



V Konferencja Naukowa

Immunologia Dorosłych 2019

Warszawa,
18-19 październik 2019



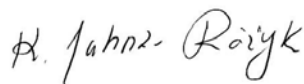
Katalog konferencyjny

Szanowni Państwo,
Koleżanki i Koledzy,

Mamy ogromną przyjemność zaanonsować Państwu informację o zbliżającej się, piątej w serii, Konferencji poświęconej tematyce **immunologii u osób dorosłych**. Rozpoczęliśmy prace nad organizacją tej Konferencji, która odbędzie się w dniach **18-19 października 2019** roku w **Warszawie - w Hotelu Radisson Blu Sobieski**. Tegoroczna konferencja będzie poświęcona tematyce **najgorętszych problemów i zmian** dotyczących immunologii. W niniejszej broszurze znajdziecie Państwo podstawowe informacje dotyczące spotkania, draft programu, wstępne warunki uczestnictwa. Jednocześnie chcielibyśmy nadmienić, że jesteśmy otwarci na Państwa propozycje i sugestie.

W związku z powyższym, zachęcamy Państwa do zapoznania się z niniejszą broszurą informacyjną i jednocześnie do wzięcia czynnego udziału w spotkaniu.

Zapraszamy,



prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk

Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii
Klinicznej WIM



dr n. med. Ewa Wiśnik-Szewczyk

Adiunkt Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej
WIM



13:30-13:40 Wykład otwarcia

prof. Karina Jahnz-Różyk(Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej,
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie)

13:40-14:00 Nowe markery raka płuca, jako przykład medycyny spersonalizowanej

prof. Joanna Chorostowska-Wynimko (Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc)

14:00-14:20 Niedobory odporności: Mutacje genetyczne w krajach Europy Centralnej i Wschodniej

prof. Ewa Bernatowska(Oddział Immunologii Klinicznej, Centrum Zdrowia Dziecka)

14:20-14:40 Obrzęk naczynioruchowy -postępy w diagnostyce i leczeniu

dr hab. Grzegorz Porębski(Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych, Uniwersytet Jagielloński)

14:40-15:00 Zespół uwalniania cytokin

dr Agnieszka Tomaszewska(Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii)

15:00-15:20 Choroby autozapalne: co nowego w 2019 roku?

dr Beata Wolska-Kuśnierz (Oddział Immunologii Klinicznej, Centrum Zdrowia Dziecka)"

15:50-16:20 Zakażenie HIV: co immunolog powinien wiedzieć?

dr hab. Monika Bociąga-Jasik (Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński)

16:20-16:40 Zakażenia w immunosupresji -spojrzenie specjalisty chorób zakaźnych

dr Weronika Rymer (Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu)

16:40-17:00 Czy patologia oka może coś powiedzieć immunologom?

dr Joanna Przeździecka-Dołyk (Katedra Optyki i Fotoniki, Politechnika Wrocławska, Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu, Deanery of Clinical Sciences, College of Medicine and Veterinary Medicine, University of Edinburgh)

17:00-17:20 Patologia dróg oddechowych w niedoborach odporności – spojrzenie pulmonologa

dr Izabela Toczyska (Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie)

17:20-17:40 Każde dziecko będzie dorosłym? – problem przekazania pacjenta pediatrycznego pod opieką internistyczną

Dwugłos: dr hab. Sylwia Kołtan (Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu)

dr Ewa Więsik-Szewczyk (Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie)"

8:30-10:00 Warsztaty edukacyjne: CYTOMETRIA W DIAGNOSTYCE NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI

(ilość miejsc ograniczona; obowiązuje oddzielna rejestracja)

dr hab. Barbara Piątośa (Pracownia Zgodności Tkankowej, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka")

10:00-10:20 PNO i nowotwory – dlaczego chodzą w parze

prof. Maciej Siedlar (Zakład Immunologii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński)

10:20-10:40 Izolowane obniżenie IgM – czy to niedobór odporności

prof. Jacek Roliński (Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie)

10:40-11:00 Pacjent po splenektomii w gabinecie immunologa

dr Hanna Suchanek (Gdański Uniwersytet Medyczny)

11:00-11:20 Autoimmunizacja w PNO

dr Wojciech Sydor (II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński)

11:30-11:50 Postępy w diagnostyce i leczeniu wtórnych niedoborów odporności w chorobach hematologicznych

Prof. Ewa Lech-Marańda (Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii)

11:50-12:10 Czy inhibitory punktów kontrolnych i strategię CAR-T można połączyć w jedną terapię przeciwnowotworową?

dr hab. Radosław Zagożdżon (Zakład Immunologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny)

12:10-12:30 Urodzony morderca -aktor pierwszego planu czy statysta – komórki NK w praktyce immunologa klinicznego

dr Dariusz Słodacki (Zakład Immunologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny)

12:50-13:10 Immunoglobulinoterapia - zdefiniowana rola czy nadal nowe wyzwanie?

dr Monika Mach-Tomalska (Oddział Immunologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie)

13:10-13:30 Wtórne niedobory odporności po transplantacji szpiku-przyczyny, konsekwencje i leczenie

dr Ewa Karakulska-Prystupik (Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny)

13:30-14:00 Treatment with IgRT of complicated primary immunodeficiencies

wykładowca oraz tytuł w trakcie potwierdzania

14:00-14:20 Produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu - wróg czy przyjaciel układu odpornościowego?

dwugłos: Prof. Piotr Kuna, Prof. Robert Mróz

14:20-14:40 Stabilizatory preparatów immunoglobulinowych – aspekty praktyczne

dr Edyta Heropolitańska-Pliszka (Oddział Immunologii Klinicznej, Centrum Zdrowia Dziecka)

14:40-15:00 Opóźnienie rozpoznania PNO – przyczyny i konsekwencje

dr Marcin Ziętkiewicz (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny)

15:00-15:20 Leczenie substytucyjne IgG – terapia szyta na miarę?

dr Ewa Więsik-Szewczyk (Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie)

15:20-15:40 Postępy w leczeniu Atopowego Zapalenia Skóry prof. Karina Jahnz-Różyk

(Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie)

V Konferencja Naukowa - IMMUNOLOGIA DOROSŁYCH 2019

Fundacja PRO MEDICINA

Oplaty rejestracyjne:

1000 zł netto (dwa dni)/700 zł netto (jeden dzień)

warsztat edukacyjny: 300 zł netto

Doba hotelowa dla uczestnika konferencji: 300 zł brutto

Rejestracja:

www.immunologiadoroslych.pl (czynna od 1.05.2019)

Gdzie:

Radisson Blu Sobieski Hotel

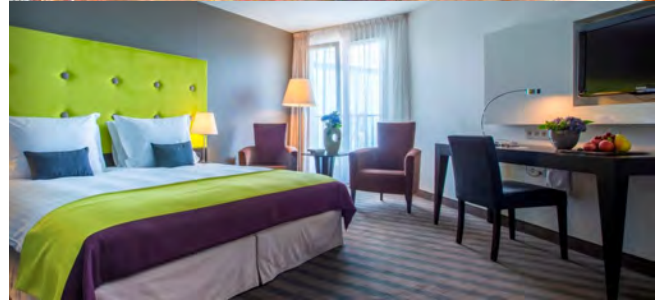
Plac Artura Zawiszy 1, Warszawa



Konferencja odbędzie się w Radisson Blu Sobieski Hotel(****) w Warszawie, przy placu Artura Zawiszy 1.

Hotel Radisson Blu Sobieski jest usytuowany zaledwie 6 km od największego w Polsce lotniska im. Chopina i zaledwie 1 km od Dworca Centralnego. Obiekt posiada 18 sal konferencyjnych wyposażonych w nowoczesny sprzęt, mogących pomieścić do 600 osób.

Plac Artura Zawiszy 1
02-025 Warszawa
+48 22 579 1000



Fundacja PRO MEDICINA składa serdeczne podziękowania
sponsorom za wsparcie przy organizacji Konferencji

Organizator:



Sponsor główny:



Sponsorzy:

CSL Behring

AstraZeneca 

KEDRION
BIOPHARMA

 **sobi**

octapharma®

Serdecznie zapraszamy do kontaktu z Komitetem Naukowym i Komitetem Organizacyjnym konferencji. Z przyjemnością odpowiemy na wszelkie pytania lub wątpliwości.

Wyłącznym organizatorem i beneficjentem środków z tytułu współpracy przy tejże Konferencji jest Fundacja PRO MEDICINA

Fundacja PRO MEDICINA

ul. Śliska 3 lok. 55
00-127 Warszawa

tel: +48 505 313 255 (Joanna From - główny organizator Konferencji)
e- mail: konferencja@promedicina.eu

Specjalna strona internetowa Konferencji:
www.immunologiadoroslych.pl





Eozynofil jako biomarker w astmie ciężkiej – perspektywa immunologa

V Konferencja „Immunologia Dorosłych”

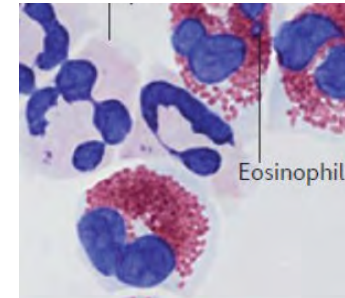
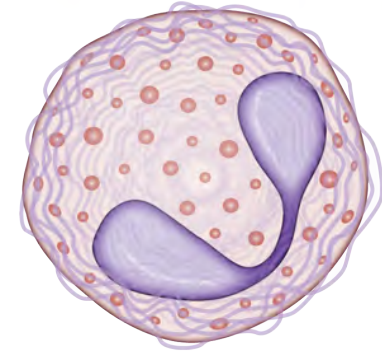
Warszawa, 18-19 października 2019

Wykład powstał przy współpracy z firmą AstraZeneca

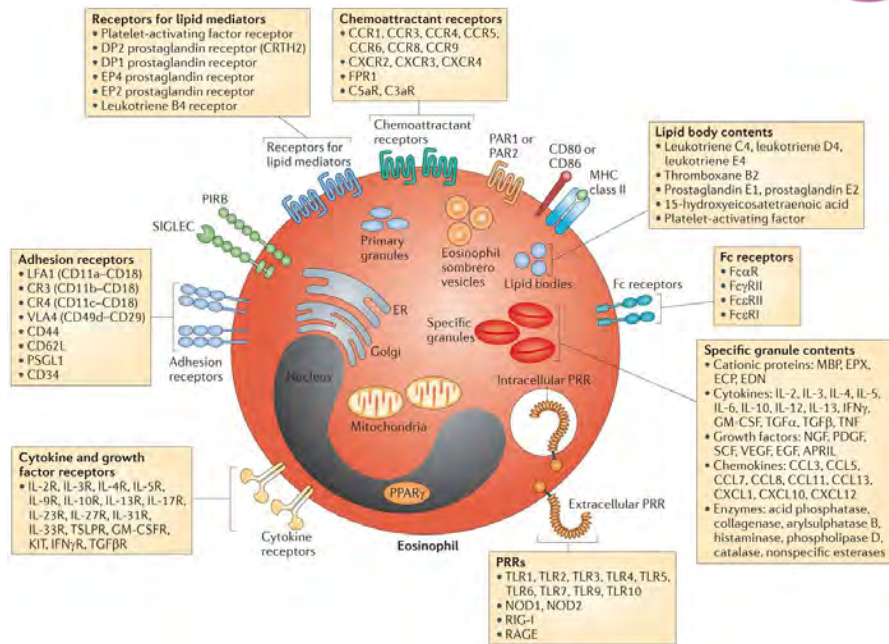
Eozynofile



- Granulocyty różnicujące w linii mieloidalnej¹
- Posiadają charakterystyczne dwupłatowe jądro oraz ziarnistości¹
- Uwalniane do krwi migrują do tkanek (czas półtrwania ~18-25 godzin)^{1,2}



Struktura szczegółowa eozynofilów

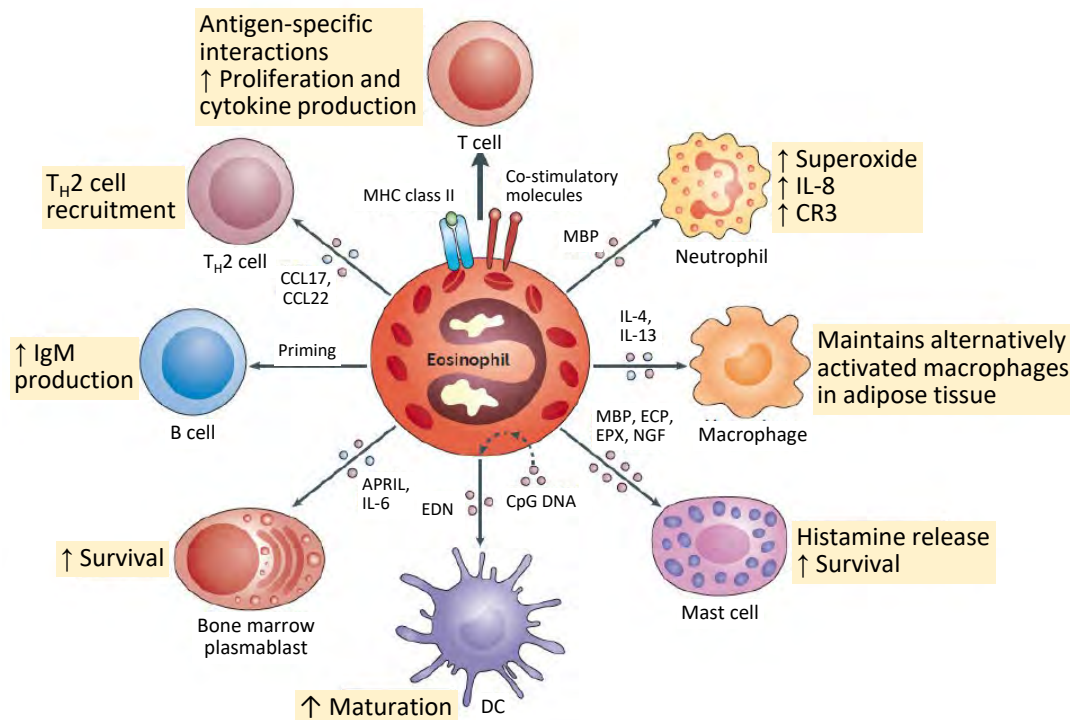


Ze względu na szeroki repertuar zarówno receptorów powierzchniowych, jak i znajdujących się w ziarnistościach czynników modulujących stan zapalny, eozynofile pełnią różnorodne funkcje w organizmie^{1,2}

CCR3=CC chemokine receptor 3; ECP=eosinophil cationic protein; EDN=eosinophil-derived neurotoxin; EGF=epidermal growth factor; EPX=eosinophil peroxidase; GM-CSF=granulocyte-macrophage colony stimulating factor; IL=interleukin; MBP=major basic protein; NGF=nerve growth factor; PDGF=platelet-derived growth factor; SCF=stem cell factor; TGF=transforming growth factor; TNF=tumor necrosis factor; VEGF=vascular endothelial growth factor.

1. Rosenberg HF et al. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):9-22. 2. Varricchi G et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16:186-200.

Eozynofile wykazują wpływ immunomodulacyjny na komórki układu odpornościowego



APRIL=A proliferation-inducing ligand; CCL=chemokine (C-C motif) ligand; CR3=complement receptor 3; DC=dendritic cell; ECP=eosinophil cationic protein; EDN=eosinophil-derived neurotoxin; EPX=eosinophil peroxidase; Ig=immunoglobulin; IL=interleukin; MBP=major basic protein; MHC=major histocompatibility complex; NGF=nerve growth factor.

1. Rosenberg HF et al. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):9-22. 2. Varricchi G et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16:186-200.

