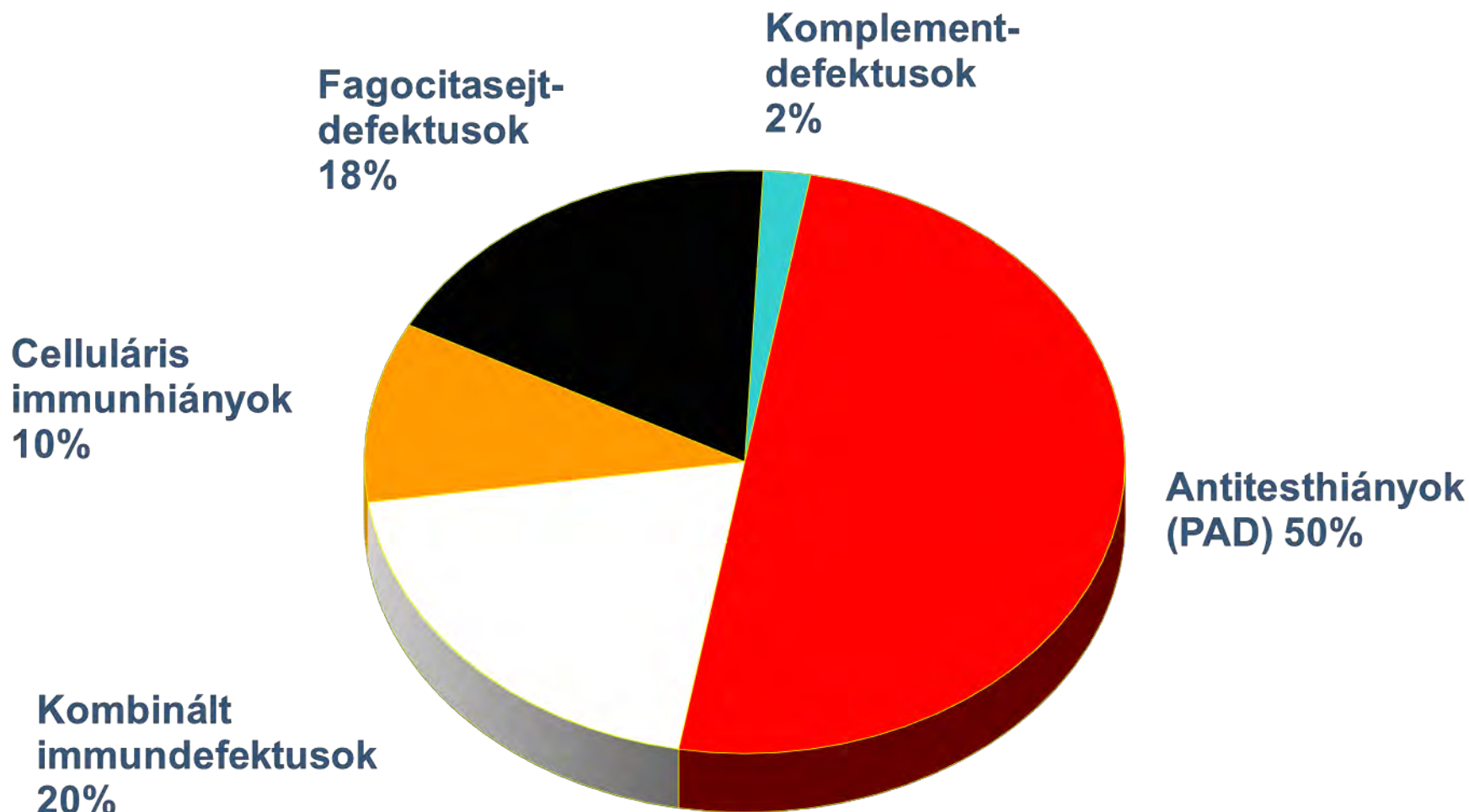


These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2016 Jeffrey Modell Foundation. For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info4pi.org



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

*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 áttekinthetetlenebbé téve a betegség klasszifikációját [11, 12, 16].

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

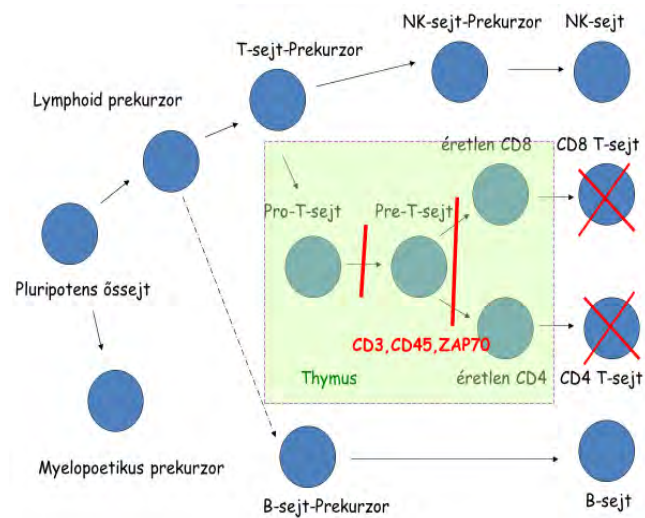
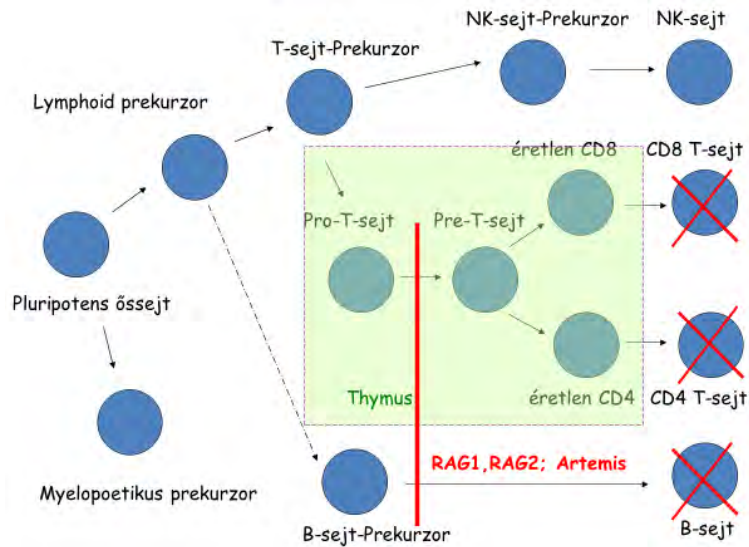
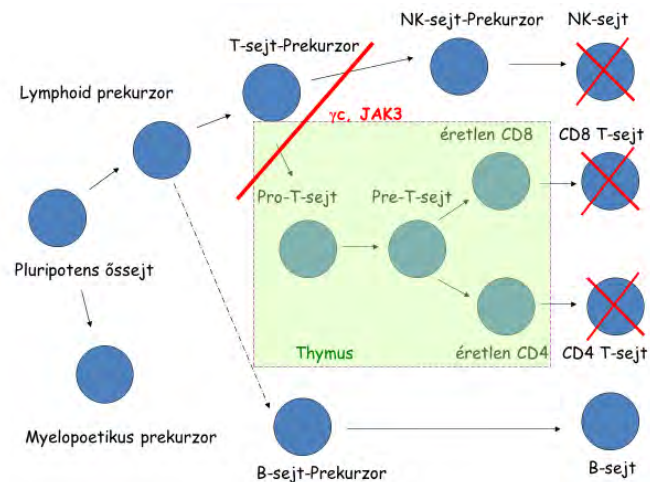
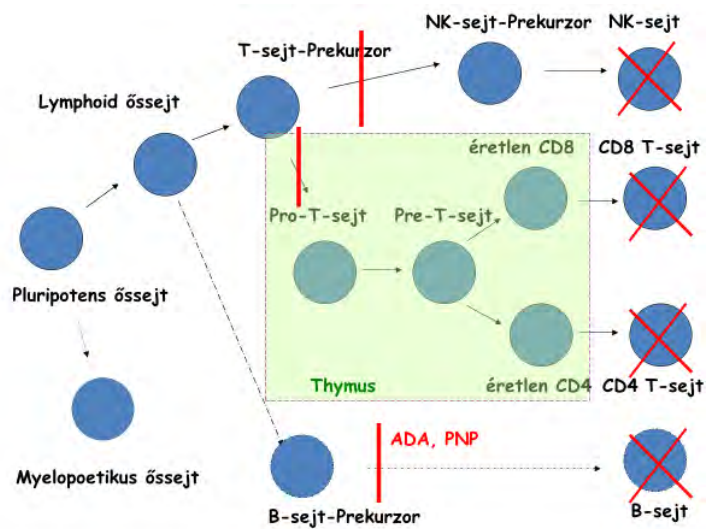
Az alábbiakban a SCID klinikai és immunológiai vizsgálatokkal diagnosztizált, kórbonctanilag és szövettanilag igazolt esetét mutatjuk be.

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

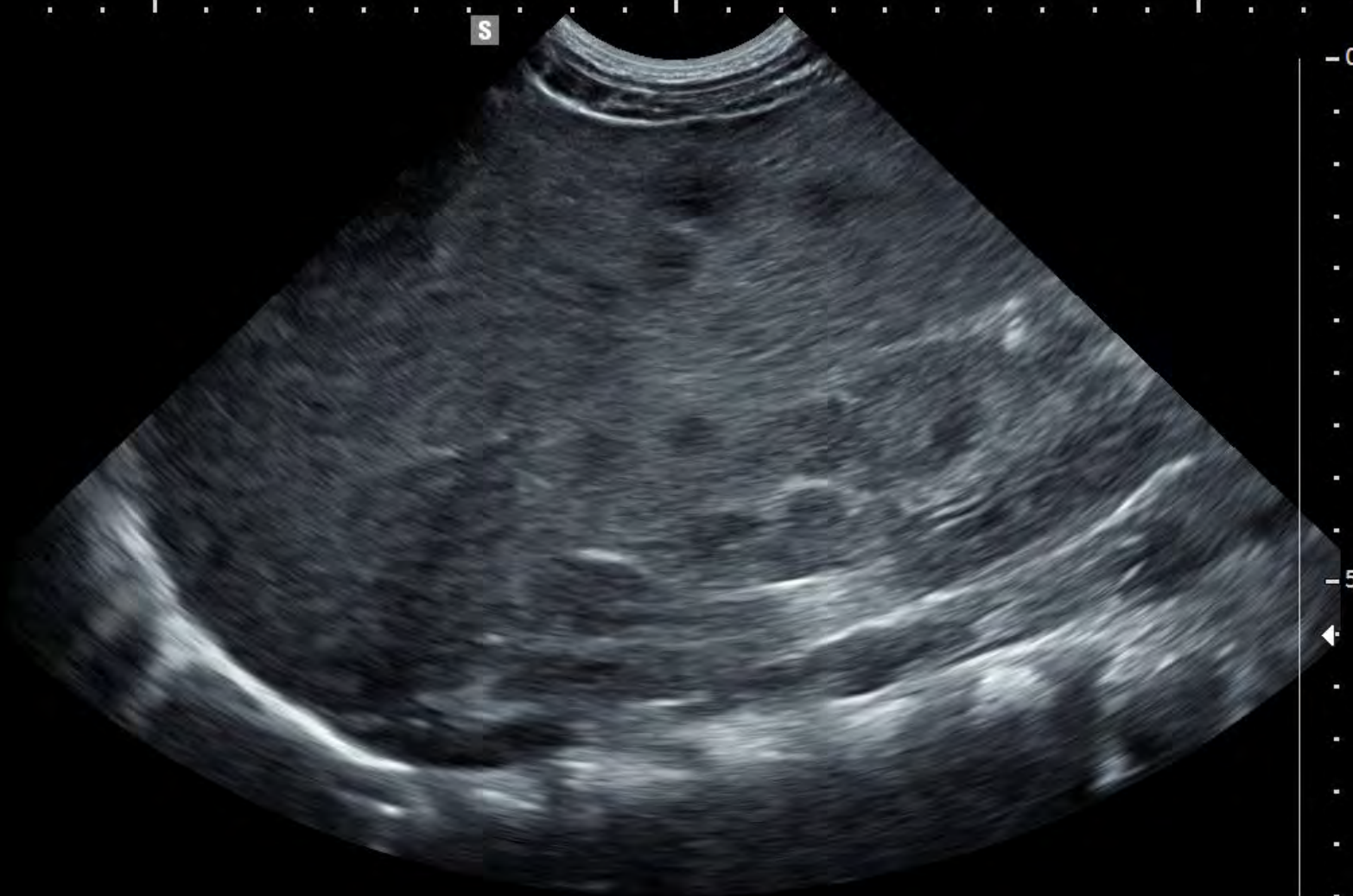






Ped Abd*
CF4-9
8.0cm
50Hz

[2D]
Gen
Gn 54
DR 92
FA 6
P 90%



Gyermekekori védőoltások

Dátum / Date --- / -- / -- (Év / hó / nap) (yyy / mm / dd)	BCG (TBC/TB)	Diftéria/Diphtheria	Pertusszis/Pertussis	Tetanusz/Tetanus	Poliomyelitis/IPV	H. influenzae B	Pneumococcus (konjugált)/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
Felér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház Újszülött, Csecsemő, Gyermekek Osztálya 8000 Szekesfehervar, Seregélyesi út 30.	
PENTAXIM V08411M	48 036 dr. Babós Éva Gizella
PROVONAR -13 0F2436	48 036 dr. Babós Éva Gizella ORVOS

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; rejekció profilaxis: 10mg/kg ATG Fresenius
2022.03.01	CMV infekció - Foszternet
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+: 3x10 ⁴ /kg)
	IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome)
2022.05.02	Splenectomy (szövetten: 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 (szövetten: 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 hazamegy





Ped Abd*

CF4-9

8.0cm

50Hz

[2D]

Gen

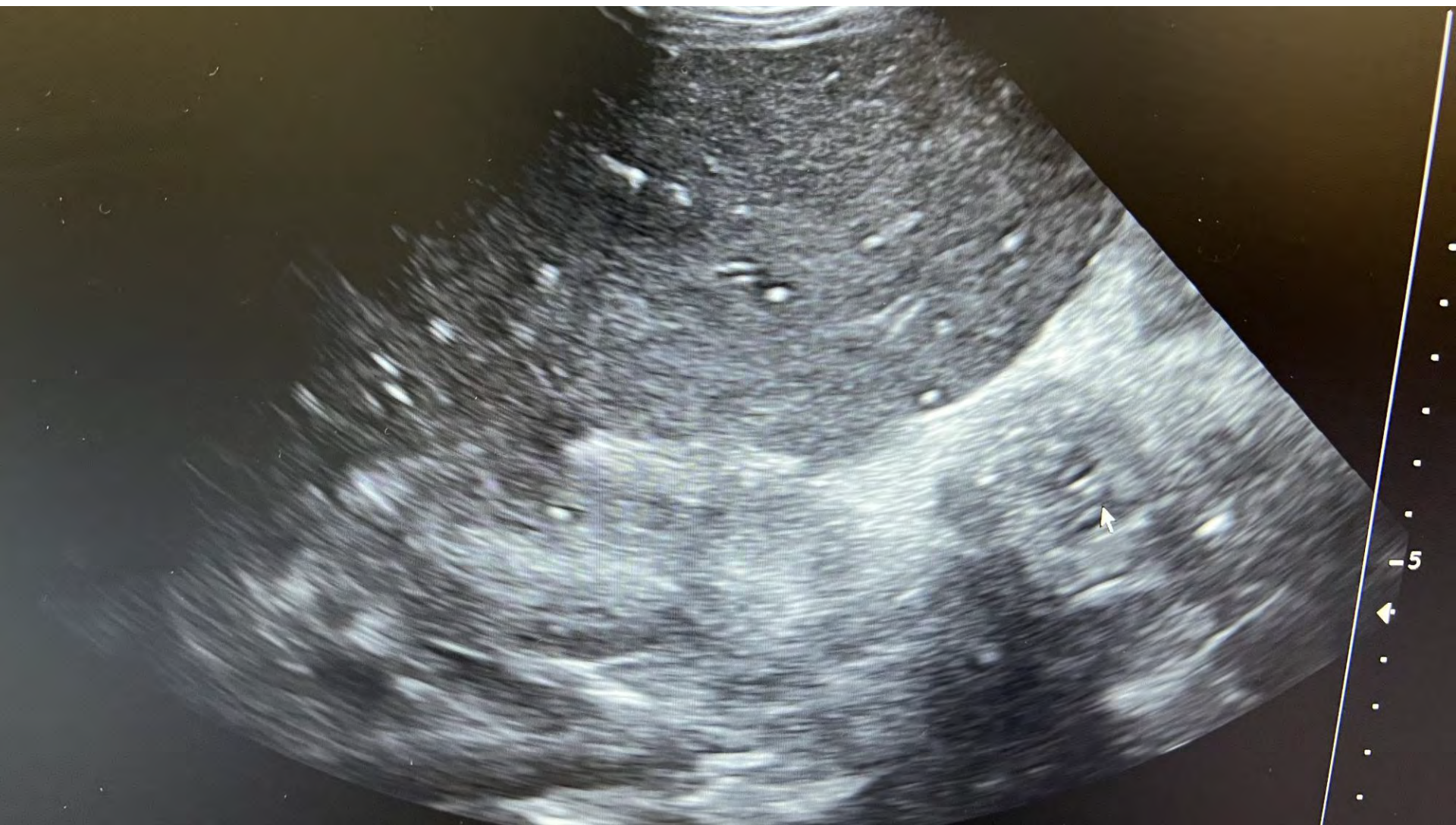
Gn 54

DR 92

FA 6

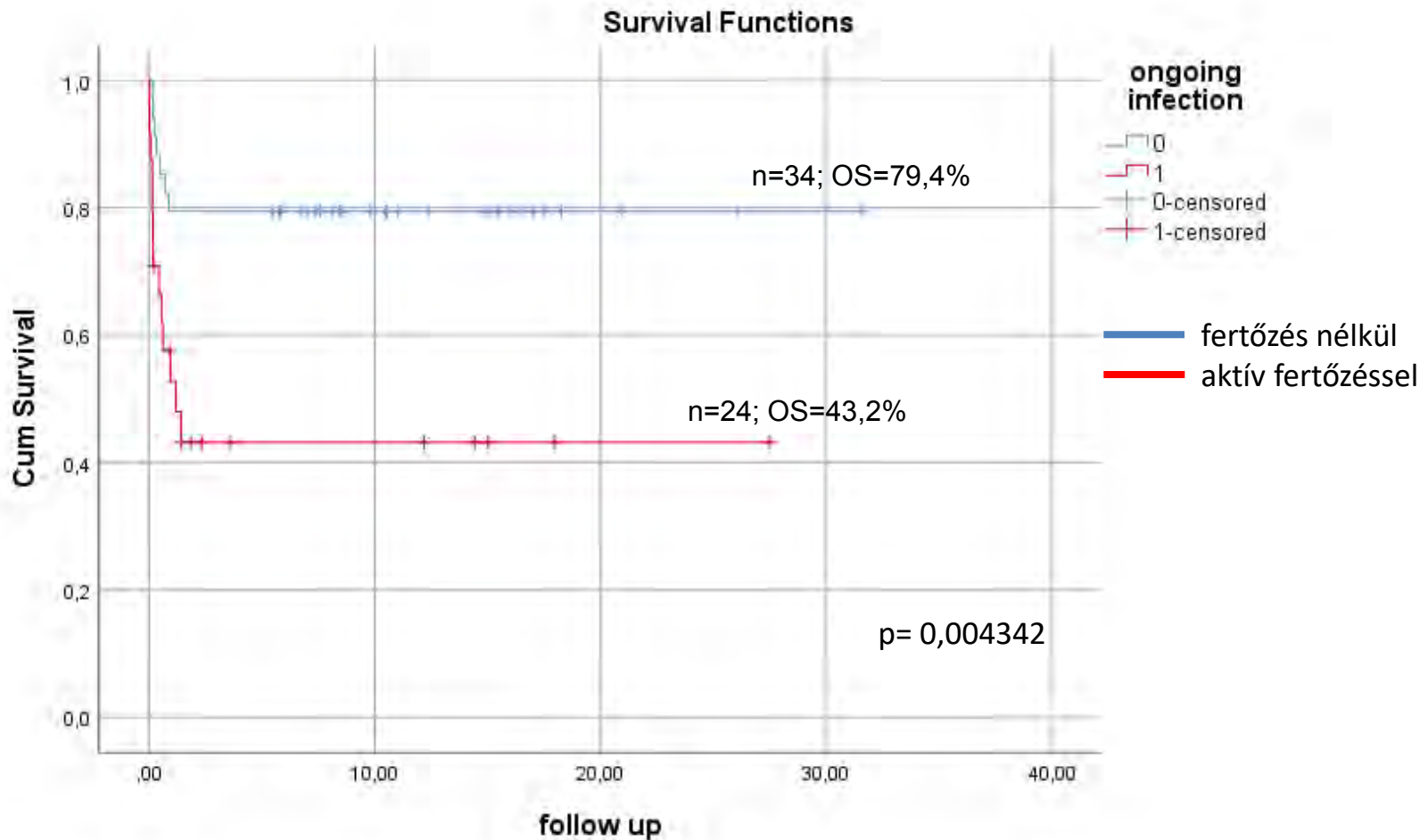
P 90%





Túlélés a transzplantáció idején zajló fertőzés szerint

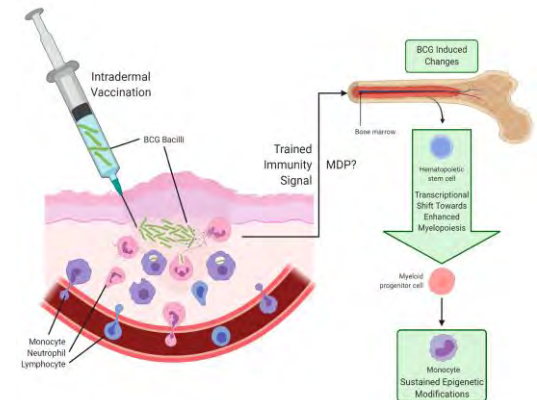
N=58



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?



Teljes vagy részleges chimerismus?

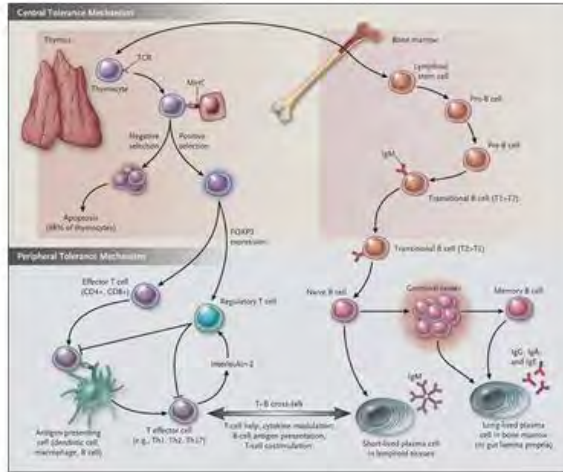
Kórkép	Teljes vagy részleges chimerismus	Donor sejtvonat szükséges
X- SCID	Részleges	T lymphocyta
IL7Ra SCID	Részleges	T lymphocyta
RAG SCID	Teljes	Mindegyik
Artemis SCID	Teljes	Mindegyik
Krónikus granulomatózis	Részleges	myeloid $\geq 10\%$ -a
CD40 ligand defektus	Részleges	T lymphocyták $\geq 10\%$ -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 sejtérés	ITP, AIHA, alopecia, PA, SLE, IBD

Centrális T sejt tolerancia defektusa:

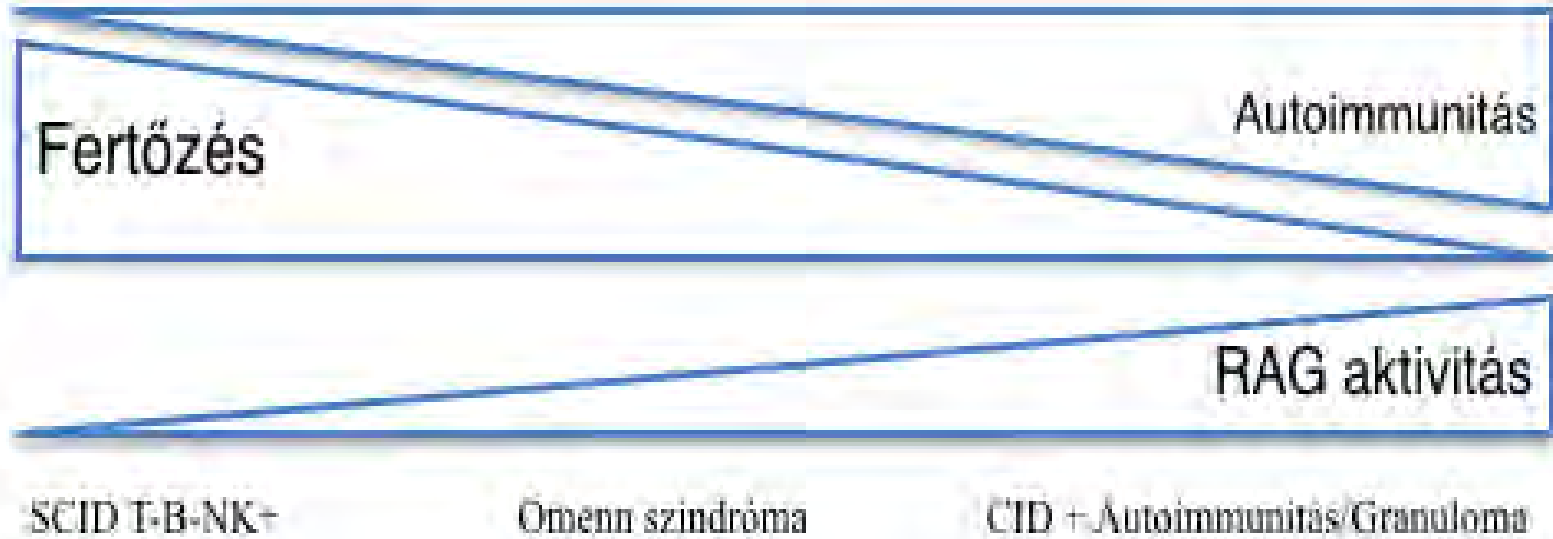
- Negatív szelekció zavara a thymusban: AIRE-APECED
(polyendocrinopathia, ectodermális dystrophia, candidiasis - IL17 elleni antitestek)



- **Perifériás tolerancia zavara**
 - Potenciálisan autoreaktív érett T és B sejtek inaktiválásának zavara
 - Treg funkciózavar: IPEX (immun dysreguláció, enteropathia, endocrinopathia, fiúknban)
- **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:

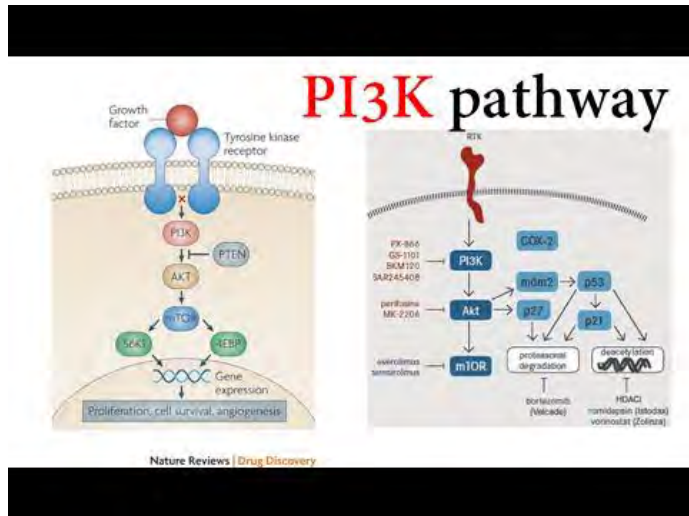
Kontrollálatlan lymphoproliferáció (lymphadenopathia, hepatosplenomegália, AI szervműködés zavarok, cytopeniák, lymphoma) - ALPS

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)

