

Primer immunhiány állapotok Klinikum

Dr habil.Kriván Gergely

DPC- Országos Hematológiai és
Infektológiai Intézet

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

Kategória	Molekuláris alap / példák	Klinikai jellegzetességek
Kombinált immundefektusok (SCID, CID)	pl. <i>IL2RG</i> , <i>JAK3</i> , <i>ADA</i> , <i>RAG1/2</i>	Súlyos T- és B-sejt-hiány, életveszélyes fertőzések már csecsemőkorban
Antitestdefektusok	<i>BTK</i> , <i>IGHM</i> , <i>TNFRSF13B (TACI)</i> , <i>AID</i>	Baktériumfertőzések, hypogammaglobulinémia
Fagocita diszfunkciók	<i>CYBB</i> , <i>NCF1</i> , <i>ELANE</i> , <i>G6PC3</i>	Staphylococcus- és gombafertőzések, gyulladásos gócok
Komplementdefektusok	<i>C1q</i> , <i>C2</i> , <i>C3</i> , <i>C5–C9</i>	Autoimmun betegségek, Neisseria-fertőzések
Dysregulációs szindrómák	<i>FOXP3 (IPEX)</i> , <i>CTLA4</i> , <i>LRBA</i> , <i>STAT3</i>	Autoimmunitás, limfoprolifерáció, citokin-túlműködés
Innate immunitás hibái	<i>TLR3</i> , <i>MYD88</i> , <i>IRAK4</i>	Vírusfertőzések, különösen herpeszvírusok és pneumococcusok
Autoinflammációs kórképek	<i>NLRP3</i> , <i>MEFV</i> , <i>TNFRSF1A</i>	Lázrohamok, gyulladásos tünetek infekció nélkül

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

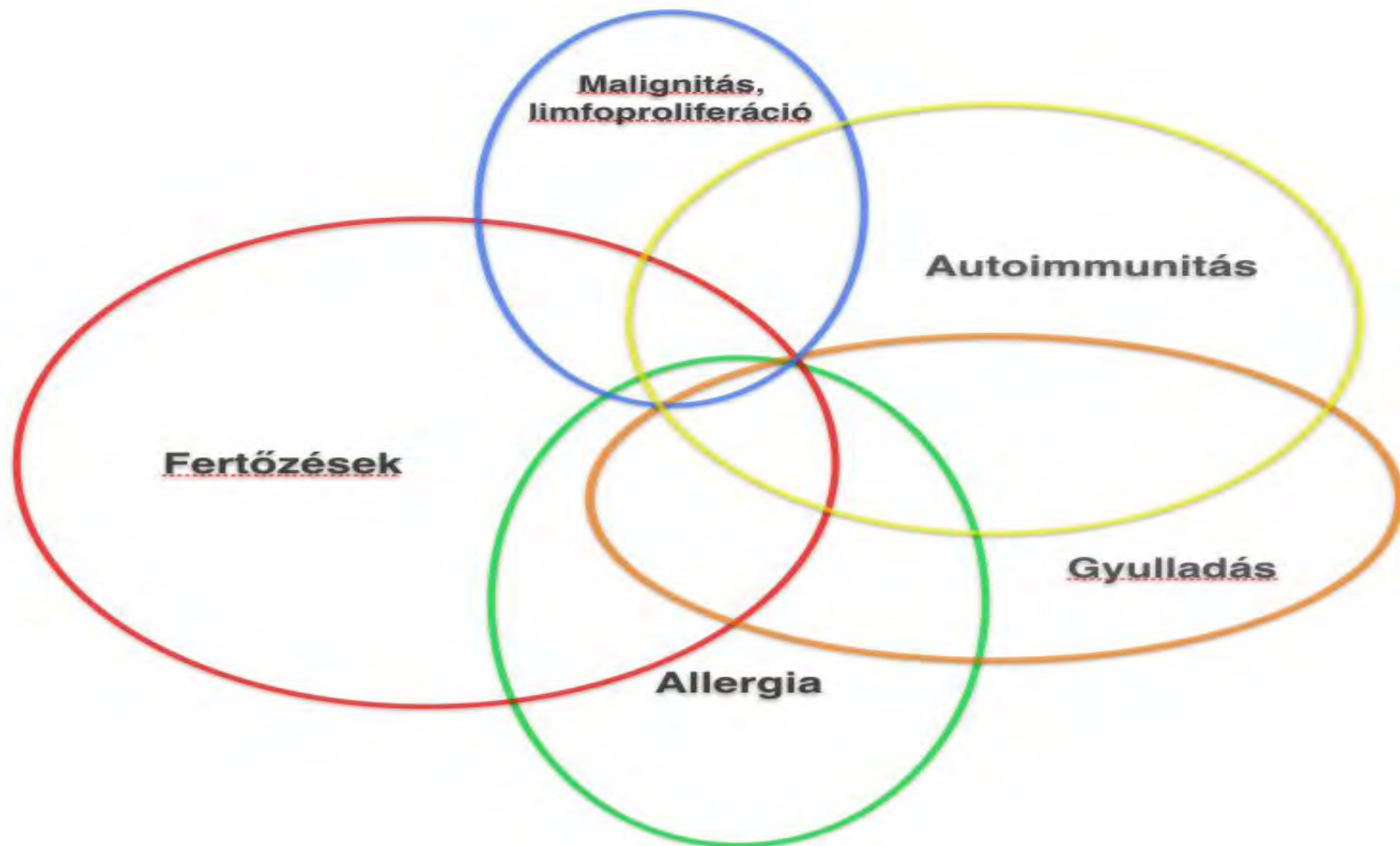
Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to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



INFECTION

AUTOIMMUNITY

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

CVID	P-CID Lo-CID	WAS	ALPS(-like) IPEX(-like)
CTLA4, LRBA, PIK3CD ADA1/2, RAG, IKZF1 NFKB1, STAT1-GOF NFKB2, STAT3-GOF			FOXP3 CD25 STAT5B FAS, FASLG CASP10 GATA2
	+++		++
	+		+
	+		+++
	+		+++
+ (S3GOF, LRBA, CTLA4) + (RAG, NFKB2)			+
+			-
+ (RAG, ADA2)			-
-			-
-			+
-			-
+ (CTLA4)			-
+ (CTLA4, LRBA)			-
+ (NFKBA1, S3GOF)			+

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

The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity



Journal of
Human Immunity

Articles ▾

Reviews & Opinion ▾

Ema

Article | April 15 2025

The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity

Ahmed Aziz Bousfiha , Leïla Jeddane , Abderrahmane Moundir , M. Cecilia Poli , Ivona Aksentijevich , Charlotte Cunningham-Rundles , Sophie Hambleton , Christoph Klein , Tomohiro Morio , Capucine Picard , Anne Puel , Nima Rezaei , Mikko R.J. Seppänen , Raz Somech , Helen C. Su , Kathleen E. Sullivan , Troy R. Torgerson , Stuart G. Tangye , Isabelle Meyts 

 Author and Article Information

 Check for updates

J Hum Immun (2025) 1 (1): e20250002. | <https://doi.org/10.70962/jhi.20250002> | [Article history](#) 

 Standard View  PDF  Share ▾  Tools ▾

Here, we report the 2024 update of the phenotypic classification by the International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee (EC) on inborn errors of immunity (IEI), which accompanies and complements the 2024 genotypic classification. The aim of this classification is to help diagnosis for clinicians at the bedside and focuses on clinical features and basic laboratory phenotypes of specific IEI. In this update, 559 IEI are described, including 67 novel monogenic defects and 2 new phenocopies. This phenotypic classification is presented in the form of decision trees when possible, with essential clinical or immunological phenotype entries.

IUIS felosztás 2019–2024

IUIS kategória	2019	2022	2024
I. A sejtes és a humorális immunitást érintő PID (kombinált immundeficienciák)	58	66	73
II. Immunhiányok egyéb eltérésekkel vagy szindrómákkal társulva	62	69	83
III. Elsősorban antitesthiány szindrómák	39	45	48
IV. Immun-dysregulációs kórképek	45	52	72
V. Fagocita defektusok	41	42	45
VI. Természetes vagy veleszületett immunitás zavarai	64	74	86
VII. Autoinflammatorikus szindrómák	41	56	69
VIII. Komplement defektusok	36	36	36
IX. Csontvelő-elégtelenségek	–	44	47
X. PID fenokópiák	–	15	17
Összesen:	445	499	559