Rola eozynofilów w organizmie



OPEN ACCESS Freely available online



Eosinophil Inversely Associates with Type 2 Diabetes and Insulin Resistance in Chinese Adults

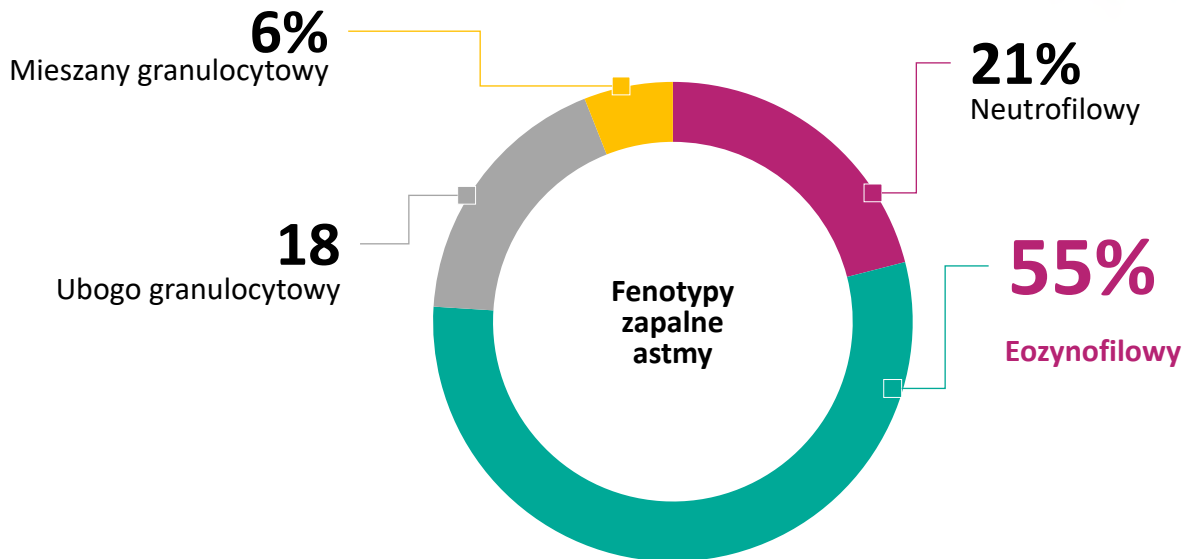
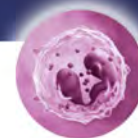
Liyang Zhu^{1,2*}, Tingwei Su^{1,2*}, Min Xu^{1,2}, Yu Xu^{1,2}, Mian Li¹, Tiange Wang¹, Jichao Sun⁴, Jie Zhang^{1,2}, Baihui Xu^{1,2}, Jieli Lu^{1,2}, Yufang Bi^{1,2}, Weiqing Wang^{1,2}, Yiping Xu^{3*}



W warunkach homeostazy eozynofile pełnią istotne funkcje związane z odpowiedzią odpornościową. Ich nadmierna migracja i aktywacja w niektórych tkankach związana jest z rozwojem chorób.

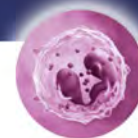
Częstość fenotypów zapalnych w astmie

– badanie płwociny indukowanej *(rejestr astmy ciężkiej w Belgii)*



W grupie chorych z astmą ciężką, u których wykonano badanie cytologiczne płwociny indukowanej, zmienną eozynofilię ($\geq 3\%$) stwierdzono u 55% chorych, zaś u kolejnych 6% typ mieszany ($\geq 3\%$ eozynofiliów, $\geq 76\%$ neutrofilów)

Pacjentów z częstymi zaostrzeniami charakteryzuje wysoka eozynofilia



	Non-frequent exacerbators (< 2 events per year)	Frequent exacerbators (≥ 2 events per year)
Number of patients (n)	139	30
Asthma severity (SA/MA)	65/74	28/2
Number of exacerbations (n, mean $\pm$ SEM)	38 (0.3 $\pm$ 0.04)	84 (2.8 $\pm$ 0.2)
Age (years) (min-max)	46.3 $\pm$ 1.2 (20-72)	47.4 $\pm$ 2.4 (18-70)
Females (%)	59	60
Age of asthma onset (years)	26.0 $\pm$ 1.6	26.4 $\pm$ 3.5
FEV ₁ (% pred)	81.25 $\pm$ 2.1	75.4 $\pm$ 3.4
FEV ₁ (L)	2.47 $\pm$ 0.08	2.31 $\pm$ 0.15
FEV ₁ /FVC	0.69 $\pm$ 0.01	0.68 $\pm$ 0.02
Reversibility	9.9 $\pm$ 0.5	8.9 $\pm$ 1.5
ICS [median (mean $\pm$ SD)] μ g beclomethasone eq.	800 (1281 $\pm$ 950)	1700 (2024 $\pm$ 1063)
OCS [median (mean $\pm$ SD; min-max)] prednisolone eq.	0 (1.7 $\pm$ 5.8; 0-40)	0 (6.7 $\pm$ 12.5; 0-50)
BMI (kg/m ²)	26.6 $\pm$ 0.4	28.4 $\pm$ 1.0
ACQ (Juniper)	1.4 $\pm$ 0.1	2.3 $\pm$ 0.2
QoL (SGRQ)	33.3 $\pm$ 1.9	48.5 $\pm$ 3.8
CRP (mg/L)	4.3 $\pm$ 0.6	6.8 $\pm$ 1.4
Atopy (%)	45.3	40.0
F _g NO (p.p.b.)	38.9 $\pm$ 3.4	60.6 $\pm$ 12.7
Smoking status (pack years history)	4.6 $\pm$ 0.9	5.9 $\pm$ 2.3
Sputum cells ($\times 10^6$)	2.86 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.3
Sputum eosinophils (%)	8.2 $\pm$ 1.8	25.7 $\pm$ 6.9
Sputum neutrophils (%)	43.8 $\pm$ 3.1	41.3 $\pm$ 7.8

Wyższa dawka steroidu wziewnego

Stosowanie doustnych kortykosteroidów

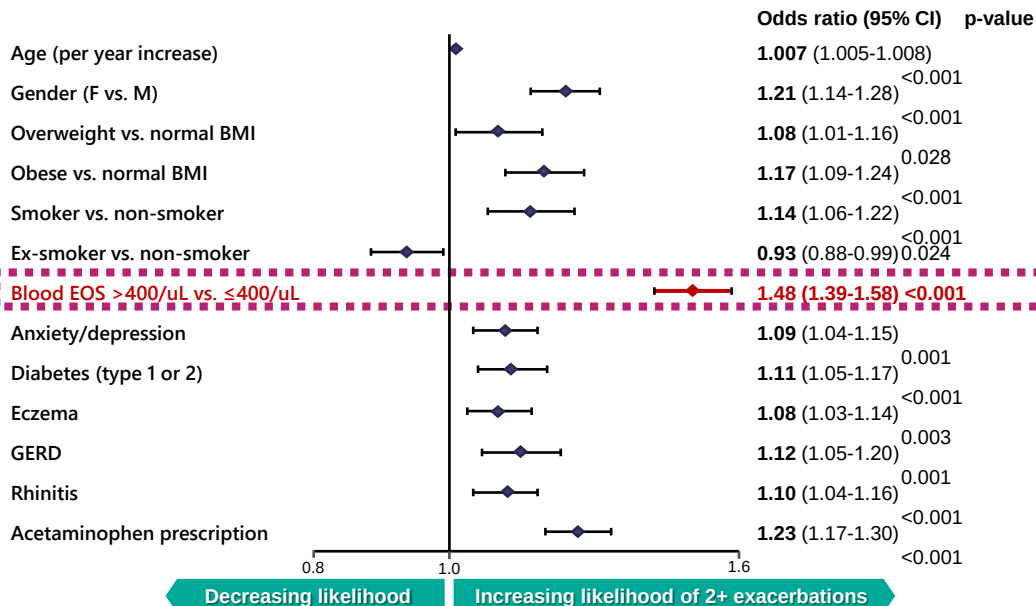
Wyższe stężenie FeNO w powietrzu wydychanym

Znacznie wyższy odsetek eozynofili w płwocinie

Wysoka eozynofilia jest głównym czynnikiem ryzyka zaostrzeń astmy oskrzelowej



Historical Analysis of 130,547 Patients With Asthma



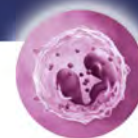
Eozynofilia krwi obwodowej >400/ μ L:

- Najsilniejszy czynnik ryzyka nawracających zaostrzeń astmy (w porównaniu do innych czynników epidemiologicznych)
- 1.5 – krotne zwiększenie ryzyka co najmniej 2 zaostrzeń astmy rocznie

BMI = body mass index; CI = confidence interval; EOS = eosinophils; F = female; M = male;
GERD = gastroesophageal reflux disease.

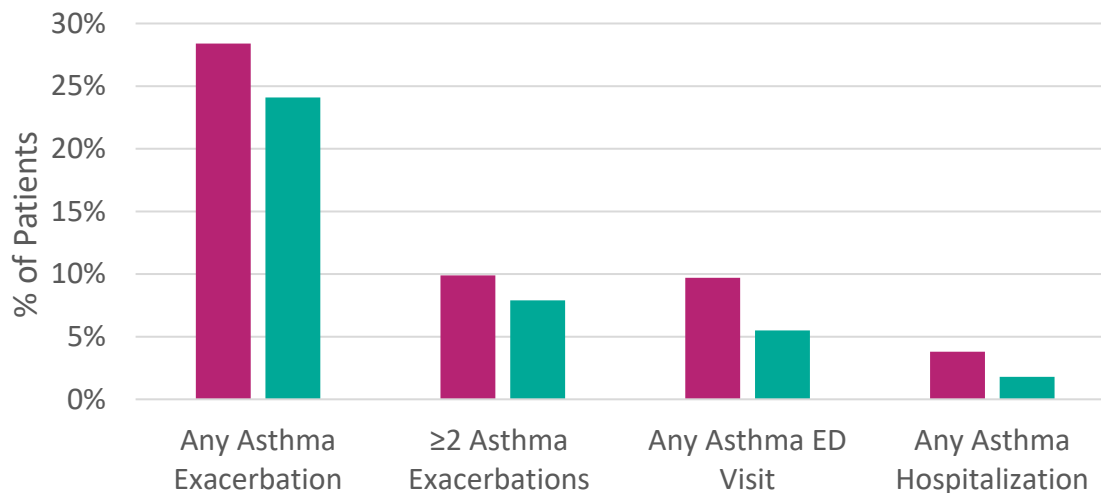
Price D. i wsp. J Asthma Allergy 2016;9:1-12

Już eozynofilia $\geq 300/\text{mm}^3$ jest czynnikiem ryzyka zaostrzeń i hospitalizacji z powodu astmy



Historical Analysis of 130,547 Patients With Asthma

Kaiser Permanente Cohort Study:
Retrospective Analysis of 2392 Patients With Persistent Asthma



^a - Unadjusted values. ^bPersistent asthma included having at least one of the following: ≥ 1 ED visit with asthma as the principal diagnosis; ≥ 1 acute inpatient claim/encounter with asthma as the principal diagnosis; ≥ 4 outpatient asthma visits with asthma as one of the listed diagnoses and ≥ 2 asthma medication dispensing events; ≥ 4 asthma medication dispensing events.

ED = emergency department; NS = nonsignificant; RR = relative risk.

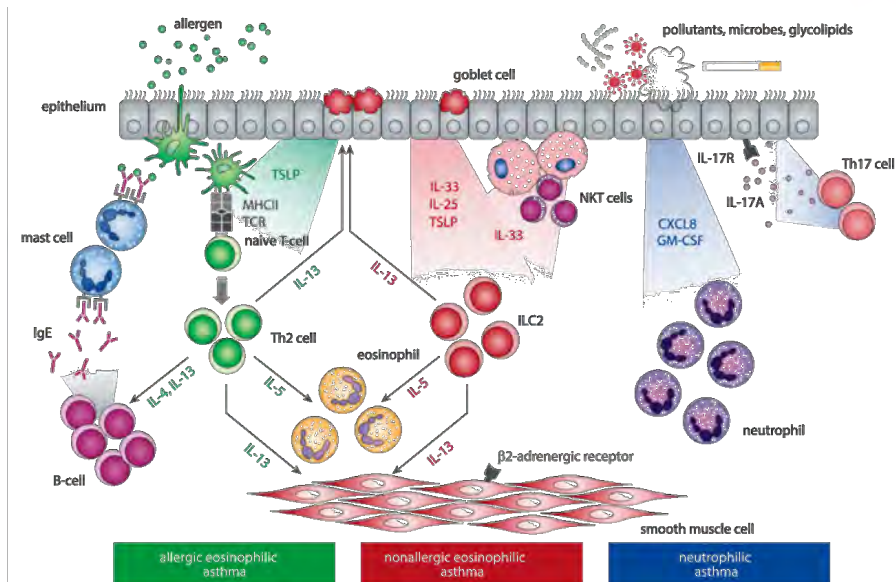
Eozynofilia krwi obwodowej $\geq 300/\text{mm}^3$ zwiększa prawdopodobieństwo:

Częstych
zaostrzeń

Przyjęć
do oddziału R

Hospitalizacji

Eozynofile odgrywają kluczową rolę w patogenezie astmy



Eozynofile są komórkami zaangażowanymi w patomechanizmy astmy alergicznej, jak i niealergiczej

Eozynofile odgrywają kluczową rolę w patogenezie astmy

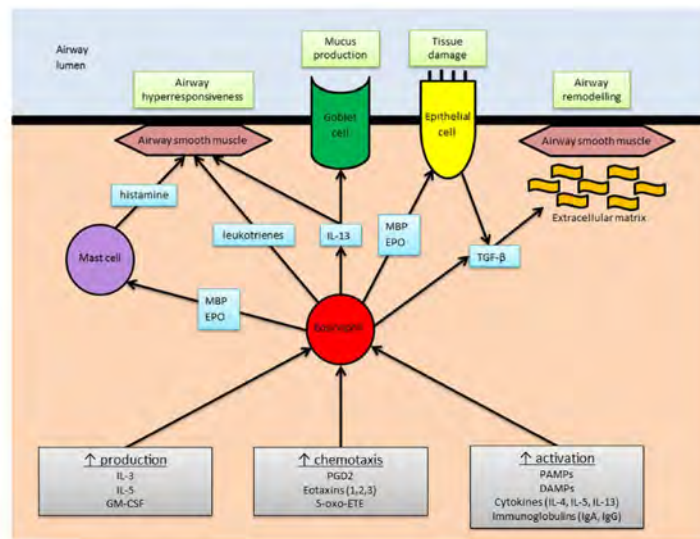


FIGURE 2 | The role of eosinophils in asthma. An overview of the main stimuli for eosinophilic airway inflammation (gray boxes) and the means by which eosinophils elicit the main pathophysiological changes associated with asthma (green boxes). Abbreviations: MBP, major basic protein; EPO, eosinophil peroxidase; IL, interleukin; TGF- β , transforming growth factor- β ; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; PGD₂, prostaglandin-D₂; 5-oxo-EETE, 5-oxo 6, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid; PAMPs, pathogen associated molecular patterns; DAMPs, damage associated molecular patterns; Ig, immunoglobulin.

W obrębie układu oddechowego eozynofile indukują skurcz oskrzeli, powodują uszkodzenie nabłonka oddechowego, włóknienie przestrzeni międzykomórkowej, stymulację wzrostu mięśni gładkich. Dodatkowo wpływają na rekrutację limfocytów T_H2, aktywację limfocytów B i degranulację mastocytów.

Dojrzewanie i migracja eozynofilów

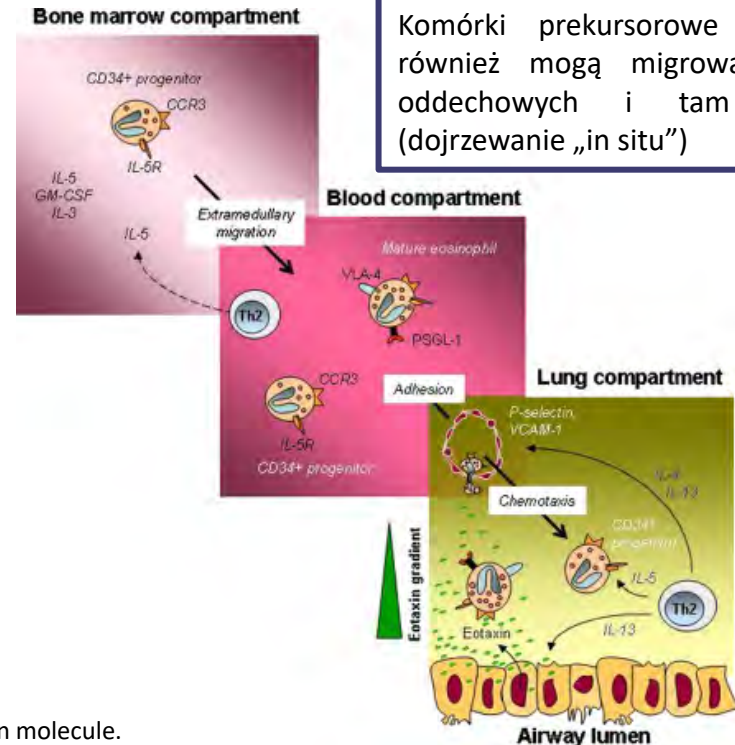
Dojrzewanie i migracja eozynofilów

Eozynofile różnicują w szpiku kostnym z komórek progenitorowych pod wpływem działania IL-5, GM-CSF oraz IL-3

Dojrzałe eozynofile uwalniane są do krwiobiegu, gdzie reagują na sygnały chemotaktyczne z tkanek.