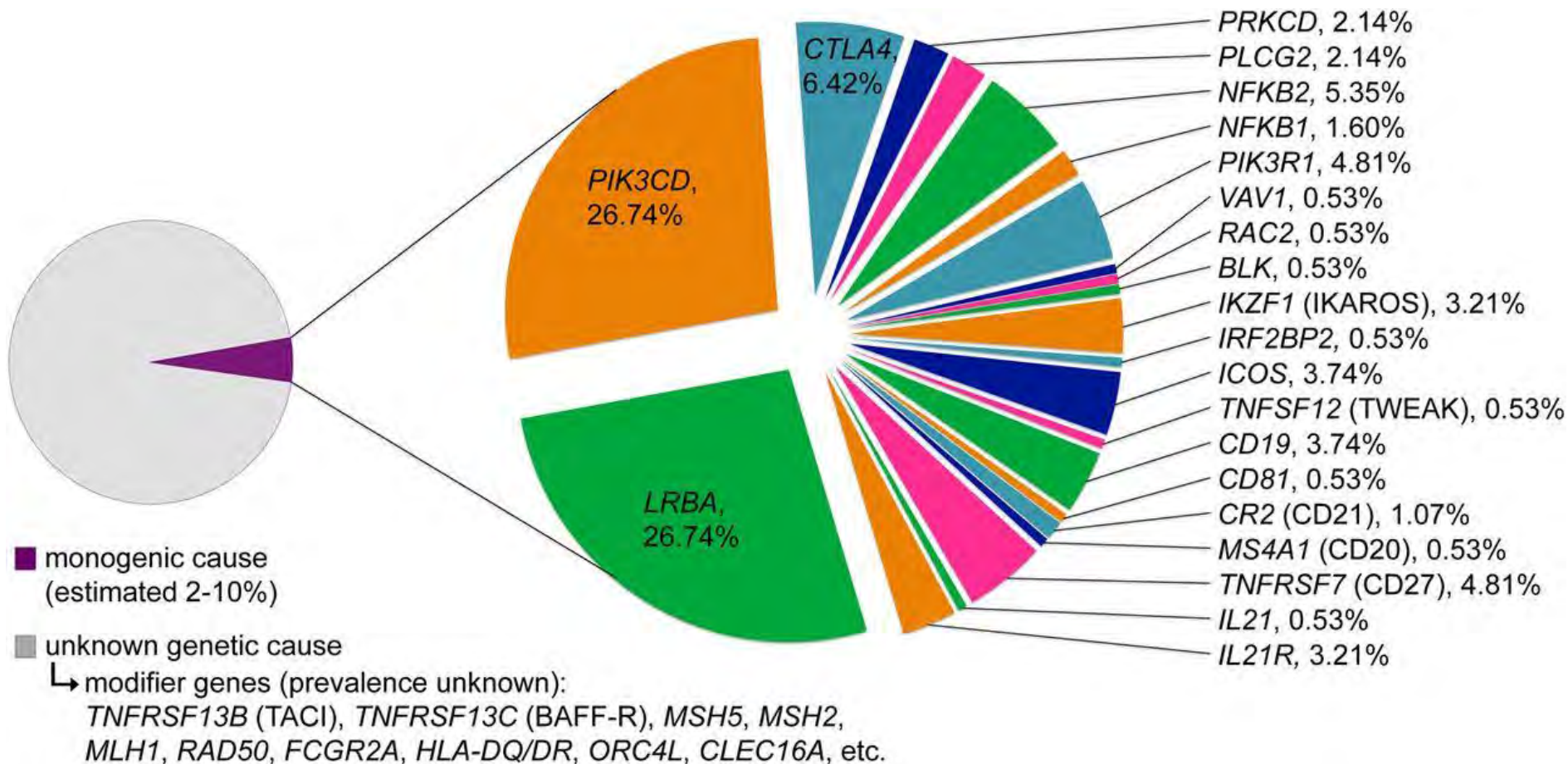


- 1-es típusú IFN (alfa, béta) jelátviteli utak fokozott aktivációja:
 - Mucocutan candidiasis (STAT1), AI
- Korai komplement komponensek defektusa (C1q, C2, C4):
immunkomplexek és apoptotikus sejtek csökkent opszonizációja - SLE
- Sejttörmelék, apoptotikus sejtek csökkent eltávolítása:
phagocytá Fc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

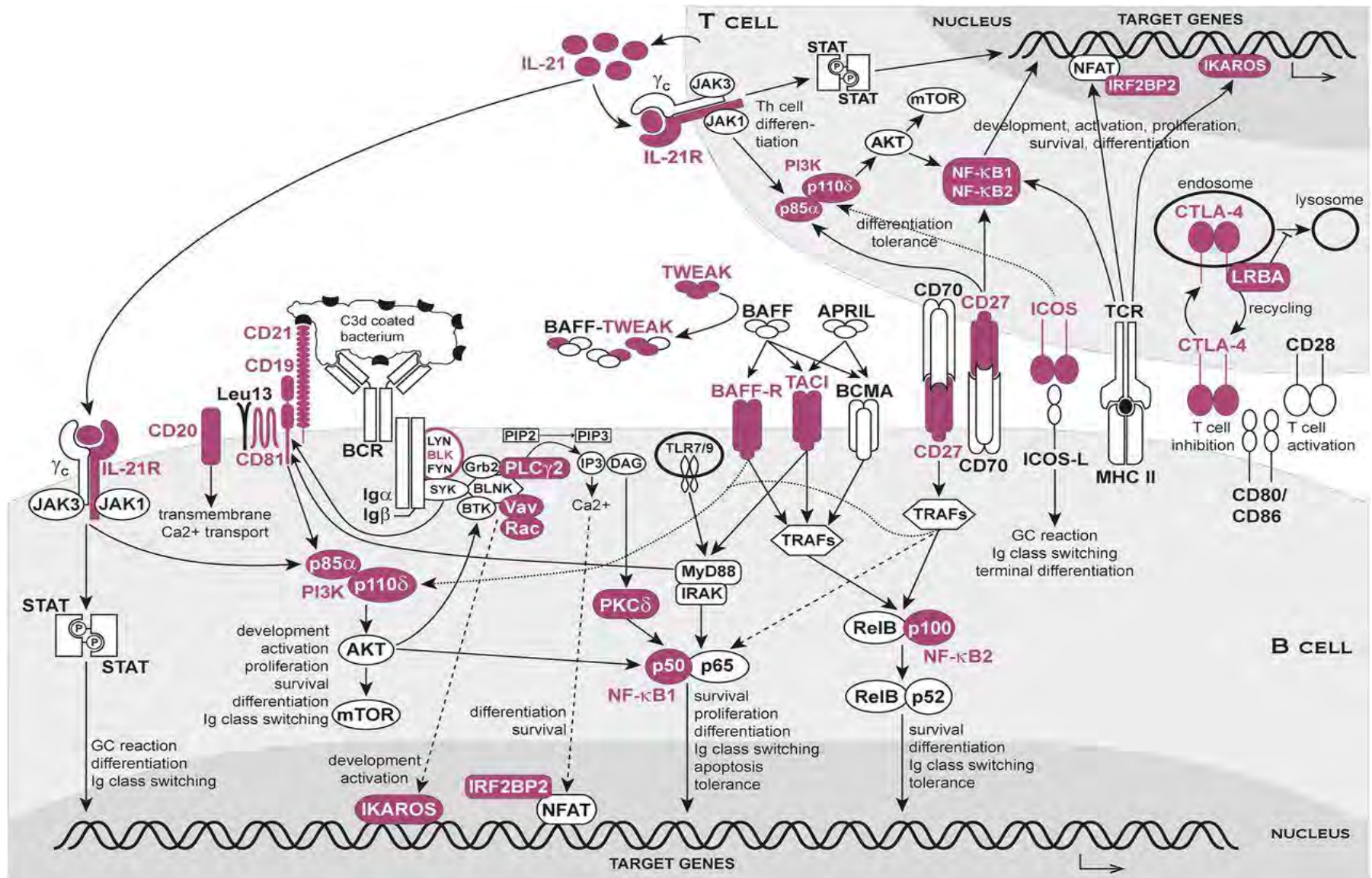
Common variable immunodeficiency - CVID klinikai jellemzői

- 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 gyulladásos 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 oportunistá kórokozók okozhatják
 - A jellemző kórokozók utalhatnak a PID típusára

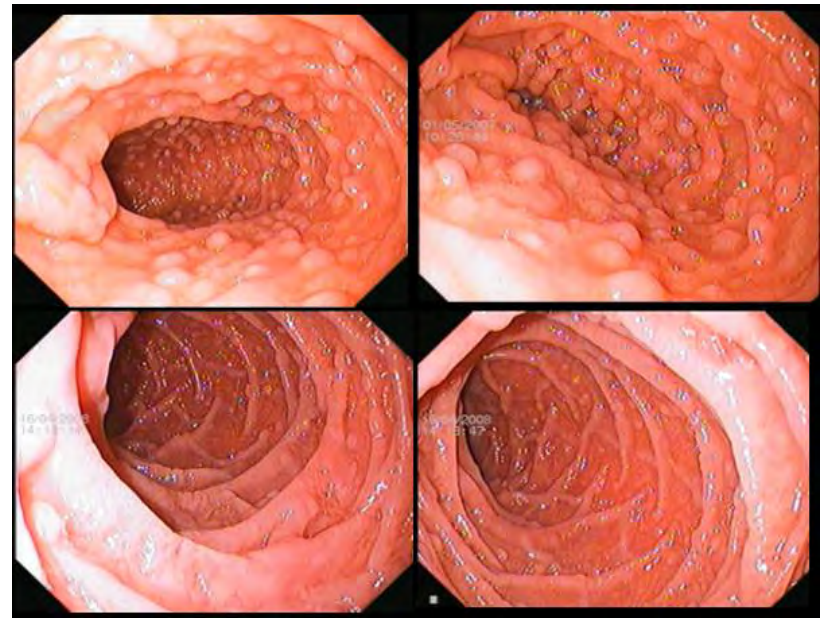
Common organisms responsible for gastrointestinal infections among patients with different types of primary immunodeficiencies

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

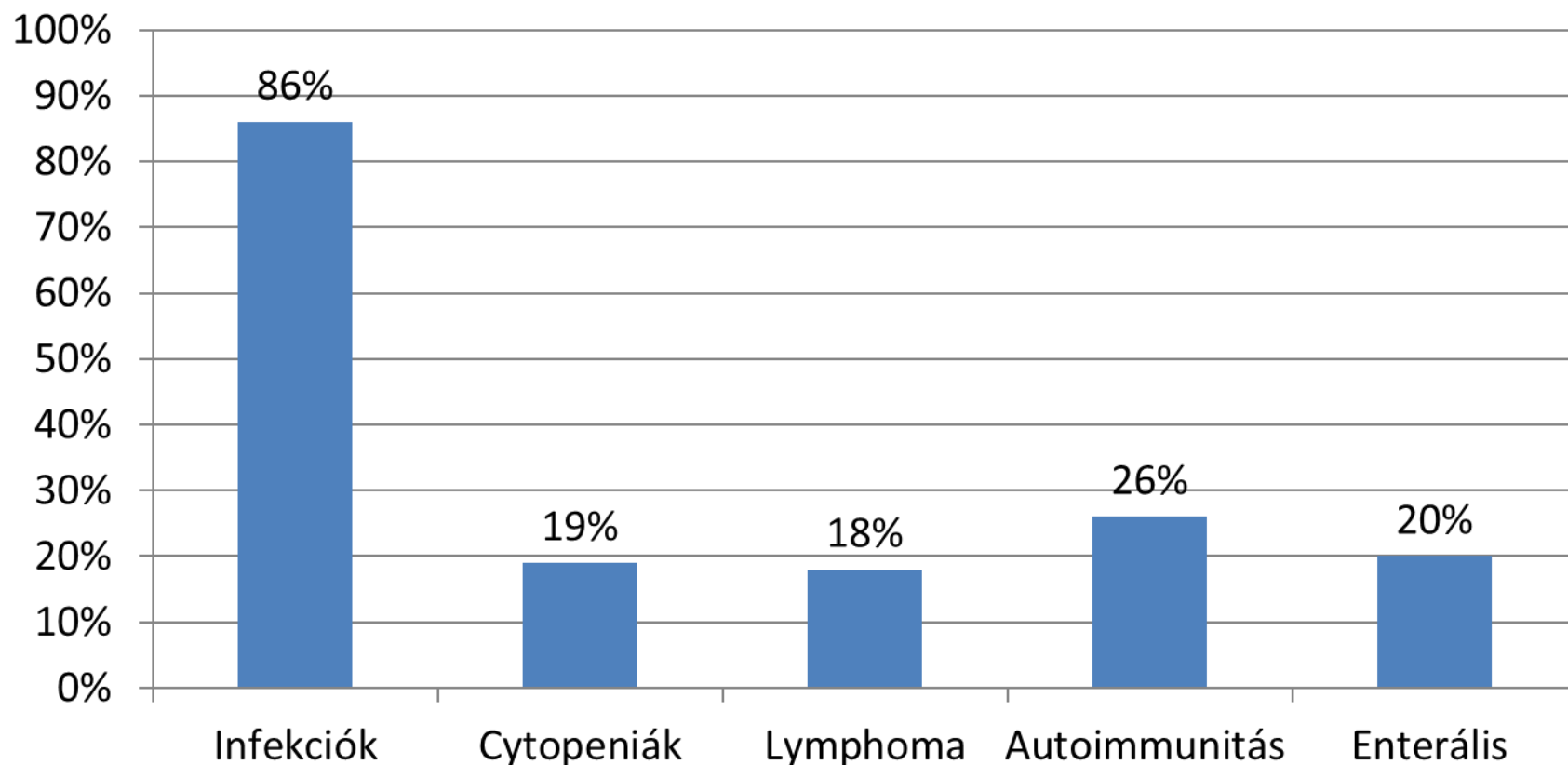
- 3. Táplálék allergia és intolerancia (Hyper IgE-DOCK8, IPEX, WAS, IgA hiány)
- 4. Malignitások (DNS repair defektusok, krónikus gyulladás, onkogén vírusok, csökkent specifikus immunitás)
 - Össz tumor 8%-a gastrointestinális (NHL, adenocarcinoma, májrák)
- Egyéb: máj VOD, exokrin pancreas insuff.,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

Immunhiányra utal – **gastrointestinális** megjelenés

- Korai kezdetű GI betegségek (↑IBD, anaemia perniciosa)
- Gyakori, súlyos, kezelésre rosszul reagáló, opportunisták 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



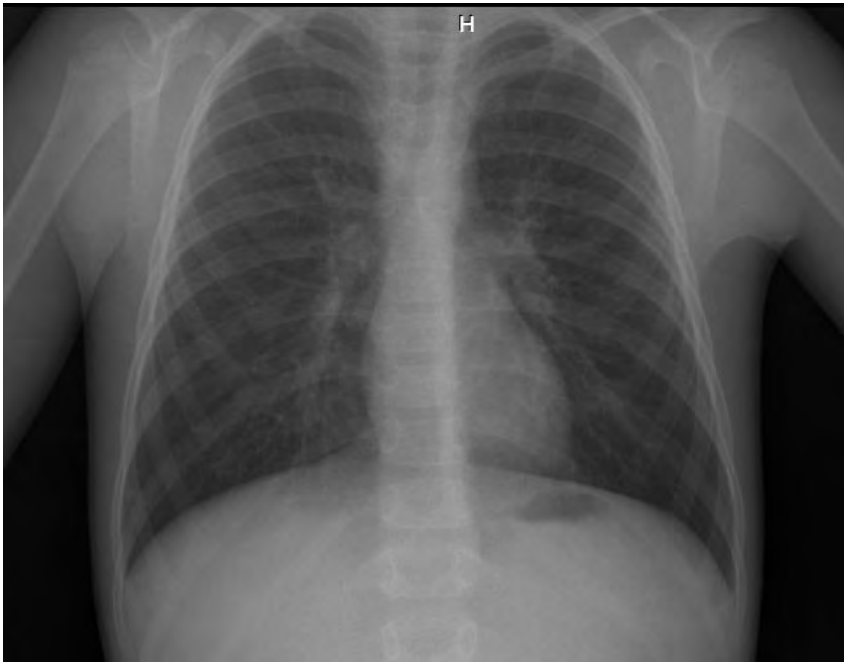
A különböző fenotípusok kórjósata

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

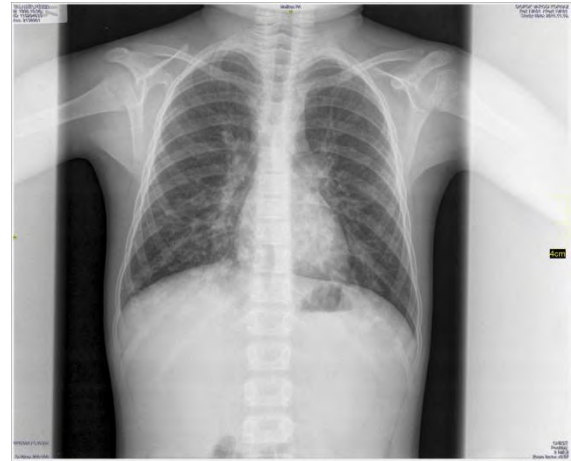
Esetismertetés 1.

- 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 gyulladásos kép mutatkozott.

Mellkas rtg felvételek



2007

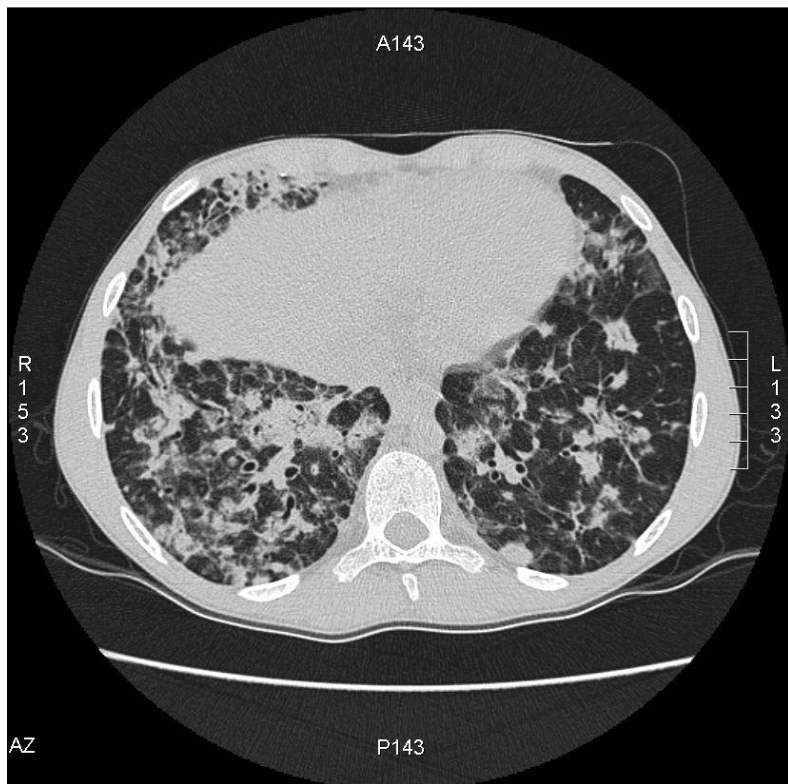


2011



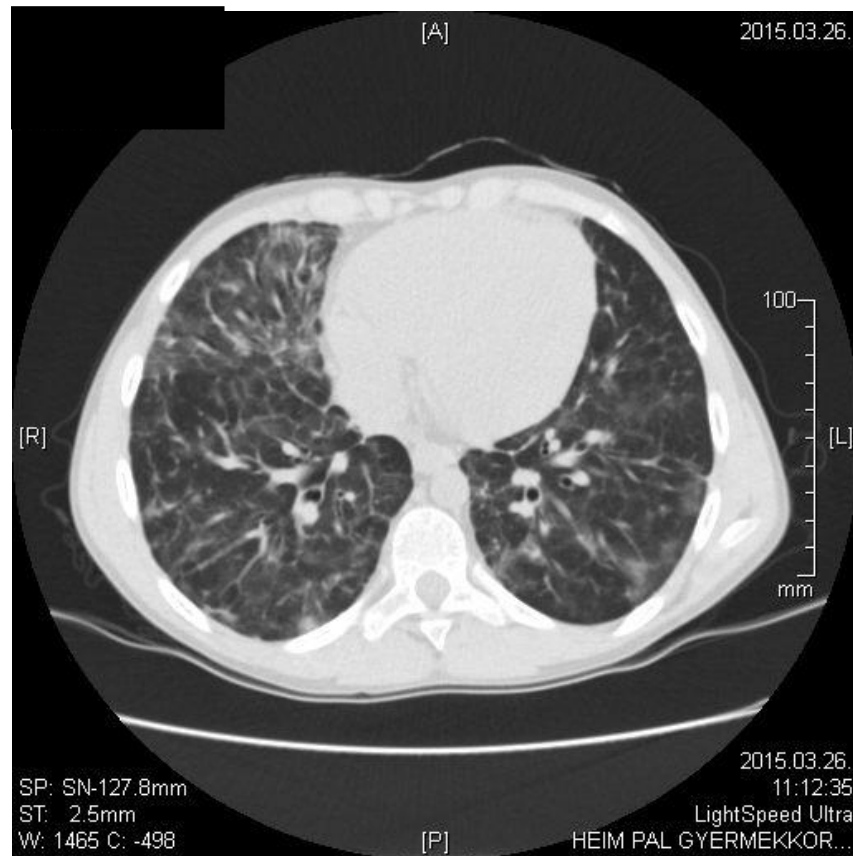
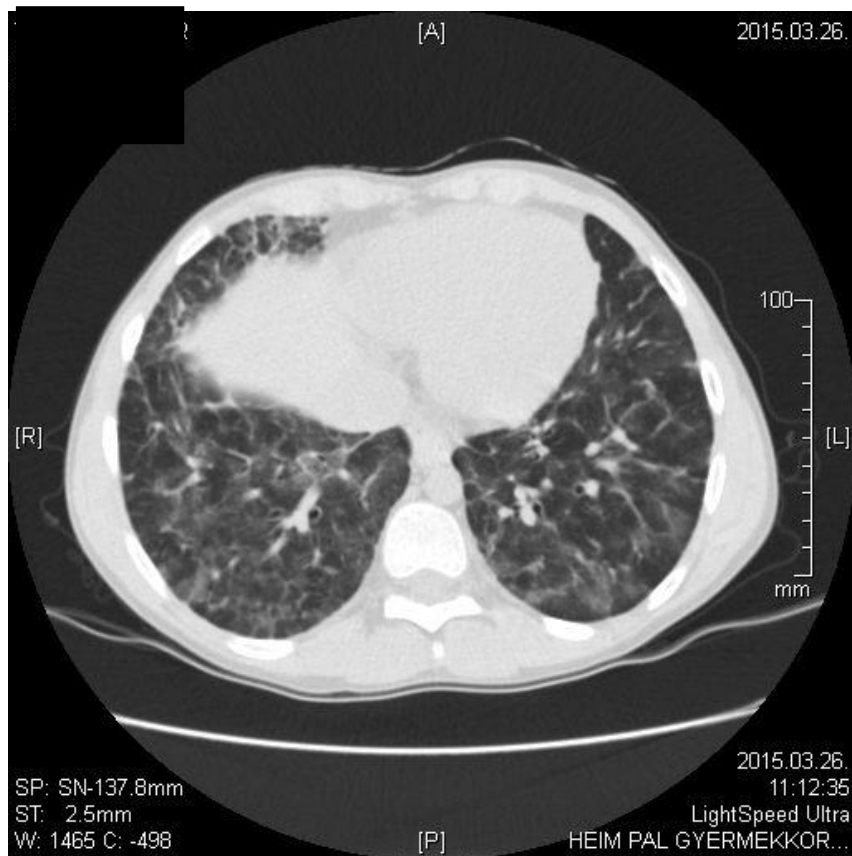
2014

Granulomás tüdőbetegség (GLILD) 1.



- 2014. december: IgG: 0,09 g/l, IgA: 0,01 g/l, IgM: 0,17 g/l
- Fokozódó splenomegália és csökkenő thr szám
- Mellkas CT kontroll (2015 január)
- Alacsony T és B sejtszám, hiányzó „switched memory B cell”, thr:118 G/l
- Th: IVIG + szteroid

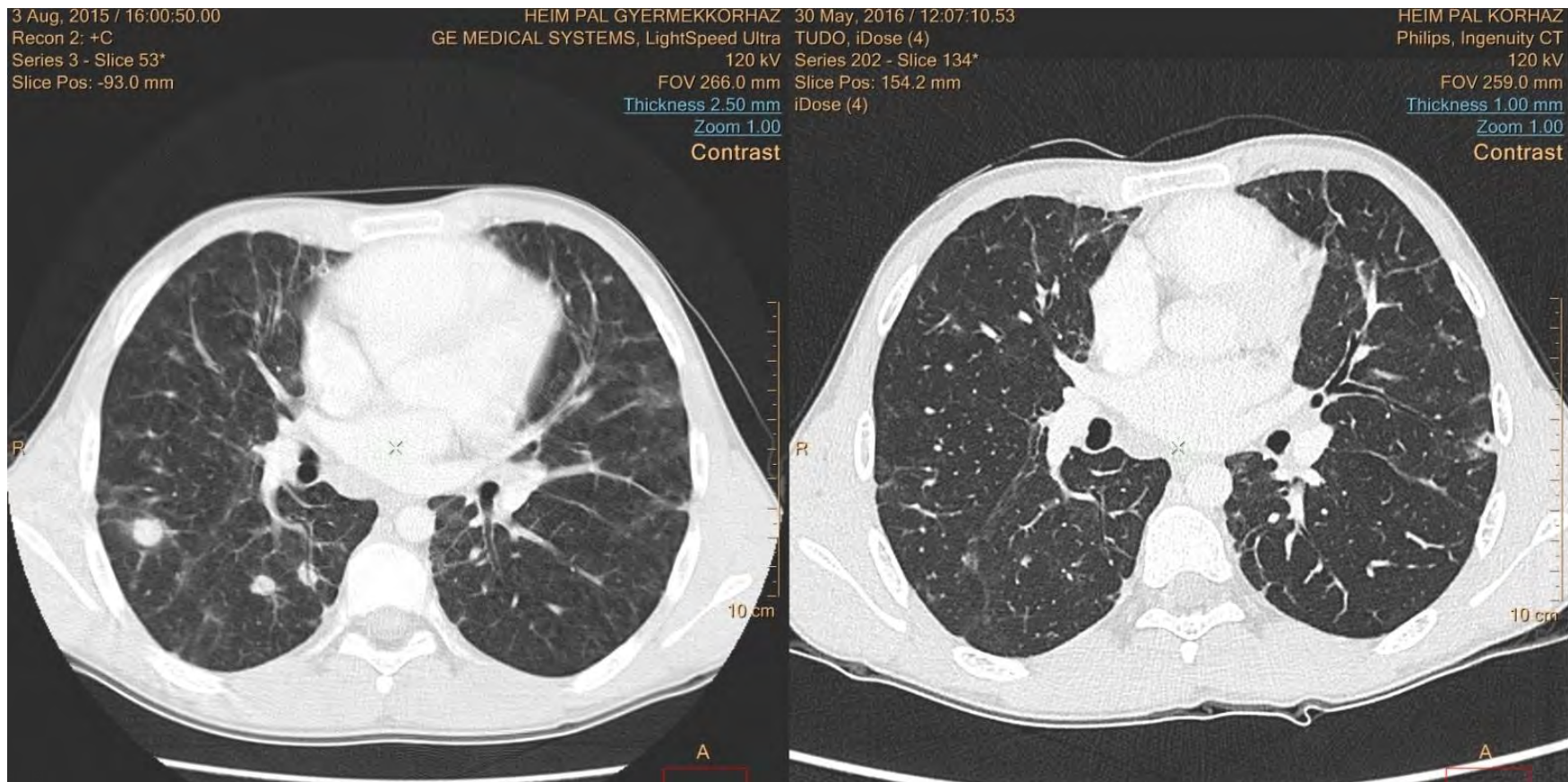
Granulomás tüdőbetegség (GLILD) 2.



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

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

Granulomás tüdőbetegség (GLILD) 3.



- Fokozódó splenomegália (15 cm-rel a bordaív alatt), csökkenő thr szám: (50G/I)
- Splenectomy
- ?