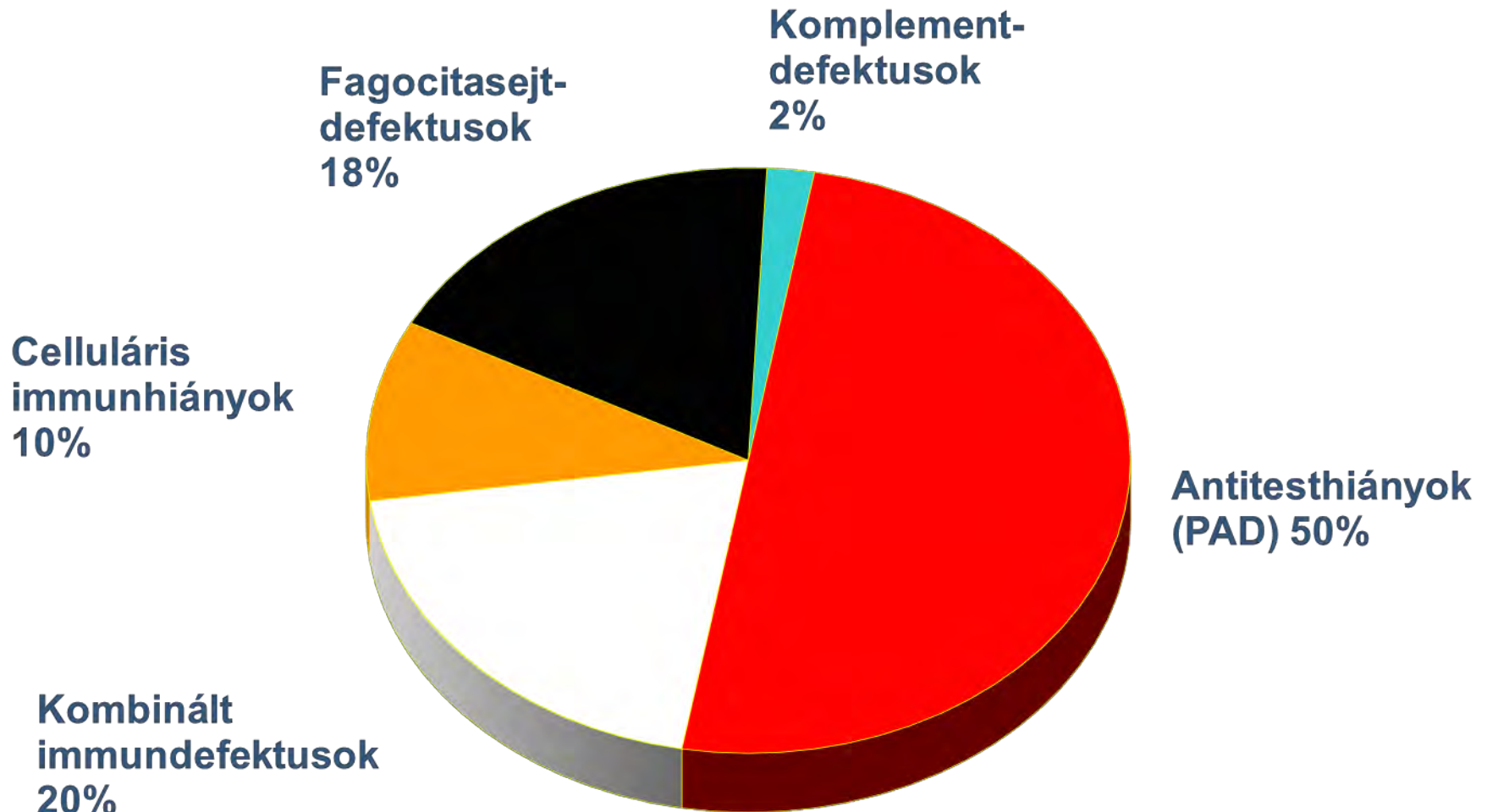
Autoimmun manifesztációk PID-ben

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

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)

Primer immundeficienciák (PID) megoszlása



T sejt defektusok klinikai jellemzői

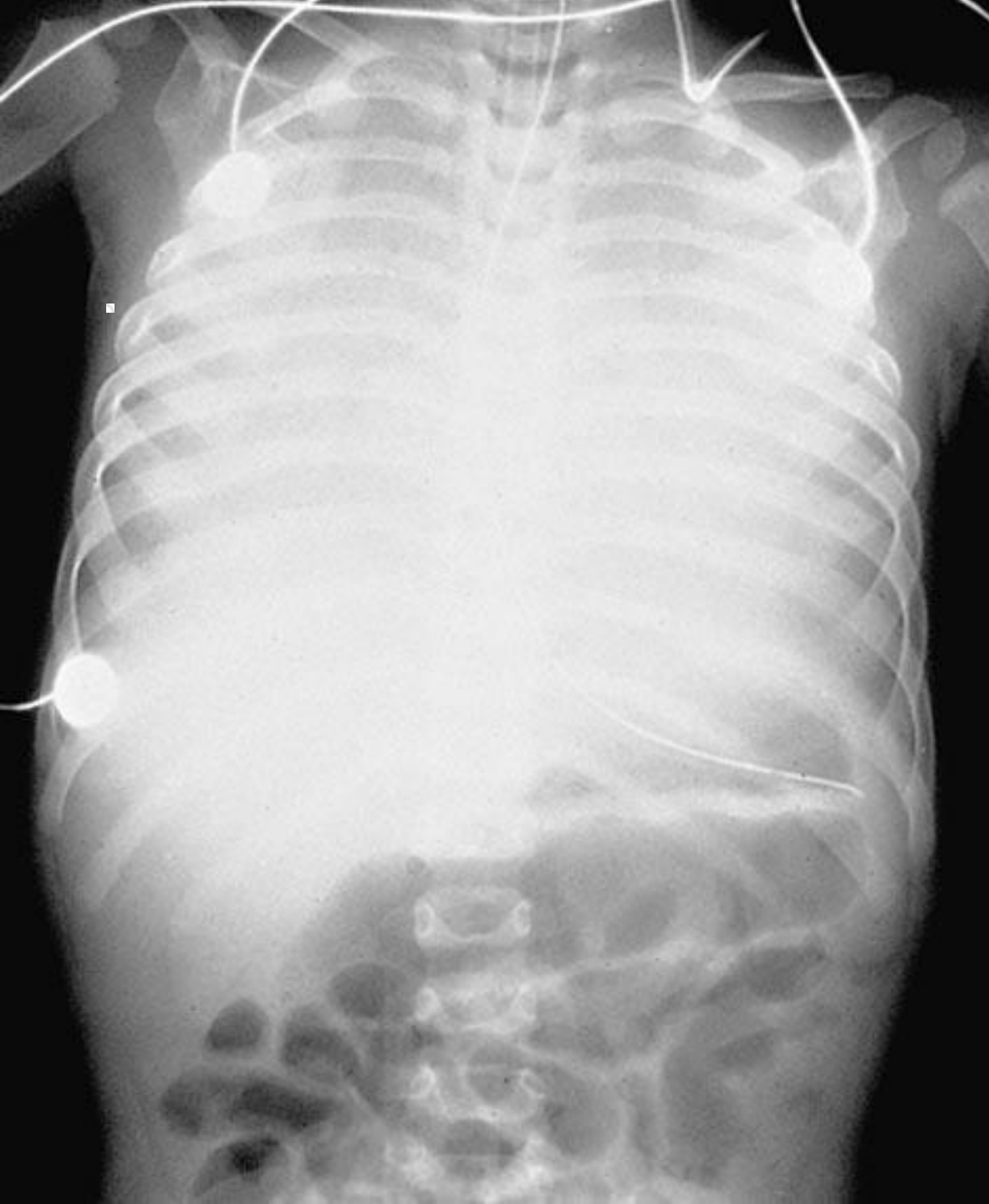
- Visszatérő, súlyos vagy szokatlan vírusfertőzések (VZV, CMV, HSV)
- Gyarapodási zavar
- Krónikus candidiasis
- Krónikus hasmenés
- Lymphopenia (újszülött, csecsemőkor)
- Pneumocystis pneumonia
- GvHD
- Súlyos újszülöttkori eczematoid vagy seborrhoeás dermatitis



Progresszív varicella



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



Pneumocystis
pneumonia



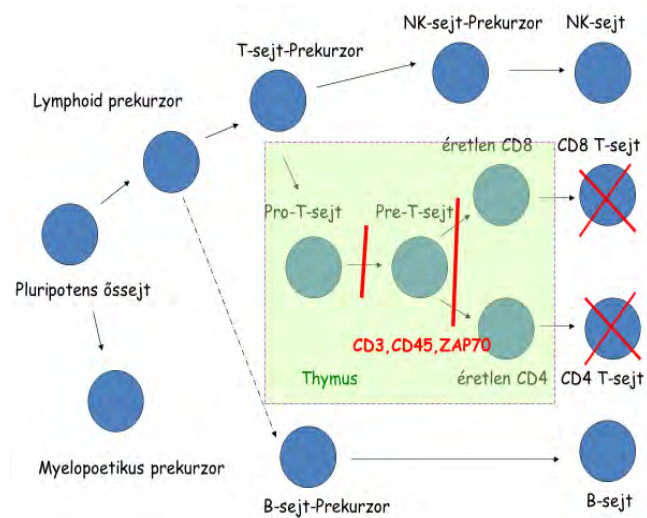
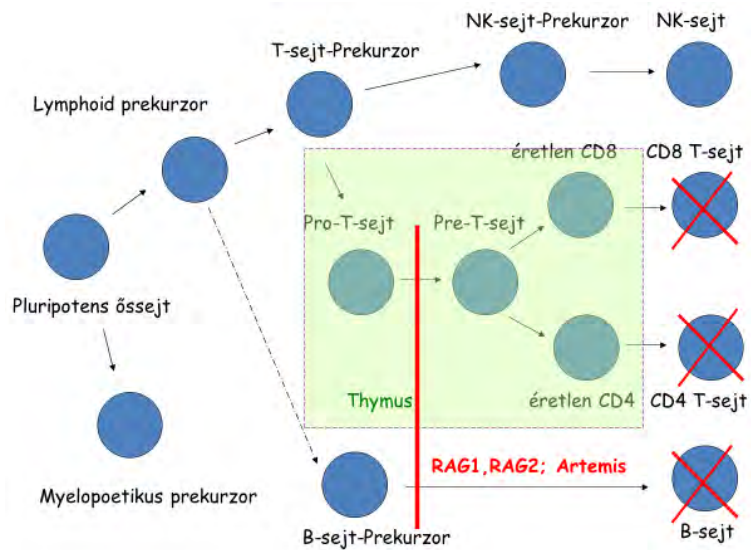
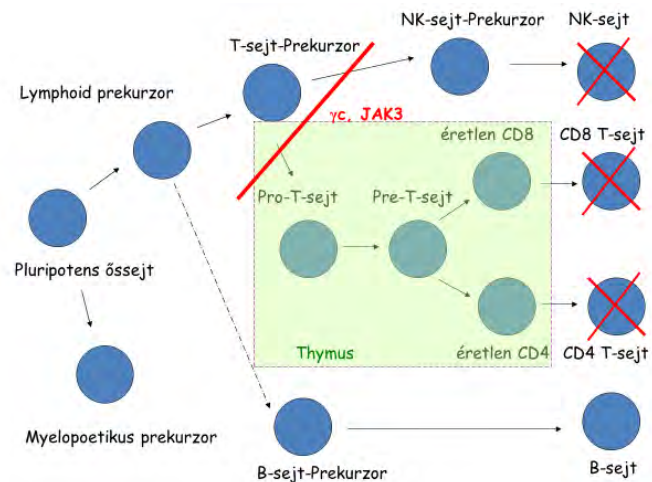
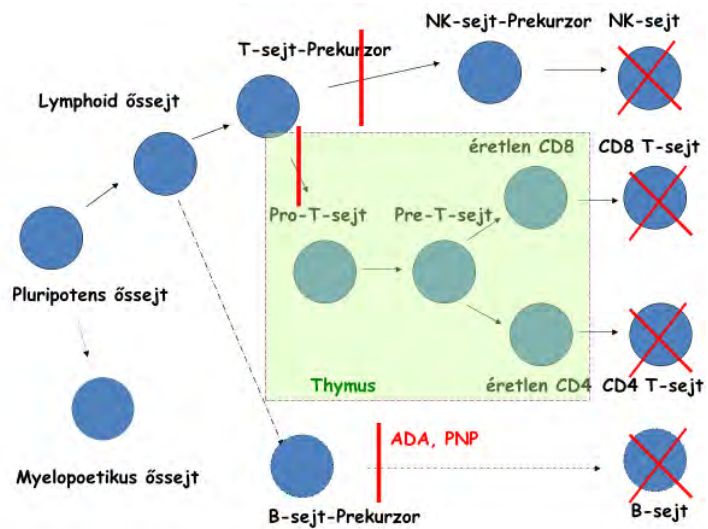
2004.01.15