Eozynofile migrują do tkanek dzięki białkom powierzchniowym i chemokinom. Czas życia w tkankach to 2-5 dni, pod wpływem cytokin nawet ponad 14 dni.³

Komórki prekursorowe eozynofilów również mogą migrować do dróg oddechowych i tam dojrzewać (dojrzewanie „in situ”)

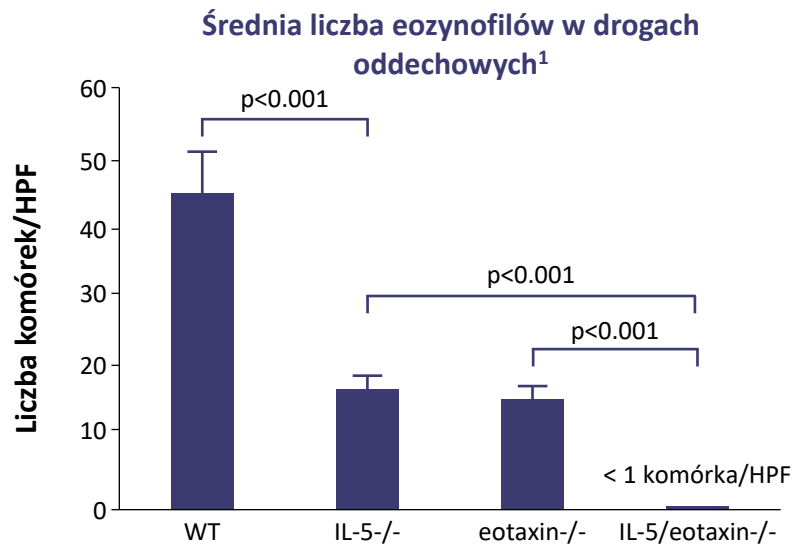
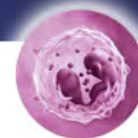


CCR3=CC chemokine receptor 3; IL=interleukin; VCAM=vascular cell adhesion molecule.

1. Rosenberg HF et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1303-1310. 2. Mukherjee M et al. *World Allergy Organization Journal.* 2014;7:32.

3. Park YM, Bochner BS *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2(2):87-101

Eozynofilia w drogach oddechowych może być niezależna od IL-5



- Akumulacja eozynofili w drogach oddechowych była zniesiona dopiero w przypadku braku IL-5 i eotaksyny¹

Eozynofilia dróg oddechowych u myszy transgenicznych

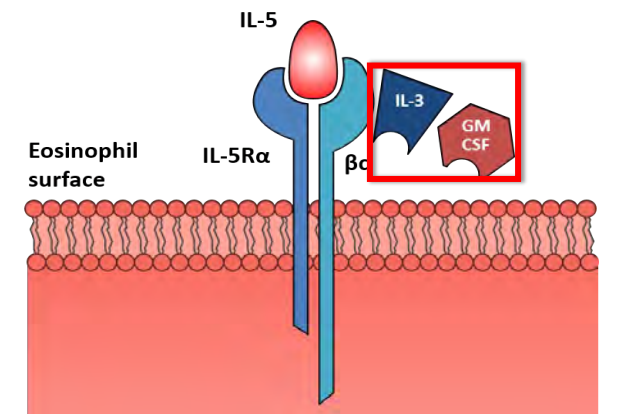
HPF=obraz w dużym powiększeniu WT=typ dziki.

1. Mattes J et al. *J Exp Med.* 2002;195(11):1433-1444.

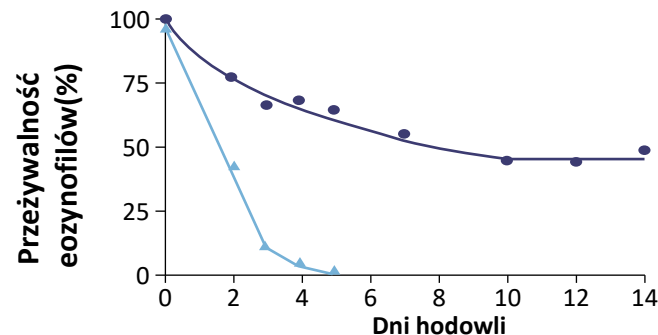
Interleukina 3 (IL-3) i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF)



- IL-3 i GM-CSF są ważnymi czynnikami troficznymi eozynofiliów¹⁻⁴
- Ludzka rekombinowana IL-3 i GM-CSF wpływały pozytywnie na przeżywalność eozynofiliów z krwi obwodowej w hodowli przez 14 dni oraz wspierały ich funkcje^{2,3}



Na podstawie Varricchi G et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16:186-200.

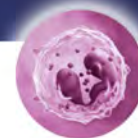


Eozynofile od dawcy były hodowane w kokulturze z fibroblastami 3T3 (A) lub z fibroblastami 3T3 i 50 pM rh GM-CSF (0)³.

GM-CSF=czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów ; IL=interleukina.

1. Kolbeck R et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1344-1353. 2. Rothenberg ME et al. *J Clin Invest.* 1988;81:1986-1992. 3. Owen WF et al. *J Exp Med.* 1987;166:129-141. 4. Shen Z, Malter JS. *Apoptosis.* 2015;20:224-234.

Poziom GM-CSF jest podwyższony u chorych na astmę



	Control subjects (n=15)	Asthmatic subjects (n=30)
Apoptotic cells*	0 (0-5)	7.5 (0-15)
EG2+ cells		
Apoptotic cells	0	0 (0-1)
Total cells	0	76 (0-540)
CD68+ cells		
Apoptotic cells*	0 (0-6.5)	1 (0-5)
Total cells*	125 (100-152)	325 (65-548)
UCHL1+ cells		
Apoptotic cells*	0	0
Total cells*	4 (0-17)	80 (25-180)
bcl-2+ cells*	0 (0-0)	15 (3-150)
p53+ cells*	0 (0-19)	0 (0-0)
GM-CSF+ cells*	5 (3-10)	80 (38-198)

Wyniki podane jako mediana i percentyle 25-75.

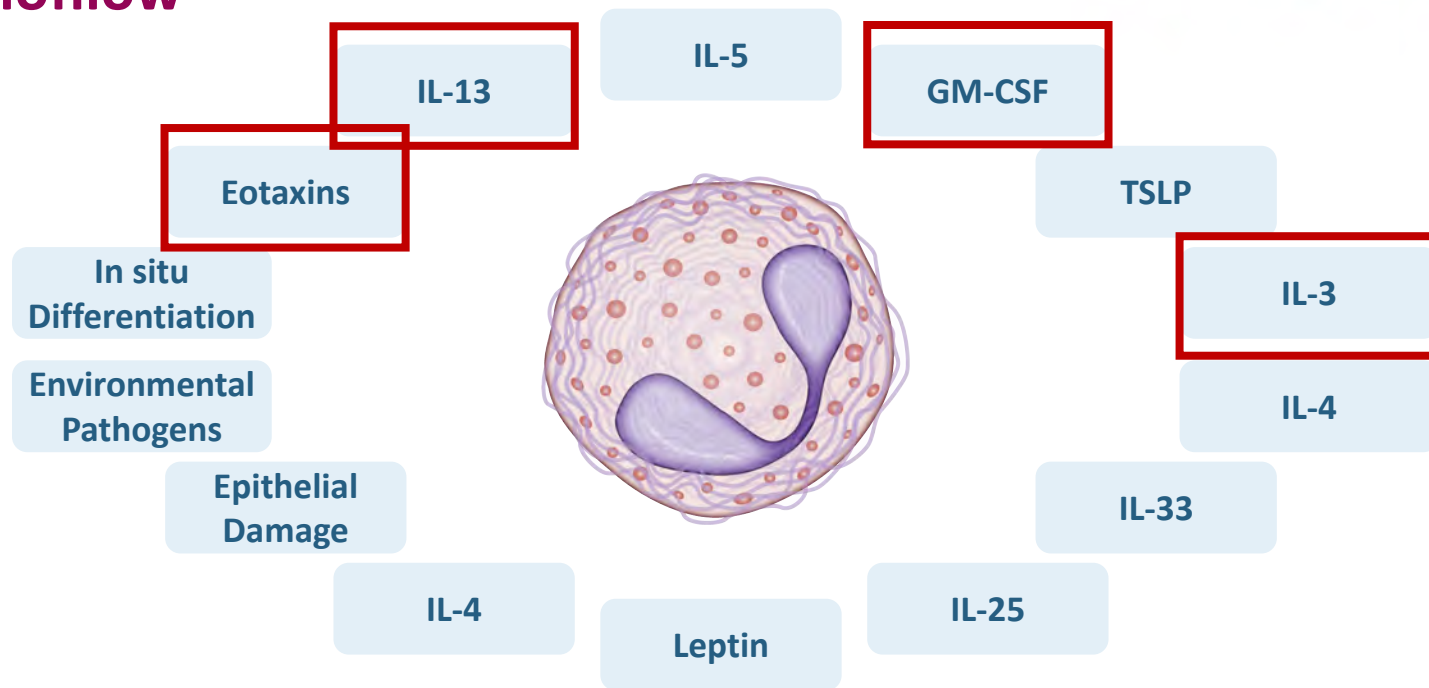
Liczba komórek z GM-CSF w biopsjach śluzówki dróg oddechowych była znacząco wyższa u chorych na astmę niż u osób zdrowych ($P<0.001$)

*kom/mm².

GM-CSF=czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów.

Vignola AM et al. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:563-573.

Czynniki wpływające na przeżywalność eozynofików



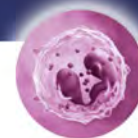
Oprócz IL-5 również inne czynniki wpływają na przeżywalność eozynofików w miejscu zapalenia, stąd zahamowanie aktywności tylko IL-5 może prowadzić do wolniejszej i niekompletnej deplekcji tych komórek

GM-CSF=granulocyte macrophage-colony stimulating factor; IL=interleukin; TSLP=thymic stromal lymphoprotein.

1. Shen Z, Malter JS. *Apoptosis*. 2015;20:224-234. 2. Mukherjee M et al. *World Allergy Organization Journal*. 2014;7:32.

Benralizumab – mechanizm działania

Fasenra® (benralizumab): mechanizm działania, budowa molekularna



Benralizumab

- Immunoglobulina G1 κ (IgG1 κ)
- Humanizowane przeciwciało monoklonalne
- Brak fukozy w domenie Fc
- Specyficzność do podjednostki alfa receptora dla IL-5
- Działanie anty-eozynofilowe



Benralizumab



Eozynofil

Tan LD, Bratt JM, Godor D, et al. J Asthma Allergy. 2016;9:71-81;
Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, et al. Clin Exp Allergy. 2011;42:712-737;
Busse WW, Molfino NA, Kolbeck R. In: Lee JJ, Rosenberg HF, eds. London, UK: Academic Press; 2013:587-591.

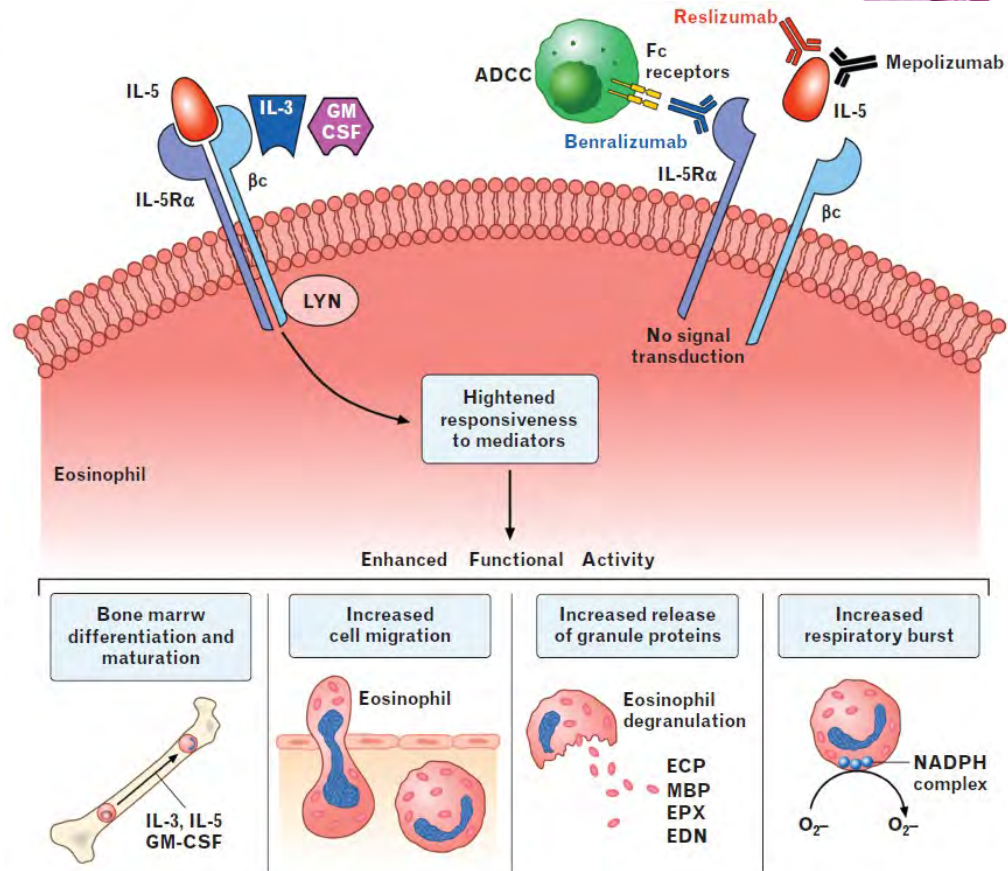
Defukozylacja (usunięcie reszty fukozowej)

zwiększa powinowactwo domeny Fc przeciwciała do receptora Fc gamma III-A (*FcγRIIIa*) na powierzchni komórek efektorowych (NK, makrofagi i neutrofile)

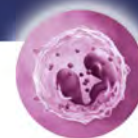


Defukozylowany
region Fc

Tan LD, Bratt JM, Godor D, et al. J Asthma Allergy. 2016;9:71-81;



Fasenra® (benralizumab): celowane działanie anty-eozynofilowe



Podjednostka α receptora IL-5

- eozynofile i bazofile
 - we krwi obwodowej,
 - w tkankach
 - komórki progenitorowe w szpiku



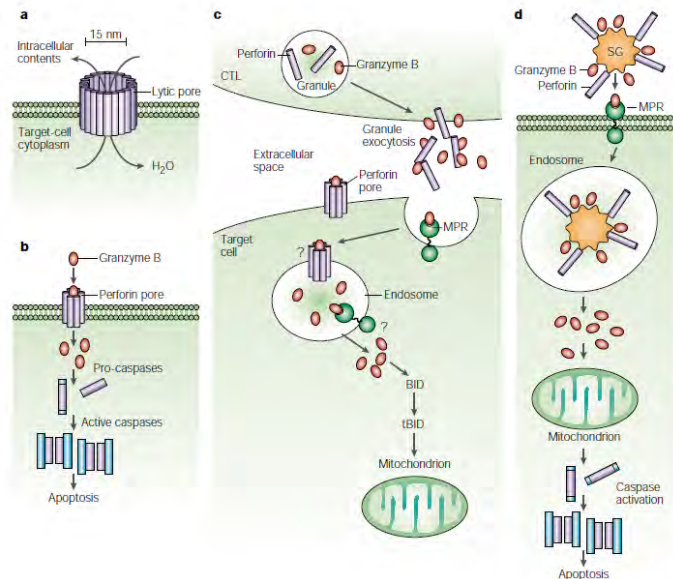
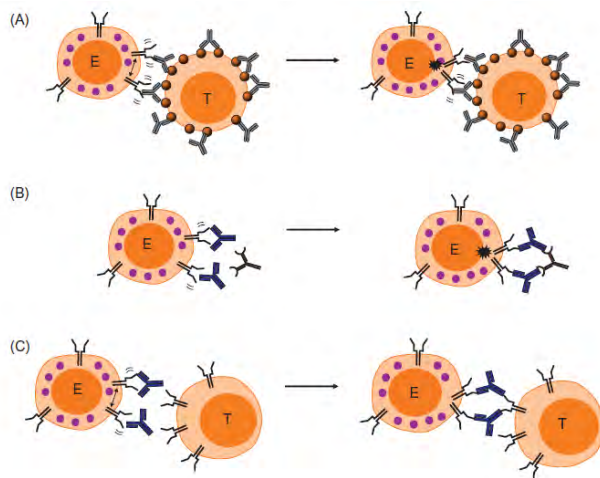
Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1344-1353