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: immunszuppresszió: szteroid, hydroxichloroquin, cyclosporin-A, MMF, TNF alfa blokkolás, **rituximab**

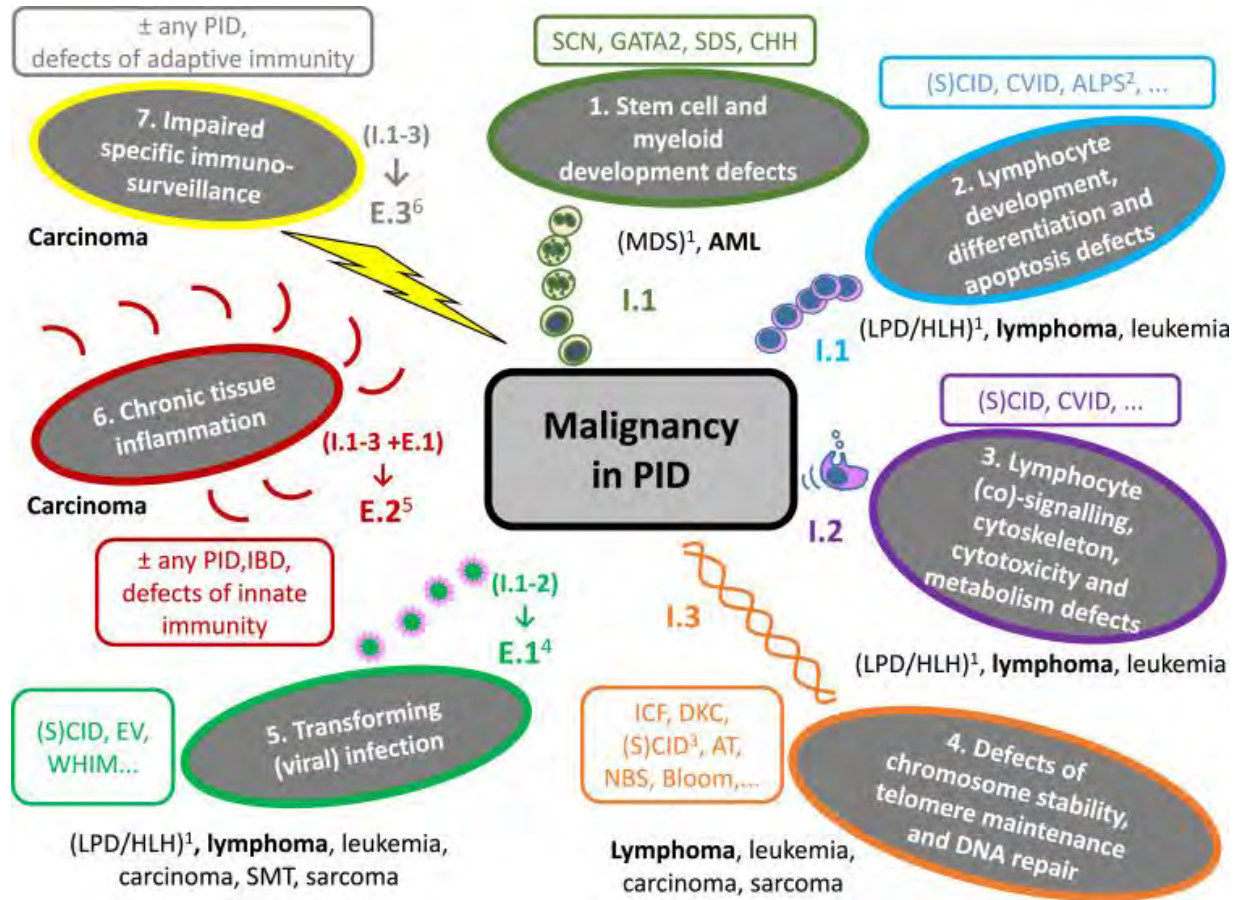
Malignitások PID-ben - epidemiológia

Study	Study típusa	Betegek	Betegszám, medián életkor	Malignitások (betegszám)	Malignitás incidencia (%), medián életkor diagnóziskor	Predomináns malignitás
Suarez 2015	Retrospektív (Francia)	Ataxia - teleangiect asia	279 (26 év)	70 (69 betegben)	24,5% (12,6 év)	B-NHL, HD, ALL gyermekkorb an, később cc
Wolska- Kusnierz 2015	Retrospektív (ESID Regiszter)	Nijmegen breakage sy	149 (14,3 év)	80 (63 betegben)	42% (10,25 év)	B-NHL, T- NHL, T-ALL, HD, medullo, neurobl.
Jonkman- Berk 2015	Retrospektív (ESID, holland)	Főleg antitest hiány	745 (minden életkorban)	60	8,1% (43 év)	40 szolid tu., (bőrcc), lymphoma, leukémia

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% polyclonally infiltr	-	11%
Ramirez-Varga 2014	Mexikó	43	47%	51% bronchiectasia	23% általában	44% nem fertőzőes hasmenés	9% splenomegal. 67% lymphadenopa.	-	2%
Gathmann 2014	Európa	2212	51%	66%	50%	21% enteropathia	62% splenomegália	18%	13% lymphoma

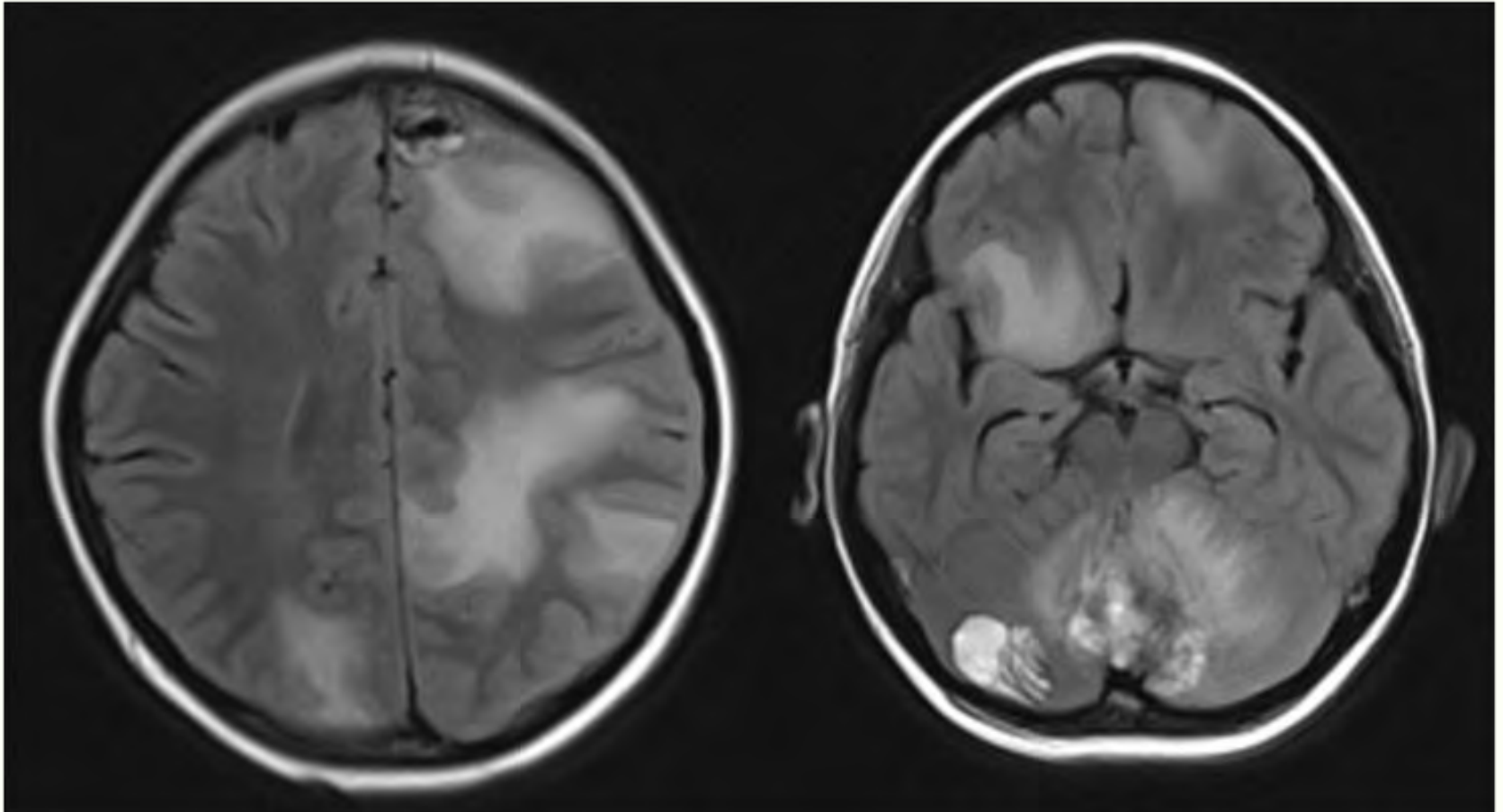
A daganathajlam patomechanizmus PID-ben



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

EBV-PTLD



2. táblázat. Malignus kórképekkel társuló IEI

IUIS-kategória	Jellemző kórkép	Társuló malignus kórkép				
		B- vagy T-sejtes lymphomák	HPV-eredetű daganatok	Myelodysplasiás szindróma és/vagy myeloid leukaemia	Gyomor-adenocarcinoma vagy lymphoma	Egyéb
I. A celluláris és humorális immunitást érintő immundefektusok	SCID	SCID (ADA, RAG1, LIG4, DCLRE1C, coronin 1a) ZAP70	–	–	–	OX40-defektus (KS) CD40L (cholangiocarcinoma)
II. Immunhiányok egyéb eltérésekkel vagy szindrómákkal társulva	WAS ataxia-telangiectasia	WAS, DOCK8-defektus, CARD11 autoszomális WAS, DOCK8-defektus, CARD11 autoszomális domináns funkcióvesztő, ataxia-telangiectasia, Nijmegen breakage szindróma, Bloom-szindróma, immundefektus centromérainstabilitással és arcanomáliákkal, Schimke immunoosseous dysplasia, porc-haj hypoplasia DiGeorge-szindróma, CHARGE-szindróma PNP-hiány	–	–	ataxia-telangiectasia	ataxia-telangiectasia (emlő, pajzsmirigy, máj, agy, akut lymphoblastos leukaemia)
III. Elsősorban antitesthiány-szindrómák	CVID	APDS CVID szelektív IgA-hiány	–	–	CVID szelektív IgA-hiány	–
IV. Immundiszregulációs kórképek	ALPS IPEX HLH	ALPS X-hez kötött lymphoproliferatív betegség 1-es típus XMEN ITK-defektus, CD27/CD70 defektus CTPS1 defektus IL10R defektus	–	–	–	–
V. Fagocytadefektusok	krónikus granulomatosis, súlyos congenitalis neutropenia, leukocita adhéziós defektus	–	GATA2-defektus	GATA2-defektus, súlyos congenitalis neutropenia (ELANE, HAX1, egyéb) Shwachman–Diamond- szindróma, X-hez kötött neutropenia a WAS funkciónyerő mutációja miatt, SMARCA2	–	–
VI. Természetes vagy veleszületett immunitás zavarai	IL-12 és interferon γ jelátviteli út defektusai	WHIM-szindróma	epidermodysplasia verruciformis WHIM-szindróma	–	–	–
IX. Csontvelő-elégtelenségek	Fanconi- anaemia dyskeratosis congenita	dyskeratosis congenita	–	Fanconi-anaemia dyskeratosis congenita Coats plus szindróma MIRAGE (SAMD9) ataxia pancytopenia szindróma (SAMD9L)	–	Fanconi-anaemia (emlő, bőr, fej és nyak, egyéb)

CHARGE = coloboma, szívfejlődési rendellenesség, choanal atresia, mentális retardáció, genitális és fülrendellenességek; HLH = hemophagocytosis lymphohistiocytosis; IPEX = immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött; MIRAGE = myelodysplasia, infekció, növekedési elmaradás, adrenal hypoplasia, genitális eltérések és



Allergologia et immunopathologia

Sociedad Española de Inmunología Clínica,
Alergología y Asma Pediátrica

www.elsevier.es/al



REVIEW

Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency?



A. Tak Manesh^a, G. Azizi^{b,c}, A. Heydari^c, F. Kiaee^c, M. Shaghghi^c,
N. Hossein-Khannazer^d, R. Yazdani^e, H. Abolhassani^{c,f},
A. Aghamohammadi^{c,g}

Table 1 Frequency of different types of malignancy among different cohorts of CVID patients.

Study	Year	Total CVID patients	Total cancer patients	NHL	HL	Other types or unspecified lymphoma	Gastric adenocarcinoma	Other GI cancer	Breast cancer	Other gynaecological cancers	Melanoma	Other skin cancer	Lung cancer	Unspecified solid tumours
Cunningham-Rundles et al. ³⁴	1999	248	41 (16.5)	19 (7.6)	3 (1.2)	–	2 (0.8)	3 (1.2)	–	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	8 (3.2)
Kokron et al. ¹⁶²	2004	71	6 (8.4)	1 (1.5)	–	2 (3)	1 (1.5)	–	–	–	1 (1.5)	–	–	1 (1.5)
Quinti et al. ¹⁰	2007	224	14 (6.2)	4 (1.7)	–	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	–	–	–	1 (0.4)
Oksenhendler et al. ¹⁶³	2008	252	39 (15.4)	–	–	16 (6.3)	–	–	–	–	–	–	–	23 (9.1)
Chapel et al. ⁵	2008	334	6 (1.8)	–	–	3 (0.9)	–	–	–	–	–	–	–	3 (0.9)
Vajdic et al. ¹⁷	2010	416	38 (9.1)	11 (2.6)	–	1 (0.2)	2 (0.5)	–	9 (2.2)	–	–	–	–	2 (0.5)
Resnick et al. ¹⁴	2012	473	72 (15.2)	26 (5.4)	4 (0.8)	9 (1.9)	3 (0.6)	5 (1.0)	9 (1.9)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	9 (1.9)
Quinti et al. ¹⁶⁴	2012	353	63 (20.7)	–	–	–	5 (1.4)	–	–	–	–	–	–	–
Abolhassani et al. ¹⁵	2012	93	8 (8.6)	4 (4.3)	–	–	3 (3.2)	–	1 (1.0)	–	–	–	–	–
Rivoisy et al. ¹⁶⁵	2012	436	26 (6.0)	–	–	25 (5.7)	–	–	–	–	–	–	–	1 (0.2)
Sini et al. ¹⁶⁶	2013	144	7 (4.8)	6 (4.1)	1 (1.4)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gathmann et al. ¹²⁸	2014	2212	203 (9.1)	–	–	71 (3.2)	–	–	13 (0.5)	–	–	20 (0.9)	–	99 (4.4)
López-Rocha et al. ²⁰	2015	23	4 (17.3)	–	1 (4.3)	1 (4.3)	–	1 (4.3)	–	–	–	–	–	1 (4.3)



REVIEW

Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency?



A. Tak Manesh^a, G. Azizi^{b,c}, A. Heydari^c, F. Kiaee^c, M. Shaghghi^c,
N. Hossein-Khannazer^d, R. Yazdani^e, H. Abolhassani^{c,f},
A. Aghamohammadi^{c,*}

Table 2 The most common genetic mutations associated with malignancies in CVID patients.

Study	Year	Mutated gene	Related malignancy
Zullo et al. ⁵⁴	1999	<i>TP53</i>	Gastric cancer
Ariatti et al. ⁸³	2000	<i>BCL-6</i>	Non-Hodgkin lymphoma
Ariatti et al. ¹⁵¹	2001	<i>*MGMT, DAP-kinase, GSTp1</i>	Non-Hodgkin lymphoma
Orange et al. ⁸⁵	2011	<i>KIAA0834, PFTK1, HAVCR1</i>	Lymphoma
da Silva et al. ¹⁵⁰	2011	<i>ORC4L</i>	Lymphoproliferative disorders
Fliegauf et al. ⁸⁴	2015	<i>NFKB1</i>	Squamous cell carcinoma, Lung adenocarcinoma, Non-Hodgkin lymphoma
Toh et al. ¹⁵³	2016	<i>RUNX1, ASXL1</i>	Myelodysplastic syndrome

* Promoter hypermethylation.

Gyomor- és emlőcarcinoma -CVID

- *Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al.*
Lancet 1985;1:263-6.
- 220 CVID-es betegnél 11 éves
nyomonkövetési idő alatt **47-szeres**
incidencia növekedés
- *Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT,
et al.*
Blood 2010;116:1228–1234
- ausztrál regiszter adatok: **7x-es** gyomor
carcinoma, 12x-es NHL, és 146x-os thymus
carcinoma kockázatot jeleznek.
- A családtagok körében nem figyeltek meg
incidencia növekedést, azaz a változást a
PID genetikai háttere magyarázza, és nem
egyéb öröklött genetikai predispozíció
- *Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, et al.*
Clin Exp Immunol 2002;130:495-500.
- *Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al.*
Annals Allergy Asthma Immunol 2005;94 5 Suppl. 1:S1-63.
- 10-szeres gyomorcarcinoma kockázat.
Ok nem tisztázott; anaemia perniciosa, gyomor nyálkahártya
atrophia és a csökkent IgA szint, achlorhydria, krónikus *H.*
pylori fertőzés?
- *Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT,
et al.*
Blood 2010;116:1228–1234
- Emlő: ausztrál regiszteradatok: **2.24 -
szeres** növekedést mutat több mint
400 beteg (9/416) követése során

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%)

Lymphoma incidencia

- *Gangemi S, Allegra A, Musolino C.*
Leuk Res 2015;39:389-96.
- CVID-el társult lymphomák elsősorban extranodálisak, B sejtesek, EBV negatívak és gyakrabban fordulnak elő felnőttekben.
- 248 CVID-es beteg, 1-25 év utánkövetési idővel
- Lymphoma 8.2%-ban, minden esetben B sejtes eredettel. A szubklasszifikáció során MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), marginális zóna és T sejt gazdag B-sejtes EBV-asszociált lymphomát írtak le.
- *Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, et al.*
Clin Infect Dis 2009;49:1329-38.
- A lymphoma kockázatot növelik a krónikus fertőzések (pl. HHV8, CMV, EBV és H. pylori), a perzisztáló gyulladásos autoimmun betegségek, az immundysreguláció és a sugárérzékenység.
- A csökkent immunválaszkészség szerepe fontos lehet: elsősorban a mitogénekre és a mikrobiális antigénekre adott deficiens T-sejtválasz lehet felelős a CVID képében megjelenő késői kezdetű kombinált immunhiányban (late-onset combined immunodeficiency - LOCID) jellemző lymphomákra.
- LOCID-ban 29%-ban fordul elő lymphoma, versus T-sejt defektussal nem rendelkező CVID betegekben: 4%-os incidencia

További onkogén vírusok

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



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 háttérében 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, sejtterápiák

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

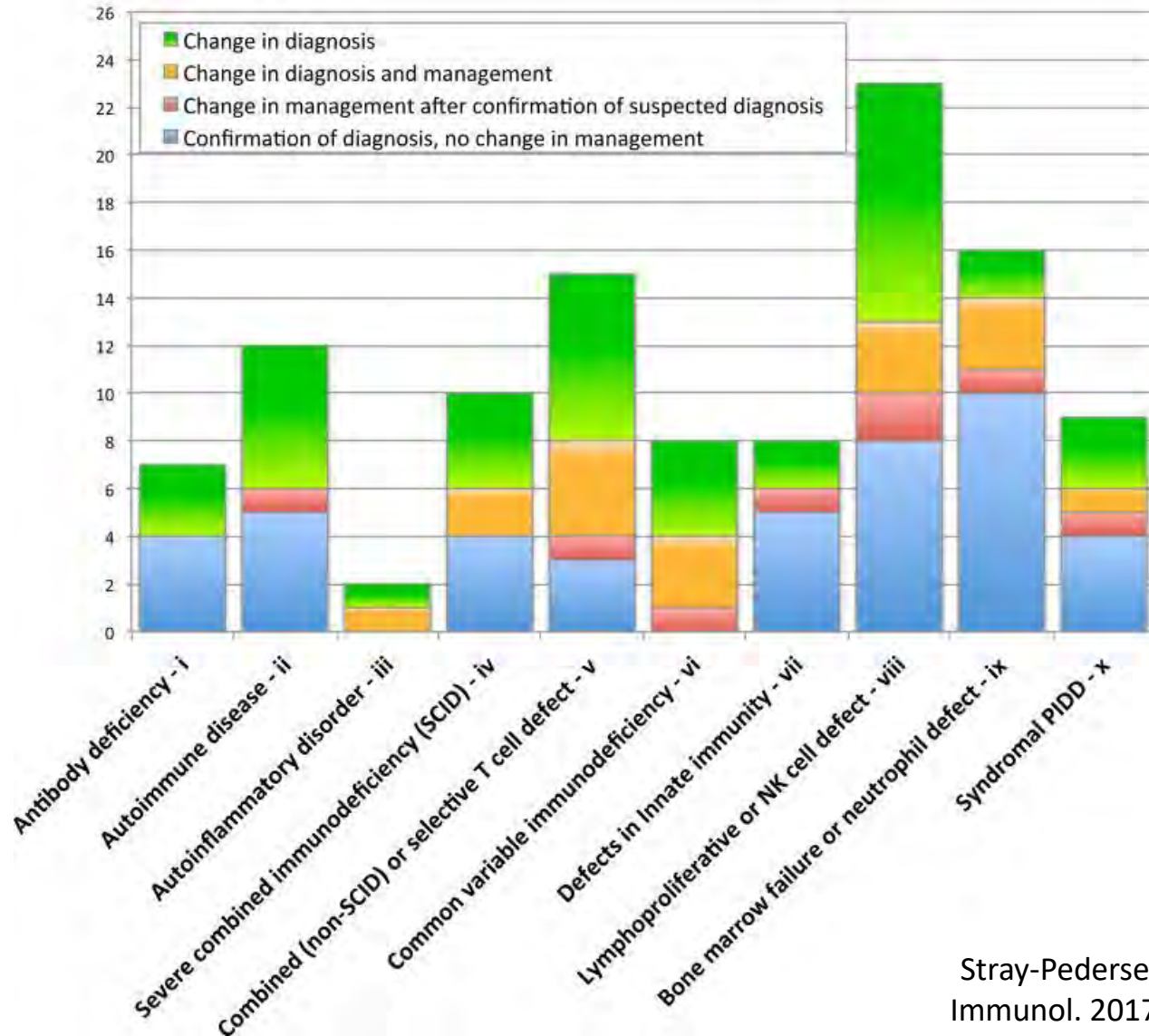


Table 1. Targeted therapies used in PID

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-1β	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	Ruxolitinib	STAT3-GOF ^a
		Baricitinib	STAT1-GOF
	JAK 1 and JAK3	Tofacitinib	CANDLE syndrome
	P110	Leniolisib	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.			

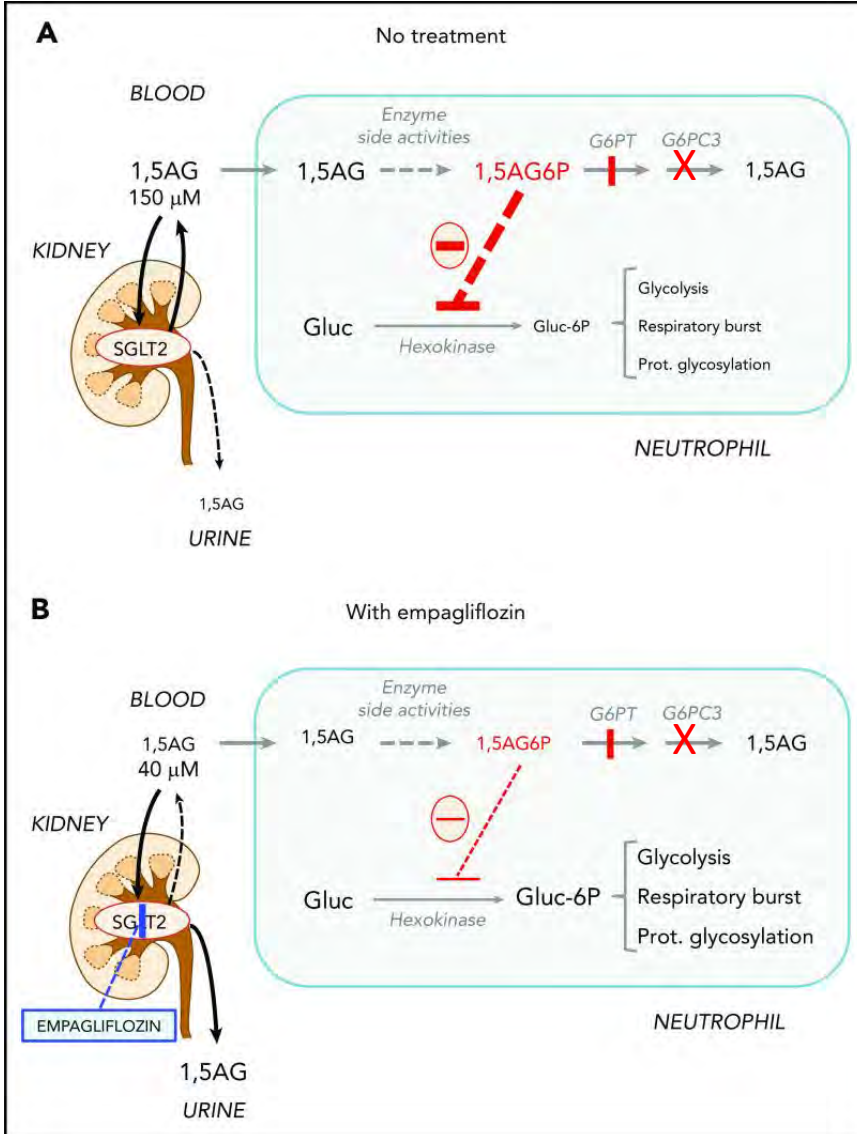
Elastase deficiency (Severe congenital neutropenia [SCN] 1)	<i>ELANE</i>	AD	130130	N	Myeloid differentiation	Susceptibility to MDS/leukemia Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia
GFI 1 deficiency (SCN2)	<i>GFI1</i>	AD	600871	N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia
HAX1 deficiency (Kostmann 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 1CD8 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

Saskia B. Wortmann et al: Blood. 2020 Aug 27; 136(9): 1033–1043.

Grünert S.C., Derks T.G.J.,... **Kriván G.**,... **Zsidegh P.**, Wortmann S.B.: [Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire](#). *Genet Med.* 2022 Aug;24(8):1781-1788

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 empaglifozin: 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
------------------	---

Esetismertetés 2.

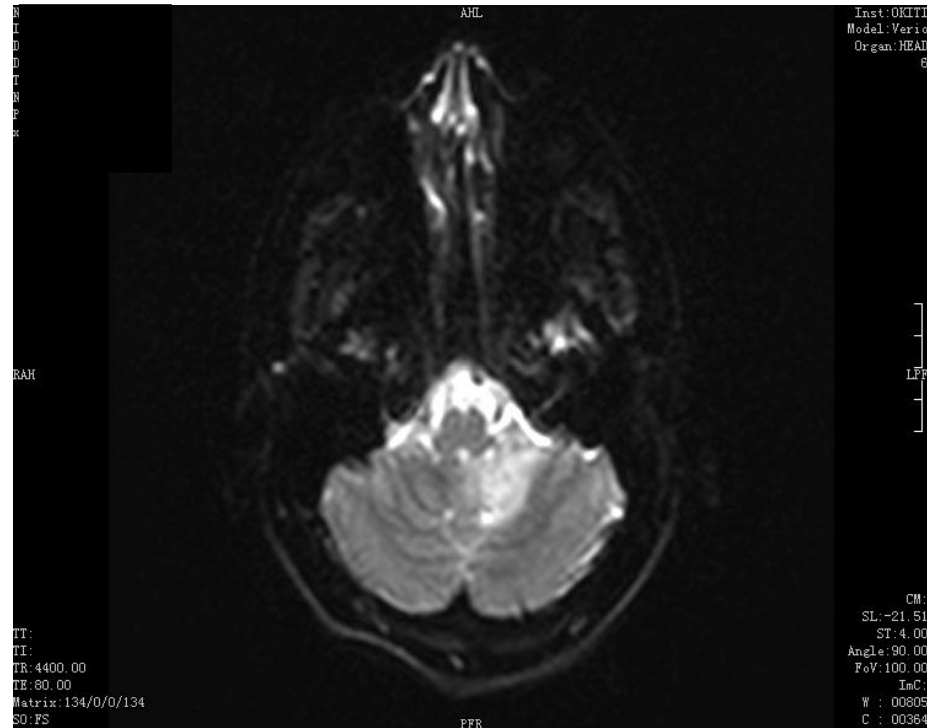
- S.J. szül.: 1987. nőbeteg
- 1990-es évek vége otitisek, gyakori felső légúti hurutok
- **2007-2008.** hasmenés, lymphadenopathia , lymphoma? biopszia IgG: 2 g/l, IgA és IgM: 0,22 g/l; memória B sejt:0, CVID, Ig pótlás - IVIG, ScIG
- **2008-2014:** szubsztitúció komolyabb panaszok nélkül
- 2014 február: bal oldali AV paresis, törzsön szegmentális érzéskiesés, háti fájdalom
- Idegsebészeti tumor biopszia: non-caseosus granulomatosus myelitis
- Hasonló elváltozások a kisagyban is
- Relabáló – remittáló betegség lefolyás, kezelés: szteroid lökések, azathioprin, plazmaferézis, TNF alfa gátlók (infliximab) ...
- 2020: rituximab 6 havonta - regresszió, steady state,
- 2021 - súlyos ITP és AI neutropenia, nycs. nagyobbodások, májenzim emelkedés, ízületi panaszok, súlyos hasmenés, bőrtünetek, csontvelői dysplasia – csontvelő Txp tervezett
- Genetika: SYK gain of function (funkciónyerő) mutáció (Vienna, CEMM)
- SYK gátlás - fostamatinib (OGYEI, NEAK)

Gerinc MR

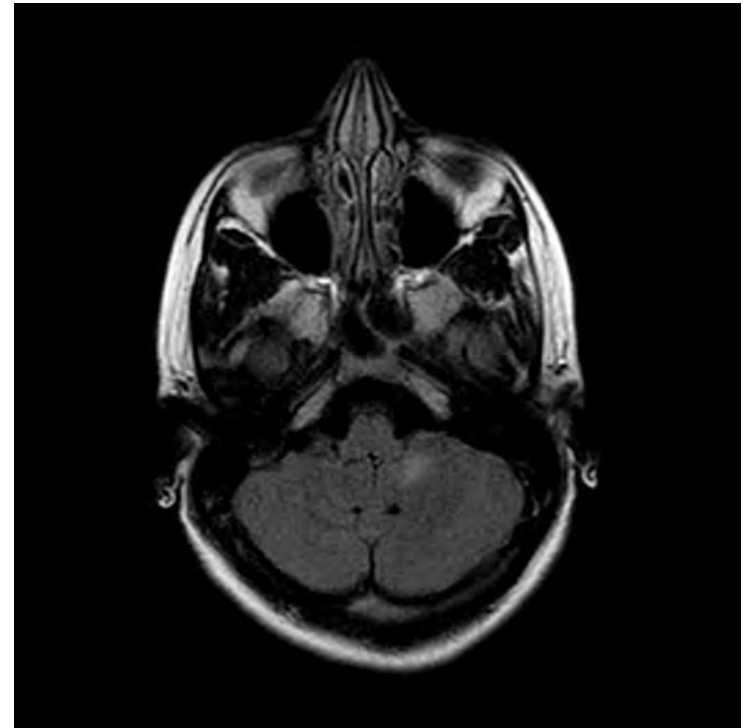
(2014 december és 2015 március)