Kezelés – celluláris/kombinált ID

- Centrumba szállítás, elkülönítés, (parenteralis) táplálás
 - Bőr, nyálkahártya fertőtlenítés
 - Korai, célzott antimikróbás kezelés
 - Profilaktikus antimikotikus, antivirális, anti-PCP kezelés
 - Csontvelő transzplantáció (haploidentikus/identikus)
 - IVIG
 - Sugarazott, szűrt, CMV negatív vvt. cc.
 - aktív védőoltások: élő (BCG, rubeola, mumpsz, kanyaró)
- NEM adhatók sejtes immunhiányban!
- (szomatikus génterápia: T-B+NK- SCID IL-2Rec γ lánc hiány génjét retrovírus vektorral a beteg CD34+ őssejtjébe beviszik)

SCID diagnózis buktatói...

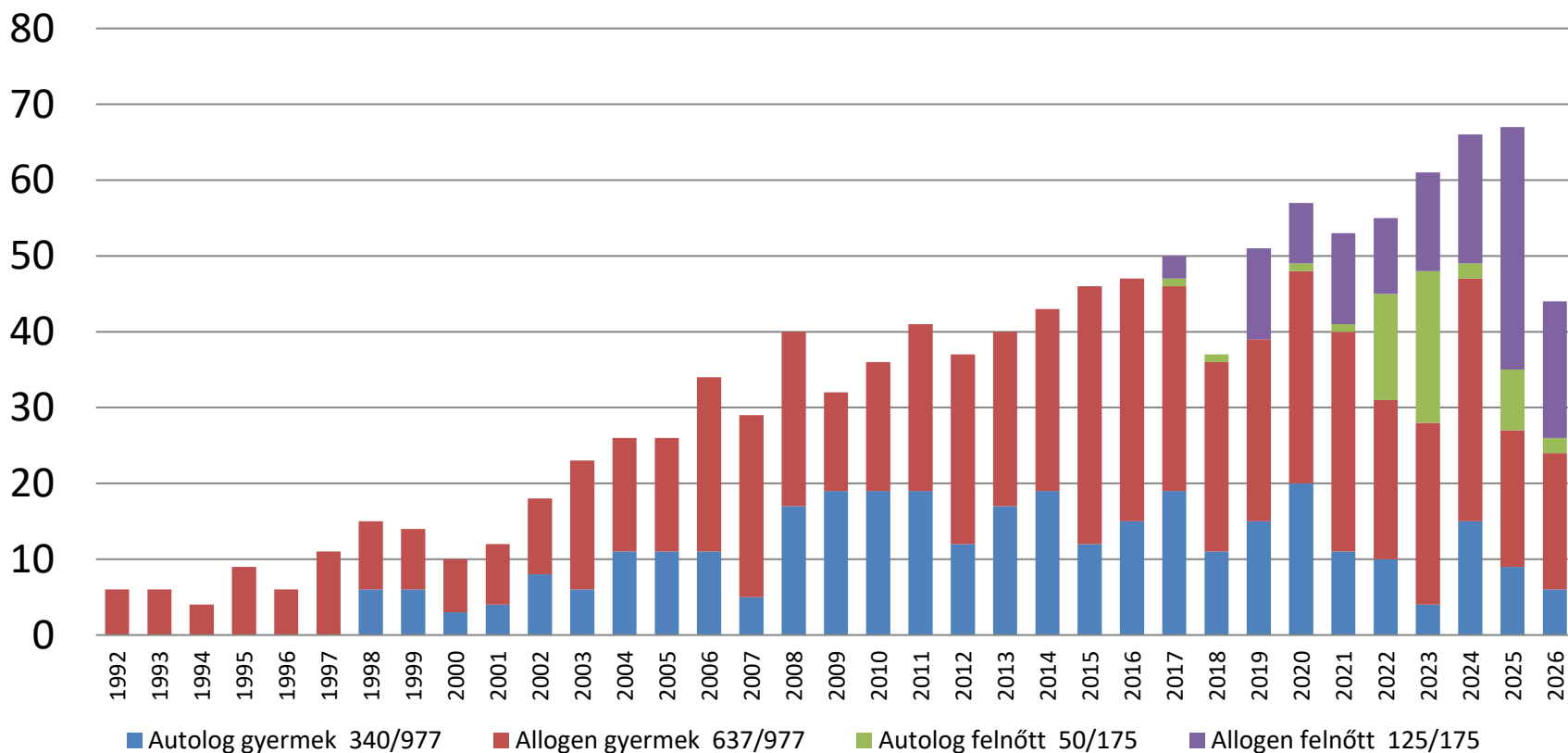
- Direkt kórokozó kimutatás...
- Ig szintek normálisak
 - Anyai IG
 - Paraprotein (szérum feh ELFO minden gyanús esetben!!!)
- Norm/emelkedett T-sejtszám
 - Oligoklonális (Omenn szindróma)
 - Maternofoetalis graft
- Későbbi életkorban jelentkező SCID = „leaky SCID”
- GVHD lehet előtérben vértranszfúzió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



Transzplantációk száma

1992.01.01. – 2026.08.31.

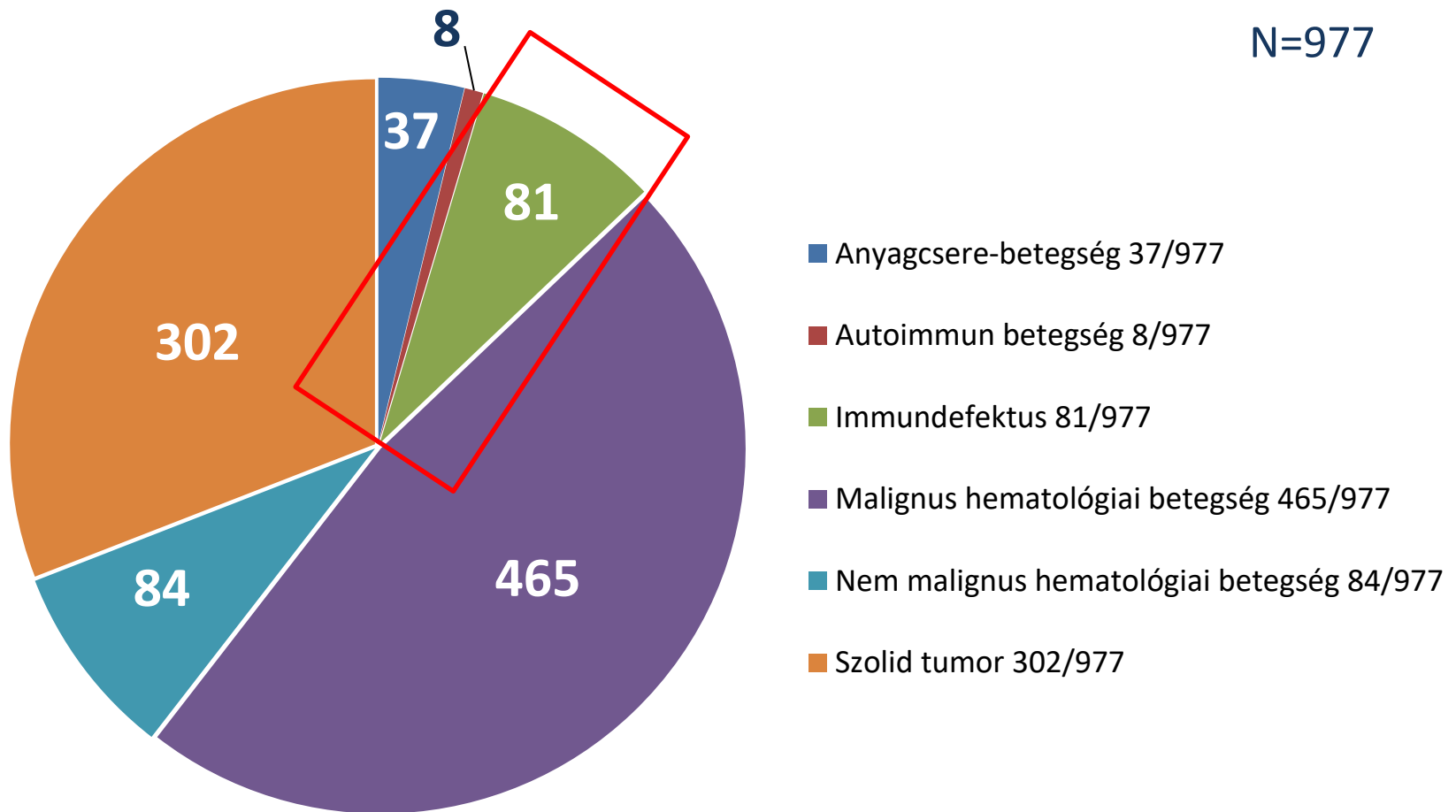
(n=977+175)



Transzplantációk megoszlása a betegség típusának megfelelően

1992. 01. 01. – 2026.08.31.