- Benralizumab aktywnie usuwa eozynofile przez **mechanizm ADCC** (cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał)



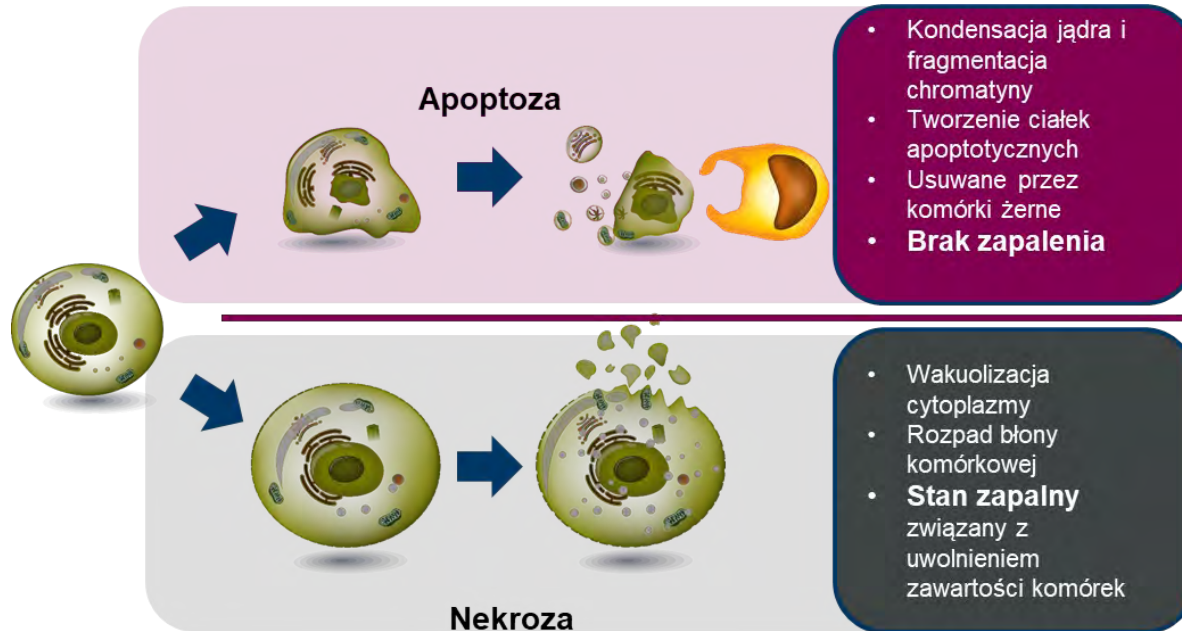
Tan LD, Bratt JM, Godor D, et al. J Asthma Allergy. 2011;9:71-81;
Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1344-1353

Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC)^{1,2}

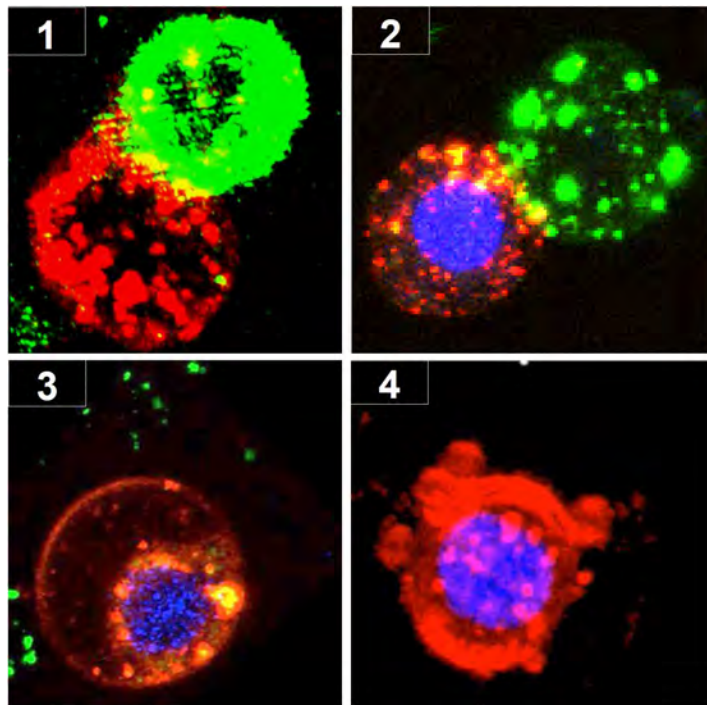


**Skala czasowa procesu jest nieporównywalna do apoptozy wywołanej brakiem czynników troficznych:
Granzym B wywołuje apoptozę w komórkach już po 5-8 minutach²**

Apoptoza vs nekroza



Benralizumab: nasilenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC)

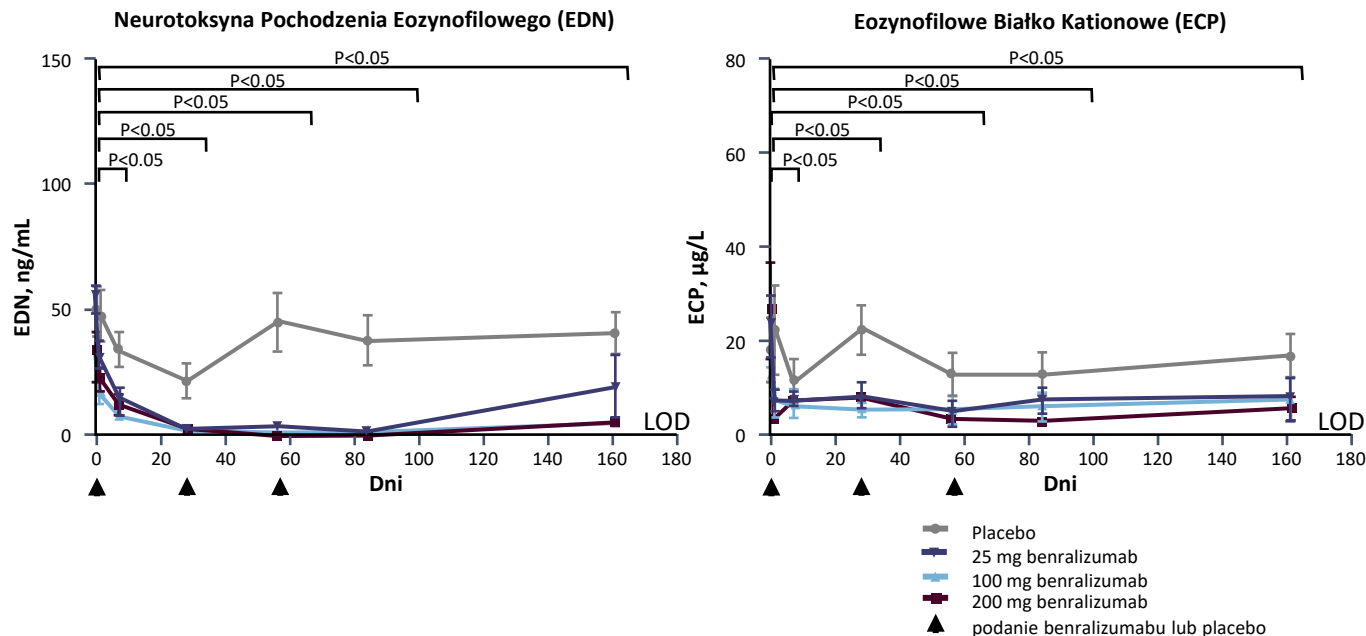


■ Eozynofil ■ Komórka NK ■ Śmierć jądra komórkowego

NK = komórka NK.

1. Benralizumab wiąże się z receptorem IL-5Ra na powierzchni eozynofila i tworzy **synapsę immunologiczną** pomiędzy eozynofilem i komórką NK
2. Ziarnistości lityczne komórek NK (zielony znacznik) osadzają się na powierzchni komórki
3. Połączenie ziarnistości NK z błoną komórkową eozynofila, ułatwia dostarczenie cytotoksycznych mediatorów do jej wnętrza
4. Apoptoza eozynofila - uwidoczniła jako zmiana kształtu błony komórkowej (pęcherzyki) oraz zapadnięcie jądra komórkowego

Wpływ benralizumabu na poziom markerów zapalenia eozynofilowego w osoczu



• 24 pacjentom z astmą podawano trzy dawki benralizumabu (25 mg*, 100 mg*, lub 200 mg*) lub placebo co 4 tygodnie.

• Wartości P odnoszą się do różnicy względem wartości wyjściowych.

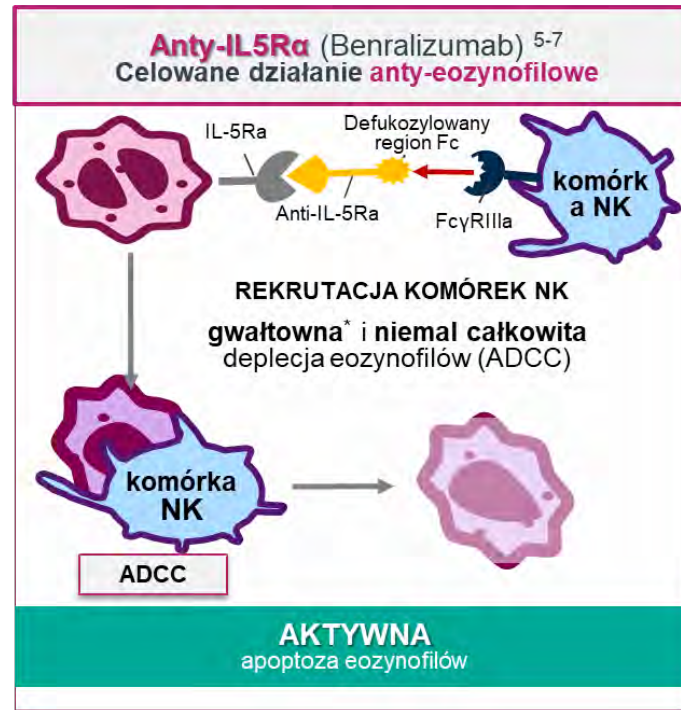
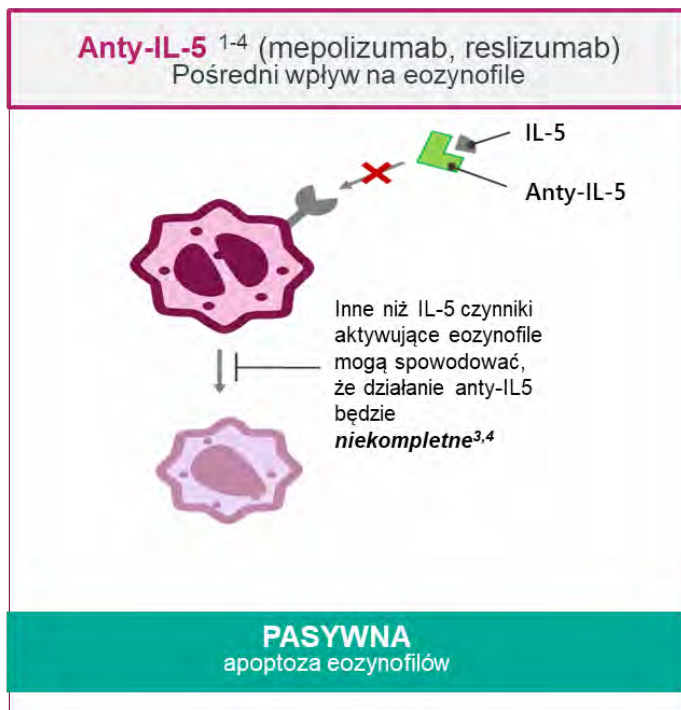
LOD= poziom detekcji

Pham TH et al. *Resp Med.* 2016;111:21-29.

*dawki niezarejestrowane benralizumabu.

Zarejestrowaną dawką benralizumabu jest 30 mg s.c. co 8 tygodni (pierwsze 3 dawki co 4 tygodnie) 25

Działanie anty-IL5 vs działanie anty-eozynofilowe



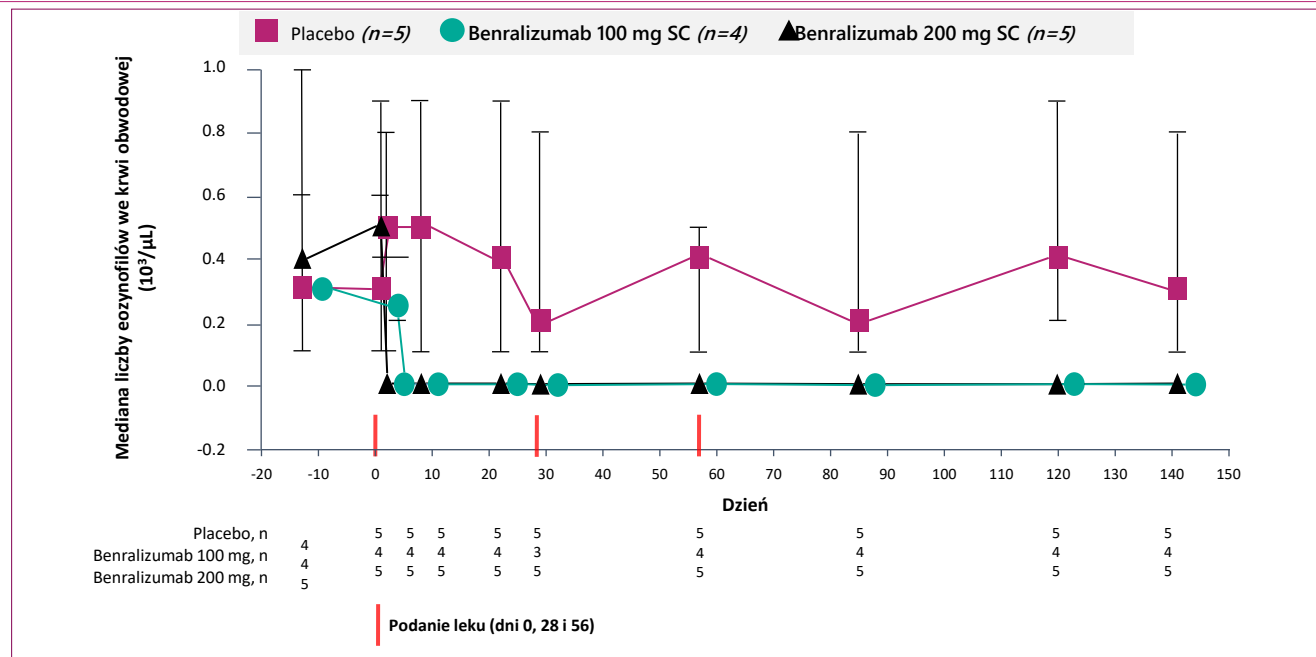
1. Patterson MF, et al. J Asthma Allergy. 2015;8:125-134; 2. Busse WW, et al. In: Lee JJ, Rosenberg HF, eds. Eosinophils in Health and Disease. London, UK: Academic Press; 2013: 587-591; 3. Flood-Page P, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:199-204; 4. Sehmi R et al. Clin Exper Allergy. 2016;793-802; 5. Kolbeck R et al. JACI 2010;125:1344-1353; 6. Laviolette M et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-1096; 7. Dagher R et al. International Eosinophil Society 10th Biennial Symposium, Gothenburg, Sweden, Friday, 21 July 2017

Fasenra® (benralizumab) powoduje szybką i niemal całkowitą deplecję eozynofilów krwi obwodowej



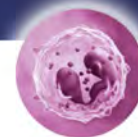
Już w 1. dniu po podaniu benralizumabu liczba eozynofilów krwi obwodowej była poniżej poziomu wykrywalności.