Koponya MR

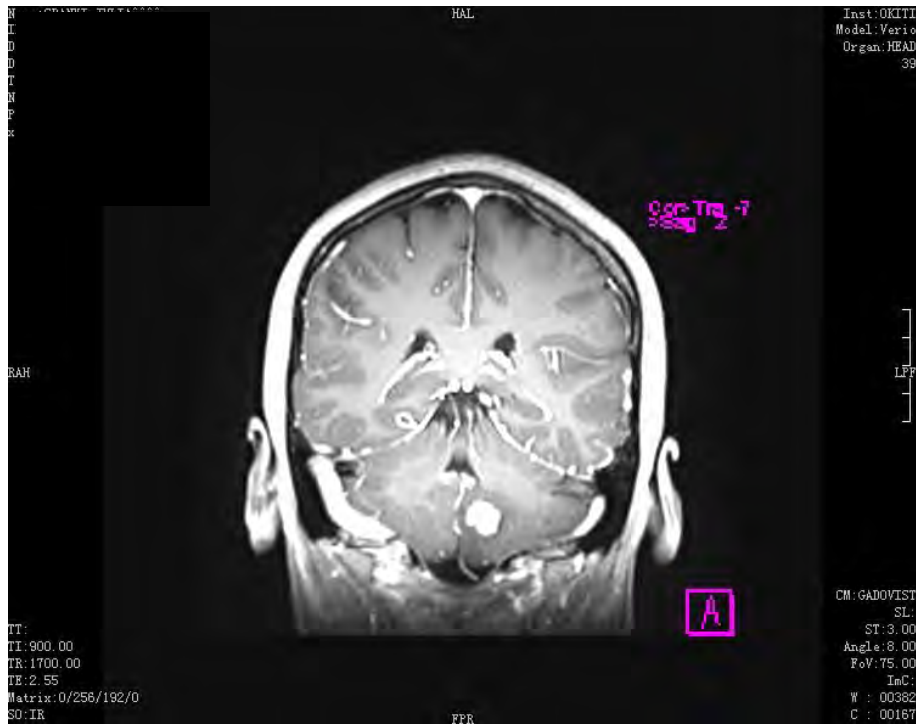


2014 december

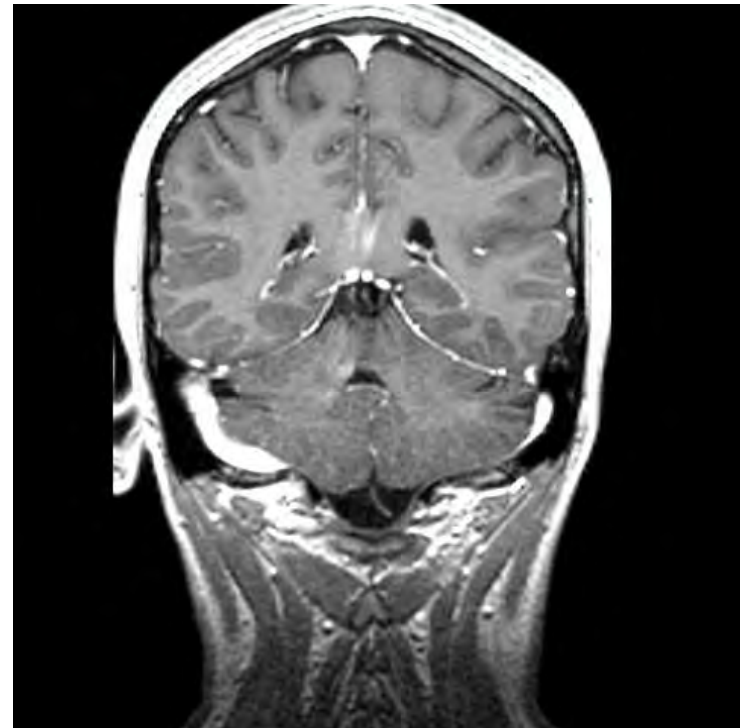


2015 március

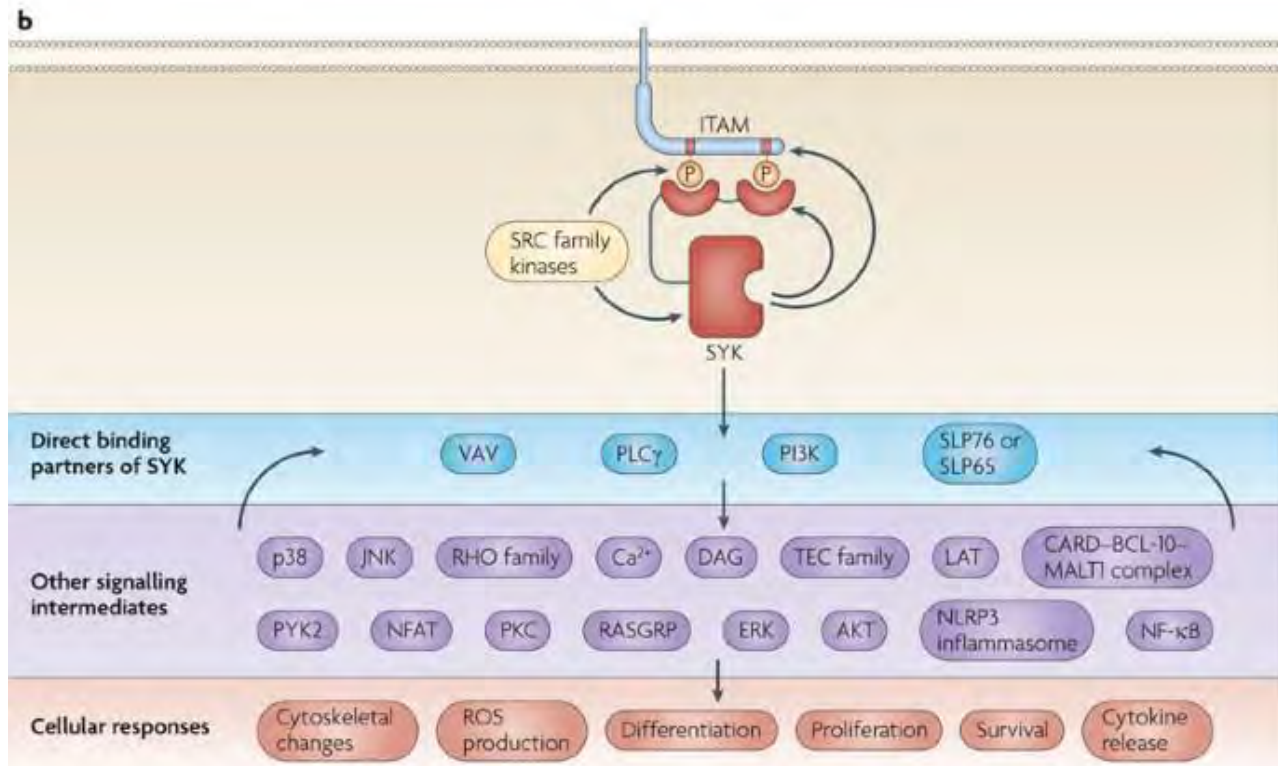
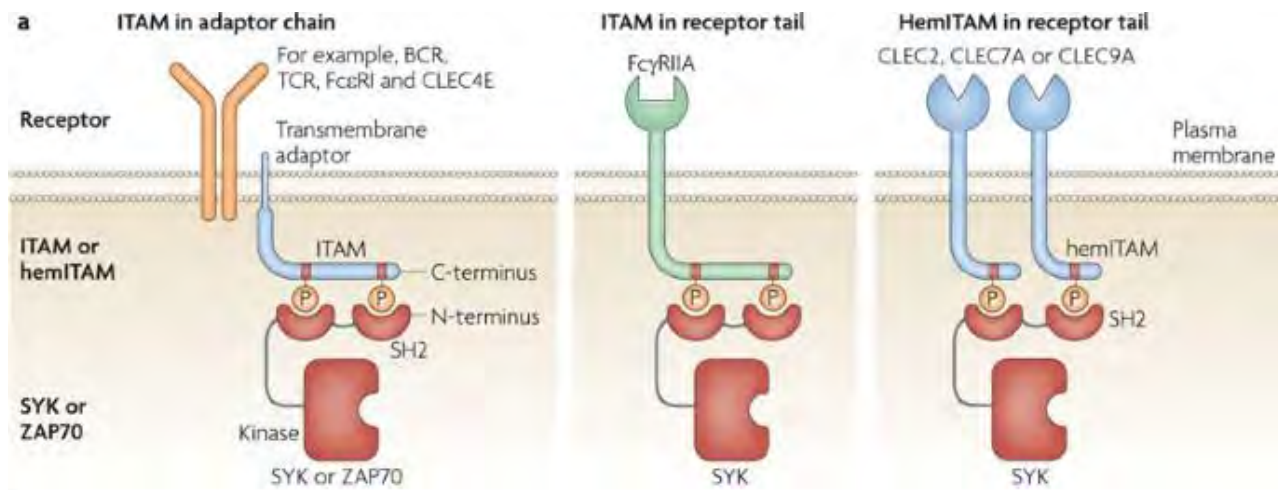
Koponya MR



2014 december



2016 január



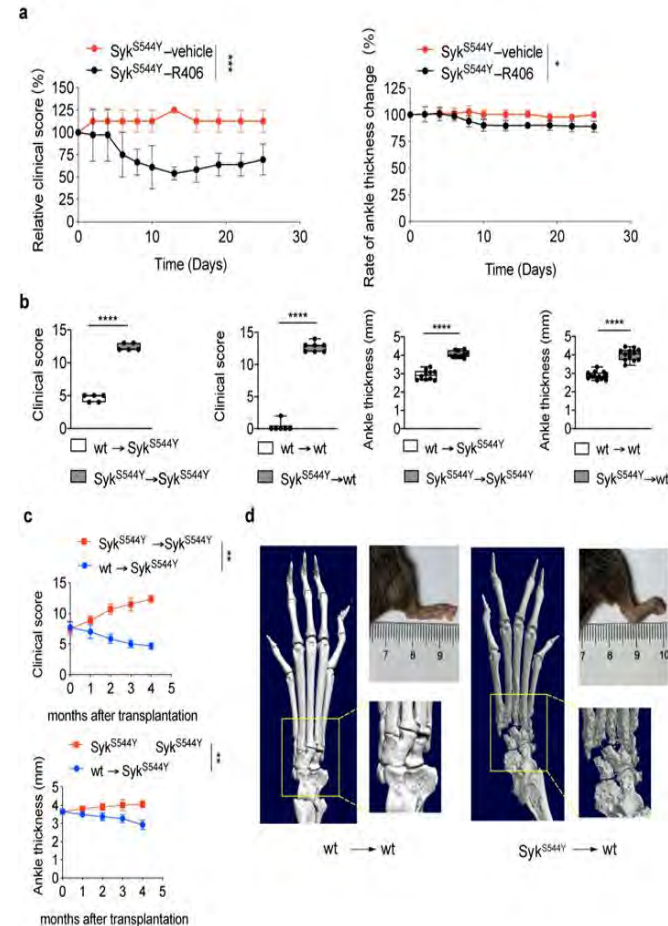
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
	p.S550Y	p.S550F	p.S550F	p.P342T	p.M450I	p.A353T
Variant A notation						
Chr	9	9	9	9	9	9
pos (GRCh38)	90887816	90887816	90887816	90874692	90877739	90874725
nt ref	C	C	C	C	G	G
nt alt	A	T	T	A	A	A
dbSNP151	.	.	.	.	rs1304839707	rs200167353
pos (GRCh37)	93650098	93650098	93650098	93636974	93640021	93637007
1000Gp3_AF	.	.	.	.	.	.
ESP6500_AA_AF	.	.	.	.	.	.
ExAC_AF	.	.	.	.	.	2.47E-05
gnomAD_exomes_AF	.	.	.	.	7.95E-06	1.99E-05
CADD_phred	28.3	29.7	29.7	25.5	26.3	27.3
SIFT_pred	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging	tolerated
Polyphen2_HDIV_pred	damaging	damaging	damaging	damaging	tolerated	damaging
LRT_pred	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging
MutationTaster_pred	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging
PROVEAN_pred	damaging	damaging	damaging	damaging	tolerated	tolerated
MetaSVM_pred	damaging	damaging	damaging	damaging	tolerated	tolerated
M-CAP_pred	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging
fathmm-MKL_coding_pred	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging	damaging
Clinical presentation						
Age at sampling (years)	2	0.5	35	31	34	44
Age of diagnosis	2 weeks	2 weeks	2 weeks	12 years	34 years	44 years#
Intestinal inflammation	+	+	+	+	+	+
Skin inflammation	+	+	+	+	+	-
Joint inflammation	+	-	+	-	-	+
CNS inflammation	-	-	-	+	+	-
Lung inflammation and Bronchiectasis	-	-	-	-	+	-
Recurrent infections	+	-	+	+	-	+
Diffuse large B cell lymphoma (DLBL)	-	-	-	-	+	+
Hypogammaglobinemia	+	-	-*	+	+	+

R406 – SYK inhibitor - fostamatinib

- TAVLESSE: egyéb kezelésre refrakter krónikus felnőttkori ITP-ben törzskönyvezve
- OGYEI engedélyezte
- NEAK engedélyezte
- Tünetmentessé vált



Fig. 4



Szekunder immunhiányos állapotok

- az immundefektus az alapbetegség/állapot következménye, azokhoz másodlagosan társul
- az előzetesen egészséges immunrendszer valamilyen betegség/állapot következtében károsodik
- reverzibilis, az alapbetegség/állapot kezelése egyben az immundefektust is megszünteti
- sokkal gyakoribb, mint az elsődleges immunhiány

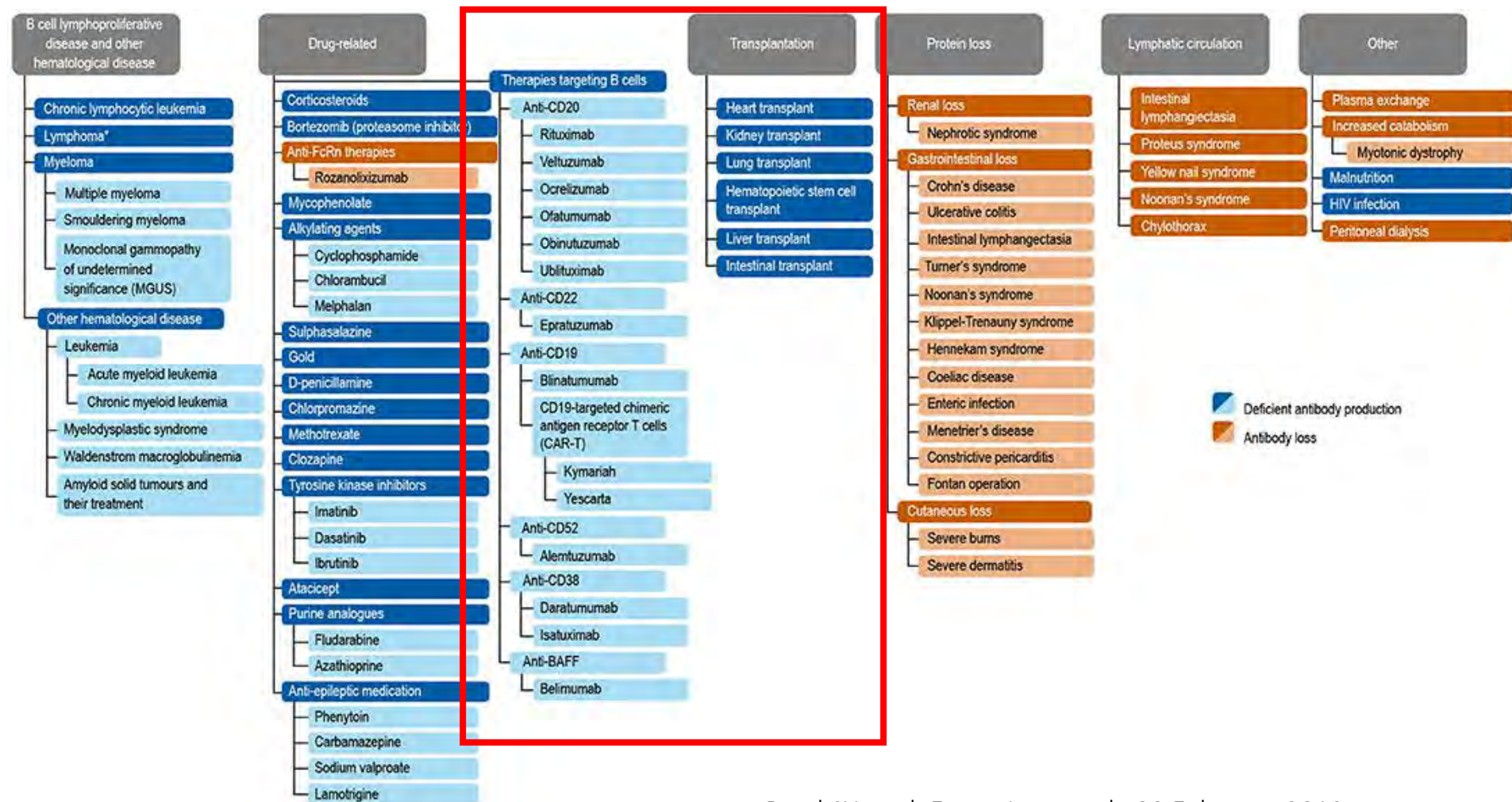
Másodlagos hypogammaglobulinémia

Primer antitest
hiányos betegség:
prevalencia 1: 2,000

Másodlagos antitest
hiányos állapot:
30-50x több!!

- ❑ **Életkor:** extrém koraszülöttség ↔ agg életkor
- ❑ **Reumatológia:** ANCA vasculitis, GPA, JIA, RA, SLE
- ❑ **Neurológia:** SM, NMOSD
- ❑ **Hematológia/Onkológia:** CLL, MM, lymphomák, malignus tumorok
- ❑ **Pulmonológia:** CF, COPD
- ❑ **Infektológia:** EBV, CMV, HIV, Parvo B19, rubeola, morbilli, COVID...stb.
- ❑ **Proteinvesztő állapotok:** bőr, vese, GI traktus betegségei
- ❑ **Immunszuppresszív gyógyszerek, szervtranszplantáció, HSCT**
- ❑ **Egyéb terápiás beavatkozások:** PEX stb..

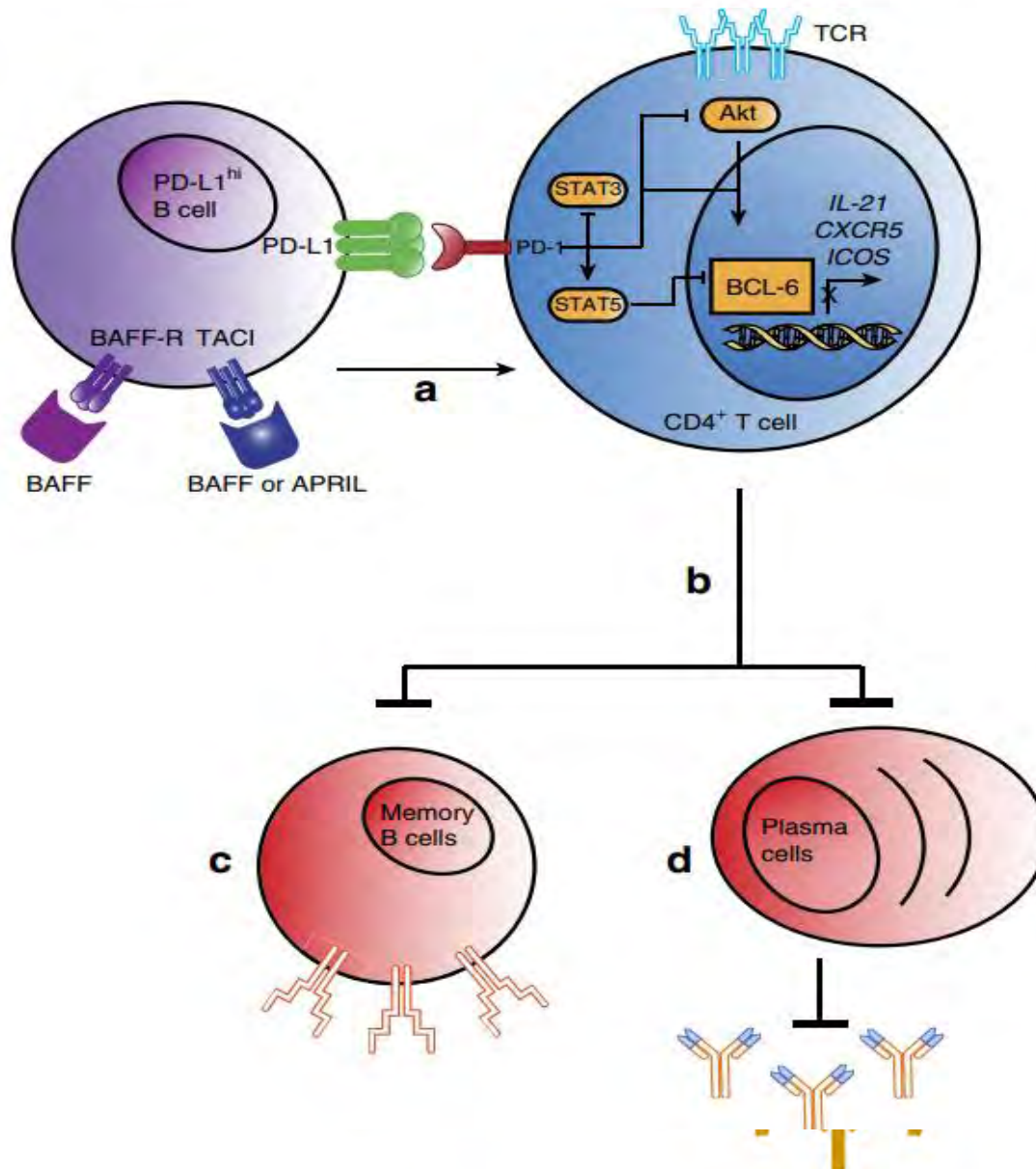
Szekunder antitesthiányok okai



Hematológiai malignitások

- B sejtes lymphoproliferatív betegségek
 - Chronicus lymphoid leukaemia (CLL)
 - Myeloma multiplex (MM)
 - Lymphomák
- Egyéb hematológiai malignitások
 - Leukaemiák (ALL, AML, CML)
 - Myelodysplasiás syndroma

Hypogammaglobulinaemia pathomechanism in CLL



CLL cells have an elevated expression of PD-L1 and interact with PD-1 on activated T cells (A).

Interactions with PD-L1 high B cells increase Stat5 expression, resulting in suppressed T_{FH}-cell development and expansion (B).

Fewer T_{FH} cells result in limited B-cell development (C) and differentiation to plasma cells (D), a mechanism that might account for the development of hypogammaglobulinaemia.

A hypogammaglobulinemia pathomechanism in CLL-ben

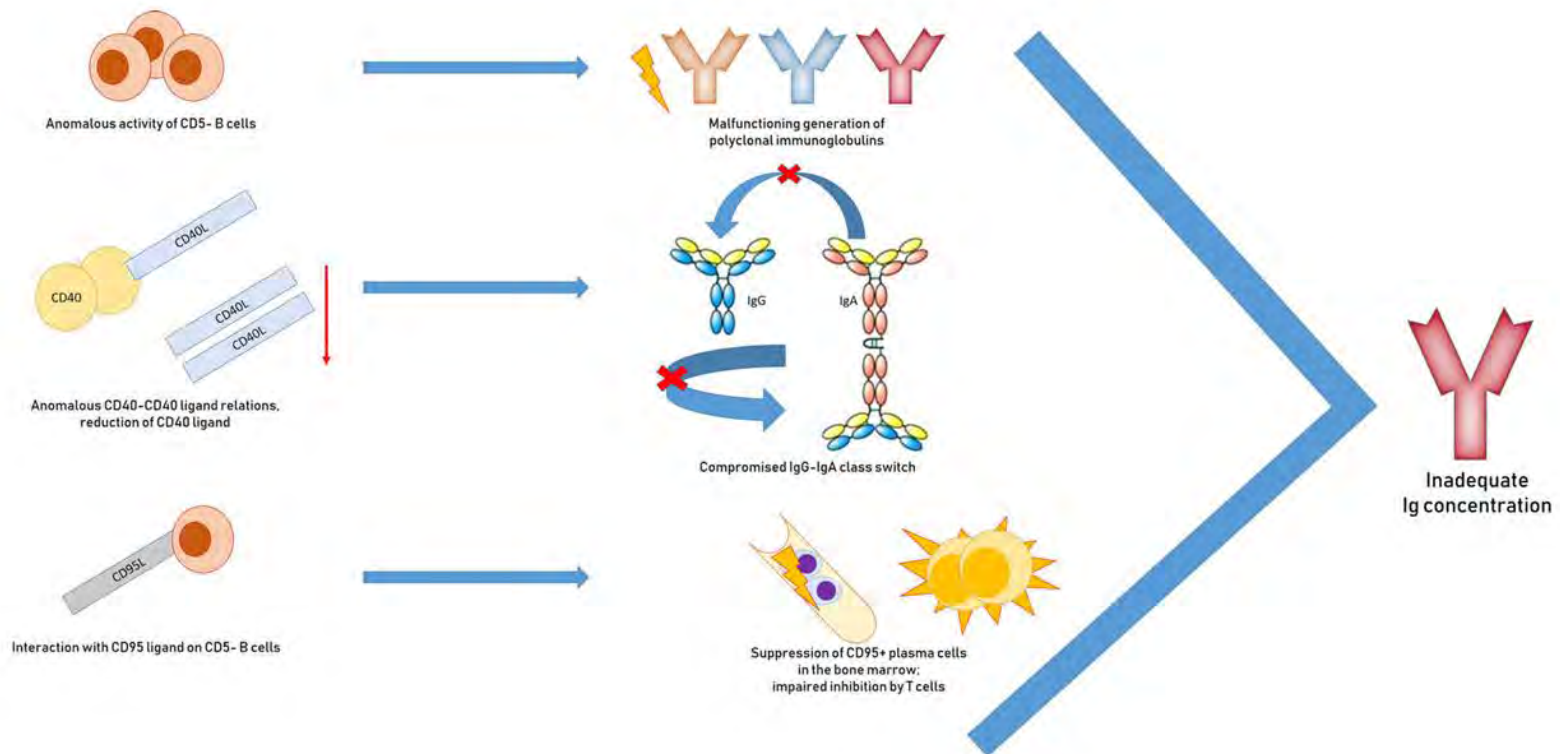


FIGURE 2 | Pathogenesis of hypogammaglobulinemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: impaired generation of polyclonal immunoglobulins due to inadequate activation of CD40, suppression of plasma CD95 + cells, impaired inhibition by T cells.

Treatment induced secondary immune deficiency in CLL

Therapy	Immune dysfunction	Infections
Alkylating agents (e.g. chlorambucil, cyclophosphamide)	Neutropaenia Lymphopaenia (T cell dysfunction)	Bacterial
Purine analogues (e.g. fludarabine, pentostatin, cladribine)	Lymphopaenia (T cell dysfunction +++) Neutropaenia	Bacterial, viral, fungal, if prolonged PJP Cryptococcus
Anti-CD20 antibodies (e.g. rituximab, ofatumumab, obinutuzumab)	Lymphopaenia B	Bacterial, hepatitis B reactivation, viruses (e.g. Entero, JC)
Anti-CD22 antibodies (moxetumomab pasudotox)	Platelet, white blood cells, neutrophil and lymphocyte count decreased	Pneumonia, upper respiratory infection, febrile neutropenia
Anti-CD52 antibody (alemtuzumab)	Lymphopaenia (B and T cell dysfunction)	Viruses (e.g. CMV, HSV, VZV) Fungal PJP
Bruton tyrosine kinase inhibitors (e.g. ibrutinib, acalabrutinib)	Lymphopaenia (B cell dysfunction, possible T cell dysfunction)	Hepatitis B reactivation, fungal (Aspergillus, Cryptococcus) PJP
Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors (e.g. idelalisib, duvelisib)	Neutropaenia Lymphopaenia (B and T cell dysfunction)	Bacterial, fungal, if prolonged Viruses (e.g. CMV, HSV) Aspergillus PJP
B-cell lymphoma inhibitors (e.g. venetoclax)	Neutropaenia Lymphopaenia (B cell dysfunction)	Bacterial, viruses (e.g. enterovirus)

PJP: Pneumocystis jiroveci pneumonia, JC: John Cunningham virus CMV: cytomegalo virus, HSV: herpes simplex virus, VZV: varizella zoster virus

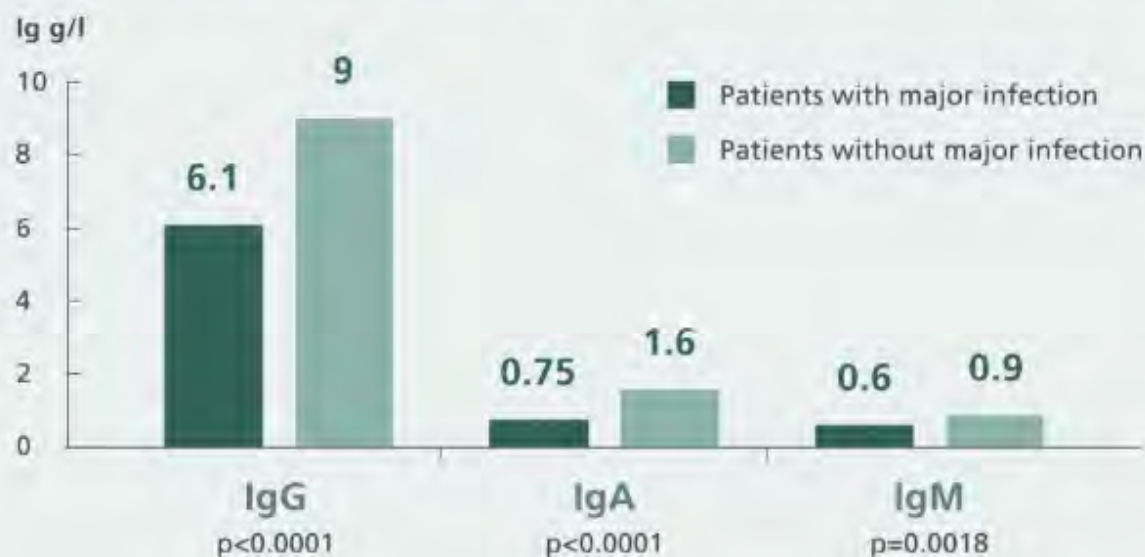
HSV: herpes simplex virus, VZV: varizella zoster virus

Hilal T. et al., Blood Reviews 2018; 32: 387-399

Kreitmann et al., Leukemia 2018; 32: 1768–1777

CLL –Ig szintek - fertőzések

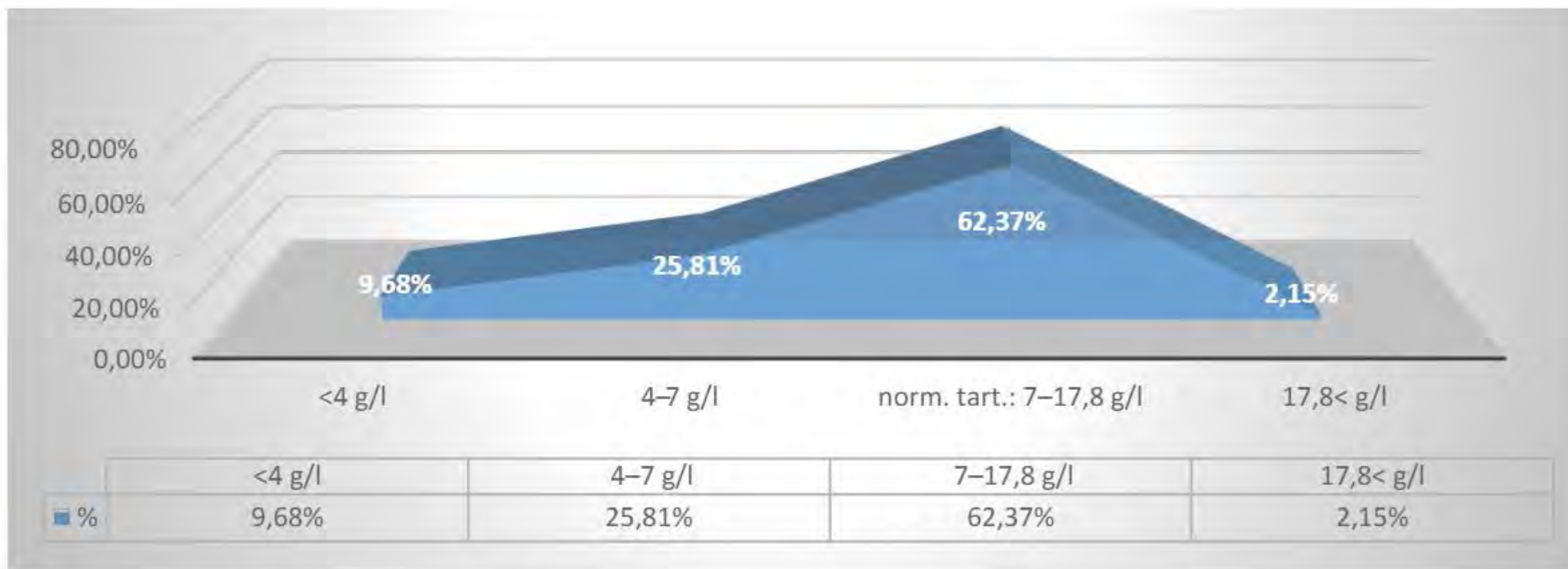
Infection in CLL is associated with low Ig levels



In a study, 65% of patients with major infections (vs. 20% without major infections) had IgG levels below 7.44 g/L, IgA below 0.79 g/L, and/or IgM below 0.21 g/L.