N=977



Transzplantációs indikációk

Immundefektus

n=872

Immundefektus	Betegek száma	Összes eset %-a
Súlyos kombinált immundefektus (SCID)	27	3,10
Wiscott -Aldrich syndroma	9	1,03
X-hez kötött lymphoproliferatív betegség	9	1,03
Leukocyta adhéziós defektus	1	0,11
WHIM syndroma	1	0,11
Schwachman-Diamond szindróma	2	0,23
CD 40 ligand defektus	6	0,69
DOCK8 defektus	1	0,11
IPEX	3	0,34
Krónikus granulomatosis (CGD)	5	0,57
CVID	1	0,11
Immundefektus összesen:	65	7,57

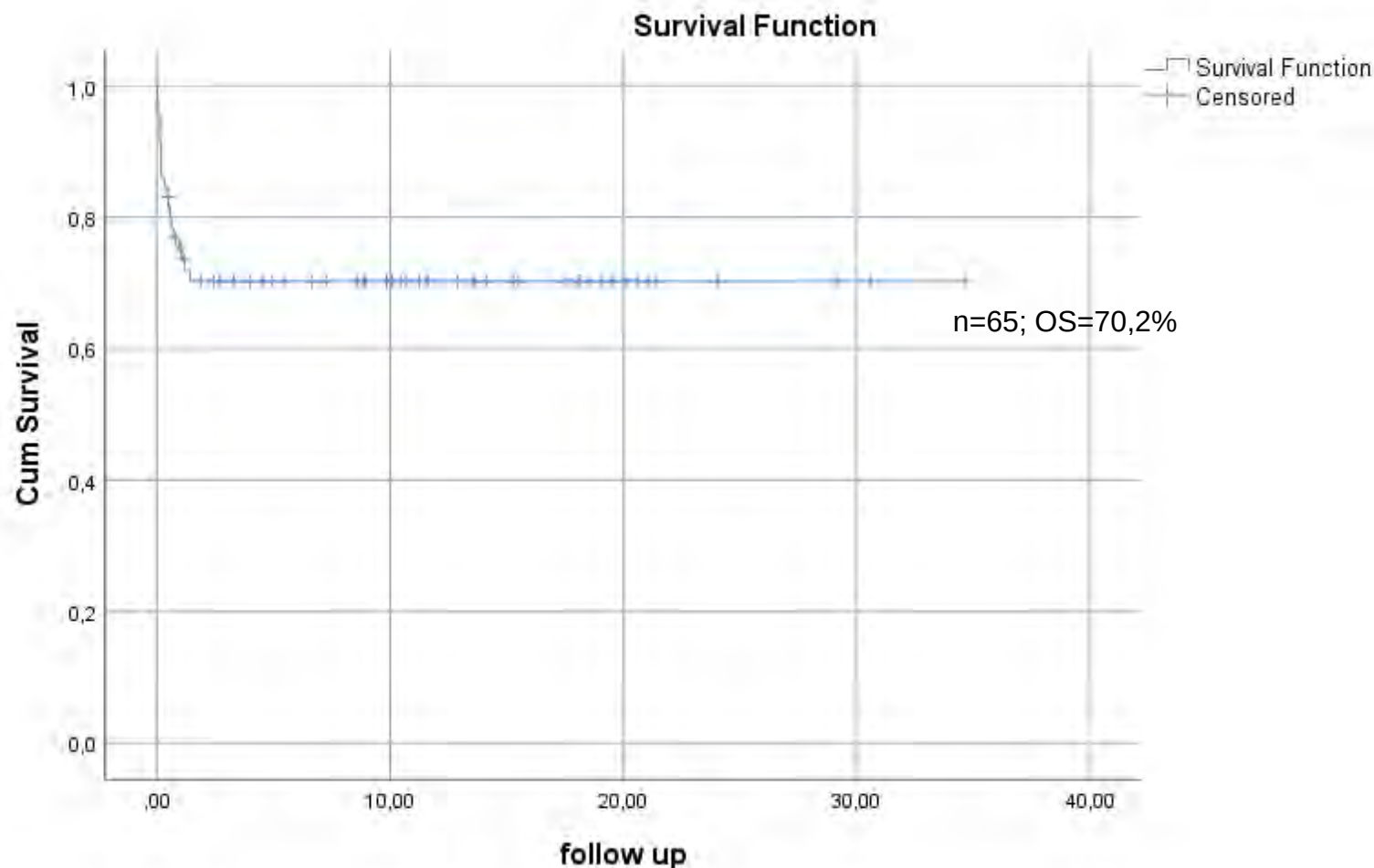
Immundefektusos betegek

- **Vizsgálati időszak:** 1992.01.01. – 2026.08.31.
- **Transzplantációk száma:** 81
- **Betegek száma:** 65
- **Betegek:**

- SCID	27
- Wiscott-Aldrich syndroma	9
- X-hez kötött lymphoproliferatív betegség	9
- Leukocytá adhesiós defektus	1
- WHIM syndroma	1
- Schwachman-Diamond szindróma	2
- CD 40 ligand defektus	6
- DOCK8 defektus	1
- Krónikus granulomatosis (CGD)	5
- IPEX	3
- CVID	1
- **Fiú/lány arány:** 51/14
- **Medián életkor:** 1,01 (0,03-18,00) év
- **Medián követés:** 7,24 (0,01 – 34,67) év