Deplecja eozynofilów utrzymywała się przez cały czas trwania obserwacji*



* dorośli pacjenci z astmą eozynofilową (eozynofilia w płwocinie wyjściowo $\geq 2,5\%$)

Benralizumab: szybkie i wielopoziomowe działanie anty-eozynofilowe



Plwocina

Średnia % zmiana liczby eozynofiliów w porównaniu do wartości wyjściowej

Kohorta 2:

-90% vs. -67% placebo

Kohorta 1 + 2:

-95% vs. -46% ($p=0.04$)

Krew

Zmiana liczby eozynofiliów we krwi obwodowej

Kohorta 2:

0 x 10³/μL vs 0.20 x 10³ /μL placebo

Kohorta 1 + 2:

-100% vs. 0% placebo ($p<0.0001$)

Oskrzela

Średnia % zmiana eozynofiliów w błonie śluzowej/ podśluzowej w porównaniu do wartości wyjściowej

Kohorta 2:

-96% vs. -47% placebo ($p=0.06$)

Kohorta 1 + 2:

-83% vs. -47% placebo ($p=0.02$)

Szpik

Zmiana liczby eozynofiliów w szpiku w porównaniu do wartości wyjściowej

Kohorta 1 + 2

**100% zmniejszenie Eos i prekursorów EO
(niewykrywalne)**

Działanie benralizumabu u chorych dorosłych z astmą eozynofilową (eozynofilia w plwocinie $\geq 2.5\%$)

- Kohorta 1 (jedna dawka IV): benralizumab 1 mg/kg IV* lub placebo we wlewie dożylnym w dniu 0 ($n=13$)
- Kohorta 2 (3-krotne podanie SC): benralizumab 100 mg * SC, 200 mg * SC, lub placebo, co 4 tygodnie (w dniu 0, 28 i 56) ($n=14$)

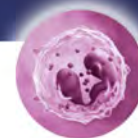
Laviolette M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-1096.

*dawki niezarejestrowane benralizumabu. Zarejestrowaną dawką benralizumabu jest 30 mg s.c. co 8 tygodni (pierwsze 3 dawki co 4 tygodnie)



Bezpieczeństwo terapii

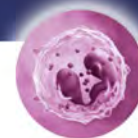
BORA: profil bezpieczeństwa benralizumabu



Działania niepożądane, n (%) ¹	Benralizumab Q8W	
	Q8W/Q8W n=512	PBO/Q8W n=281
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	80 (16%)	41 (15%)
Astma	41 (8%)	19 (7%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	31 (6%)	20 (7%)
Zapalenie oskrzeli	33 (6%)	15 (5%)
Ból głowy	31 (6%)	9 (3%)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były:
wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych i pogorszenie astmy

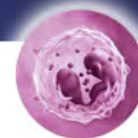
Szczególne działania niepożądane: infekcje



Działania niepożądane, n (%)	SIROCCO ¹ /CALIMA ²		ZONDA ³	
	Benra Q8W (n=822)	Placebo (n=847)	Benra Q8W (n=73)	Placebo (n=75)
Jakiegokolwiek infekcje	412 (50,1)	466 (55,0)	35 (47,9)	48 (64,0)
Zapalenie nosogardzieli	125 (15,2)	139 (16,4)	11 (15,1)	15 (20,0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	68 (8,3)	77 (9,1)	5 (6,8)	5 (6,7)
Zapalenie oskrzeli	63 (7,7)	82 (9,7)	7 (9,6)	12 (16,0)
Zapalenie zatok	42 (5,1)	65 (7,7)	4 (5,5)	8 (10,7)
grypa	33 (4,0)	47 (5,5)	1 (1,4)	5 (6,7)
Zapalenie gardła	33 (4,0)	21 (2,5)	brak	brak
Nieżyt nosa	27 (3,3)	32 (3,8)	6 (8,2)	2 (2,7)
Zapalenie płuc	brak	Brak	3 (4,1) ^a	3 (4,0)
Kandydoza jamy ustnej	brak	brak	0	4 (5,3)

1. Bleeker ER et al. Lancet 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127 2. Fitzgerald JM et al. Lancet 2016 Oct 29;388(10056): 2128-2141 3. Nair P et al. N Eng J Med. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458

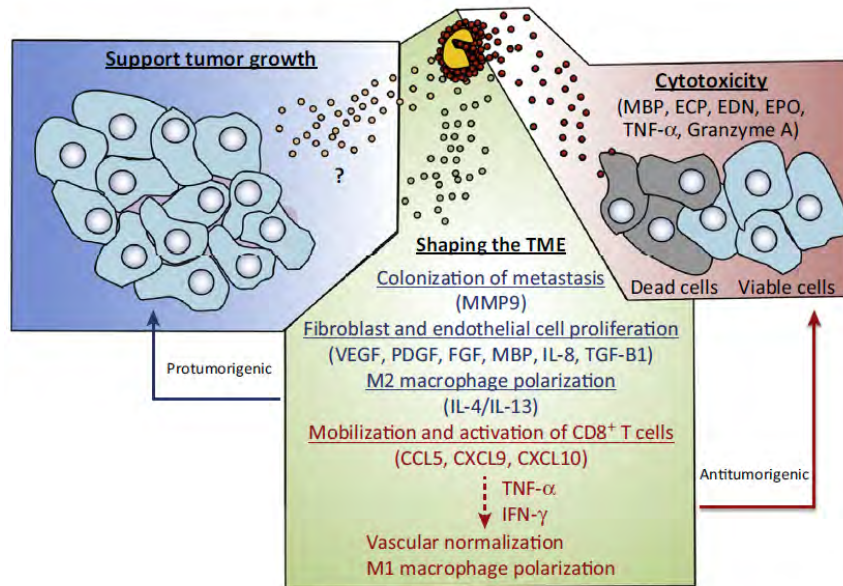
Szczególne działania niepożądane - infekcje



Ciężkie działania niepożądane, n (%) ¹	Benralizumab Q4W		Benralizumab Q8W	
	Q4W/Q4W n=518	PBO/Q4W n=265	Q8W/Q8W n=512	PBO/Q8W n=281
Ciężkie infekcje	7 (1%)	4 (2%)	9 (2%)	8 (3%)

W badaniu BORA nie odnotowano zarażeń pasożytniczych

Eozynofile w procesie nowotworzenia



Trends in Cancer

Rola eozynofilów w procesie nowotworowym silnie zależy od mikrośrodowiska guza

Szczególne działania niepożądane benralizumabu: nowotwory i zgony



nowotwory¹

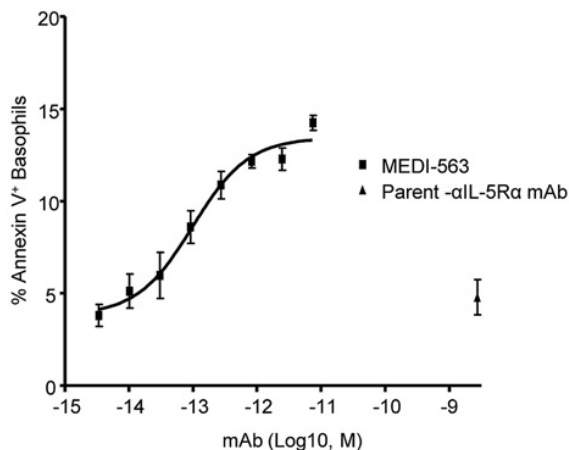
- Niski wskaźnik występowania nowotworów w badaniu BORA: 0.8% (12 spośród 1576 pacjentów)

zgony¹

- 7 zgonów (<1%) w czasie terapii w badaniu BORA, podobnie w SIROCCO/CALIMA dla kohort benralizumabu (n=7, <1%)

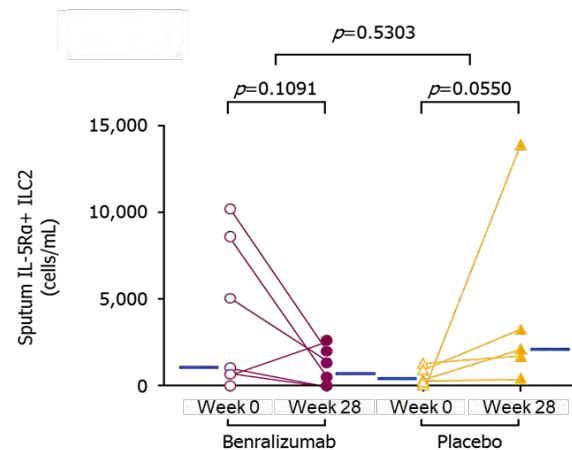
	Benralizumab Q4W ¹		Benralizumab Q8W2	
	Q4W/Q4W n=518	PBO/Q4W n=265	Q8W/Q8W n=512	PBO/Q8W n=281
zgony				
Ogółem, n (%)	1 (<1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)
w czasie terapii	Zatrzymanie krążenia	Astma Nieznana przyczyna (n=2)	Sepsa płucna Sepsa	Udar niedokrwienny
Po terapii		Niewydolność wielonarządowa	Astma	

Inne komórki posiadające IL-5R alpha: ILC2 i bazofile



Bazofile ludzkie, badania *in vitro*

Sputum IL-5Rα+ ILC2 Cells



Randomized, double-blind, 4-center, Canadian substudy of the Phase III ZONDA trial evaluating patients with severe asthma and high blood EOS (≥ 150 cells/ μ L currently) on OCS therapy comparing pooled benralizumab 30 mg SC patients (n=11; Q4W [n=4] or Q8W [n=7]) with placebo patients Q4W (n=7)

- ^aBetween-group significance. ^bWithin-group significance.
- EoP = eosinophil lineage-committed progenitors; EOS = eosinophil; ILC2 = type 2 innate lymphoid cells; IL-5Rα = interleukin-5 receptor alpha; MOA = mechanism of action; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks for 3 doses, then every 8 weeks; SC = subcutaneous.
- Kolbeck et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (5):1344-1353 2. Sehmi R et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2018.

Mastocytosis

Allergy 2004; 59: 1087-1096
Printed in U.K. All rights reserved

Copyright © Blackwell Munksgaard 2004
ALLERGY
DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00606.x

Original article

Human mast cells express receptors for IL-3, IL-5 and GM-CSF;
a partial map of receptors on human mast cells cultured *in vitro*

on tissue eosinophils at all airway levels (Fig 5, C). Double staining for IL-5R α and mast cell tryptase was performed to test whether MEDI-563 bound to mast cells (Fig 5, D-F). In short, our analysis failed to detect any colocalization, suggesting that airway mast cells do not express IL-5R α .

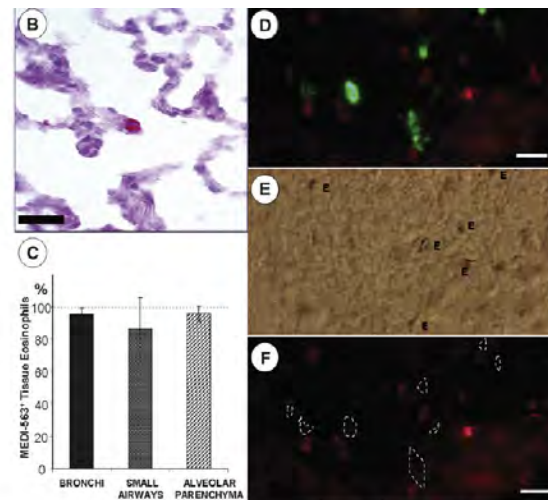
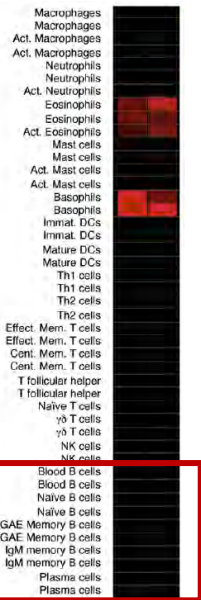


FIG 5. Immunohistochemical localization of IL-5R α -expressing cells in lung tissue. A and B, Bright field micrographs depicting MEDI-563 immunoreactive cells (red) in the bronchial mucosa (Fig 5, A) and the alveolar parenchyma (Fig 5, B). Fig 5, A, inset, High-power magnification. C, Quantification of eosinophils positive for MEDI-563 staining ($\pm$ SD). D, Mast cell tryptase (green) and IL-5R α (red). E, Red-stained eosinophils (E) in Fig 5, D, are identified through their distinct granule morphology. F, Lack of IL-5R α staining in mast cells.

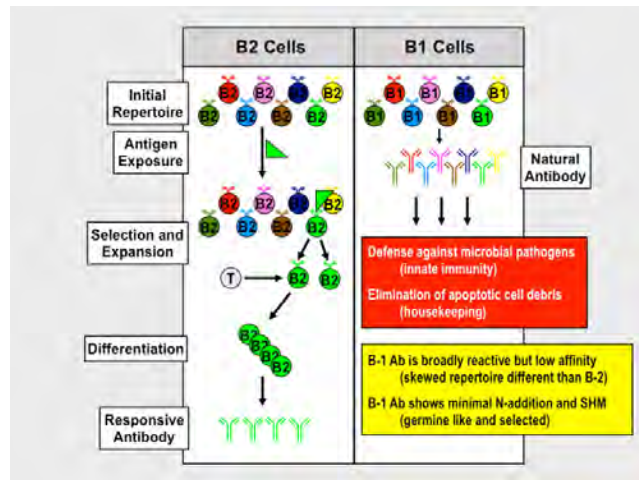
Limfocyty B

1.



ekspresja
wysoka niska

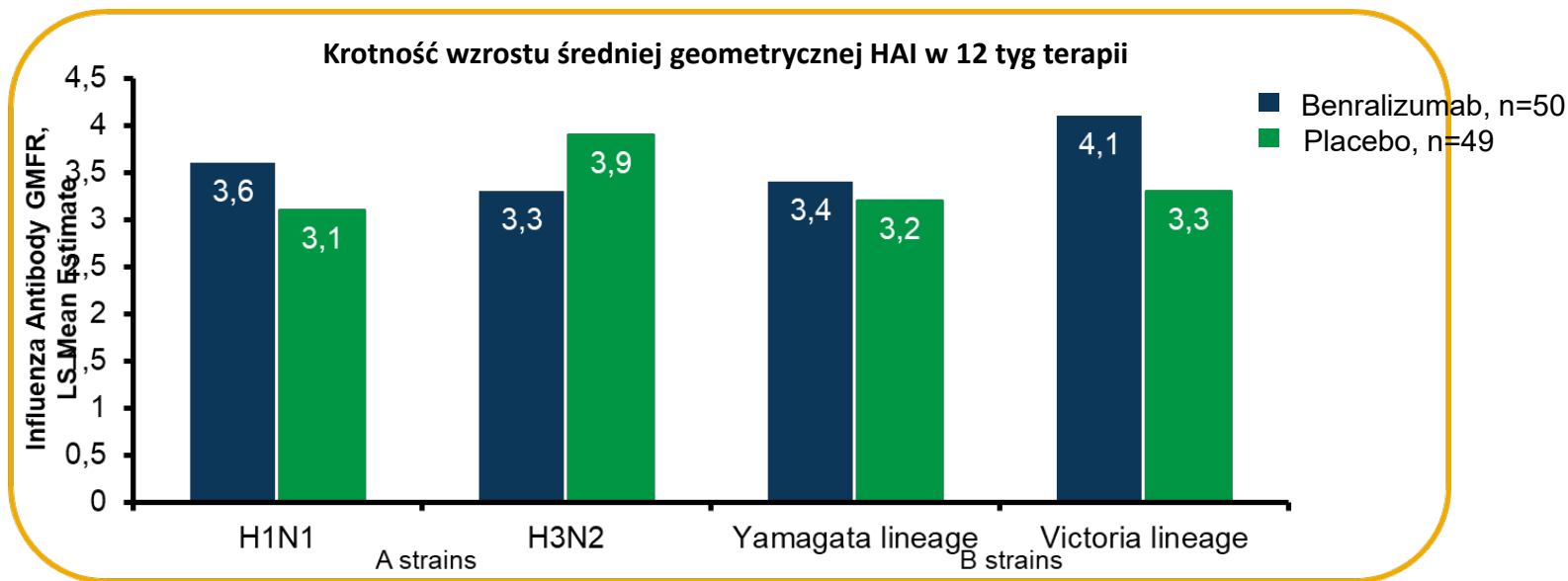
2.



Phenotypic properties of mouse and human B cell subsets

Phenotypic properties									
	Mouse				Human				
	B-1	FO	MZ	Memory	B-1	Naive	IgM memory	Switched memory	
CD5	+	-	-	-	CD5	+/-*	+/-**	+/-**	-
CD9	+/+*	-	++	ND	CD9	+/+*	-	-	-
CD11b	+/+*	-	-	-	CD11b	+/+*	-	-	-
CD19	+++	++	++	++	CD19	++	++	++	++
CD21	+	++	+++	+/-*	CD20	++	++	++	++
CD23	+/-**	+++	+	+/-**	CD27	++	-	++	++
CD25	+/-**	-	-	ND	CD43	++	+/-**	-	-
CD38	+++	++	++	++	CD44	++	-	++	++
CD43	++	-	-	-	CD45 ^b	++	++	++	++
CD44	++	-	++	++	CD80	+++	-	+	+/-**
CD45 ^b	+	++	++	++	CD86	+/+*	-	+/+*	+/+*
CD80	+++	-	+	+/-**	CD273 ^c	+/-*	-	-	+/-**
CD86	+/-**	-	+	+	IL-5R	+	-	ND	ND
CD273 ^c	+/-*	-	-	+/-**	IgM	+++	+	+++	+/+*
IL-5R	+	-	ND	ND	IgD	+	+++	+	+/-**
IgM	+++	+	+++	+/-**					
IgD	+	+++	+	+/-**					

Benralizumab nie wpływa na odpowiedź humoralną na antygeny zawarte w sezonowej szczepionce przeciwko grypie



Benralizumab (n=51) lub placebo (n=52) 3 dawki co 4 tygodnie podawano pacjentom w wieku 12-21 lat. W 8 tygodniu podano szczepionkę, odpowiedź oceniano testem zahamowania hemaglutynacji (HAI) w 12 tygodniu.