Az IgG értékek százalékos eloszlása CLL-ben

N= 186



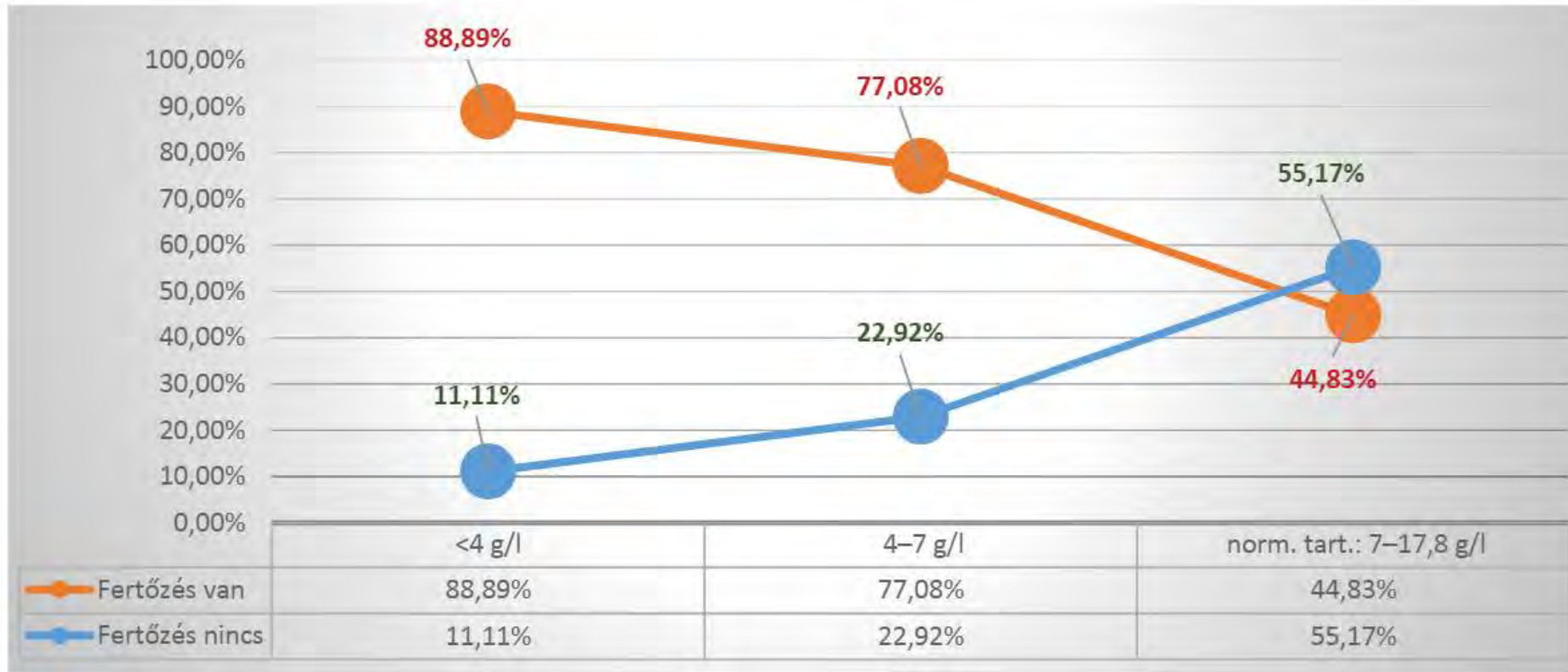
1. ábra

Az IgG-értékek %-os eloszlása CLL-ben

IgG = immunglobulin-G; CLL = krónikus lymphoid leukaemia

A fertőzések százalékos eloszlása az IgG szintek tükrében

N= 186



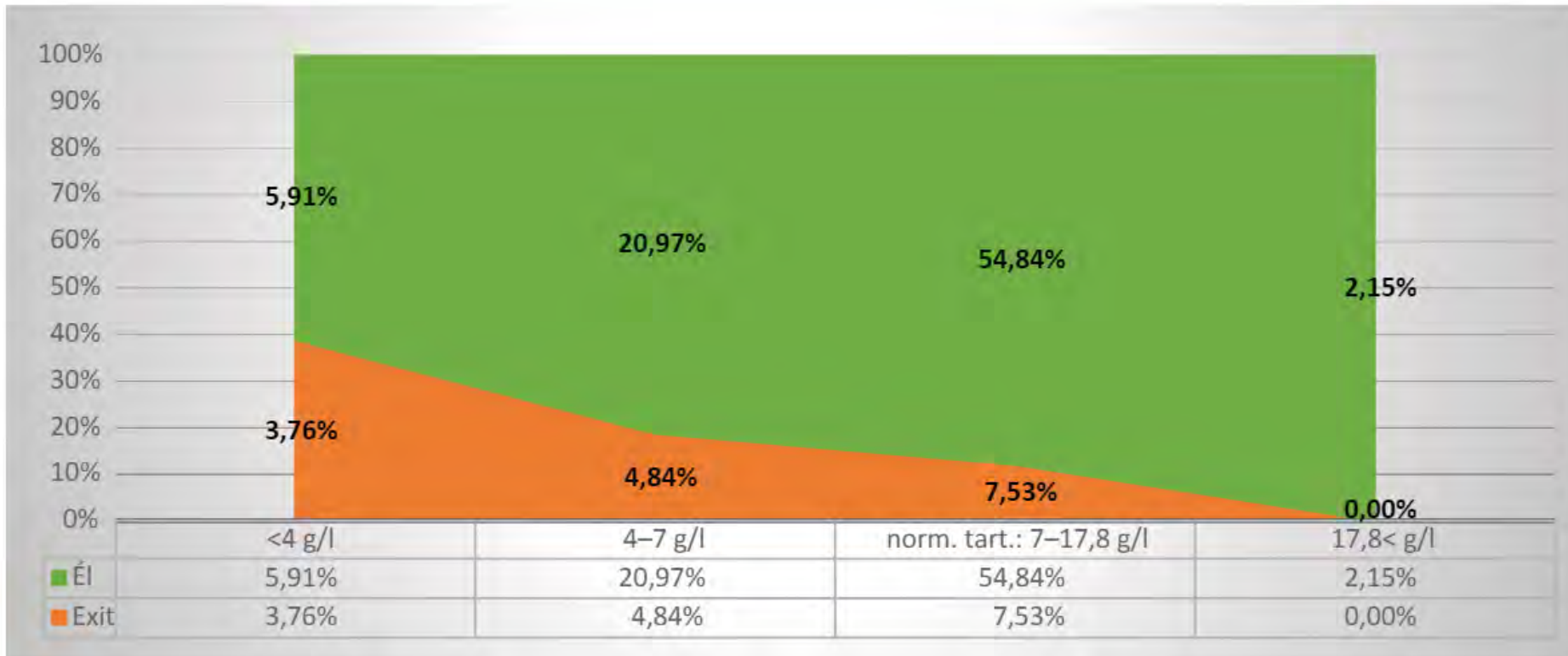
3. ábra

A fertőzések %-os eloszlása az IgG-értékek változása szerint

IgG = immunglobulin-G

A halálozás megoszlása az IgG értékek tükrében

N= 186



4. ábra | A halálozás eloszlása az IgG-értékek szerint (%)

IgG = immunglobulin-G

Az immunhiány okai myeloma multiplexben

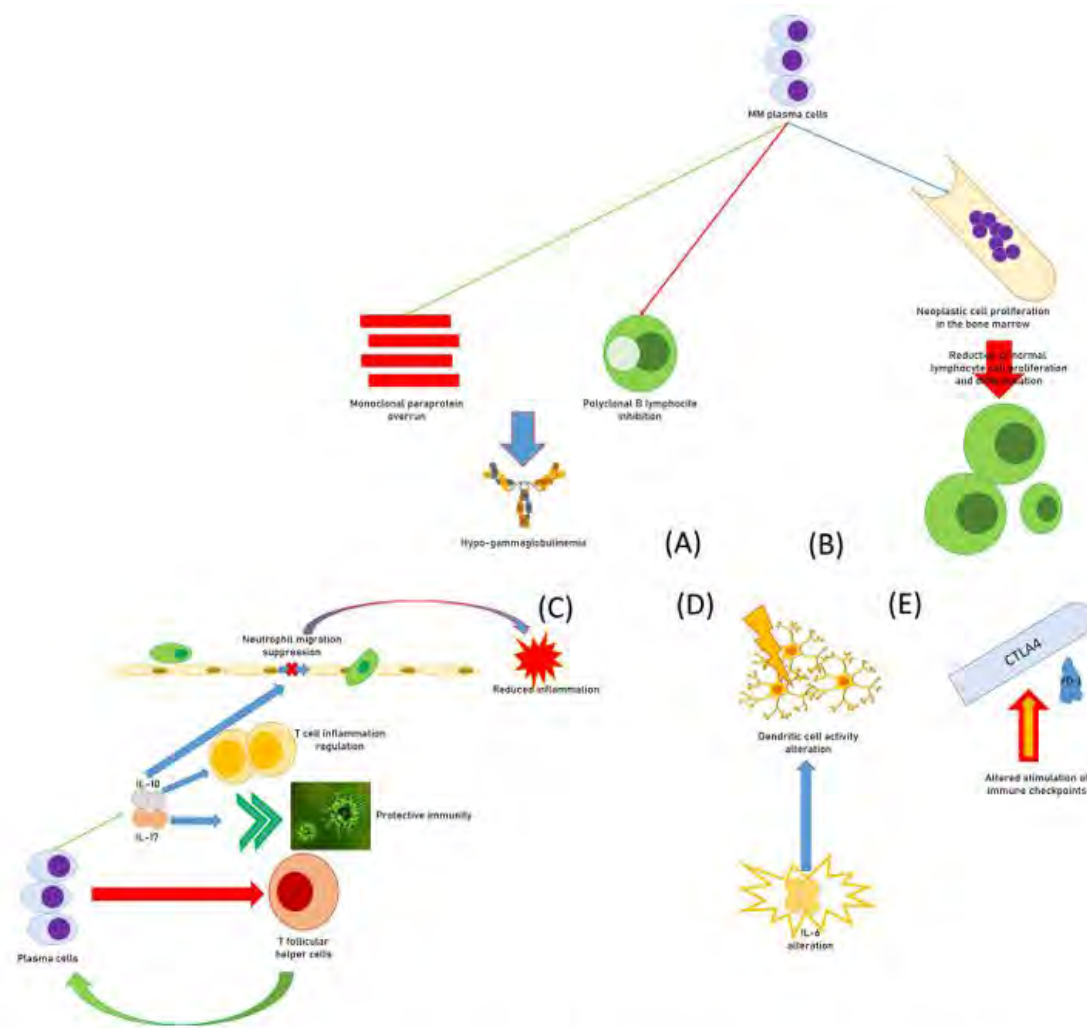


FIGURE 1 | Causal moments of immunodeficiency in patients with multiple myeloma: **(A)** functional hypogammaglobulinemia; **(B)** deficit of the proliferative attitude of lymphocytes; **(C)** regulation of immune functions by plasma cells, with the reduction of T follicular helper cells, the promotion of IL-17, increasing protective immunity against some infections, the source for IL-10, in turn regulating T-cell-related inflammation and suppressing neutrophil-related inflammation; **(D)** alteration of the activity of the dendritic cells by huge immune alterations, including IL-6; **(E)** alteration of the immune checkpoints (altered stimulation of CTLA-4 and PD-1) provoking immunodeficiency.

Therapeutic causes of SID in MM: corticosteroids, chemotherapy, immunosuppressive therapies

Class of therapy	Immune dysfunction	Infections
Corticosteroids	Cellular immunity ⁷ Hypogammaglobulinaemia – decreased naïve and transitional B cells, with no effect on memory B cells ⁷	Increased incidence of infections ⁷
Alkylating agents e.g. bendamustine	Hypogammaglobulinaemia ⁷	Increased incidence of infections ⁷
Immunomodulatory drugs (IMiDs) e.g. lenalidomide	Mechanisms unclear ⁵	Incidence of high-grade infections increased two-fold with lenalidomide ⁵
Proteasome inhibitors (PIs) e.g. bortezomib	Decreased IgG, IgA, and IgM (but not hypogammaglobulinaemia) ⁷	Increased incidence of HZ infection and VZV reactivation ⁷
Anti-CD38 antibody e.g. daratumumab	Risk of neutropaenia ⁸ , with no effect on B cells ⁷	Increased incidence of infections (including VZV) ^{7,8}
Anti-SLAMF7/CD319 antibody e.g. elotuzumab	Lymphopaenia ⁸	Increased risk of infections (particularly VZV) ⁸

Other MM treatments/modes of treatment delivery can also increase the risk of infections:

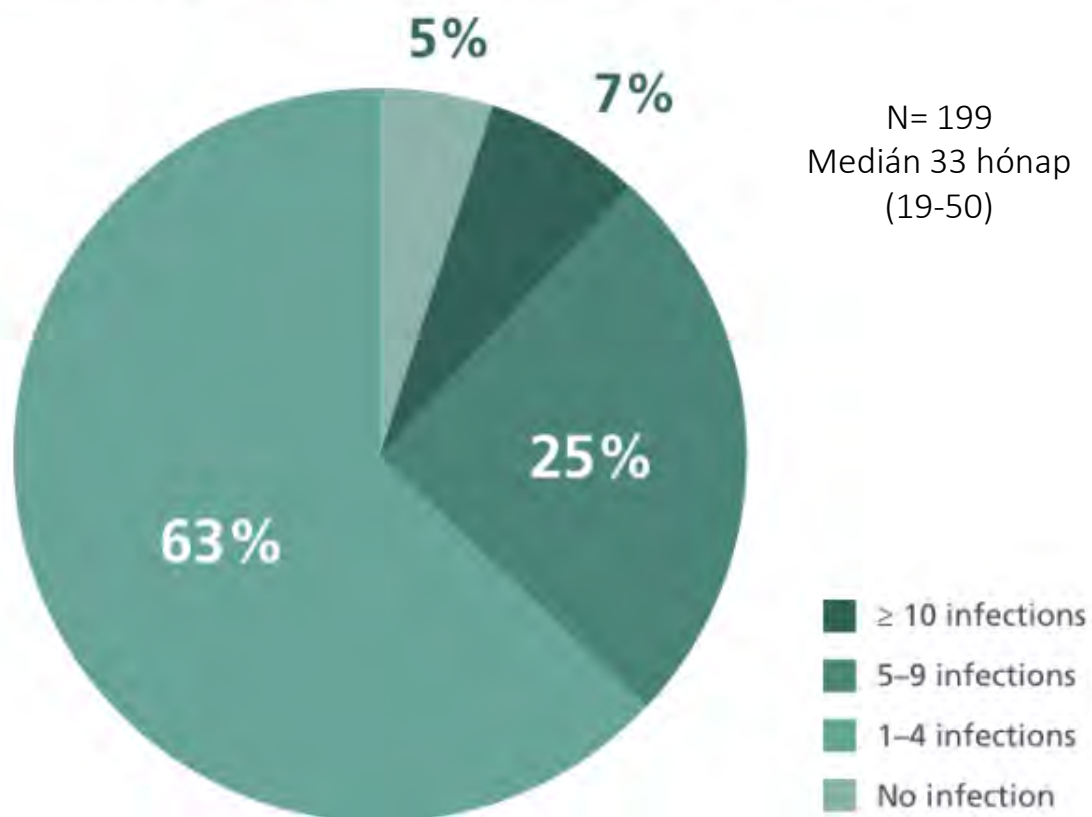
- HSCT (neutropaenia, gastrointestinal mucositis)⁶
- Central venous catheters⁶

*Also known as paraproteins

HSCT: haematopoietic stem cell transplantation; HZ: herpes zoster; IgA: immunoglobulin A; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; VZV: varicella zoster virus.

1. Tamura, H., Int J Hematol. 2018; 107:278-85, 2. Li, L. and Wang, L., J Cancer. 2019; 10:1675-84, 3. Kyrtsolis, M.C. et al., Med Oncol. 1999; 16:73-7, 4. Pratt, G. et al., Br J Haematol. 2007; 138:563-79, 5. Ying, L. et al., Oncotarget. 2017; 8:46593-600, 6. Nucci, M. and Anaissie, E., Clin Infect Dis. 2009; 49:1211-25, 7. Patel, S.Y. et al., Front Immunol. 2019; 10:33, 8. Drgona, L. et al., Clin Microbiol Infect. 2018; 24:S83-94.

Az infekciók gyakorisága MM-ben

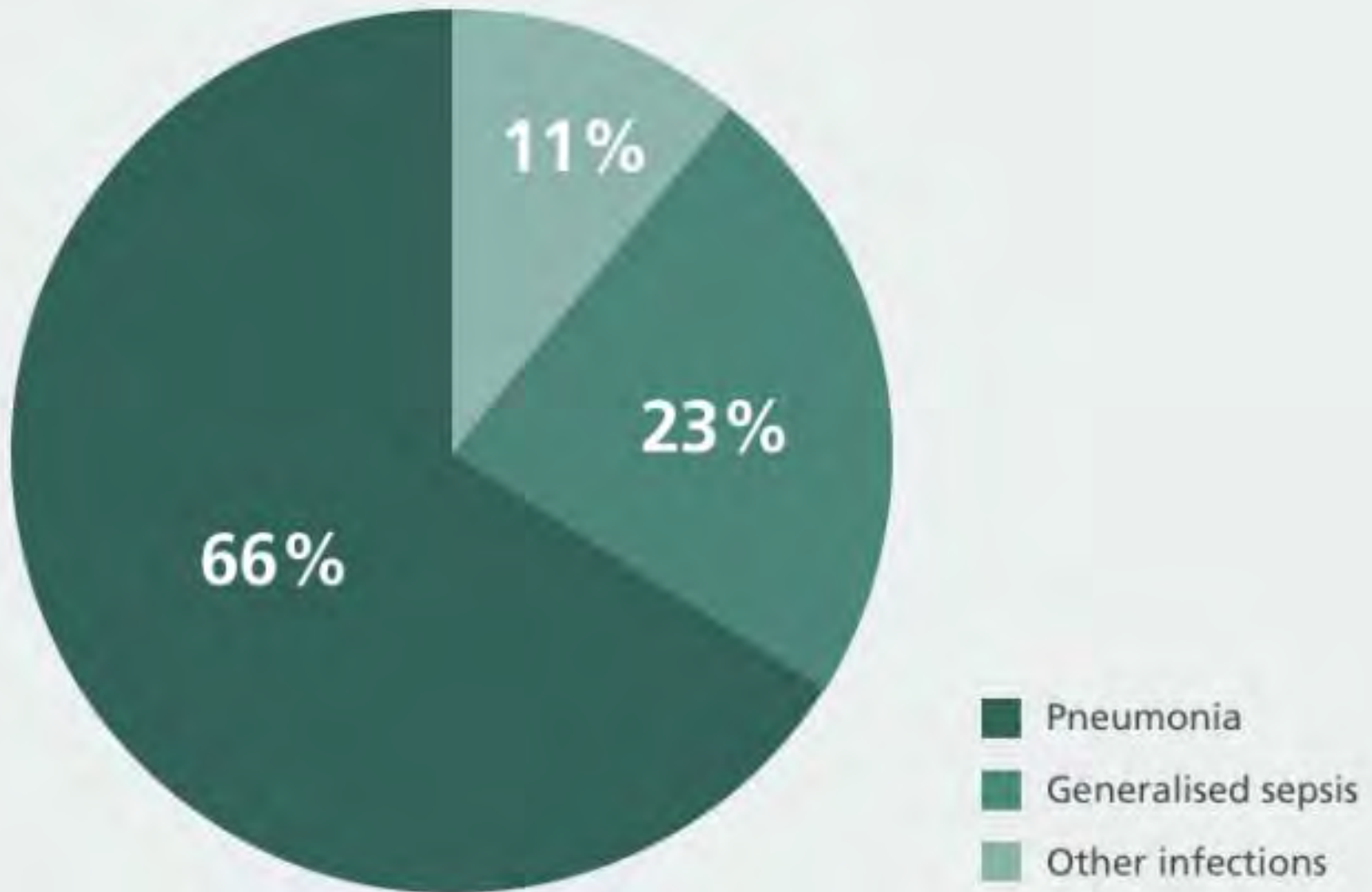


Baseline treatment characteristics of 199 MM patients

As initial induction regimen, 38.7% were thalidomide-based, 26.1% lenalidomide-based, 18.6% bortezomib-based, 15.1% chemotherapy-based, and 2.0% were classified as "other"

For stem cell transplantation, 78.9% of the patients received an ASCT*, 2.5% an alloHCT† and 18.6% did not receive any stem cell transplant

Types of fatal bacterial infections (n = 135)²



Ig indikáció SID-ben

- Szekunder immunhiányos állapotokban (szekunder immundeficienciák – SID), ha a beteg súlyos vagy recidiváló fertőzésben szenved, és az antimikrobiális kezelés hatástalan, és vagy bizonyított specifikus antitest termelési elégtelenség (proven specific antibody failure – PSAF)* áll fenn, vagy a szérum IgG-szint $< 4 \text{ g/l}$
- PSAF = az IgG antitest titer legalább kétszeresére történő emelése sikertelen a pneumococcus poliszacharid és polipeptid antigén vakcinák ellenére

B sejt ellenes kezelések (hematológia)

Gyógyszer	Célpont	Típus	Indikációk
Rituximab	CD20	Monoklonális at.	NHL, CLL, ITP, AIHA
Obinutuzumab	CD20	Humanizált at.	CLL, FL
Ofatumumab	CD20	Humán at.	CLL
Inotuzumab ozogamicin	CD22	At-gyógyszer konjugátum	ALL
Brentuximab vedotin	CD30	At-gyógyszer konjugátum	HL, ALCL
Polatuzumab vedotin	CD79b	At-gyógyszer konjugátum	DLBCL
Blinatumomab	CD19/CD3	Bispecifikus at (BiTE)	ALL, NHL
Tisagenlecleusel	CD19	CAR-T	ALL, DLBCL
Axicabtagene ciltoceucel	CD19	CAR-T	DLBCL, LBCL
Lisocabtagene maraleucel	CD19	CAR-T	DLBCL, FL
Loncastuximab tesirine	CD19	ADC	DLCBL
Giofitamab/ Mosunetuzumab	CD20/CD3	Bispecifikus at.	FL, DLBCL

B sejt ellenes kezelések

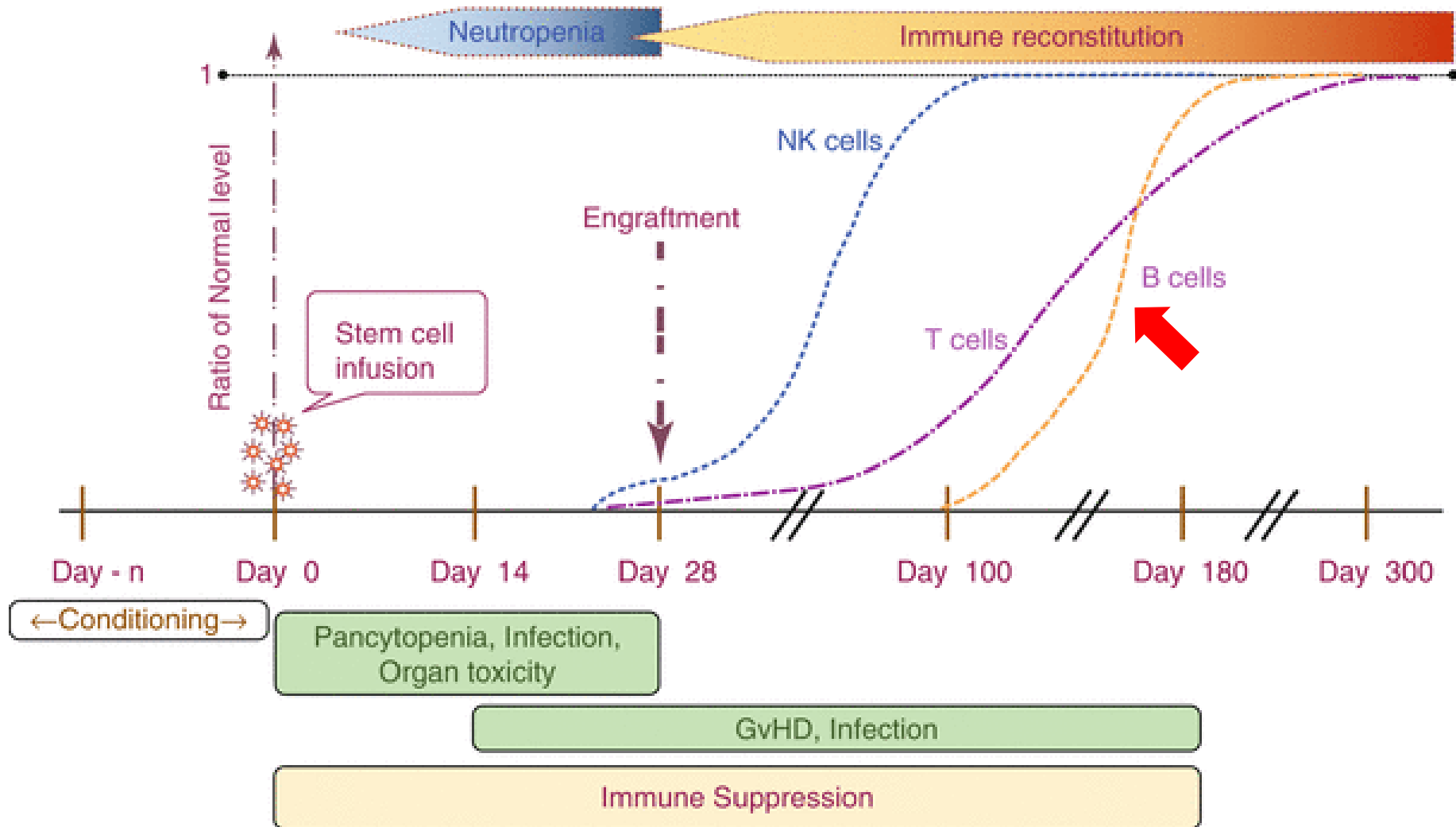
Autoimmun betegségek

Kísérleti/fejlesztés alatt áll

Gyógyszer	Célpont	Típus	Indikáció
Rituximab	CD20	Monoklonális at	RA, SLE, vasculitis
Belimumab (Benlysta)	BAFF	BAFF-inhibitor	SLE, lupus nephritis
Epratuzumab	CD22	Monoklonális at	SLE
Ofatumumab	CD20	Humán at	Sclerosis multiplex
Ocrelizumab	CD20	Humanizált at.	Sclerosis multiplex
Tabalumab/ Blisibimod/ Atacicept	BAFF/ APRIL	Kísérleti BAFF/ APRIL inhibitorok	SLE, RA (kísérleti)