Túlélés a transzplantált immundefektusos betegeknel

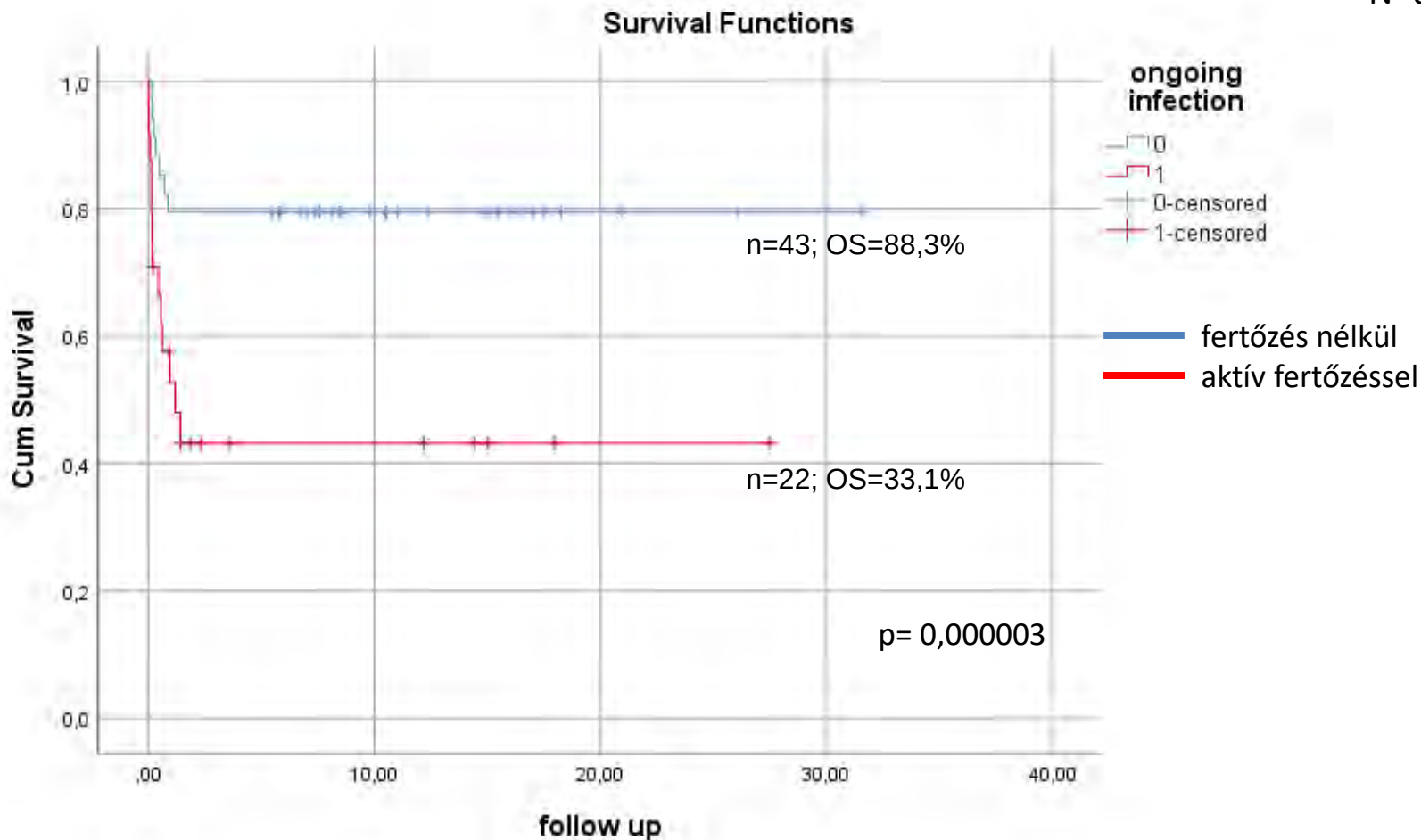
N=65



Medián nyomon követés: 7,24 (0,01 – 34,67) év

Túlélés a transzplantáció idején zajló fertőzés szerint

N=65



Medián nyomon követés: 7,24 (0,01 – 34,67) év

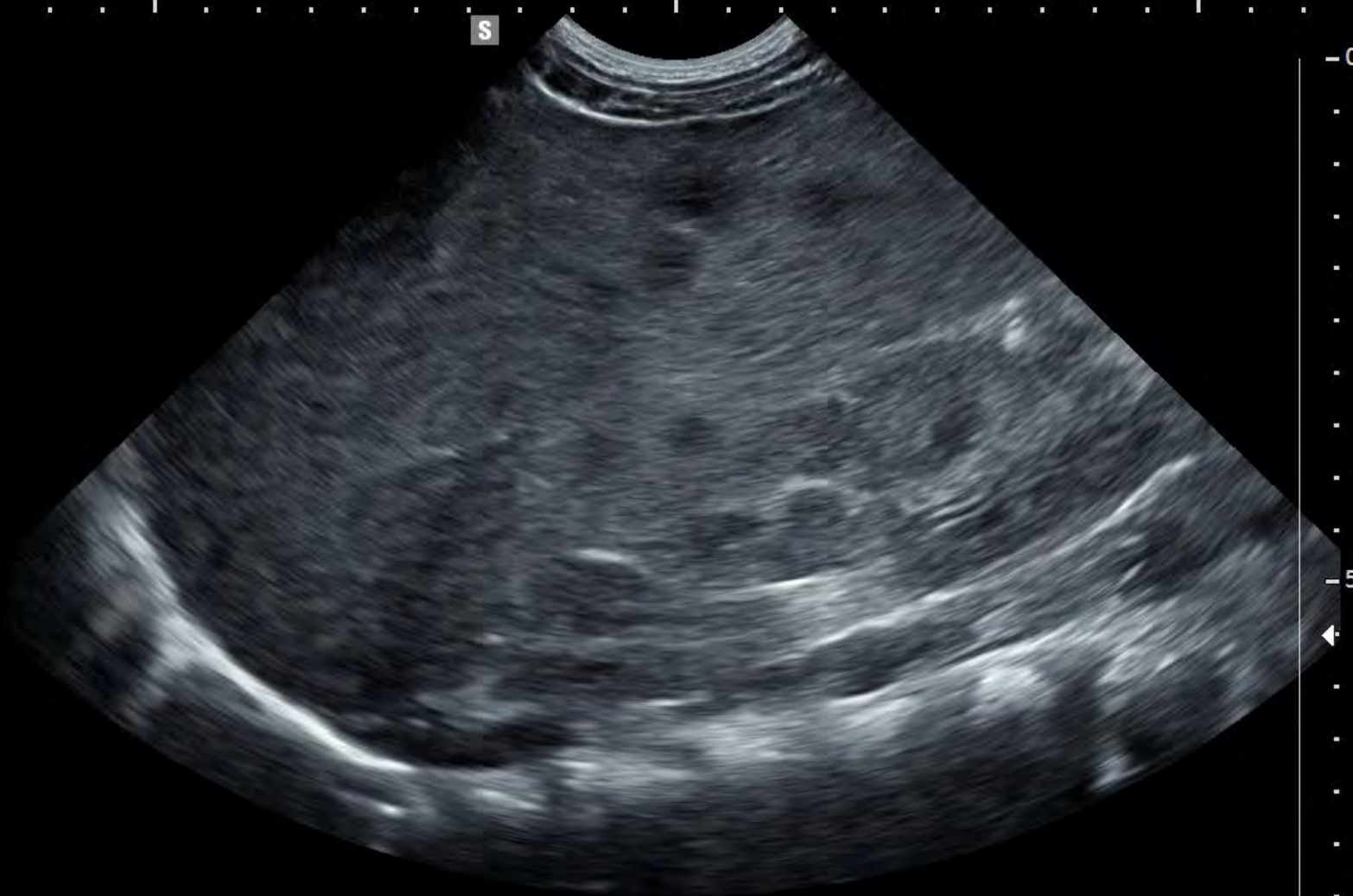






Ped Abd*
CF4-9
8.0cm
50Hz

[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
Fejér 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 - 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 (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

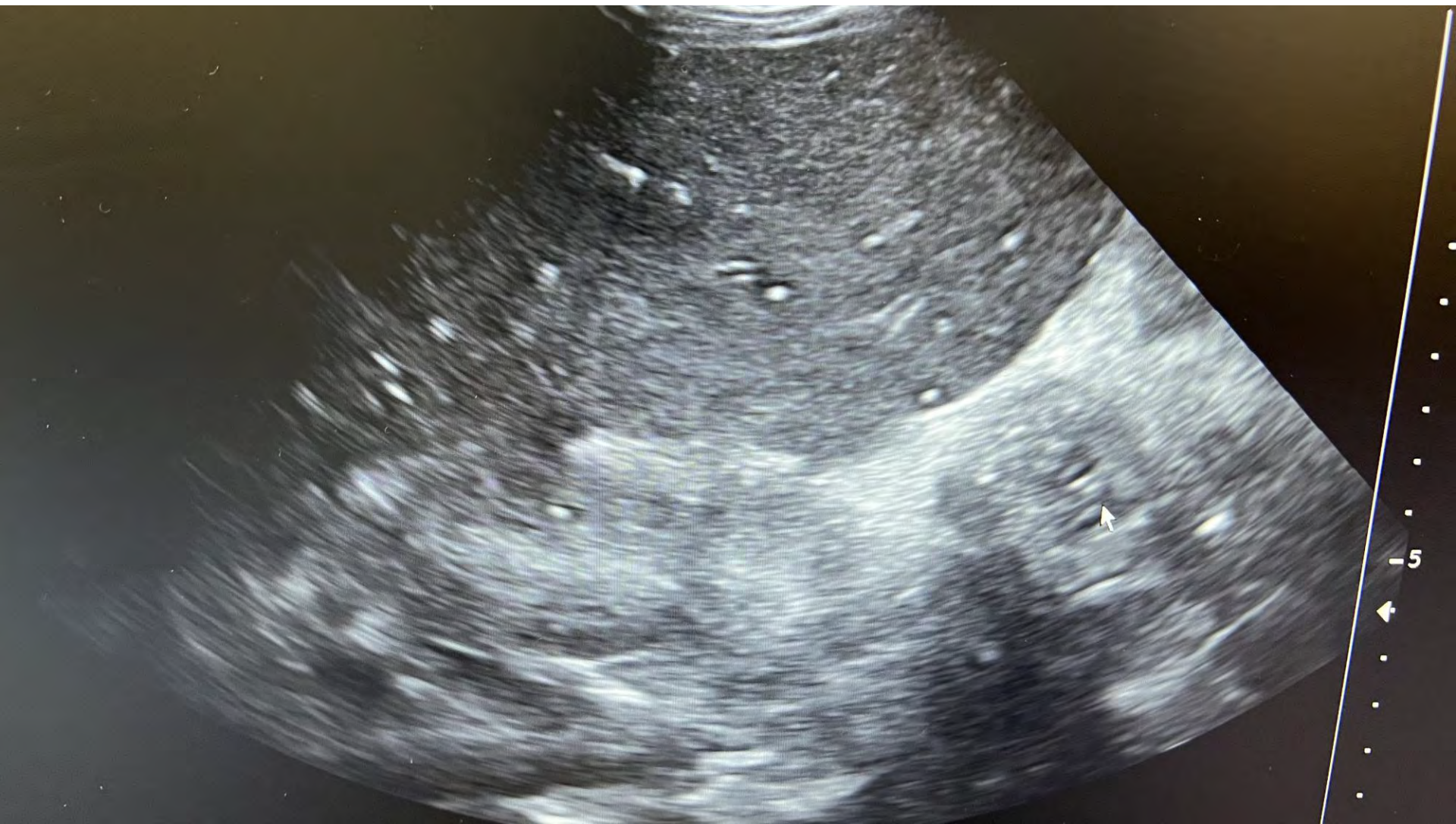
Gn 54

DR 92

FA 6

P 90%





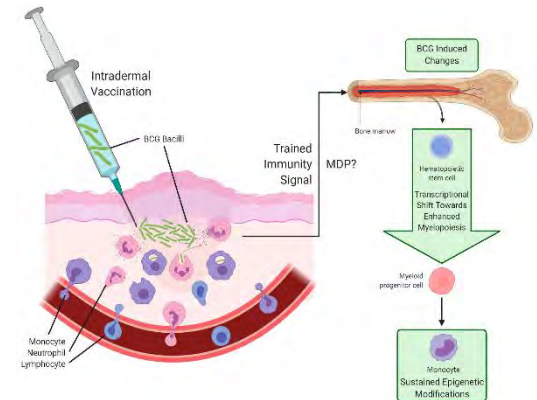


BCG fertőzés Txp után

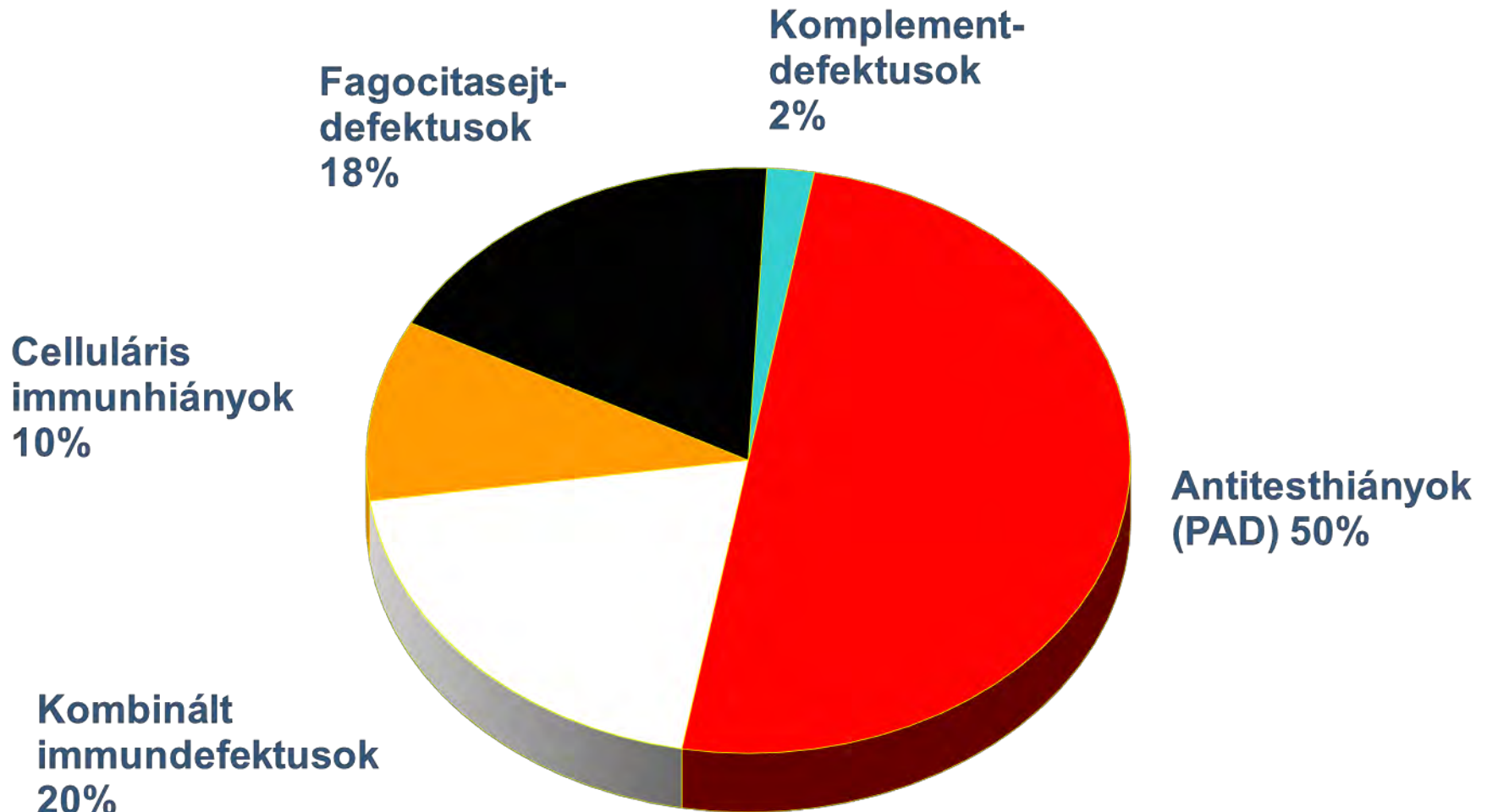


Felvetődő kérdések ?