Podsumowanie



- Eozynofile to granulocyty wielofunkcyjne, zaangażowane w naprawę i remodeling tkanek, angiogenezę, odpowiedź przeciwpasożytniczą, utrzymanie homeostazy i aktywację komórek układu odpornościowego.
- Eozynofile odgrywają szczególną rolę w patomechanizmach astmy oskrzelowej.
- Ich przeżycie uwarunkowane jest wieloma czynnikami, dlatego wyłączenie tylko jednego może nie być wystarczające do deplekcji tkankowej eozynofilów.
- Benralizumab wykazuje celowane działanie anty-eozynofilowe z wykorzystaniem mechanizmu ADCC.
- Badania kliniczne potwierdziły skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa terapii benralizumabem.



Dziękuję za Uwagę



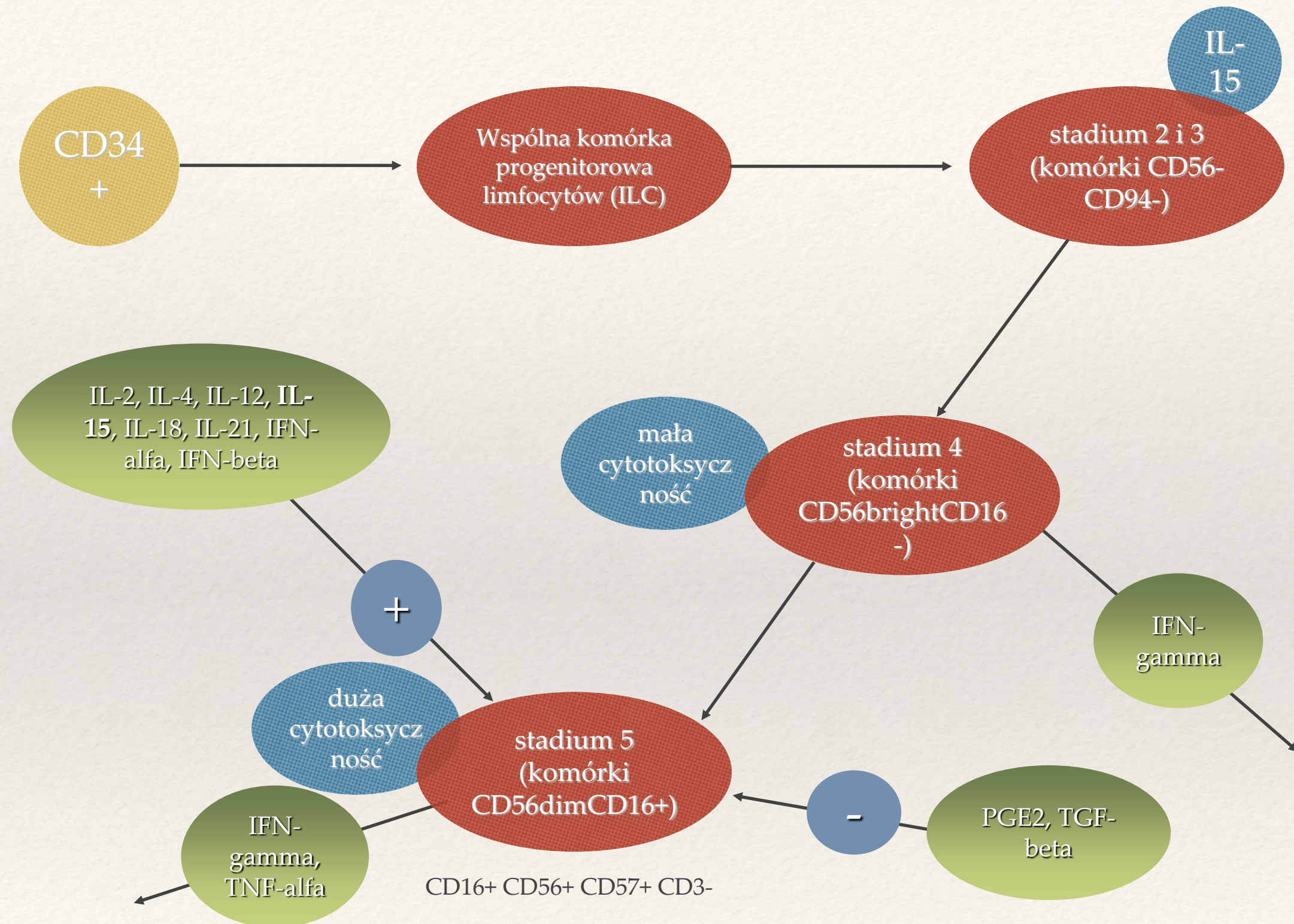
Urodzony morderca - aktor pierwszego
planu czy statysta – komórki NK w
praktyce immunologa klinicznego



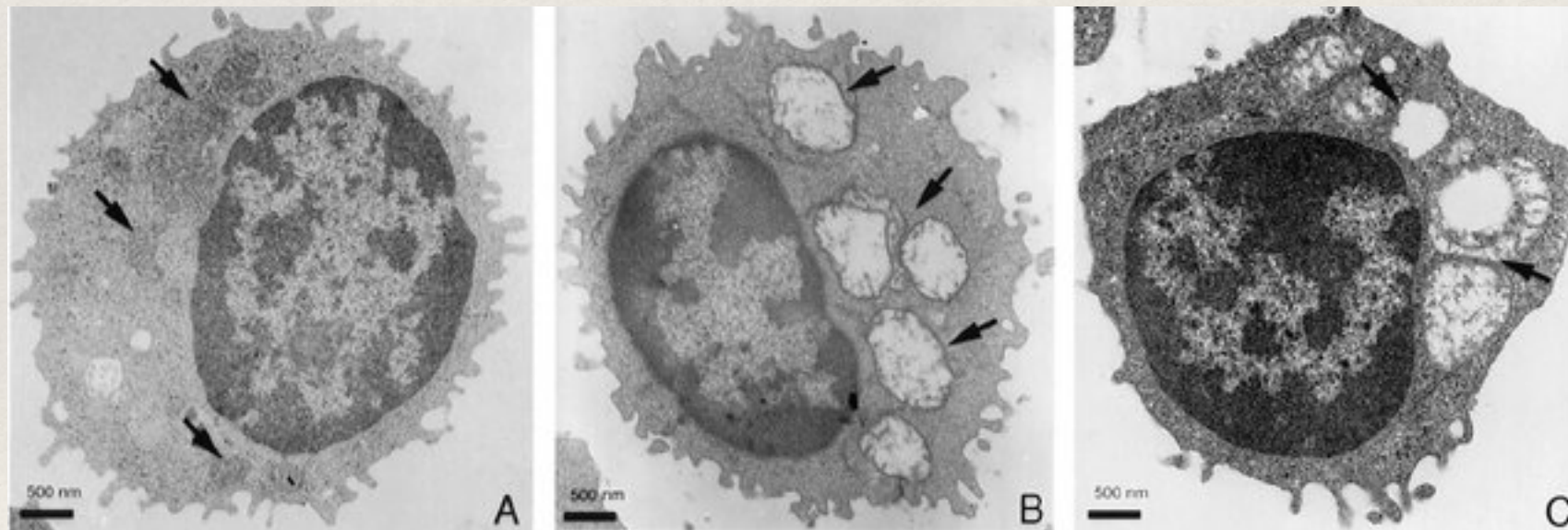
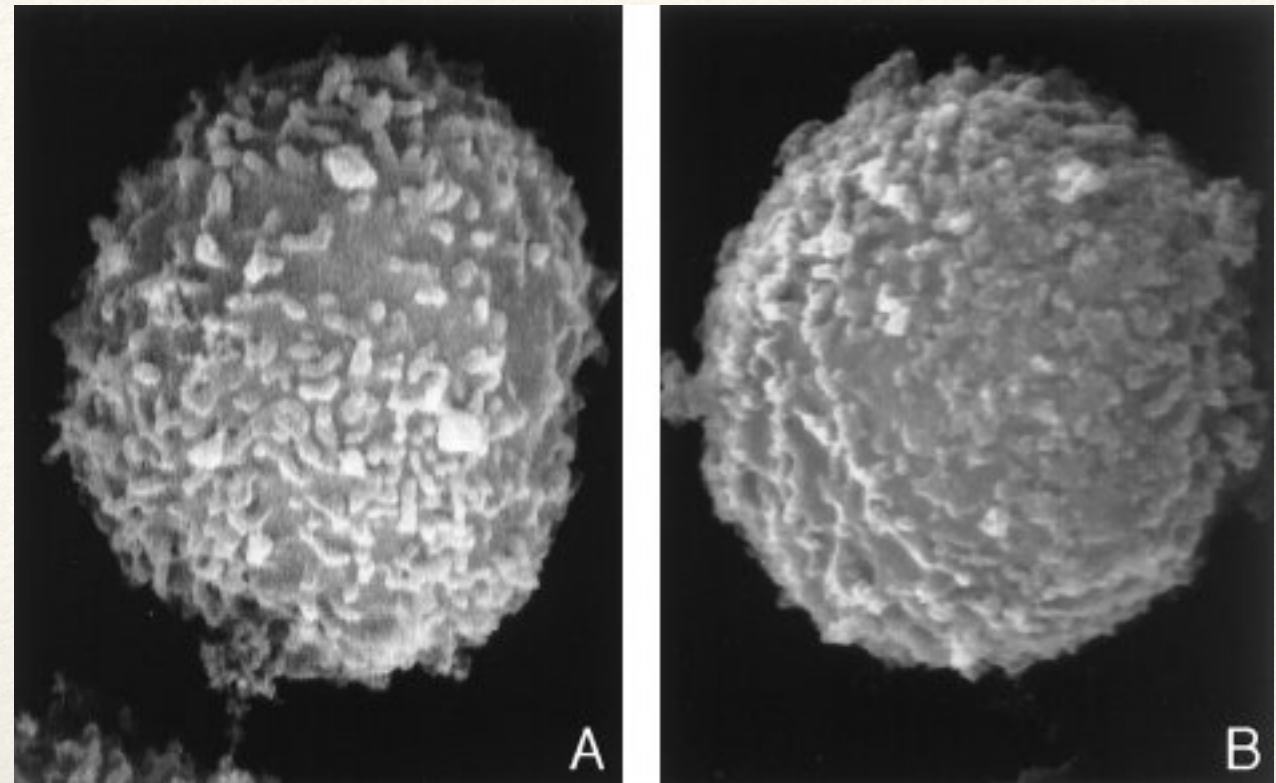
źródło zdjęcia: www.immuno-onkologia.pl

dr n. med. Dariusz Sołdacki
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Pneumonologii, Alergologii i Immunologii
Klinicznej WIM
Zakład Immunologii Klinicznej WUM

Skąd się bierze komórka NK ?



Budowa komórki NK



Paananen, A., R. Mikkola, T. Sareneva, S. Matikainen, M. Andersson, I. Julkunen, M. S. Salkinoja-Salonen and T. Timonen (2000). "Inhibition of Human NK Cell Function by Valinomycin, a Toxin from

Podstawowe funkcje komórek NK

- ❖ Zabijanie komórek z nieprawidłową budową lub brakiem ekspresji HLA typu I przy udziale receptorów KIR (killer immunoglobulin-like receptor/killer inhibitory receptor)
- ❖ cytotoksyczność z udziałem perforyny - brak perforyny przyspiesza rozwój nowotworów i przyczynia się do zagrażających życiu infekcji oraz HLH (zespół hemofagocytarny)

Yadav, P. K., C. Chen and Z. Liu (2011). "Potential Role of NK Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease." Journal of Biomedicine and Biotechnology **2011**.

Chiossone, L., P.-Y. Dumas, M. Vienne and E. Vivier (2018). "Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer." Nature Reviews. Immunology **18**(11): 671-688.