Gyógyszer	Célpont	Típus	Megjegyzés
Camidanlumab tesarine	CD25/ CD19	ADC	Fejlesztés alatt
Allogén CAR sejtek	CD19	Genetikailag módosított T-sejtek	„Off-the-shelf” jelleg, nem saját
Epcoritamab	CD20/ CD3	Bispec. at	Vizsgálat: NHL
BTK-inhibitorok (ibrutinib, acalabrutinib, zanubritinib)	BCR útvonal	Kis molekula, B-sejt jelátvitel gátlása	CLL, WM, MCL
CAR-T + anti-PD1	CD19 + PD1	Kombinált immunterápia	Kutatás alatt

Immunorekonstitúció allo-HSCT után



Az immunológiai rekonstitúciót meghatározó tényezők allo-transzplantáció után

- **Transzplantáció előtti tényezők:**

- HLA különbség a donor-recipient között (MUD, haplo)
- Recipient thymus működése (életkor!)
- A donor és a recipient korábbi infekciói
- Alapbetegség és kezelése, társbetegségek

- **Transzplantáció jellemzői:**

- Graft T sejt mentesítése (normális IgG termelés 9→12 hónap)
- Kondicionálás intenzitása („mini”, TBI vagy kemoth.)
- Anti-lymphocyt antitestek a kondicionálásban
- Össejt forrás (periféria vs. csontvelő vs CBU) és dózis

- **Transzplantációt követő:**

- Akut és/vagy krónikus GvH (profilaxis és terápia)
- Egyéb immunszuppresszív kezelések (DLI, célzott terápiák)
- Fertőzések (elsősorban CMV, VZV, EBV, gomba)

Célzott– és immunterápiás lehetőségek

- Molekuláris inhibitorok, célzott biológiai terápia
- Hagyományos monoklonális antitestek
- Bispecifikus T cell engagerek (BiTe)
- Immun checkpoint inhibitorok
- Adoptív sejt transzfer CAR vagy TCR módosított sejtekkel

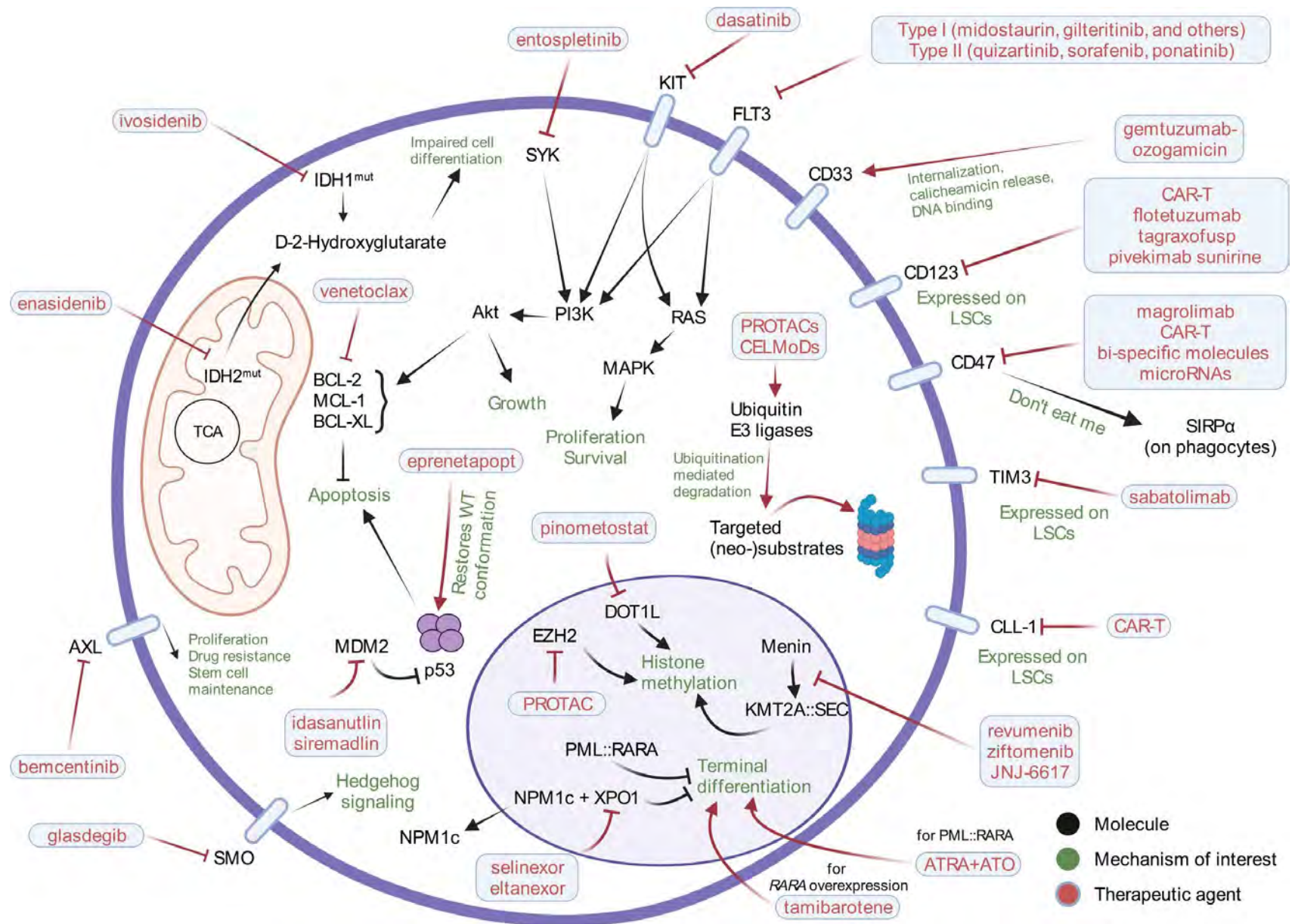
Célzott terápiák ALL-ben

Altered singling pathways	Inhibitor	FDA approved medication	Potential agents
BCR-ABL1-like ALL			
ABL1, ABL2, CSFR, PDGFRB	TKIs	Imatinib * Dasatinib* Ponatinib*	
CRLF2, JAK2, EPOR, TSLP	JAK2 inhibitor	<i>Ruxolitinib</i> #	
IL2RB	JAK1/JAK3 inhibitor	<i>Tofacitinib</i> # <i>Oclacitinib</i> #	
NTRK3	NTRK3 inhibitor	<i>Crizotinib</i> #	
TYK2	TYK2 inhibitor		Ndi-031301 [92]
PTK2B	FAK inhibitor		VS-4718 [93]
CREBBP (CREB-binding protein- CBP)	Histone deacetylase (HiDAC) inhibitors		ICG-001 (bind to CBP) [94]
Mutations in Ras/RTK pathway and PI3K pathway genes	PI3K/mTOR inhibitors	<i>Rapamycin</i> # [95]	
<i>MLL/KTM2A</i> rearrangement	Inhibitor of histone methyltransferase: DOLT1, FLT3 inhibitors	<i>Lestaurtinib</i> # (FLT-3 inhibitor) [96, 97]	
Hypodiploidy (TP53, RAS/ RTK/PI3K pathways)	MEK inhibitors PI3K inhibitors	<i>Trametinib</i> # [91]	Selumetinib [90]
Hyperdiploidy (RAS pathway)	MEK inhibitors	<i>Trametinib</i> # [91, 98]	Selumetinib [90]

*. FDA approved for lymphoblastic leukemia treatment

#. FDA approved for other diseases but not for acute lymphoblastic leukemia

Célzott terápiák AML-ben



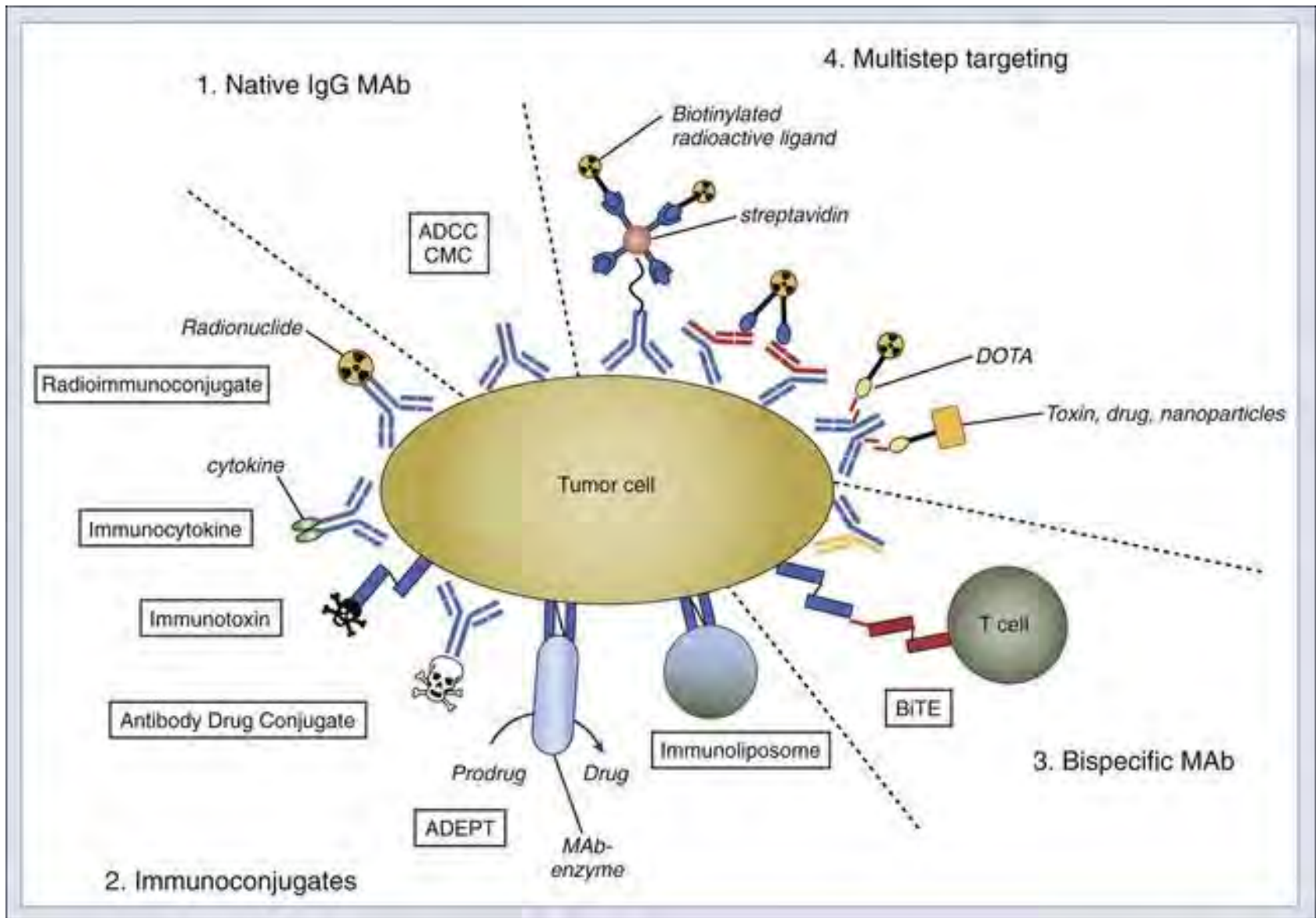
Monoklonális antitestek

- Könnyen előállíthatók (sejtkultúrák)
- Off the shelf szerek, nagy fehérje stabilitással
- Hematológiában nagyon jó eredmények
- anti CD20: Rituximab (Mabthera) 1997
- Large B cell lymphoma, follicularis lymphoma, mantle cell lymphoma

A monoklonális antitestek hatásának korlátai

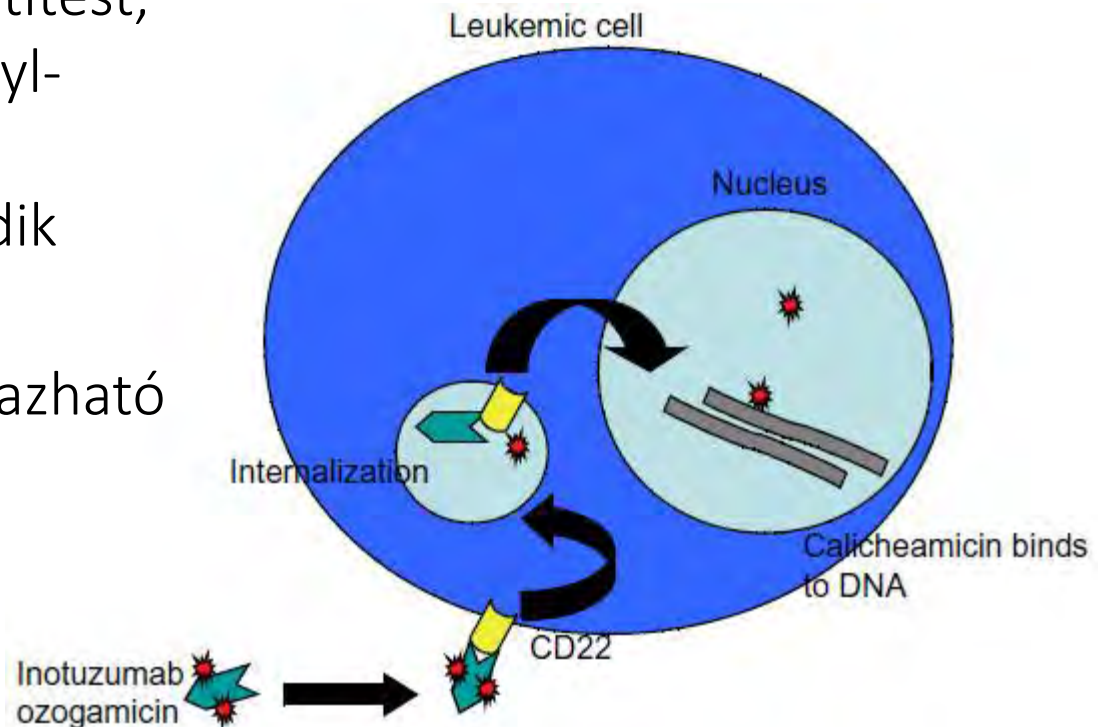
- A malignus sejtek túléléséhez vezető további utak
- Immunszuppresszív tumor miliő és szabályozó elemek védő hatása
- Szuboptimális kapcsolat az effektor elemekkel (NK sejtek, CD4 és CD8 T sejtek)
- A keringő IgG molekulák hatása

Konjugált monoklonális antitestek

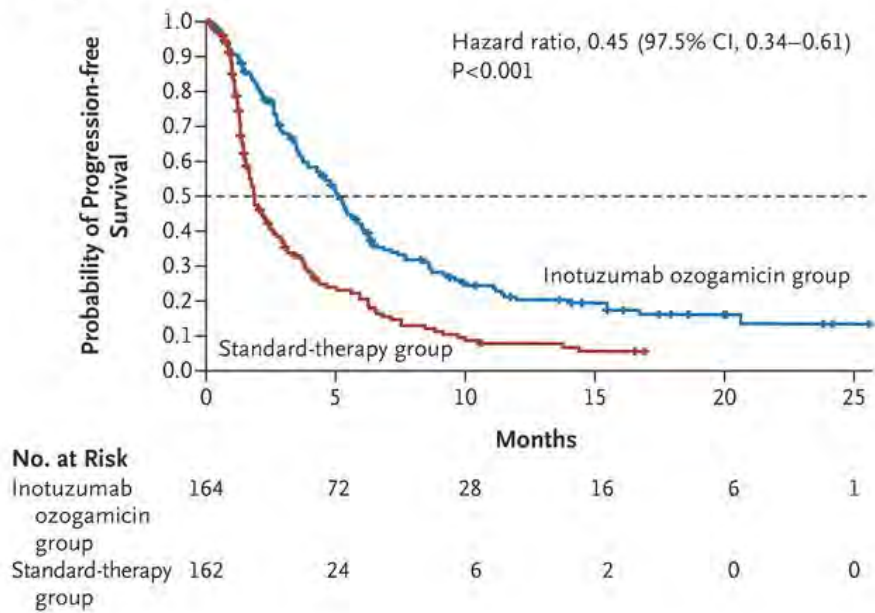


Inotuzumab ozogamicin (Besponsa)

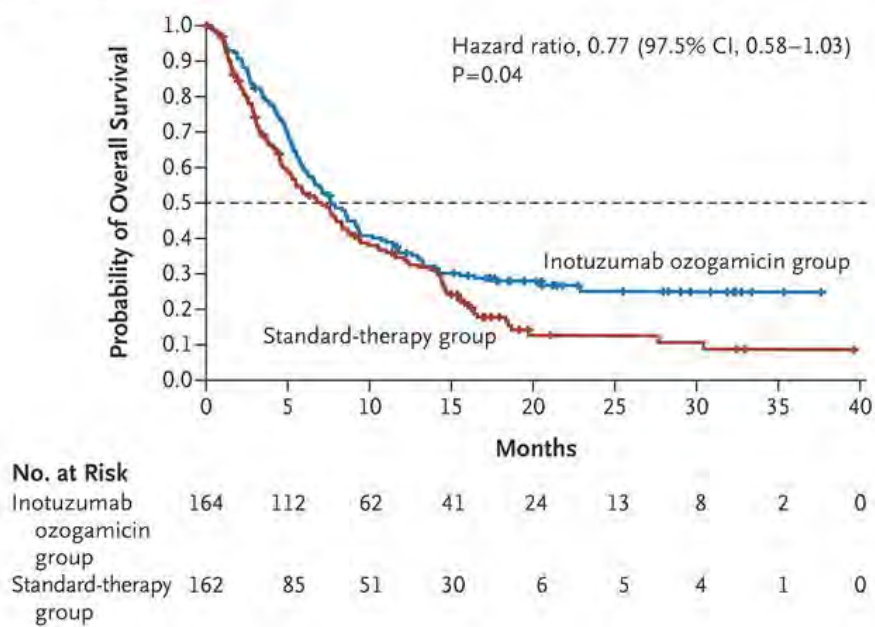
Inotuzumab ozogamicin: antitest-
gyógyszer-konjugátum (ADC)
rekombináns humanizált IgG4 kappa
CD22-elleni monoklonális antitest,
amelyhez kovalensen N-acetyl-
gamma-calicheamicin
dimethylhydrazide kapcsolódik
Szerepe: rezisztens betegek
remisszióba hozására alkalmazható



B Progression-free Survival



C Overall Survival



ORIGINAL ARTICLE

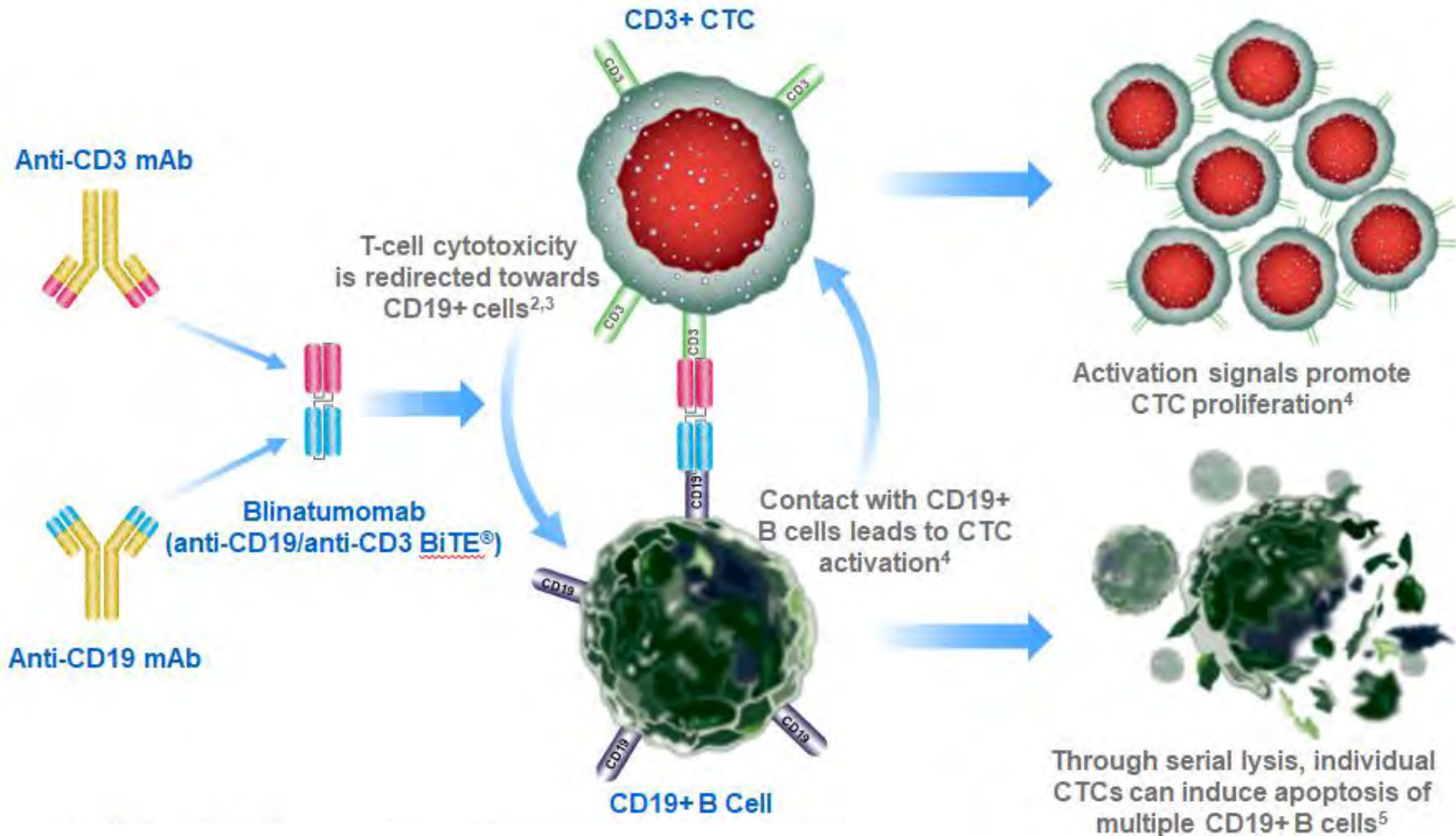
Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia

Hagop M. Kantarjian, M.D., Daniel J. DeAngelo, M.D., Ph.D., Matthias Stelljes, M.D., Giovanni Martinelli, M.D., Michaela Liedtke, M.D., Wendy Stock, M.D., Nicola Gökbüget, M.D., Susan O'Brien, M.D., Kongming Wang, Ph.D., Tao Wang, Ph.D., M. Luisa Paccagnella, Ph.D., Barbara Sleight, M.D., Erik Vandendries, M.D., Ph.D., and Anjali S. Advani, M.D.

Fázis III tanulmány, 326 felnőtt beteg, recidív/rezisztens ALL

Haematológiai remissziót elért:
inotuzumab ágon 80,7%
(CI95% 72,1-87,7),
FLAG ágon 33,3%
(CI95% 24,0-43,7)

Blinatumomab



monoclonal bi-specific T-cell engager (BiTE) antibody

Study	Életkor	Kohorsz	Tanulmány	Hány blina	Kemo?	Benefit
Gupta 2024	gyerek	1. vonal MR/HR	RCT	2	ua.	DFS(3é) 87,9% → 96,0% CI of BM-Rel(3é) 7,7% → 1,5%
Locatelli 2021	gyerek	Rec. / HR	RCT	1	-1 bl.	CIR(2é) 70,8% → 24,9% ábra: OS(2é) ~55 → ~80%
Brown 2021	gyerek	Rec. / HR	RCT	2	-2 bl.	DFS(2é) 39,0% → 54,4% ábra: OS(2é) ~58 → ~73%
Hogan 2023	gyerek	Rec. / SR	RCT	3	-1 bl.	DFS(4é) 49,5% → 61,2% OS (4é) 79,6% → 90,4%
v d Sluis 2023	infant	1. vonal	hisztorikus kontr.	1	ua.	DFS(2é) 49,4% → 81,6% OS (2é) 65,8% → 93,3%
Hodder 2023	gyerek	1. vonal, Tox (+Rez)	retrospektív, heterogén kezelés	2	nagyon változó	EFS(2é) 95%; OS(2é) 97% „rosszabbnak kéne lennie”
Kantarj. 2024	felelőtt	Phil +	single arm	5	0	EFS(3é) 77% OS(3é) 91%
Litzow 2024	felelőtt	Phil –	RCT	4	ua.	RFS(3é) 64% → 80% OS(3é) 68% → 85%

Blina indikációk

- preB ALL: **minden** relapsus
- Csecsemő leukemia + KMT2A
- MRD clearing TPL előtt (ha a blaszt szám nem 0% BMT előtt) és/vagy bárki, akinek Day78 MRD>0.05%!
- Toxicitás csökkentés
 - HR M. Down - 2-3 (?) blokk Blina (a 6 HR blokk helyett!!)
 - Down-os beteg – súlyos toxicitás az indukcióban – 1-2 blina blokk a consolidation/reinduction helyett
 - Cancer predisposing syndromes (ataxia, Wiskott-A, Li-Fraumeni, cong. Immundeficiency etc.): várható súlyos toxicitás (!?)– 1-2 blokk blina
- Súlyos toxicitás az indukcióban:
 - (KIR thrombosis) (?)
 - Hemorrhagiás súlyos pancreatitis
 - Súlyos akut veseelégtelenség (dialízis)
 - Bármilyen CTCAE grade4 toxicitás (máj, szív, KIR)
 - Súlyos infekció (tüdő, gomba, sepsis) + ICU – lélegeztetés, keringéstámogatás

Blina indikációk

- preB ALL: minden relapsus
- Csecsemő leukemia + KMT2A
- MRD clearing TPL előtt (ha a blaszt szám nem 0% BMT előtt) és/vagy bárki, akinek Day78 MRD>0.05%!