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



Primer immundeficienciák (PID) megoszlása

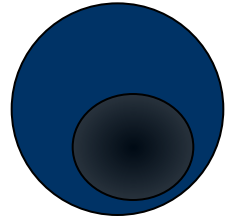


B sejt defektusok klinikai jellemzői

- Visszatérő sinopulmonális fertőzések vagy szepszis (elsősorban Ps tokkal bíró baktériumok)
- Bronchiectasiák
- Krónikus vagy visszatérő hasmenések (gyakran Giardia vagy enterovírusok)
- Növekedési zavar
- Krónikus enterovírus meningoencephalitis
- Arthritis

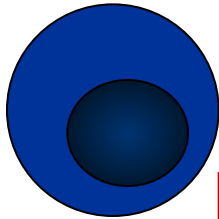
Csontvelő

Limfoid sejtvonal



Haemopoetikus
őssejt CD34+

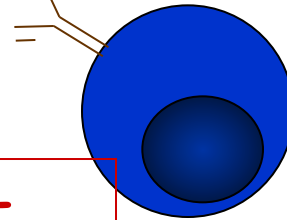
Pro-B-sejt



AR Agamma-globulinaemia
RAG1, RAG2,
Iga, Igμ, γ5, BLNK

Pre BCR

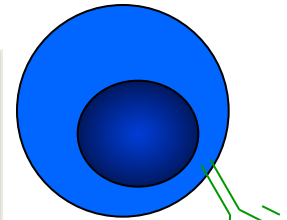
Pre-B-sejt



XLA
Btk

Negatív
szelekció
Receptor
érés

Éretlen-B-sejt

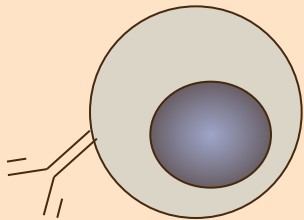
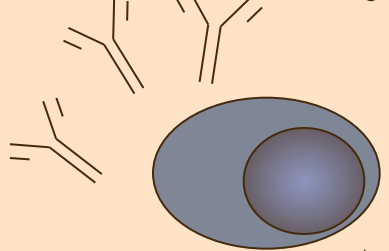


IgM

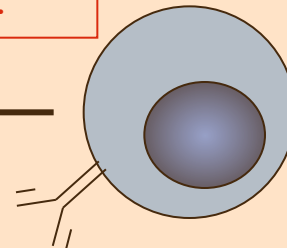
Periféria

Plazmasejt

CVID
ICOS, BAFFR,
CD19, TACI



Memória B-sejt

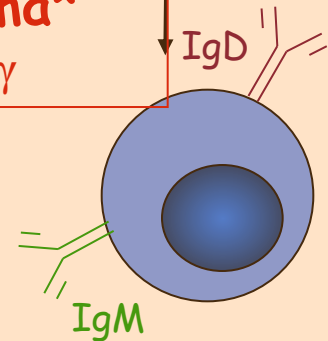


B-Lymphoblast
(aktivált B-sejt)

**IgA hiány, IgG alosztály
hiány,
Spec antitest hiány
Hyper-IgM szindróma***
CD40, AID, UNG, IKK-γ

Ig
osztályváltás

Szomatikus
hypermutáció,
affinitás-érés



Érett-B-sejt

Common variable immunodeficiency - CVID

klinikai jellemzői

1:25.000

Incidencia (de 1:10.000–1:100.000)

5–7 év

Tünetek – diagnózis között eltelt idő

<30 év

Kezdet

- 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** (30× lymphoma, 50× 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 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

Lopes da Silva, Rizzo, *J Clin Immunol*, 2008

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)

Új eset 2023-ból

- 45 éves nőbeteg
- 2022 augusztusában FOG küldte hematológiára: ORL műtétre készültek, de műtét előtti thr: 75. Gyakori arcüreg gyulladás 3 éve. Az elmúlt másfél évben 2 havonta. CT felvételen: pansinusitis látható. J.o. arctáji fájdalom. Garatban váladékcscorgás.
- Hematológus ITP-t diagnosztizált; szteroid szedése normalizálódott a thr szám, a FESS műtétet elvégezték.
- Ugyanakkor a hematológián készült vérvételen: IgA hiány. (IgA: 0,01 G/l, gamma globulin 1,2 g/l!). IgG nem készült.
- Azóta is gyakran beteg (nátha, felsőlégtúti megbetegedés) és hosszan elhúzódik.
- Szelektív IgA hiány miatt kéri vizsgálatát.
- *Gyermeke cöliákiás és bronchitis obstructiva (pulmonológiai kezelés alatt áll). IgA hiányos.*

CD3+ T sejt %	73,64	%			55,00	83,00
CD3+ T sejt abszolút	1693,67	sejt/μl			700,00	2100,00
CD3+/CD8+ T sejt %	28,06	%			10,00	39,00
CD3+/CD8+ T sejt abszolút	645,43	sejt/μl			200,00	900,00
CD3+/CD4+ T sejt %	39,30	%			28,00	57,00
CD3+/CD4+ T sejt abszolút	903,91	sejt/μl			300,00	1400,00
CD3-/CD16+56+ NK %	12,41	%			7,00	31,00
CD3-/CD16+56+ NK abszolút	285,52	sejt/μl			90,00	600,00
CD19+ B sejt %	12,02	%			6,00	19,00
CD19+ B sejt abszolút	276,36	sejt/μl			100,00	500,00
CD4/CD8 arány	1,40				1,00	3,60
Dupla negatív T sejt %	5,61	%			< 10,00	
Dupla pozitív T sejt %	0,66	%			< 2,00	
CD27+/IgD-/ osztályváltott memória B sejt B sejt	1,21	%		-	9,20	18,90
CD27+/IgD+/ nem osztályváltott memória B sejt B sejt	13,03	%		-	13,40	21,40
CD27-/IgD+/ Naív B sejt	84,85	%		+	58,00	72,10
CD21 LowB sejt	8,64	%			< 10,00	
CD20	99,949	%			95,000	100,000
CD81	99,90	%			95,00	100,00

Szérum IgG1	1,07	g/l		-	4,90	11,40
Szérum IgG2	0,24	g/l		-	1,06	6,80
Szérum IgG3	0,09	g/l		-	0,20	1,10
Szérum IgG4	0,00	g/l		-	0,08	1,40

A PID nem (csak) gyermekbetegség

- Több beteg éri meg a felnőttkort
- Késői diagnózisok (CVID átlag 5-7 év a tünetek kezdete után)
 - számos specialista kezeli, de nem derül fény az egységes eredetre
- Felnőttkori megjelenés
 - Polygénés betegségek
 - Monogénés betegségek (kis penetranciájú germline mutációk, hypomorph mutációk, „leaky” esetek)