Podstawowe funkcje komórek NK

- ❖ Zabijanie komórek w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał

Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated by CD16

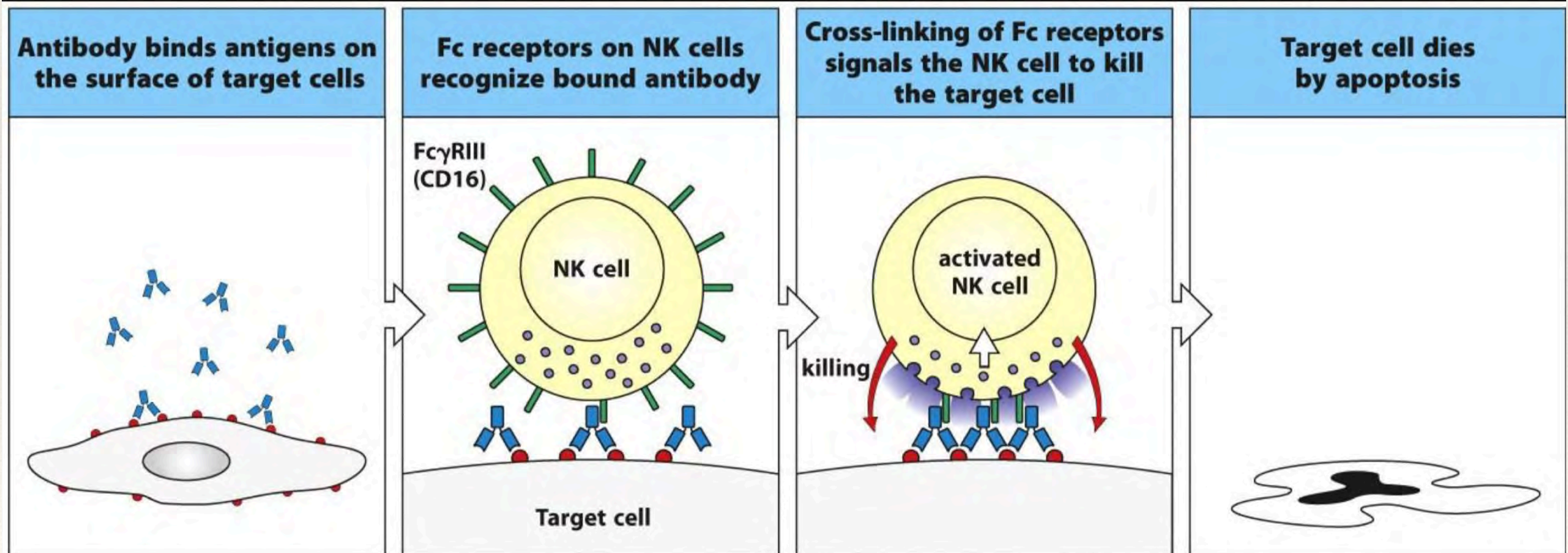


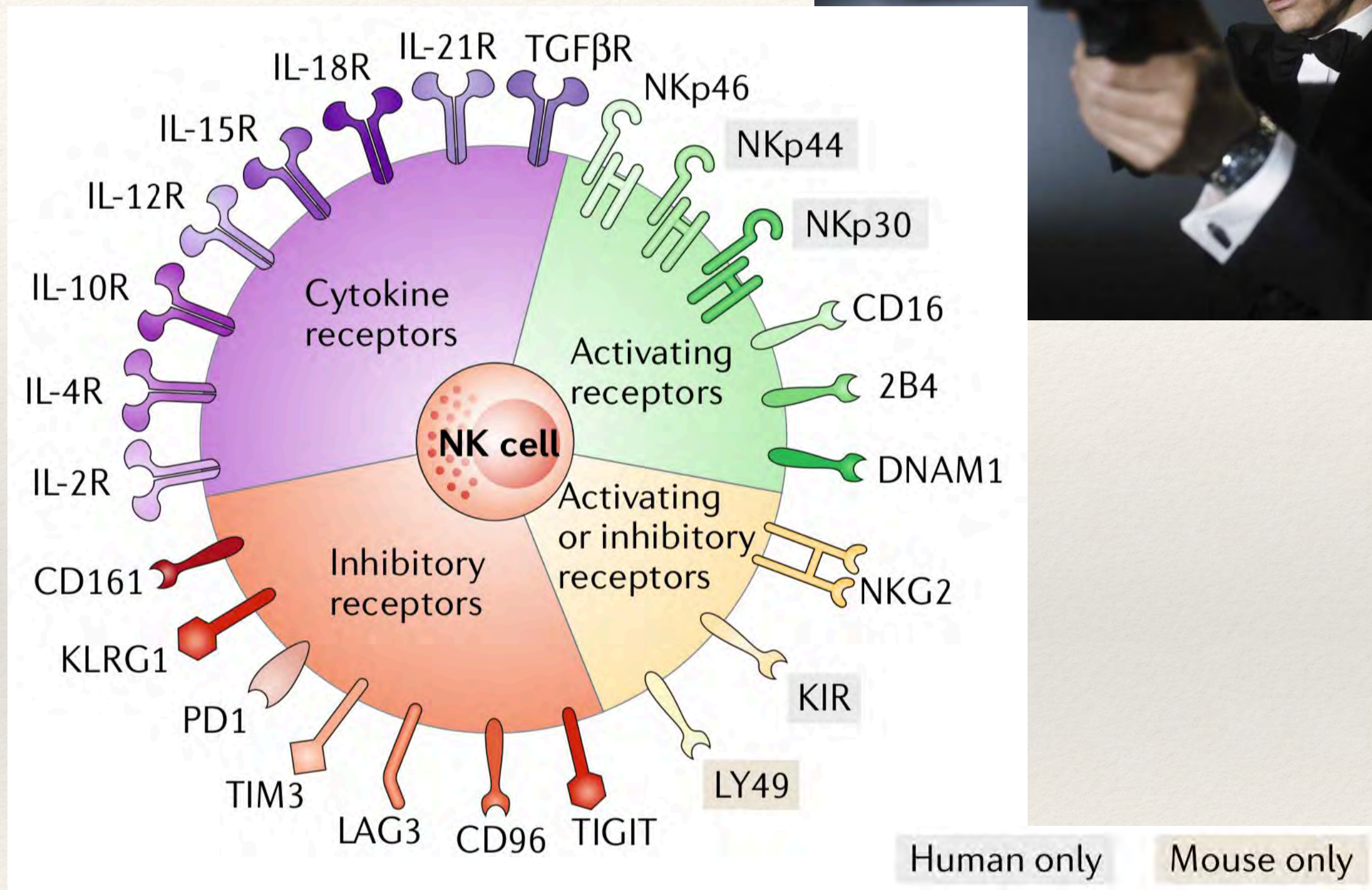
Figure 10.36 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

*Czy komórki NK są precyzyjne,
silne i trudne do powstrzymania ?*



źródło zdjęć: www.party.pl, www.gala.pl

Budowa komórki NK



Charakterystyka komórek NK

Opisane w 1975 roku jako komórki
spontanicznie niszczące komórki
nowotworowe

potrafią produkować również
GM-CSF, IL-5, IL-13, IL-10

biorą udział w aktywowaniu i
dojrzewaniu komórek dendrytycznych,
makrofagów i komórek T
- wydzielając IFN-gamma i TNF-alfa

potrafią produkować również
CCL3, CCL4, CCL5

Charakterystyka komórek NK

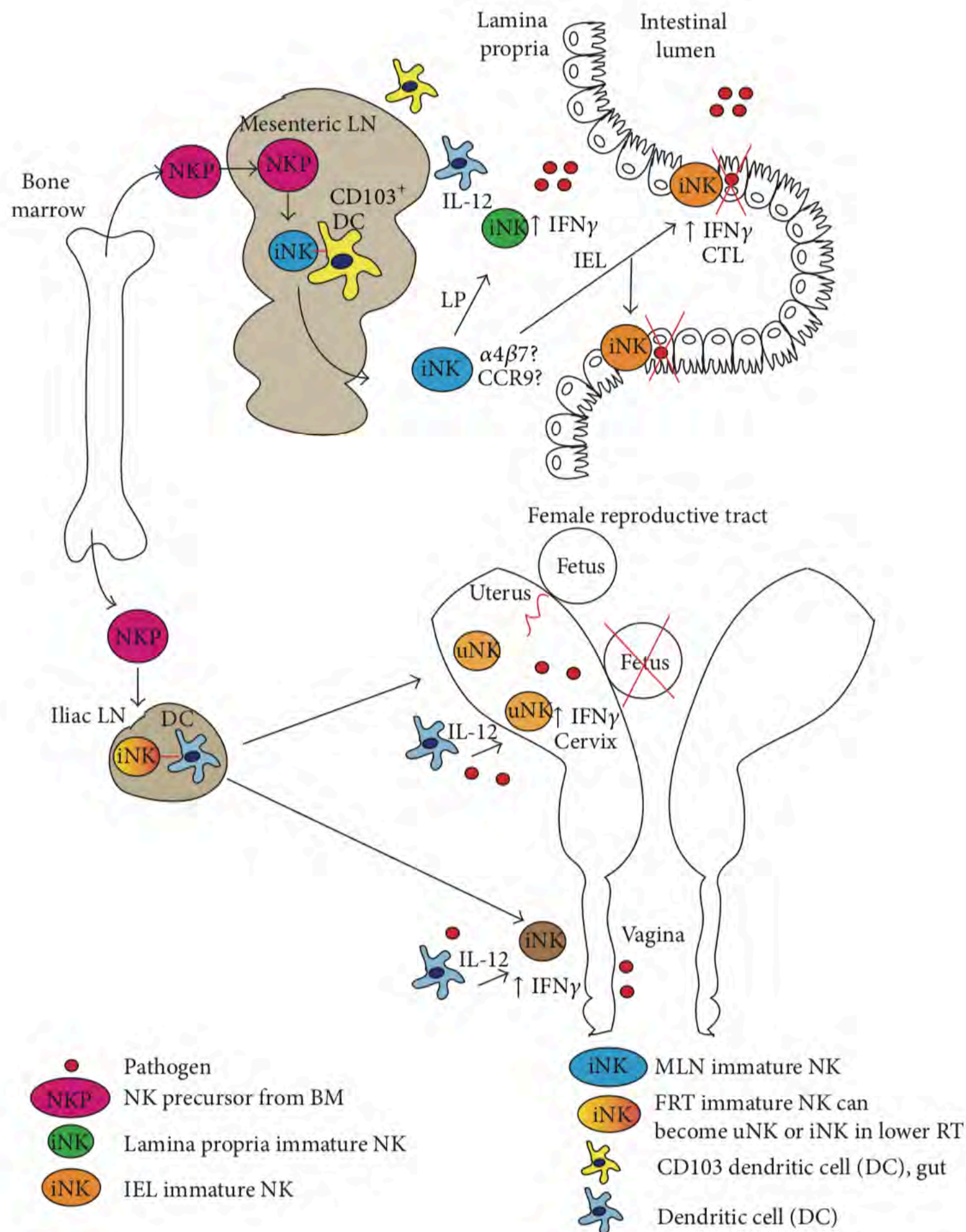
Potrafią poprzez OX40 dawać
sygnał kostymulacji dla
limfocytów podtrzymując ich
aktywację

Wchodzą w grupę I komórek ILC

Tkankowe subpopulacje komórek NK

W płucach dominują dojrzałe komórki NK i stanowią 10% limfocytów płuc

W błonach śluzowych pozostałych narządów dominują niedojrzałe komórki NK mające zdolność produkcji cytokin - głównie IFN-gamma



Ivanova, D., R. Krempels, J. Ryfe, K. Weitzman, D. Stephenson and J. P. Gigley (2014). "NK Cells in Mucosal Defense against Infection." BioMed Research International 2014.

Tkankowe subpopulacje komórek NK

	IFN-gamma	TNF-alfa	GM-CSF	cytotoksyczność	funkcja w chorobach
wątrobowe trNK	duża	duża	duża	duża	udział w nadreaktywności kontaktowej
maciczne trNK	duża	duża	b.d.	mała	nieznana
śliniankowe trNK	mała	b.d.	b.d.	zależna od TRAIL	eliminowanie aktywowanych komórek T i ograniczanie autoimmunizacji
tłuszczowe trNK	duża	b.d.	b.d.	mała	promowanie zapalenia i insulinooporności
nerkowe trNK	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	promowanie niedokrwienego uszkodzenia nerki
grasicze trNK	duża	duża	duża	mała	nieznana
konwencjonalne NK	duża	mała	mała	duża	przeciwnowotworowe, przeciwinfekcyjne, ograniczanie nadmiernej odpowiedzi systemu nabytej odporności

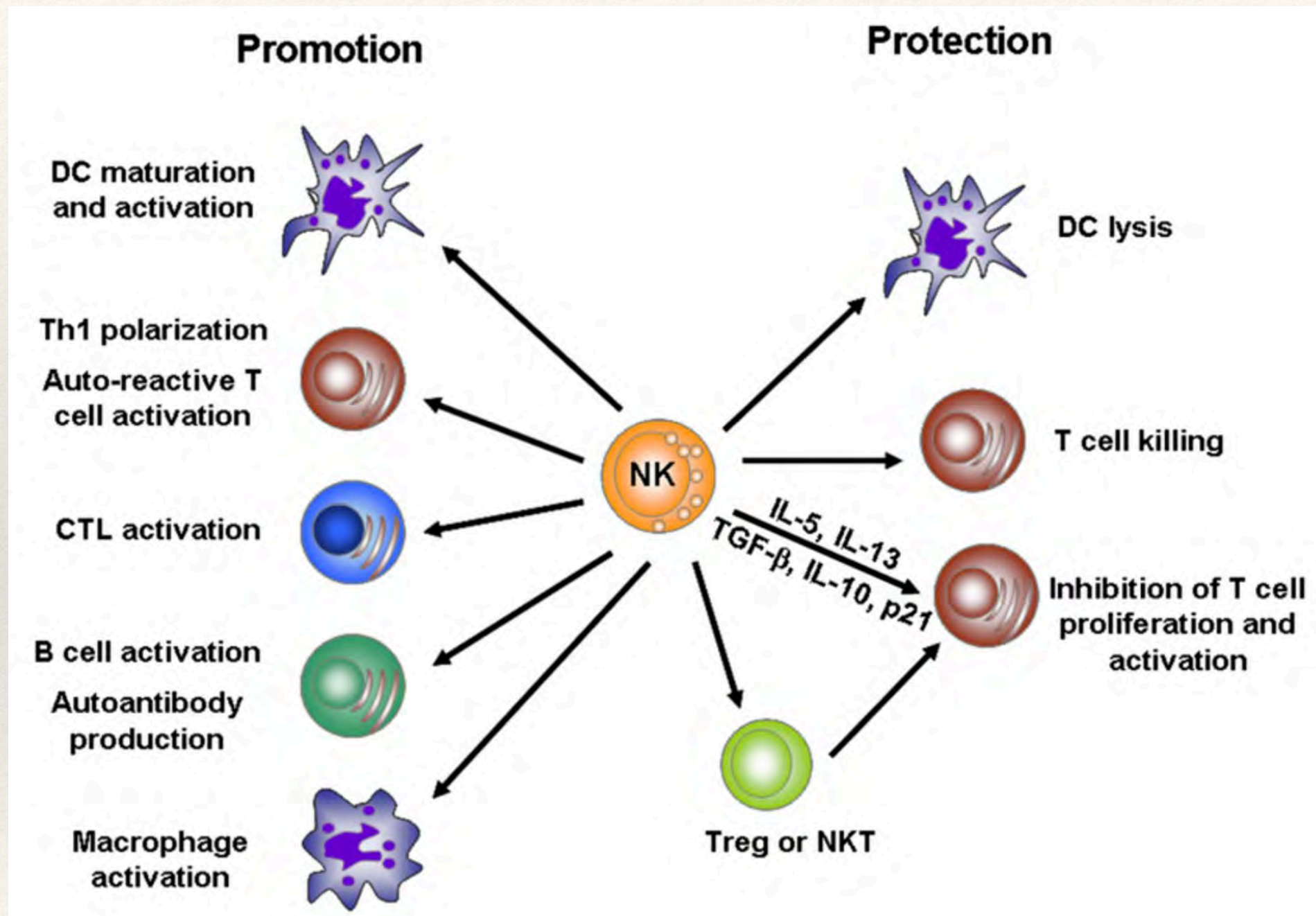
Immunomodulacyjne działanie komórek NK

- ❖ komórki NK niszczą zakażone wirusami komórki, w tym komórki dendrytyczne, przez co **zmniejszają pobudzenie plazmocytoidalnych** komórek dendrytycznych
- ❖ mniejsze pobudzenie komórek plazmocytoidalnych → mniejsze pobudzenie limfocytów T
- ❖ komórki NK potrafią **eliminować aktywowane limfocyty T CD4+ i CD8+** w pierwszych dniach ich aktywacji (poprzez receptor aktywujący NKG2D, który pobudza komórkę NK po rozpoznaniu antygenów własnych z rodziny MIC oraz RAET1/ULBP indukowanych stresem, transformacją nowotworową lub infekcją)

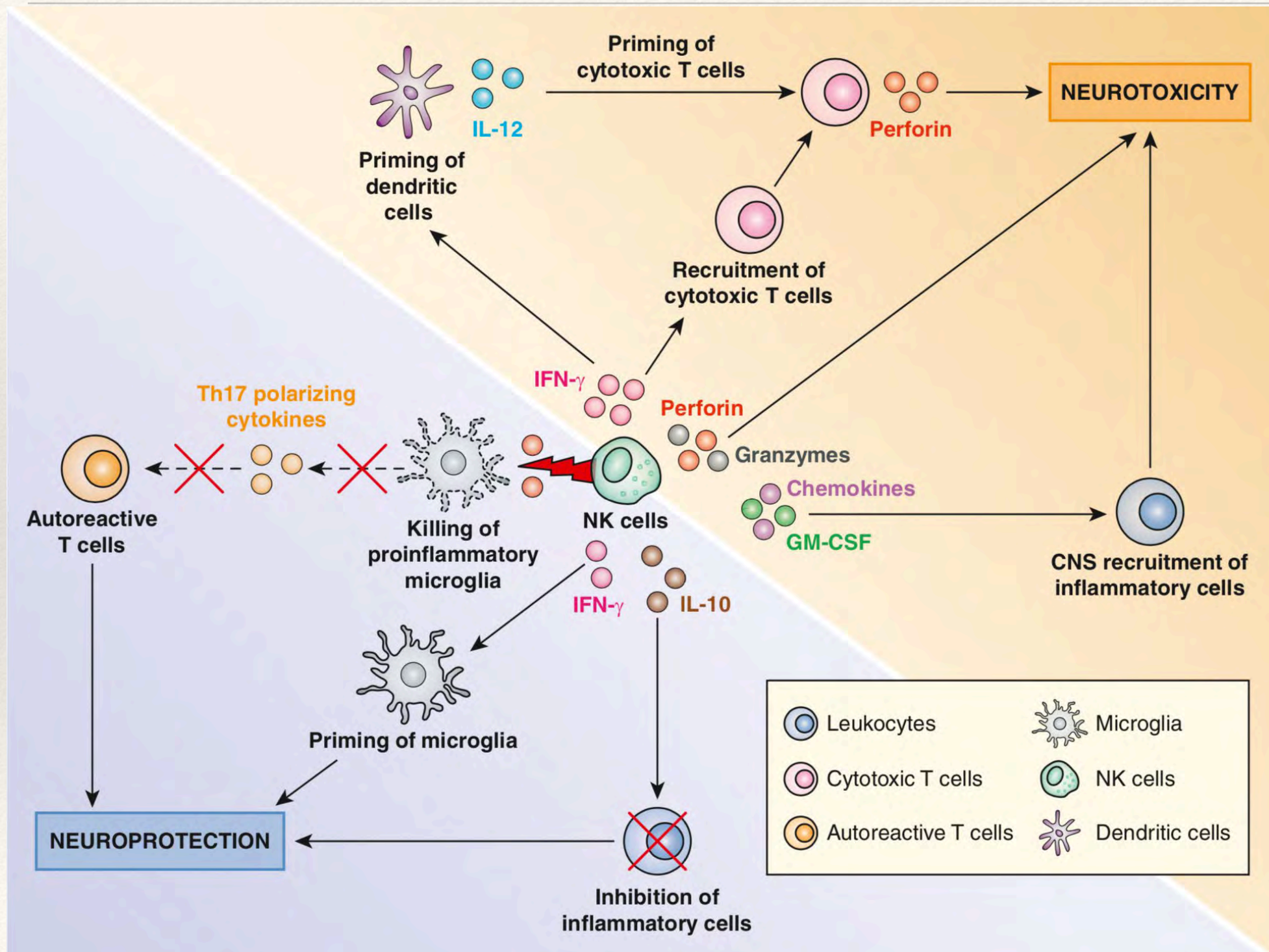
Immunomodulacyjne działanie komórek NK

- ❖ Poprzez eliminację niedojrzałych komórek dendrytycznych z małą ekspresją HLA typu I w węzłach chłonnych **poprawiają kontrolę nad prezentacją antygenów**