• Toxicitás csökkentés

- HR M. Down - 2-3 (?) blokk Blina (a 6 HR blokk helyett!!)
- Down-os beteg – súlyos toxicitás az indukcióban – 1-2 blina blokk a consolidation/reinduction helyett
- Cancer predisposing syndromes (ataxia, Wiskott-A, Li-Fraumeni, cong. Immundeficiency etc.): várható súlyos toxicitás (!?)– 1-2 blokk blina

• Súlyos toxicitás az indukcióban:

- (KIR thrombosis) (?)
- Hemorrhagiás súlyos pancreatitis
- Súlyos akut veseelégtelenség (dialízis)
- Bármilyen CTCAE grade4 toxicitás (máj, szív, KIR)
- Súlyos infekció (tüdő, gomba, sepsis) + ICU – lélegeztetés, keringéstámogatás

Új indikációk 2025

(toxicitás csökkentés, jobb túlélés)

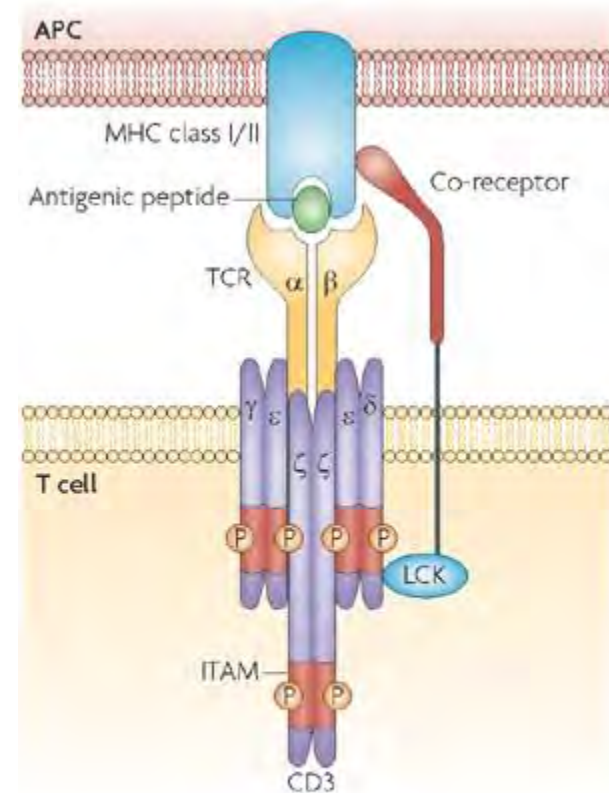
- Minden HR (!)
- MR betegek és potenciálisan „kedvezőtlenebb” prognózissal járó (de nem önmagában HR) genetikai eltérések
- Flow MRD a 33. napon $>0,01\%$

- Emily Whitehead: első CAR-T kezelést kapó gyermek
- 2012. május, Children's Hospital of Philadelphia
- The Emily Whitehead Alapítvány: gyermekkori daganatok immunoterápiás kezelésére kutatási támogatás

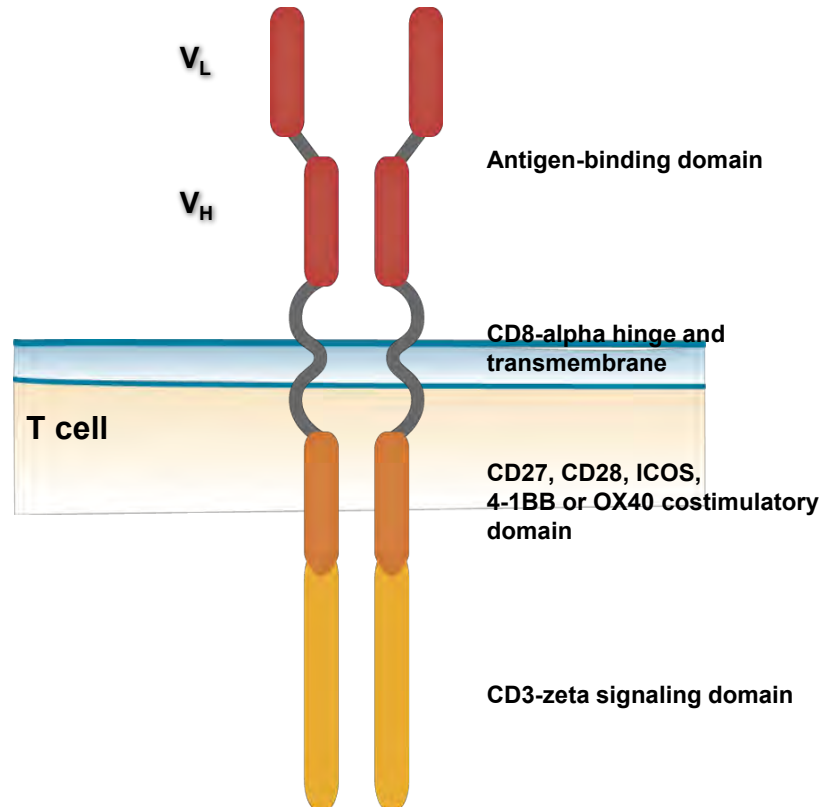
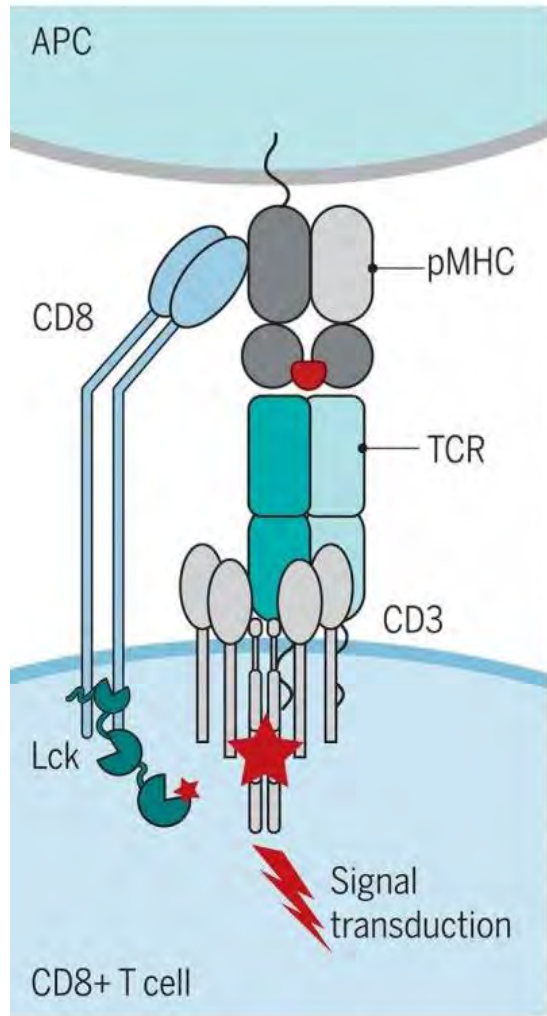


Biológia, normál T sejt, MHC

- A T-sejt receptor (TCR) az antigén-prezentáló sejt (APC) felszínén lévő MHC molekulához kapcsolt antigénhez kötődik
- Egy TCR csak egy MHC-antigén párost ismer fel (MHC restrikció)
- Elvileg genetikailag módosíthatnánk a T-sejt receptort egy specifikus tumor antigénre, de ez technikailag nagyon bonyolult és sok a tévedés lehetősége (mispairing)

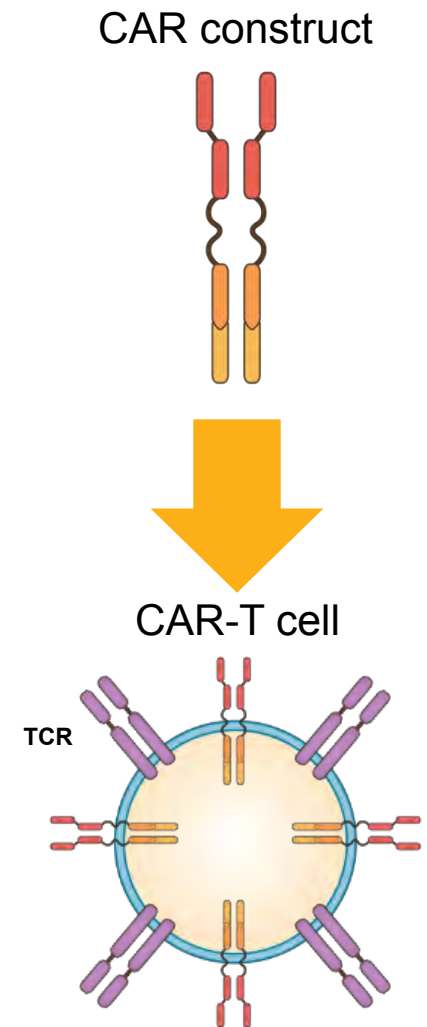


CAR-T sejtek



CARs and CAR-T Cells

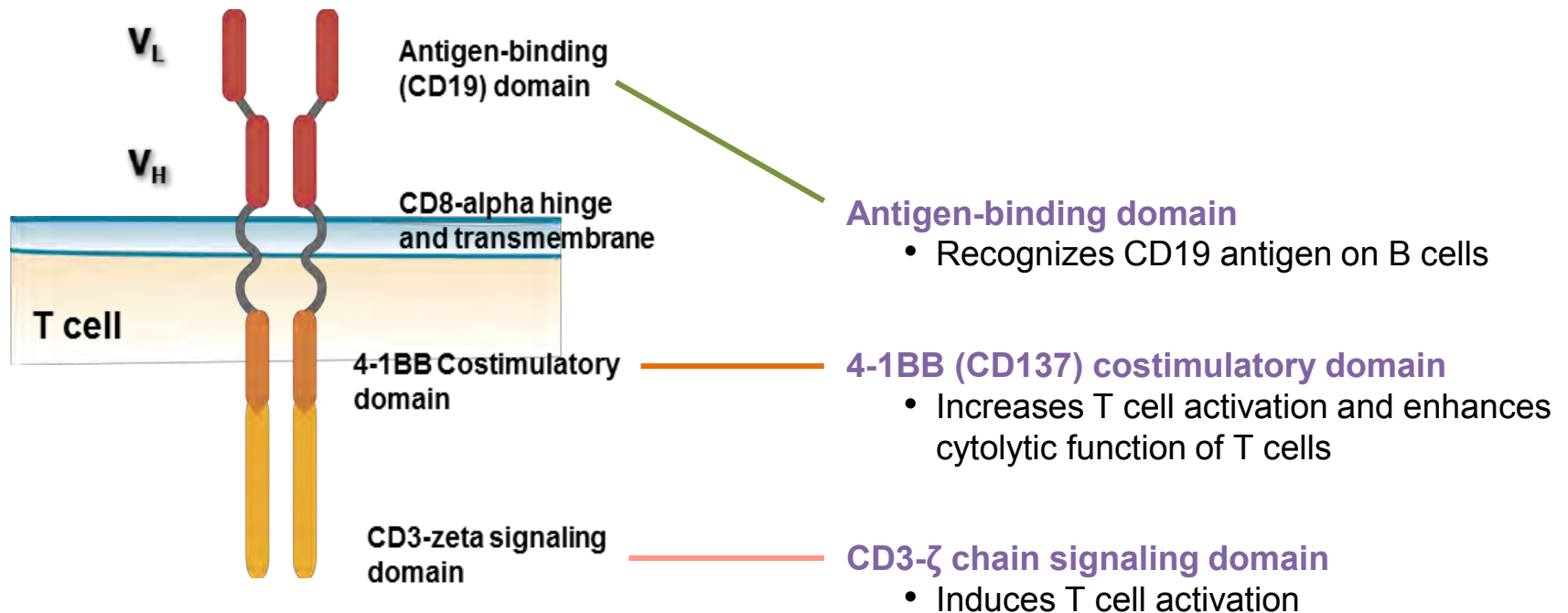
- Chimeric antigen receptor
- Fúziós fehérjék, melyek MHC nélkül kapcsolódnak és aktiválják a T-sejtet (CAR-T)
- Nincs mispairing
- Független MHC-től



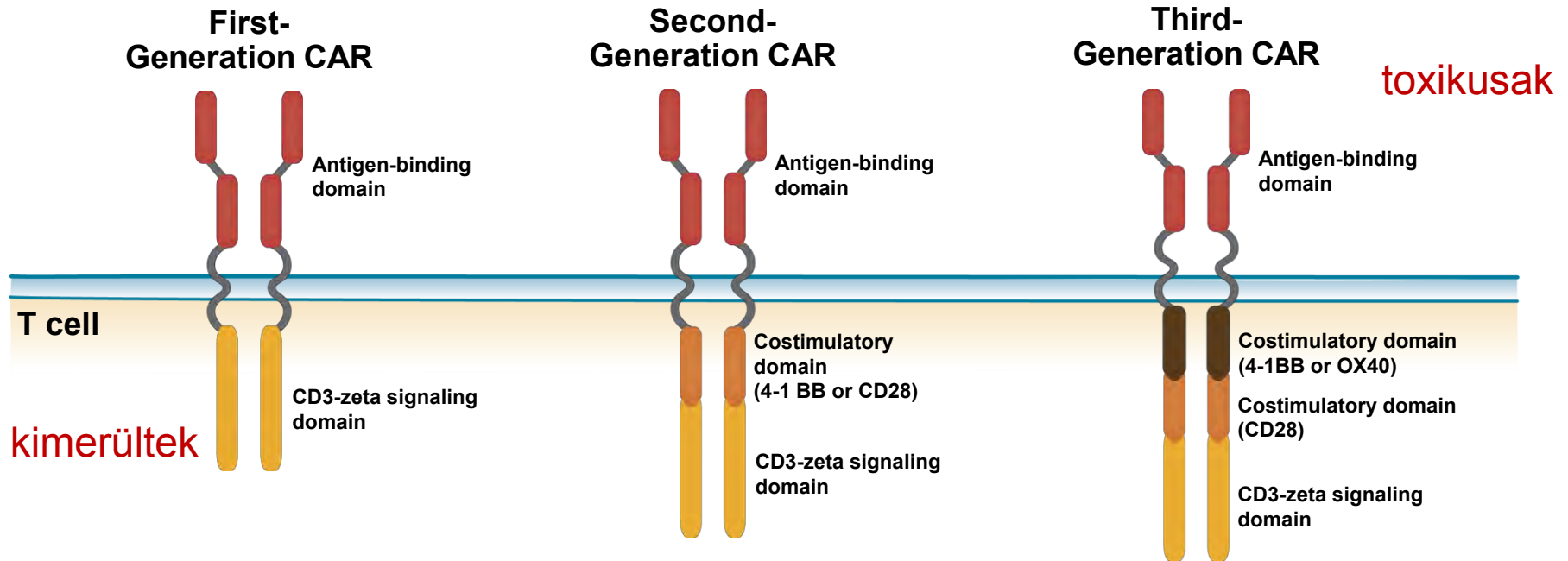
CAR, chimeric antigen receptor; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptors; a Please see the Basic Immunology Module for more information on antigen presentation and effector T-cell function.

1. Janeway CA, et al. Adaptive Immunity to Infection. Immunobiology. 5th ed. New York, NY: Garland Science; 2001:381-423; 2. Essand M, et al. J Intern Med. 2013;273(2):166-181. 3. Hoyos V, et al. Haematologica. 2012;97(11):1622-1631.

- The CTL019 CAR consists of T cell activation domains coupled to an anti-CD19 single-chain variable fragment¹⁻³



CAR sejtek evolúciója



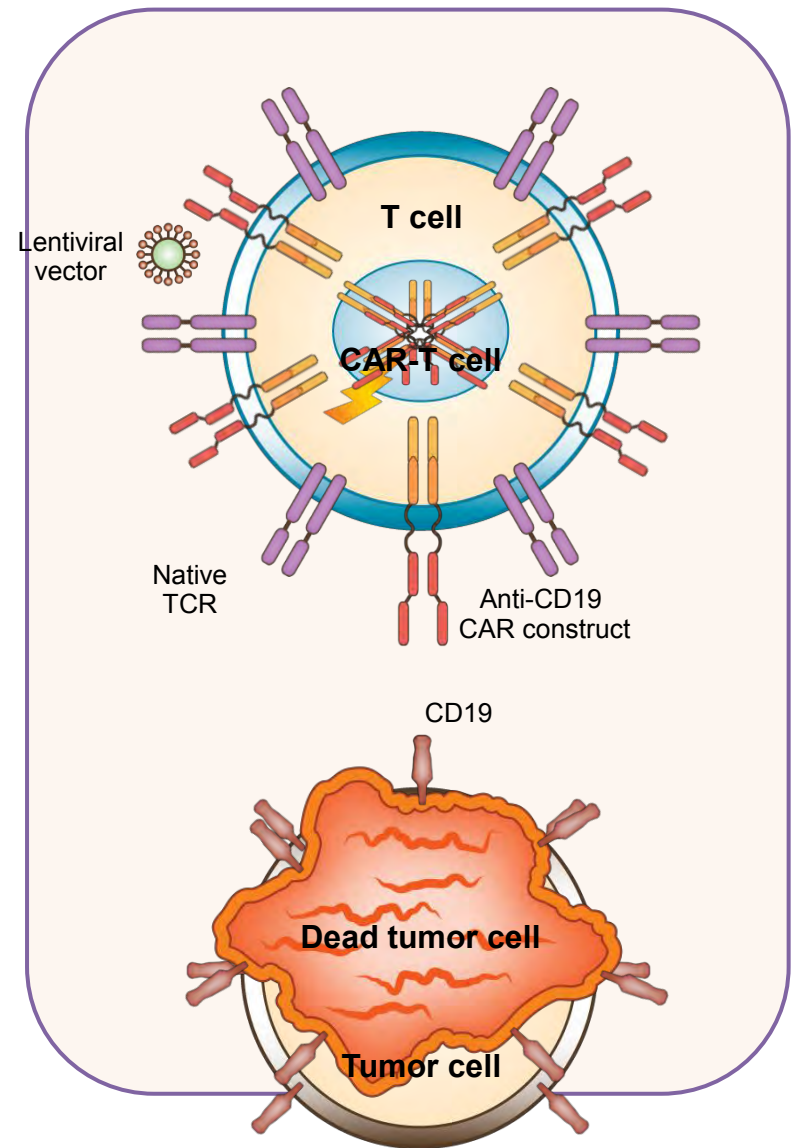
- Az első generációs készítményeknek nem volt ko-stimulátor doménje, ezért nem tudtak kitartóan perzisztálni a vérben
- A második generáció növelte a sejtek túlélését és tökéletesítette az aktivációjukat
- A harmadik generáció két ko-stimulátor doménnel még aktívabb volt, de ez már toxikus mellékhatásokhoz vezetett

CAR, chimeric antigen receptor

1. Han EQ, et al. *J Hematol Oncol.* 2013;6:47; 2. Kowolik CM, et al. *Cancer Res.* 2006;66(22):10995-11004; 3. Tammana S, et al. *Hum Gene Ther.* 2010;21(1):75-86; 4. Pulè MA, et al. *Mol Ther.* 2005;12(5):933-941; 5. Carpenito C, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(9):3360-3365.

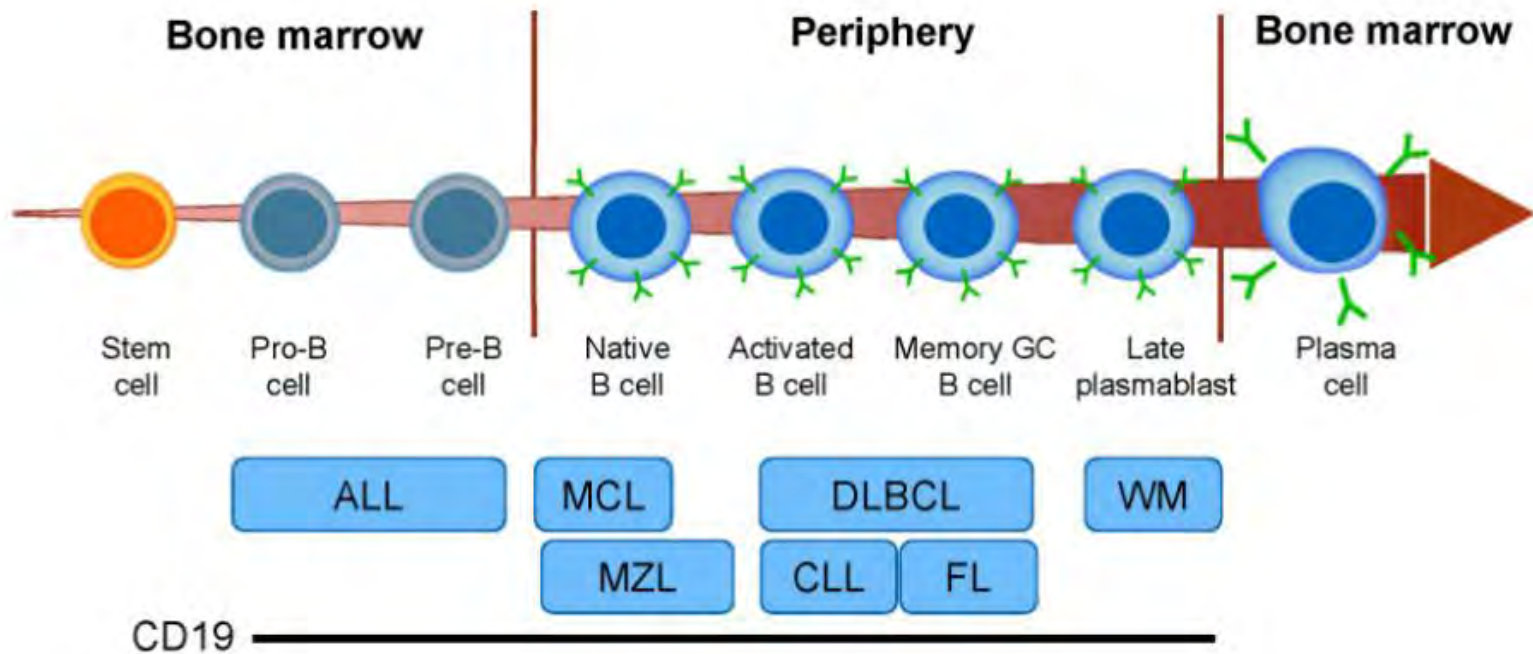
Működési elv

- A CAR sejtfelszíni expressziója „átirányítja” a sejt specificitását a kiválasztott tumor antigén irányába (hiába vannak konvencionális TCR-ek is, azoknak nincs esélye aktiválódni)
- CD19, leggyakoribb B-sejtes betegségek
- Cytotoxikus és centrális memória T-sejtek



CTL019: A CD19-et támadja

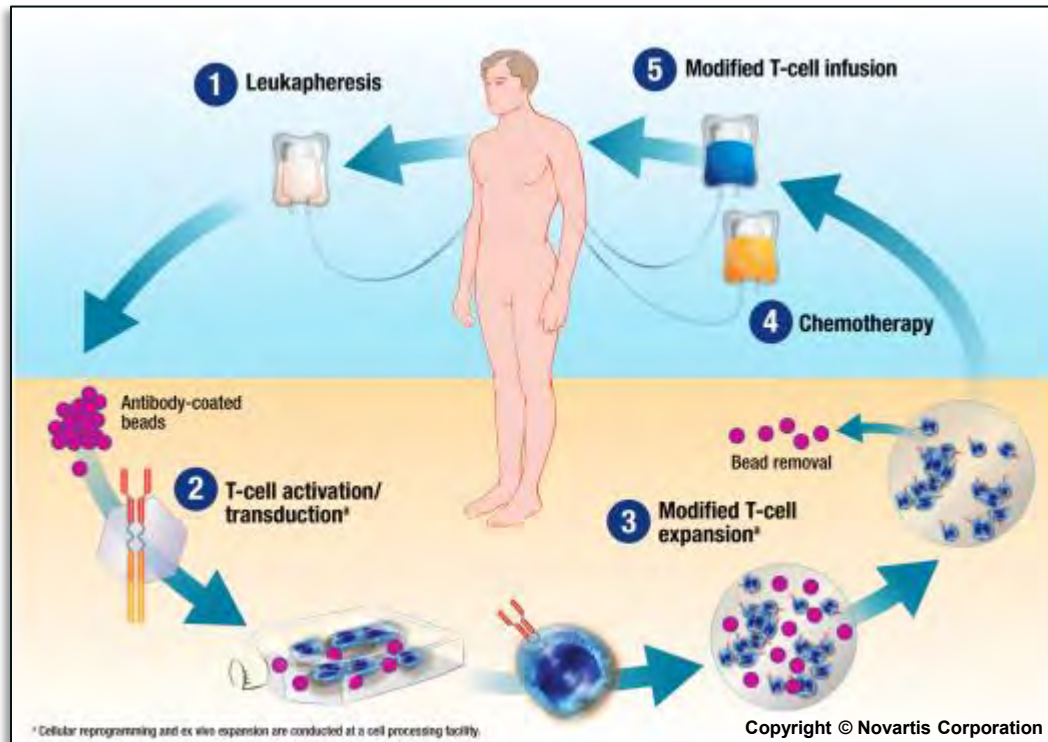
CD19 pozitív malignitások



Ig, immunoglobulin.

1. Scheuermann RH, et al. *Leuk Lymphoma*. 1995;18(5-6):385-397; 2. Kershaw MH, et al. *Clin Transl Immunol*. 2014;3(5):e16. 3. Milone MC, et al. *Mol Ther*. 2009;17(8):1453-1464; 4. Zhang H, et al. *J Immunol*. 2007;179(7):4910-4918; 5. Kalos M, et al. *Sci Transl Med*. 2011;3(95):95ra73.

CART sejt folyamatára a klinikumban



1. **Leukapheresis**: a beteg sejtjeit legyűjtik (jelenleg csak autológ van!)
2. A T-sejteket **genetikai transzdukcióval (transzfekcióval) ex vivo módosítják** - a legtöbbször lentivírus vektorral, mely a genomba írva új receptort szintetizáltat és expresszál
3. **CTL019 sejtek ex vivo expanziója**
4. **Lymphodepléción** - a beteg előkészítő kezelést kap (többnyire FluCy, környezet modifikálása, saját T-sejt kevesebb, citokin több legyen)
5. **CTL019 sejtek visszaadása** a betegbe

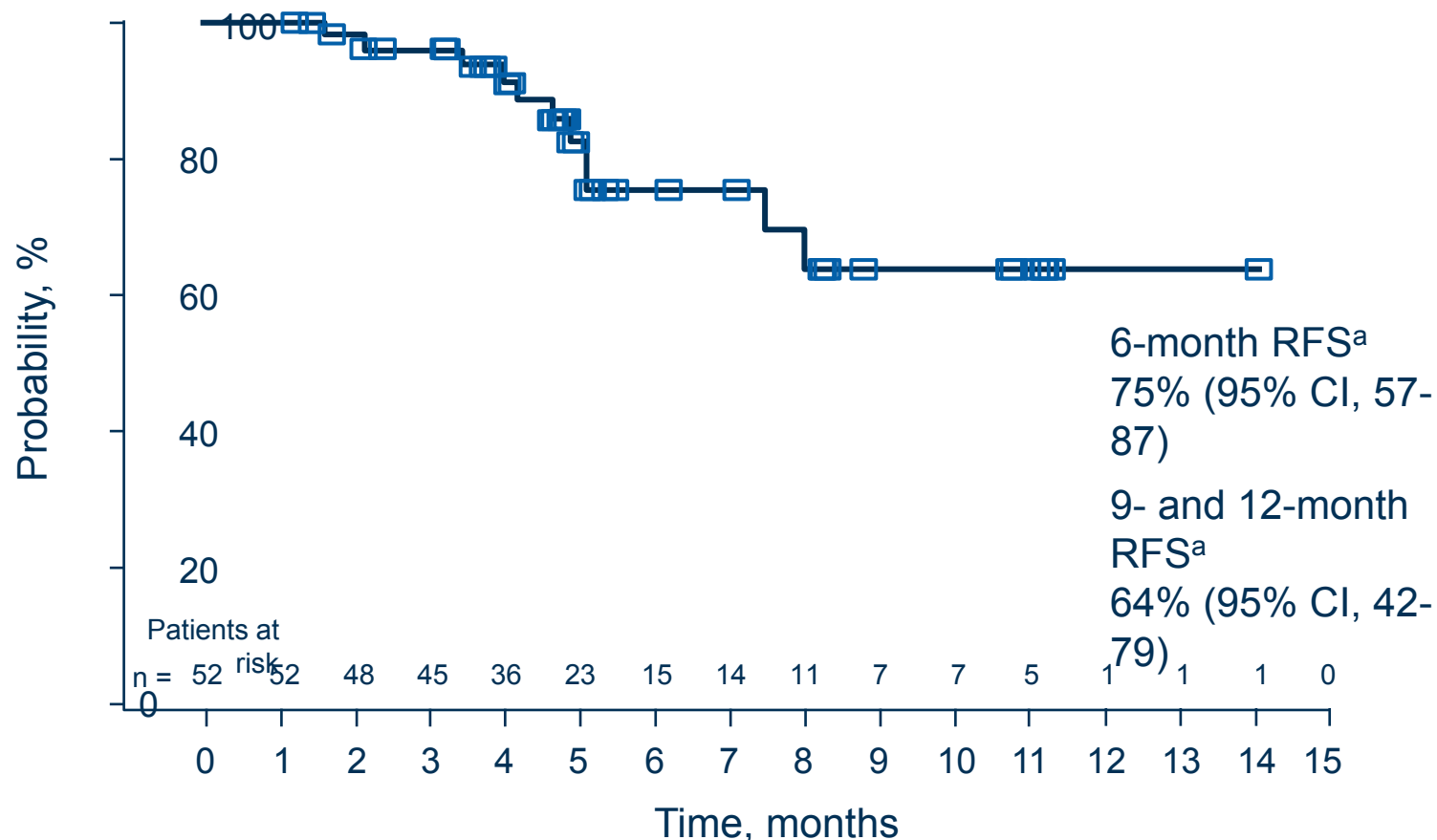
Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: an Update to the Interim Analysis

The ELIANA Trial

Jochen Buechner, Stephan A. Grupp, Shannon L. Maude, Michael Boyer, Henrique Bittencourt,

Theodore W. Laetsch, Peter Bader, Michael R. Verneris, Heather Stefanski, Gary Douglas Myers, Muna Qayed, Michael A. Pulsipher, Barbara De Moerloose, Hidefumi Hiramatsu, Krysta Schlis, Kara Davis, Paul L. Martin, Eneida Nemecek, Christina Peters, Patricia Wood, Tetiana Taran, Karen Thudium Mueller, Yiyun Zhang, Susana Rives

Duration of Remission



Patients (N = 52)

Number of events (n = 11)

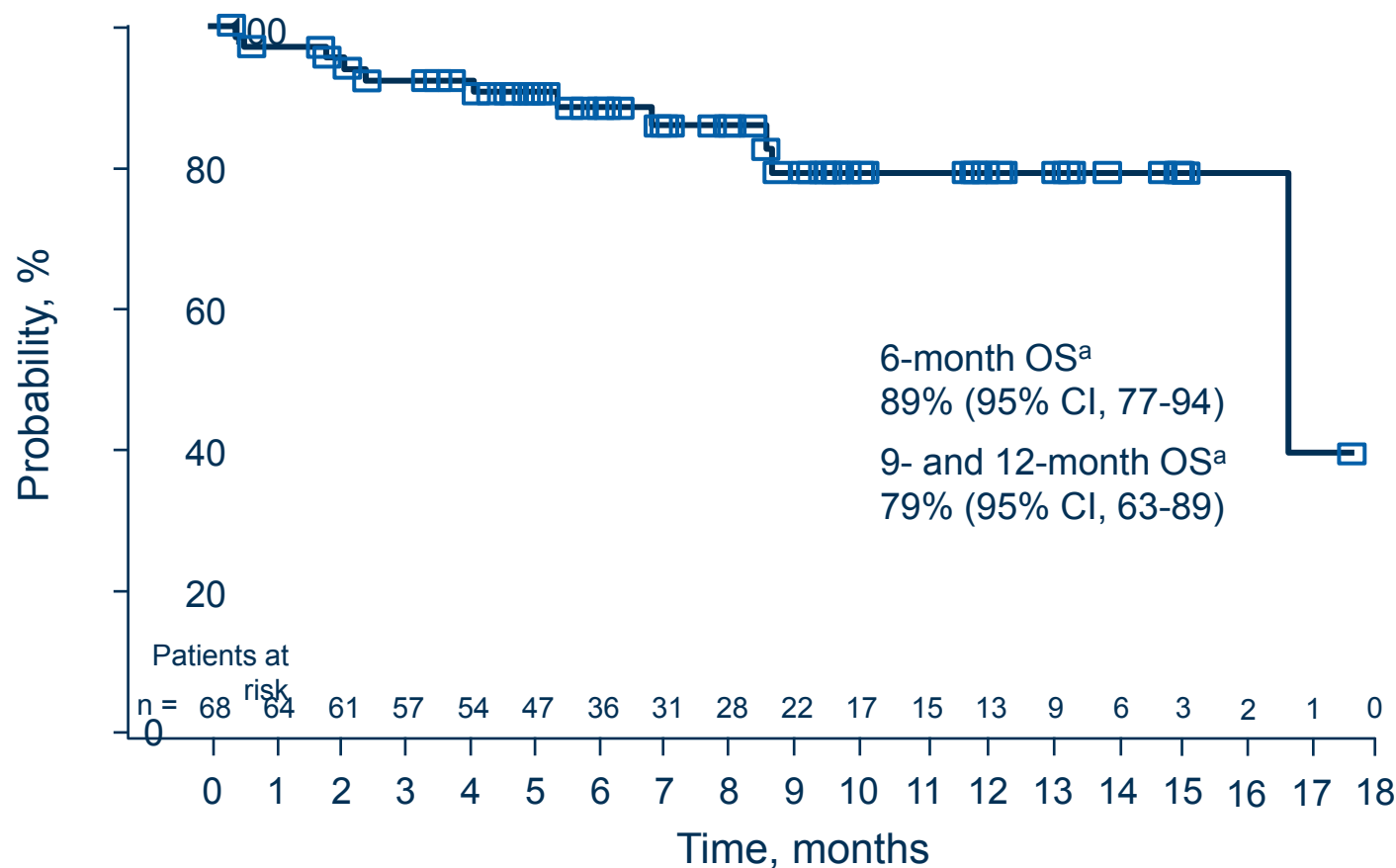
Median follow-up, 4.8 months

Only patients who achieved CR or CRi were included. Time is relative to onset of remission.