Túlélési adatok

- CVID (változó immunhiány) 10 éves túlélése

1971

1993

2008

37%

78%

90%

- Hemofíliás betegek életkilátása

1900

1960

2017

13 év

20 év

77 év

Intravénás szubsztitúció

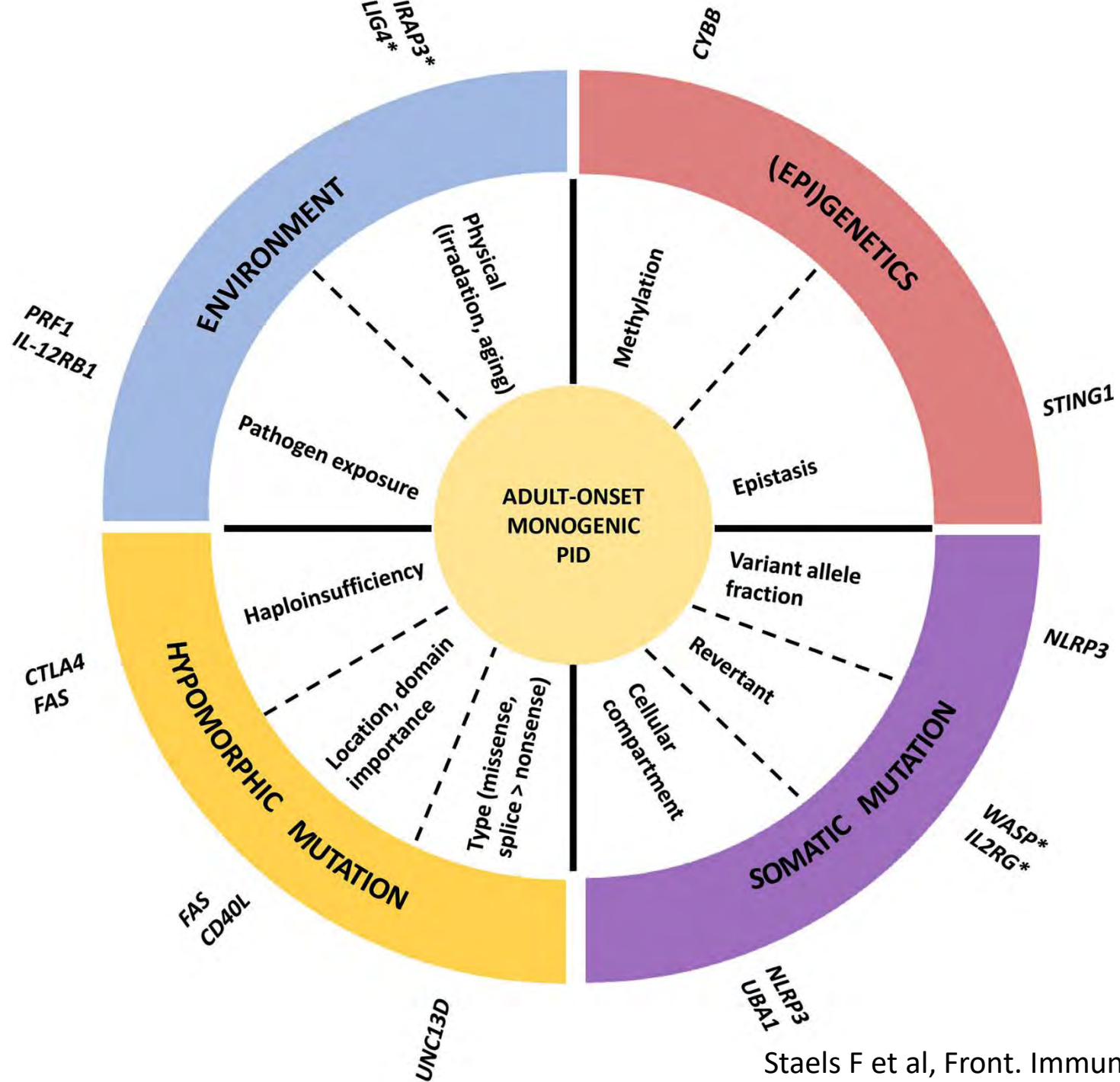


Szubkután pótlás

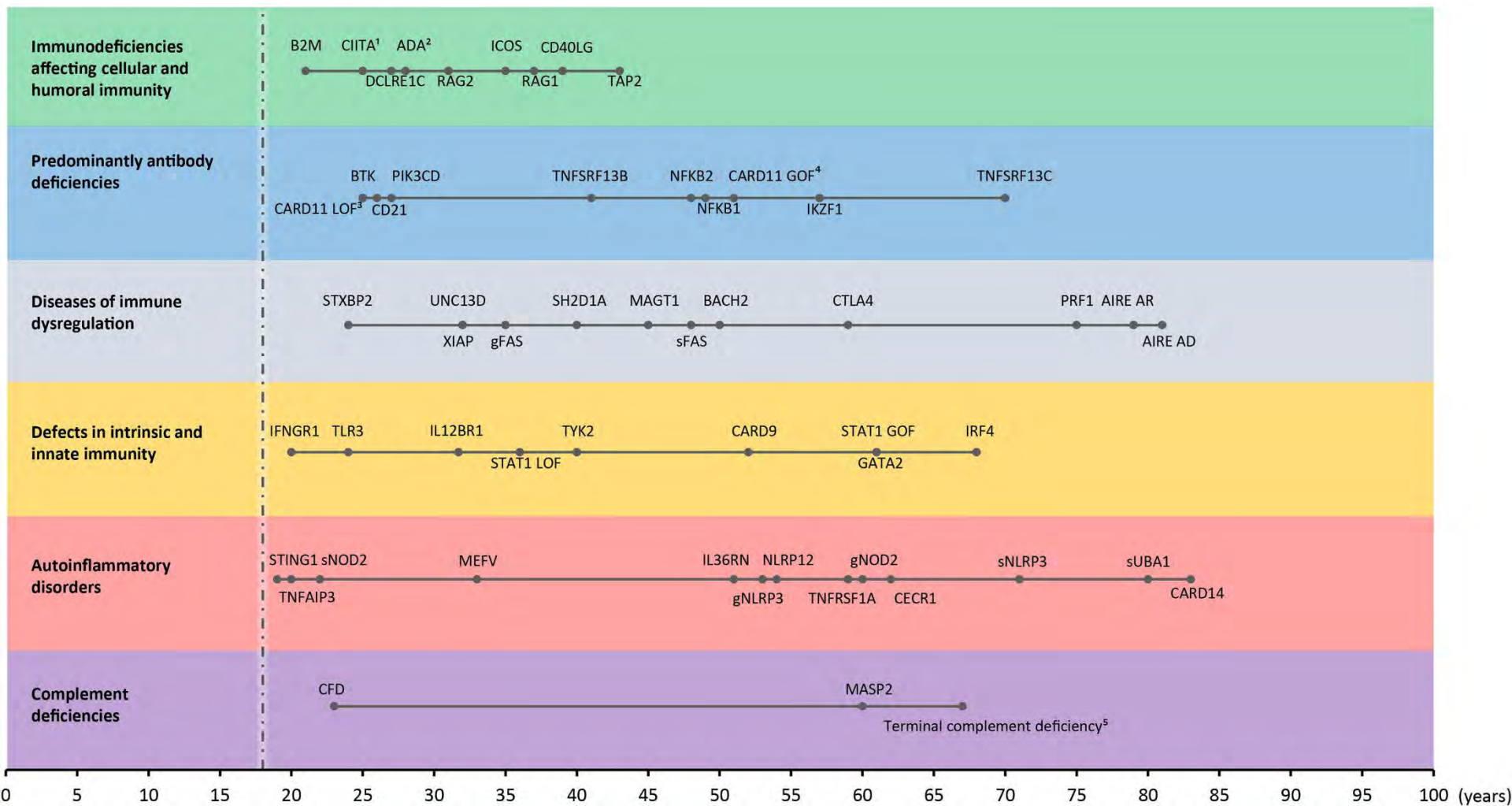


A PID nem (csak) gyermekbetegség

- Több beteg éri meg a felnőttkort
- Késői diagnózisok (CVID átlag 5-7 év a tünetek kezdete után)
 - számos specialista kezeli, de nem derül fény az egységes eredetre
- Felnőttkori megjelenés
 - Polygénés betegségek
 - Monogénés betegségek (kis penetranciájú germline mutációk, hypomorph mutációk, „leaky” esetek)



Mutációk és életkor



Új eset 2025-ből (1)

45 éves nőbeteg, fogászati asszisztens

- 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
- Bronchoscopy: 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)

- 2025. 01. Mellkas CT: Multiplex góc a tüdőparenchymában, okozhatja a szövettan igazolt **idiopathias interstitialis pneumonitis**. A mediastinumban kis nyirokcsomók.
- **Fibrosis pulmonum** min.grad., alveolitissel. Korábbi folyamat **heges maradványai** a tüdőben. Apró **emphysemás bullák**. **Hepato-splenomegalia**.
- Vélemény: Az előző CT vizsgálathoz viszonyítva **regressio** látszik (megj.: regresszió – szteroid!)
- Folyamatosan beteg (nátha, felső légúti megbetegedések), elhúzódó lefolyás
- 2024. 10. 24.: IgG 0,09 g/l · IgA: nem mérhető · IgM: 0,12 g/l
- 2025. 01. 29. Szent László Kórház: azonnali Ig pótlás, immunológiai kivizsgálás

Immunológiai leletek

Paraméter	Érték	Egység			Referencia min	Referencia max
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						
CD27+/IgD-/ osztályváltott memória B sejt B sejt	2,26	%		-	9,20	18,90
CD27+/IgD+/ nem osztályváltott memória B sejt 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
						26
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			0,00	1,40

számos specialista kezeli, de nem
derül fény az egységes eredetre...

- Gastroenterológus
- Pulmonológus
- Hematológus

PID – GI manifesztációk (1): Infekciók

1. Infekciók

- Tartósabb és súlyosabb
- Intenzívebb és elhúzódóbb antimikróbás kezelést igényel
- Atípusos és opportunista kórokozók okozhatják
- A jellemző kórokozók utalhatnak a PID típusára

PID – GI manifesztációk (2): AI és gyulladás

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

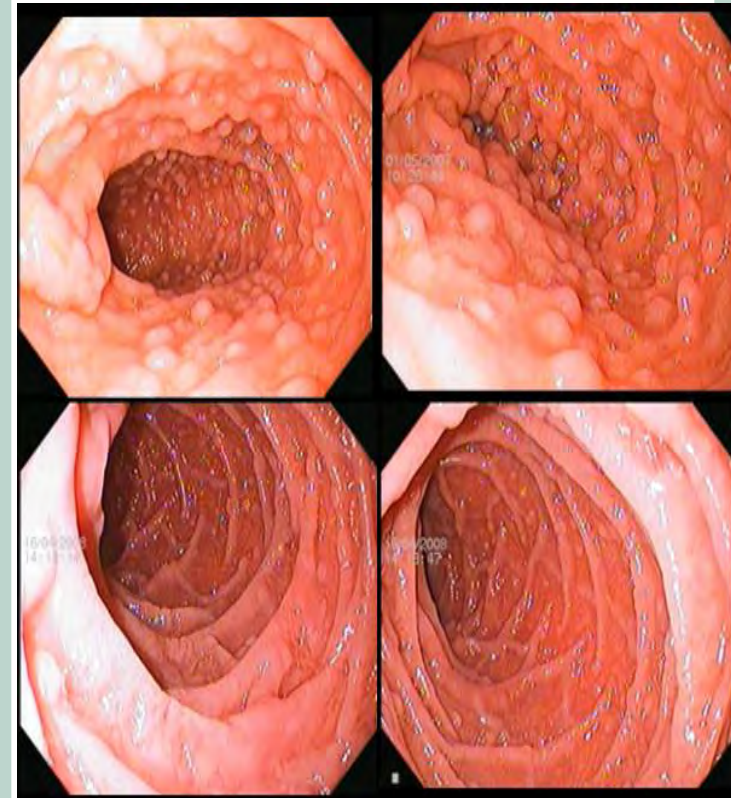
Egyéb GI AI betegségek

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 (3–4)

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 által okozott fertőzések

Nem fertőzőes GI betegségek (IBD, coeliakia), amelyek rosszul reagálnak a standard kezelésekre