^a Efficacy analysis set.

Median DOR, not reached

Overall Survival



Patients (N = 68)

Number of events (n = 11)

Median follow-up, 6.2 months (max, 17.6 months)

Median OS, 16.6 months

All patients infused with CTL019 were included. Time is relative to infusion.

^a Full analysis set.

ALL: Real-world data

Characteristics	ELIANA ¹ (N=75)	CIBMTR ² (N=255)	France ³ (N=40)	Frankfurt ⁴ (N=20)	London ⁵ (N=60)	I-BFM (EU) ⁶ (N=30)	PRWCC ⁷ (N=161)
Age, median (range), years	11 (3-23)	13.2 (0.41-26.17)	18 (1-29)	16.7 (1.1-33.4)	8.4	0.4	8 (0-25)
Prior therapies, median (range)	3 (1-8)	3 (0-15)	ND	ND	2.5	ND	3 (1-10)
Prior SCT (%)	61	28 ^a	63 ^a	ND	48	70	ND
CR (%)	82	85	95 ^b	70 ^c	85	92 ^g	ND
6-month OS (%)	89	88	ND	78	90	90	83
CRS (any grade, %)	77	55	55	25 ^d	87.8	59	61
Neurologic event (any grade, %)	40	27 ^e	22	20 ^f	30.6	27	22

^a Allogeneic SCT only. ^b CR/CRi at 1 month. ^c At last follow up. ^d Includes CRS and CRS plus CRES. ^e ICANS only. ^f Includes CRES and CRES plus CRS. ^g CR/CRi at 1 months.

CR, complete response; CRES, T cell-related encephalopathy syndrome; CRi, complete response with incomplete hematologic recovery; CRS, cytokine release syndrome; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ND, no data; OS, overall survival; SCT, stem cell transplant.

1. Maude SL et al. *N Engl J Med* 2018; 378(5):439-448. 2. Pasquini MC et al. *Blood Adv.* 2020;4(21):5414-5424. 3. Dourthe ME et al. Presented at 2019 ASH Annual Meeting [Poster 3876]. 4. Bader P et al. Presented at 2019 EHA Annual Meeting [Oral Presentation 261151]. 5. Ghorashian S et al. Presented at 2020 ASH Annual Meeting [Poster 1016]. 6. Ghorashian S et al. Presented at EHA 2021 annual meeting [S116]. 7. Rossoff J et al. Presented at 2020 ASH Annual Meeting [Poster 1936].

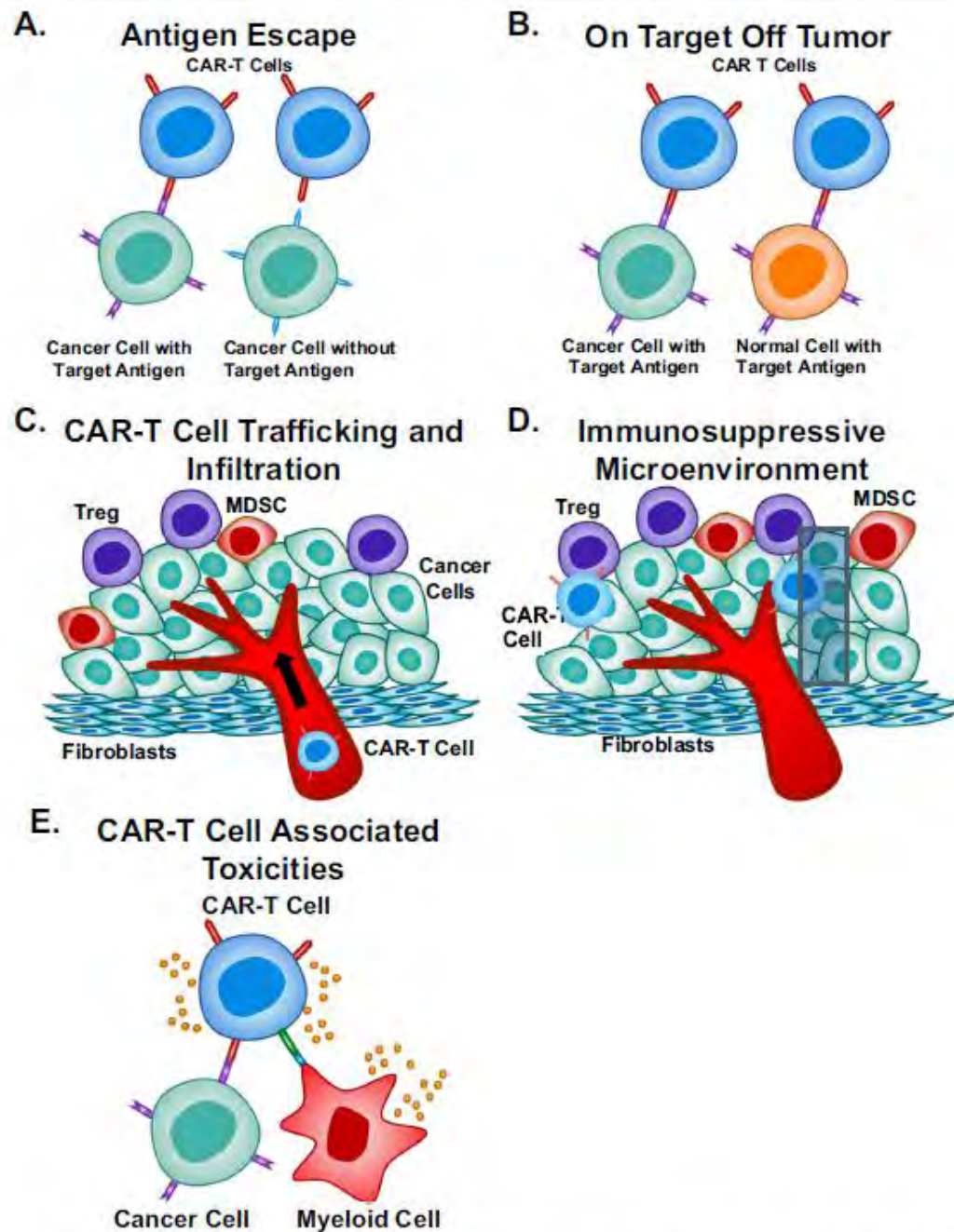
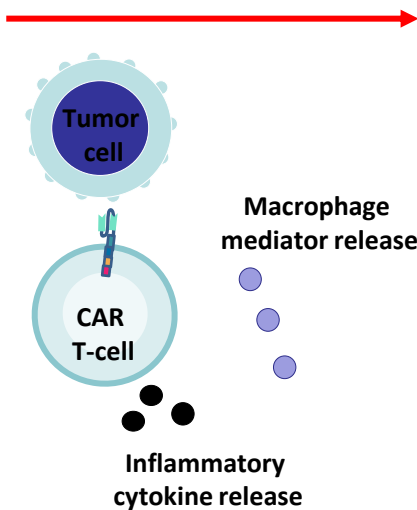
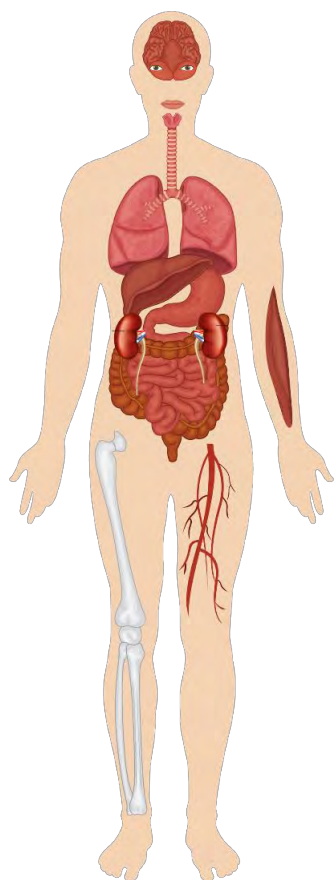


Fig. 1 Limitations of CAR-T Cell Therapy. Current challenges in CAR-T cell therapy include (A) antigen escape, (B) on-target off-tumor effects, (C) trafficking and infiltration of tumors, (D) the immunosuppressive tumor microenvironment, and (E) CAR-T cell-associated toxicities.

A CART sejt kezelés toxicitása



Neurotoxicity

Delirium Cerebral edema
Aphasia Intracranial hemorrhage
Seizures

Hemodynamic instability

Tachycardia
Hypotension
Capillary leak syndrome

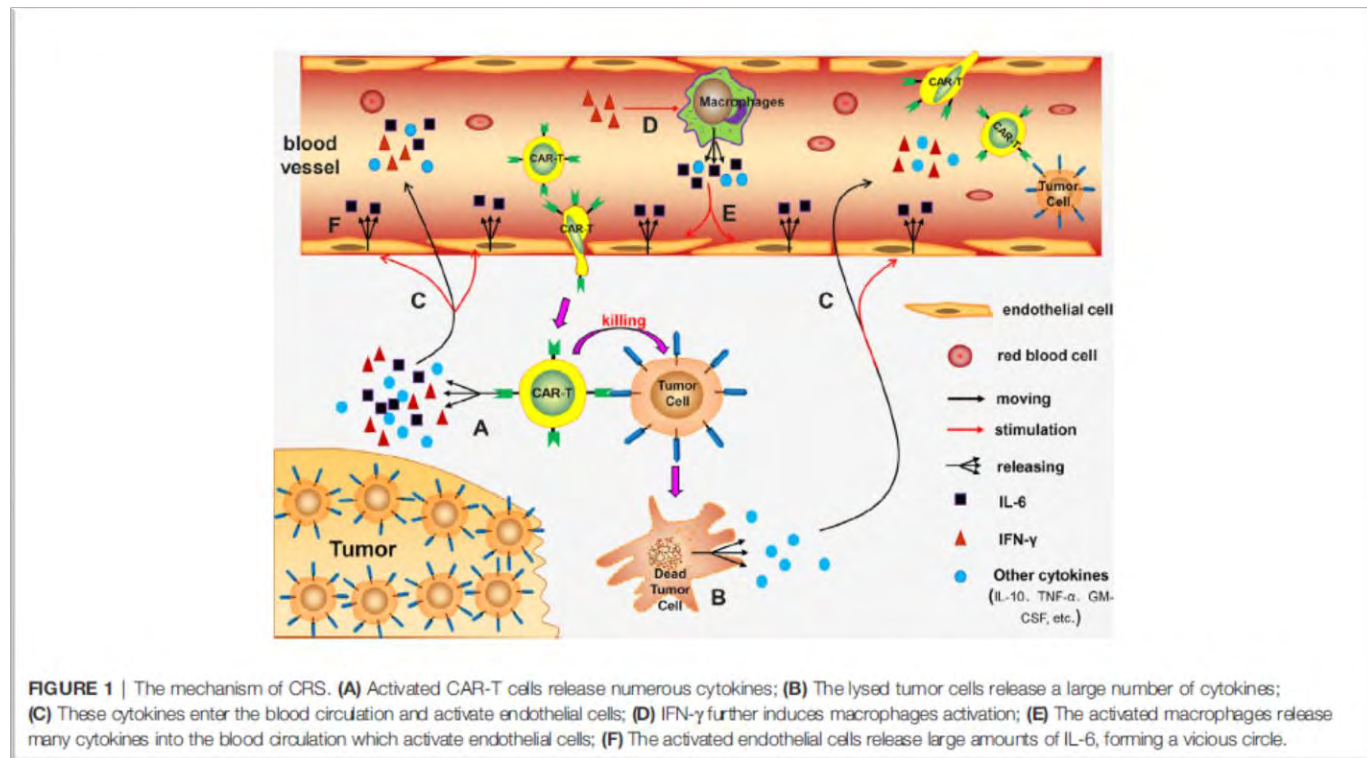
Organ dysfunction

AST and ALT elevation
Hyperbilirubinemia
Respiratory failure

CRS – Cytokine release syndrome

Miao L, Zhang Z, Ren Z and Li Y (2021) Reactions Related to CAR-T Cell Therapy. Front. Immunol. 12:663201.

- Szuprafiziológiás válasz bármely immunterápiára
- Citokinek: **IL-6**, IL-10, TNF-alfa, GM-CSF, INF-gamma
- Makrofág aktiváció
- Endothél sejt aktiváció
- Incidencia: minden grade: 42-93%, grade ≥ 3 : 2-46%
- Rizikóbetegek: magas tumor burden, magas CRP, magas csúcs CD8+ CART expanszió



CRS - tünetek

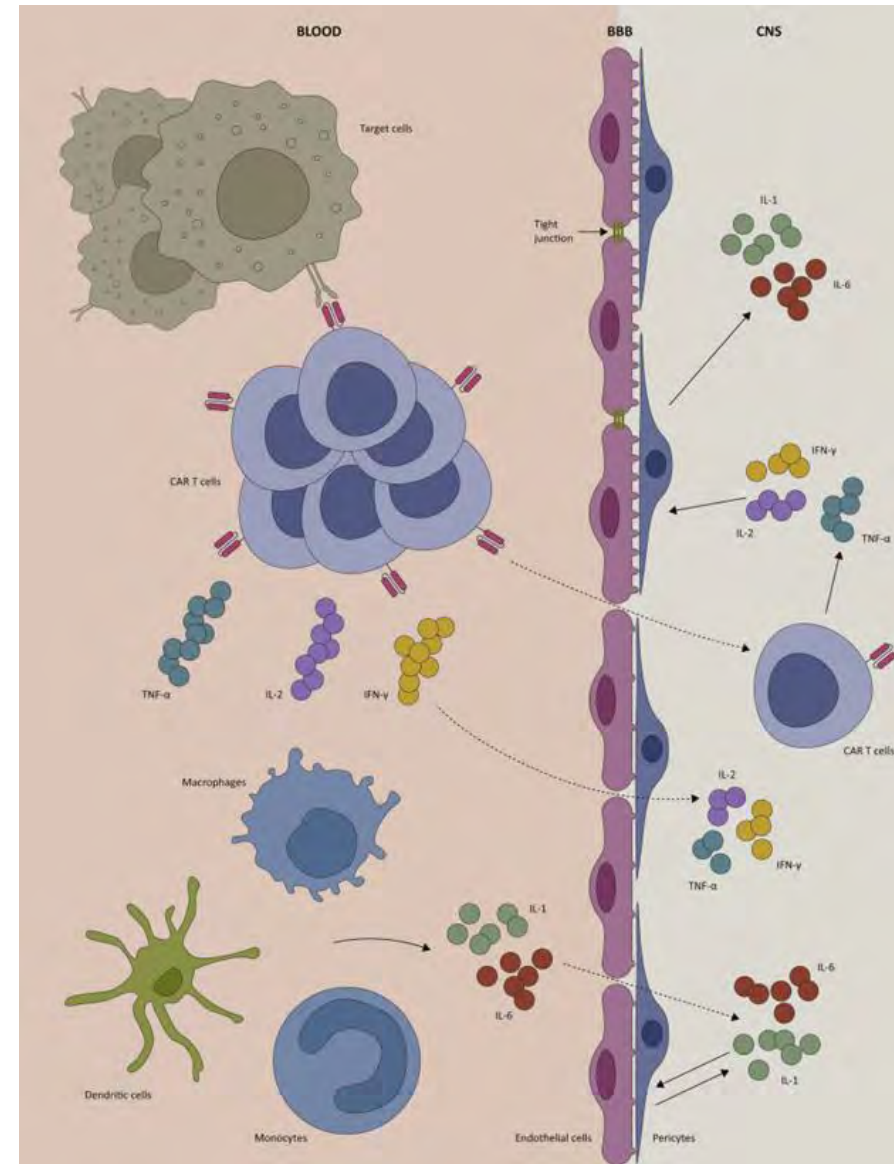
- 1-14 nappal CART után, típusosan 2-3. napon, 7-8 napig tart
- Láz, capillary leak, hypoxia, hemodinamikai instabilitás, szervfunkció zavar
- ILI: flu like illness
- Izomfájdalom
- Izületi fájdalom
- Fáradtság
- Szteroidok, tocilizumab

ICANS

- Immune-effector cell associated neurotoxicity syndrome
- CRES (CAR T cell related encephalopathy syndrome)
- Típusosan a 4-6. napon, hossz 14-17 nap
- Incidencia 37,2%
- IL-1, IL-6, IL-15, TNF-alfa and INF-gamma
- A KP idegrendszer endothel aktivációja (CRS) növeli a vér-agy gát permeabilitását
- CART sejtek behatolnak a liquorba
- High risk: magas tumor burden, megelőző CRS súlyossága, megelőző neurológiai állapot (akár alapbetegség), alacsony thrombocyta

ICANS

- Toxikus encephalopathia: fejfájás, konfúzió, delírium, afázia, görcsroham, agyödéma
- CRS megelőzi (akár szubklinikusan)
- Súlyos ICANS: súlyos vaszkuláris diszfunkció capillary leak-kel (súlynövekedés, hypotenzió, hypalbuminaemia, koagulopátia)



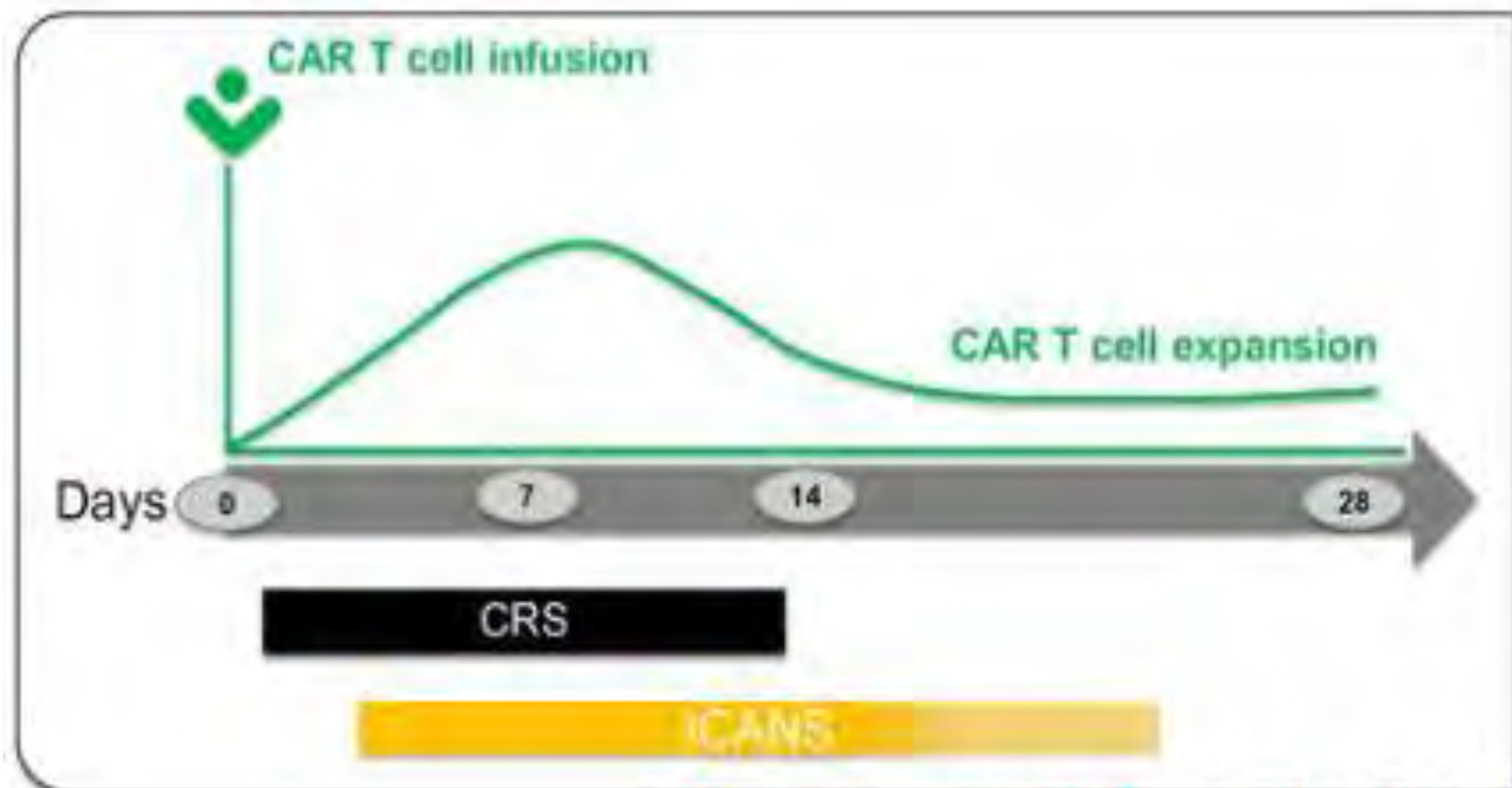
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.

Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.
Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.

Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.

Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.

Ez a kutya barna hosszú szőrű és ugat.



[Santomasso B et al. 2019](#)

MAS/HLH

- **HLH:** hemofagocitász lympho-hisztiocytosis: aktivált lymphocyták abnormális proliferációja, gyulladásos citokinekkal
- Láz, nagyobb máj és lép, májenzimek, cytopenia, magas TG és ferritin, alacsony fibrinogén
- **MAS:** T-sejtek és makrofágok kontrollálatlan aktivációja
- Incidencia 3,48%
- Tumorklízis sok gyulladásos és pro-inflammatorikus citokint enged a keringésbe
- CD8+ sejtek aktivációja
- Th1 citokinek (IL-6, TNF-alfa, INF-gamma)
- Makrofág aktiváció
- Emelkedett ferritin

Cytopenia és hypogammaglobulinemia

- Incidencia (CTCAE grade ≥ 3) 58%
- Időben kétfázisú lefolyás
- Anemia és thrombocytopenia: vérképzőművek
- Növekedési faktorok: :
 - CRS and ICANS
 - G-CSF nem javasolt
 - G-CSF miután megoldódott a CRS és/vagy ICANS
 - Day +5.
- B-sejt aplázia (kell!!!):
 - Sokáig tartó hypogammaglobulinemia, infekciók
 - IVIG: 4g/l felett tartani a szintet, 400mg/kg

Infekciók

- Neutropenia, hosszútávú B-sejt aplázia, CD4 T-sejt lymphopenia
- Immunszuppresszív szerek: szteroidok, tocilizumab, anakinra
- Bakteriális – gomba - vírusinfekciók
- Az infekciókat az allogén betegekre vonatkozó intézeti protokollok szerint kell kezelni

Rezisztencia mechanizmusok

- Antigénvesztés vagy downreguláció
- T-sejt expanszió hiánya
- T-sejtek korai apoptózisa
- T-sejt kifáradás
- T-sejt inaktiváció

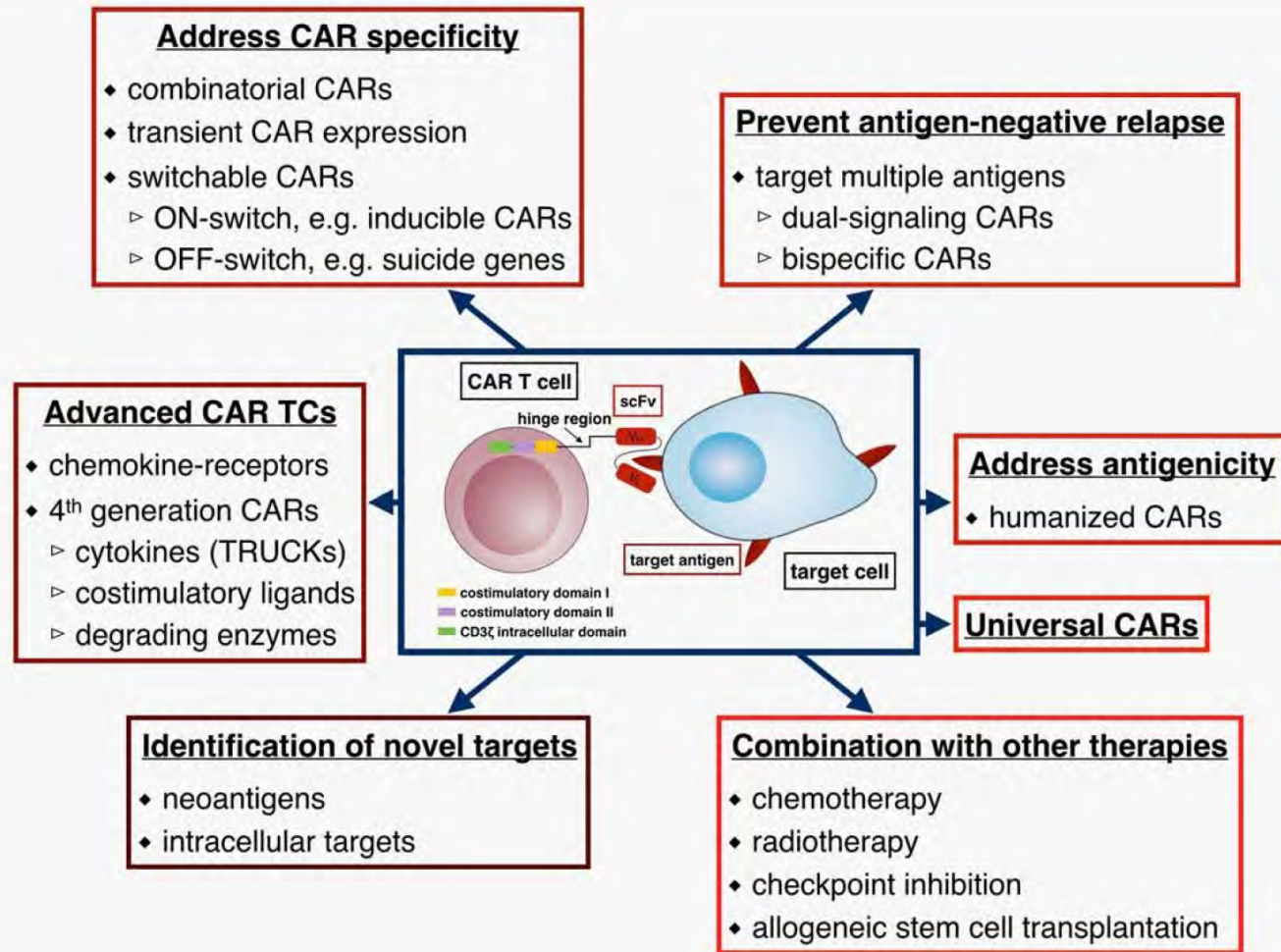
Relapszus CAR-T után

- CD19(+) relapszus (nincs expanszió, elveszítjük a CAR-T sejteket)
- CD19(-) relapszus (60%-80) (B-sejt aplasia alatt)
 - downreguláció
 - splicing, géndeláció
 - mutáció
- Lineage switch
 - MLL++
 - ZNF384

MOST OF THE EVENTS OCCUR DURING THE FIRST YEAR OF FOLLOW-UP

*Sotillo E et al, Cancer Discovery 2015;
Gardner R et al, Blood 2016;
Jacoby E et al, Nature Com 2016
Oberley MJ et al, Pediatr Blood & Cancer 2018*

Fejlesztési irányok



Kísérleti megközelítések

- Különböző tumorok, más CAR-T target
 - CD30, CD22, CD123, CD5, CD7...
- CAR-T több recepttorral
 - CD19+CD22
- Egymás után több CAR-T adása ugyanarra a tumorra, de más specificitással:
 - Pl. anti-CD19, CD20, CD22, CD30, CD38, CD70, BCMA, PSMA
- Kombinációs kezelés, pl. checkpoint inhibitorral
- Kooperatív csoportok (pl. IntReALL)
 - CAR-T első relapszusban
 - IntReALL: CAR-T vs blina+HSCT
 - Upfornt CAR-T very HR ALL-ben (USA, Shanonn Maude)

In-house előállítás

- Experimentális
- Európában általában a Miltenyi platformon, lentivírus vektorral
 - CliniMACS Prodigy
- Kevésbé szigorú törvényi szabályozás (nem gyógyszergyár, ATMP)
- Egyszerűbb, gyorsabb, olcsóbb, rugalmasabb megvalósítás

CART gyár



CAR-T autoimmun betegségekben

Patient characteristics at baseline

- n= 15 patients
- Disease type: 8x SLE, 3x IIM, 4x SSc
- Median age (y): 36 (18-60)
- Median disease duration: 4 years (1-20)
- Median previous treatments: 5 (2-14)
- Median follow-up (mo): 15 months (4-29)
- Auto-antibodies present: 15/15
- Organ involvement:
(at least 2) 13 skin, 11 lung, 9 kidney,
9 joints, 4 heart, 3 muscle

Heavily pretreated, active & progressive disease at time of indication

Összefoglalás

- Indikáció: bridging és kuratív
- Módszer: Kymriah és in-house
- CRS, ICANS (és a többi) toxicitás incidencia 90%
- de „self-limited” (vs allo)
- Átmenetileg poszt-allo, majd inkább poszt-auto vagy primer immundef. státusz
- Post-CAR transzplant:
 - ~50% EFS CART után, saját sejtekkel
 - Loss of B-cell aplasia, MRD+