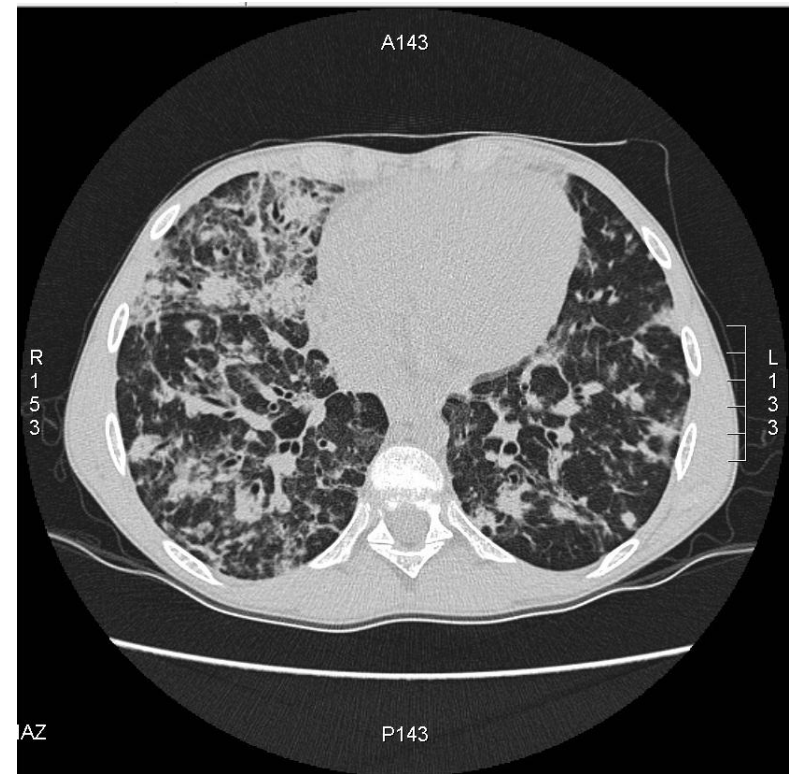
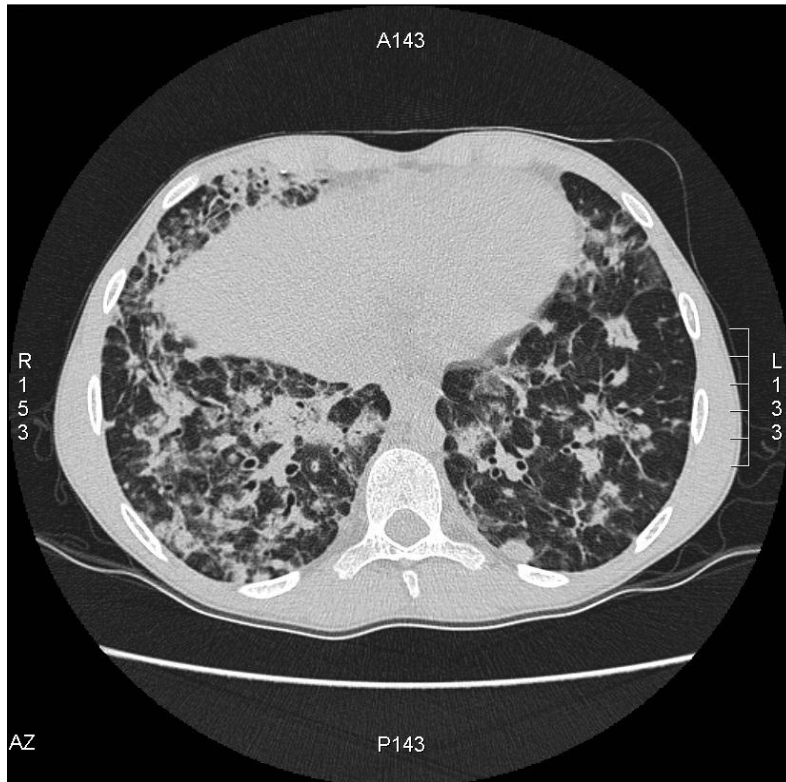
A standard kezelés ellenére kiújuló fertőzőes vagy nem fertőzőes hasmenések

A hagyományostól eltérő szövettani megjelenés

számos specialista kezeli, de nem
derül fény az egységes eredetre...

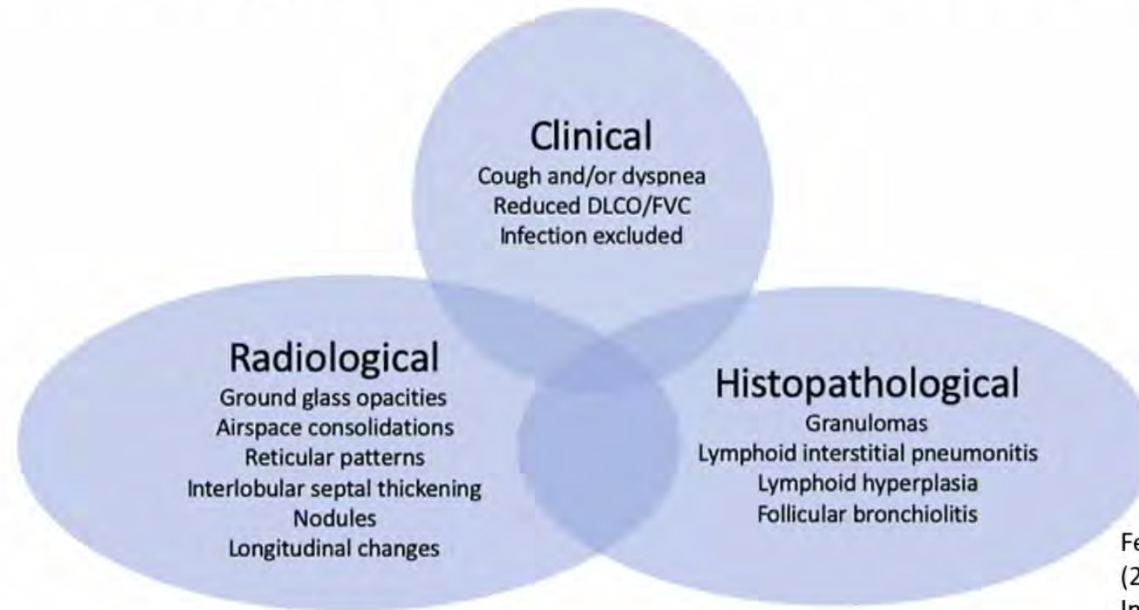
- Gastroenterológus
- Pulmonológus
- Hematológus

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

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.

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**

számos specialista kezeli, de nem
derül fény az egységes eredetre...

- Gastroenterológus
- Pulmonológus
- Hematológus

Malignitások PID-ben – epidemiológia

Study	Betegek	Betegszám (medián életkor)	Malignitás incidencia (%), medián életkor diagnóziskor	Predomináns malignitás
Suarez 2015	Ataxia - teleangiectasia	279 (26 év)	24,5% (12,6 év)	B-NHL, HD, ALL gyermekkorban, később cc
Wolska-Kusnierz 2015	Nijmegen breakage sy	149 (14,3 év)	42% (10,25 év)	B-NHL, T-NHL, T-ALL, HD, medullo, neurobl.
Jonkman-Berk 2015	Főleg antitest hiány	745 (minden életkorban)	8,1% (43 év)	40 szolid tu., (bőrcc), lymphoma, leukémia

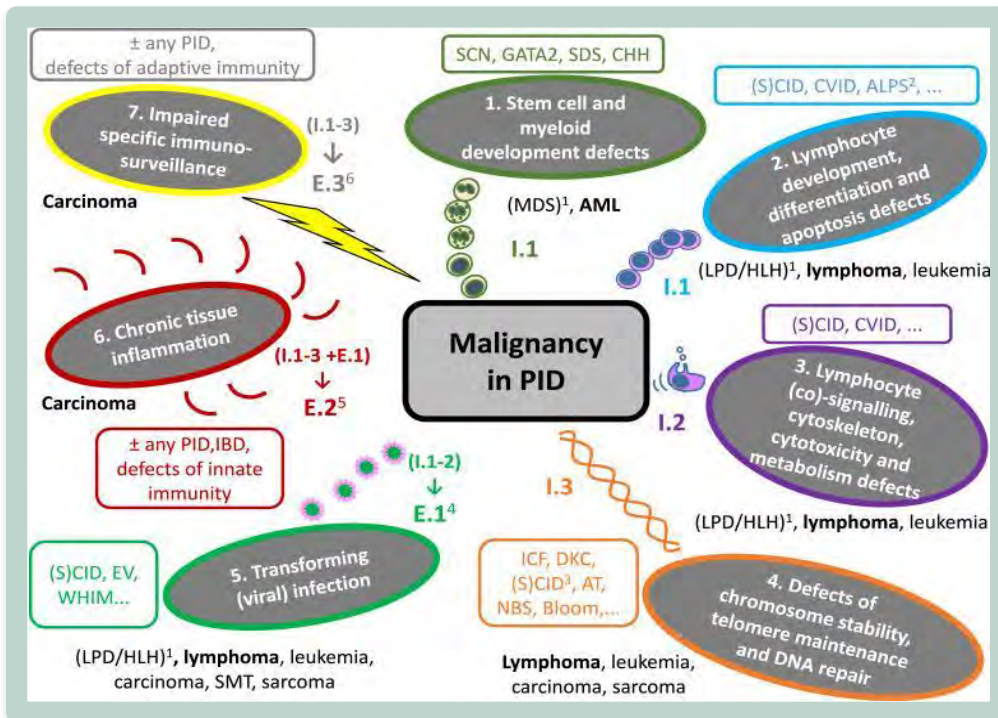
CVID fenotípus – klinikai vizsgálatokban

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% lymphadeno-pathia	12%	-
Oksenhandler 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 lymph 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

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%)

A daganathajlam patomechanizmus PID-ben



Intrinsic	Extrinsic
I.1. Stem cell, myeloid and lymphoid development, differentiation and apoptosis defects	E.1. Transforming (viral) infection
I.2. Lymphocyte (co-)signalling, 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

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)

A különböző fenotípusok kórjósłata

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

Chapel, Blood, 2008