Immunomodulatory action of NK cells



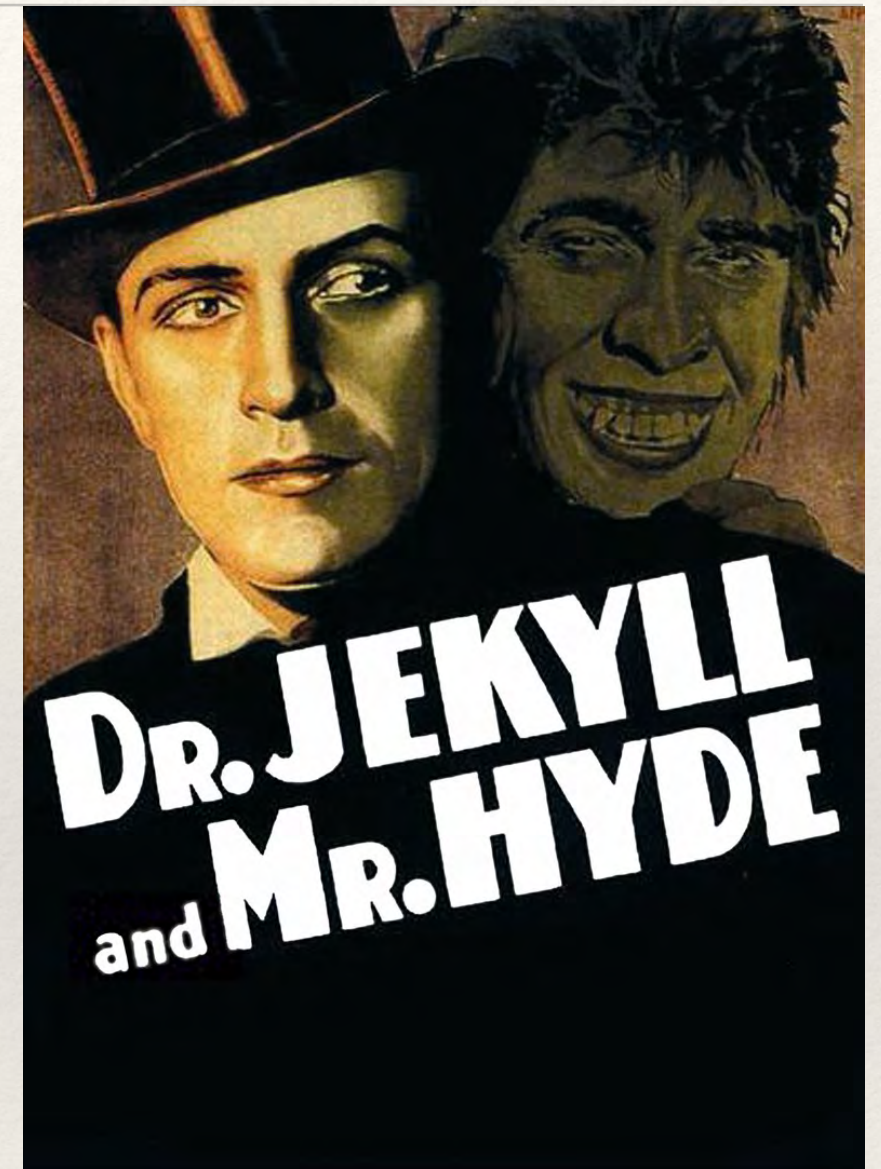
Wpływ komórek NK na OUN



Poli, A., J. Kmiecik, O. Domingues, F. Hentges, M. Blery, M. Chekenya, J. Boucraut and J. Zimmer (2013). "NK Cells in Central Nervous System Disorders." *J. Immunol.* **190**(11): 5355-5362.

Wpływ komórek NK na OUN

- ❖ Komórka NK może zarówno chronić OUN przed infekcjami lub autoimmunizacją, jak w stwardnieniu rozsianym (poprzez eliminację autoreaktywnych limfocytów i komórek mikrogleju)
- ❖ Komórka NK może powodować nadmierne uszkodzenie OUN wtórnie do choroby infekcyjnej, czy w chorobie Parkinsona



OUN a komórki NK



- ❖ Nagła sytuacja stresowa aktywuje komórki NK za pośrednictwem katecholamin (receptor Beta2-adrenergiczny)
- ❖ Przewlekły stres, depresja, czy autyzm powodują zmniejszenie aktywności komórek NK
- ❖ Stosowanie SSRI zwiększa aktywność komórek NK (NKCA - aktywność cytotoksyczna komórek NK)

Immunomodulacyjne działanie komórek NK



Profesjonalny zabójca z duszą ?



Niedobór komórek NK

- ❖ CNKD - klasyczny niedobór komórek NK - brak lub zmniejszona liczba komórek NK
- ❖ zwiększona wrażliwość na wirusy herpes i papillomawirusy
- ❖ FNKD - funkcjonalny niedobór komórek NK - obecne komórki NK, ale upośledzona ich funkcja cytotoksyczna

Niedobór komórek NK a zwiększona częstość nowotworów

- ❖ upośledzona funkcja komórek NK może zwiększać ryzyko przerzutów nowotworów głowy i szyi, krtani, i innych guzów litych
- ❖ **mała ilość komórek NK** przed zabiegiem usunięcia raka okrężnicy wiąże się z **większym ryzykiem wznowy** nowotworu po resekcji guza

Mutacje odpowiedzialne za rozwój CNKD i FNKD

NKD type	Peripheral blood NK cells (CD3 ⁻ CD56 ⁺)	CD56 ^{dim} NK cell subset	CD56 ^{bright} NK cell subset	NK cell function	Infectious susceptibility	Gene defect	Inheritance
CNKD	Absent or very low	?	?	Absent	Herpesviruses	?	?
Subtype 1 (CNKD1)	Absent or very low	Absent or very low	Absent	Absent	VZV, HSV, CMV, HPV, mycobacteria	<i>GATA2</i>	AD
Subtype 2 (CNKD2)	Absent or very low	Absent or very low	Preserved	Absent		<i>MCM4</i>	AR
FNKD	Present	Should be present	Should be present	Absent or severely decreased	Herpesviruses, HPV	?	?
Subtype 1 (FNKD1)	Present	Present	Present	Decreased	HSV, EBV, HPV	<i>FCGR3A</i>	AR

AD, Autosomal dominant; AR, autosomal recessive.

TABLE III. PID diseases with an NK cell abnormality

Disease	Gene(s)*	NK cell defect	Mechanism†	Infectious susceptibility	Reference‡
Diseases impairing NK cell development or survival					
X-linked SCID	<i>IL2RG</i>	Absent NK cells	IL-15 receptor signaling	Multiple infections	61
Autosomal recessive SCID	<i>JAK3</i>	Absent or low NK cell numbers	IL-15 receptor signaling	Multiple infections	62
	<i>IKZF1</i>		Developmental		63
			transcriptional programs		61
	<i>ADA</i>		Metabolic requirements		64
	<i>MTHFD1</i>		Metabolic requirements		
IPEX-like syndrome with growth hormone deficiency	<i>STAT5B</i>	Absent or low NK cells	IL-15 receptor signaling	Multiple infections	65
Bloom syndrome	<i>BLM</i>	Cytotoxicity	Unclear	Fungi, bacteria	66
Fanconi anemia	<i>FANCA-G</i>	Low NK cells	Bone marrow impairment	Multiple infections	67
Dyskeratosis congenita	<i>DKC1</i>	Low NK cells	Bone marrow impairment	Multiple infections	68
Diseases impairing the mechanics of cytotoxicity					
FHL2	<i>PRF1</i>	Cytotoxicity	Absent perforin	Herpesviruses	52
FHL3	<i>UNC13D</i>	Cytotoxicity	Lytic granules cannot dock at synaptic membrane	Herpesviruses	69
FHL4	<i>STX11</i>	Cytotoxicity	Lytic granules cannot fuse with synaptic membrane	Herpesviruses	70
FHL5	<i>STXBP2</i>				71
Chediak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	Cytotoxicity	Abnormal lytic granule biogenesis	EBV, fungi	72
Griscelli syndrome type 2	<i>RAB27A</i>	Cytotoxicity	Lytic granules cannot detach from microtubules	Herpesviruses, bacteria	73
Hermansky-Pudlik syndrome	<i>AP3B1</i>	Cytotoxicity	Abnormal lytic granule biogenesis	Herpesviruses, bacteria	74
	<i>BLOC1S6</i>				75
Papillon-Lefevre syndrome	<i>CTSC</i>	Cytotoxicity	Ineffective maturation of lytic machinery	Herpesviruses, bacteria	76
Wiskott-Aldrich syndrome	<i>WASP</i>	Cytotoxicity	Defective actin organization at immunological synapse	Herpesviruses, multiple infections	77
	<i>WIPF1</i>				78

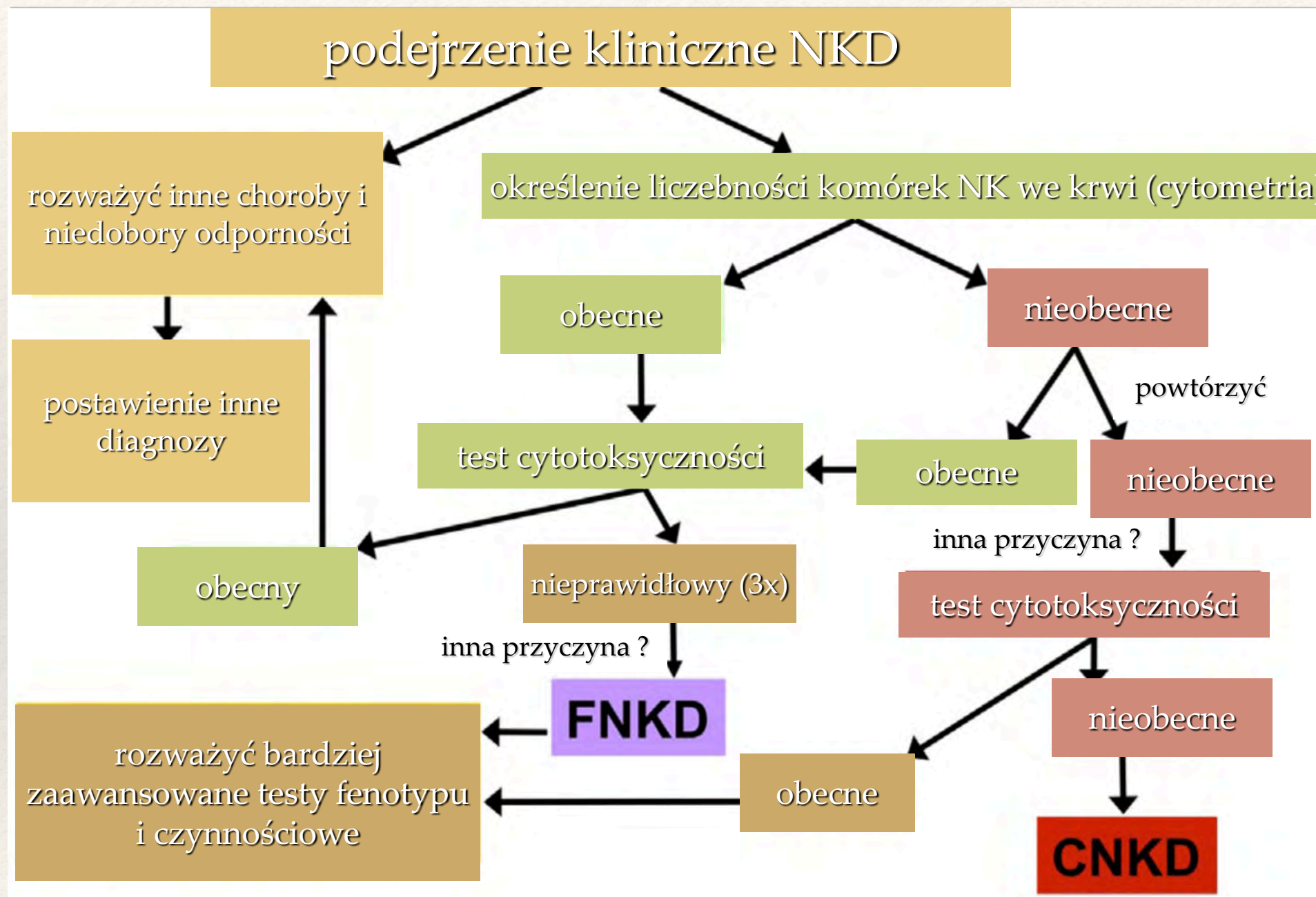
Autosomal recessive hyper-IgE syndrome	<i>DOCK8</i>	Cytotoxicity	Defective actin accumulation at immunological synapse	HPV, multiple infections	59
May-Hegglin anomaly	<i>MYH9</i>	Cytotoxicity	Defective lytic granule positioning	Intracellular bacteria	79
Leukocyte adhesion deficiency type I	<i>ITGB2</i>	Cytotoxicity	Defective target cell binding and lytic granule organization	Multiple infections	58
Leukocyte adhesion deficiency type III	<i>FERMT3</i>	Cytotoxicity	Defective target cell binding and NK cell activation	Multiple infections	80
Diseases inherently impairing signaling for cytotoxicity					
XLP type 1	<i>SH2D1A</i>	Cytotoxicity	Receptor-induced NK cell activation (CD244)	EBV	81
XLP type 2	<i>XIAP</i>	Low numbers $\pm$ cytotoxicity	Unclear	EBV	82
Non-X-linked lymphoproliferative syndrome	<i>ITK</i>	Low numbers $\pm$ cytotoxicity	Unclear	EBV	83
PLC- γ -associated immunodeficiency	<i>PLCG2</i>	Degranulation	Reduced activation-induced calcium flux	Respiratory infections	60
PKC- δ deficiency	<i>PRKCD</i>	Cytotoxicity	Unclear	EBV	84
CRAC channel deficiency	<i>ORAI1</i>	Degranulation	Activation-induced calcium flux for degranulation	Multiple infections	85
	<i>STIM1</i>				86
NEMO deficiency	<i>IKBKG</i>	Cytotoxicity	Activation signaling and NF- κ B activation	Mycobacteria, bacteria, CMV	87
ALPS (caspase 8 deficiency)	<i>CASP8</i>	Cytotoxicity	Activation signaling and NF- κ B activation	Herpesviruses, bacteria	88
STAT1 deficiency	<i>STAT1</i>	Cytotoxicity and cytokine production	Activation-induced transcription	HSV, CMV, fungi, mycobacteria	89
Diseases impairing other functions					
Bare lymphocyte syndrome	<i>TAP1</i>	Cytotoxicity	Aberrant NK cell licensing	Multiple infections	90
	<i>TAP2</i>				91

(Continued)

Disease	Gene(s)*	NK cell defect	Mechanism†	Infectious susceptibility	Reference‡
Severe congenital neutropenia	<i>ELANE</i>	Cytotoxicity	Homeostasis and terminal differentiation via neutrophils	Bacteria	92
X-linked hyper-IgM-I	<i>CD40LG</i>	Cytotoxicity	Unclear	Enteroviruses, bacteria, pneumocystis	93
Netherton syndrome	<i>SPINK5</i>	Cytotoxicity	Unclear	Cutaneous infections	94
IL-12/IL-12 receptor deficiency	<i>IL12B</i> <i>IL12RB1</i>	Cytokine production, cytotoxicity	Deficient IL-12 signaling	Mycobacteria, salmonella	95
IL-21 receptor deficiency	<i>IL21R</i>	Cytotoxicity	Unclear	Multiple infections	96
X-linked immunodeficiency with Mg^{2+} defect	<i>MAGT1</i>	Phenotype	Unclear	EBV, multiple infections	97
Rett syndrome-like MECP2 duplication	<i>MECP2</i>	Low numbers	Abnormal T-bet function	Fungi, pneumonia	98
CD25 deficiency	<i>IL2RA</i>	Low numbers	Unclear	CMV	99
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	Cytokine production	Unclear	Multiple infections	100

edzialnych za pierwotne niedobory odporności związanych z dysfun

Kiedy i co badać przy podejrzeniu dysfunkcji komórek NK (NKD) ?

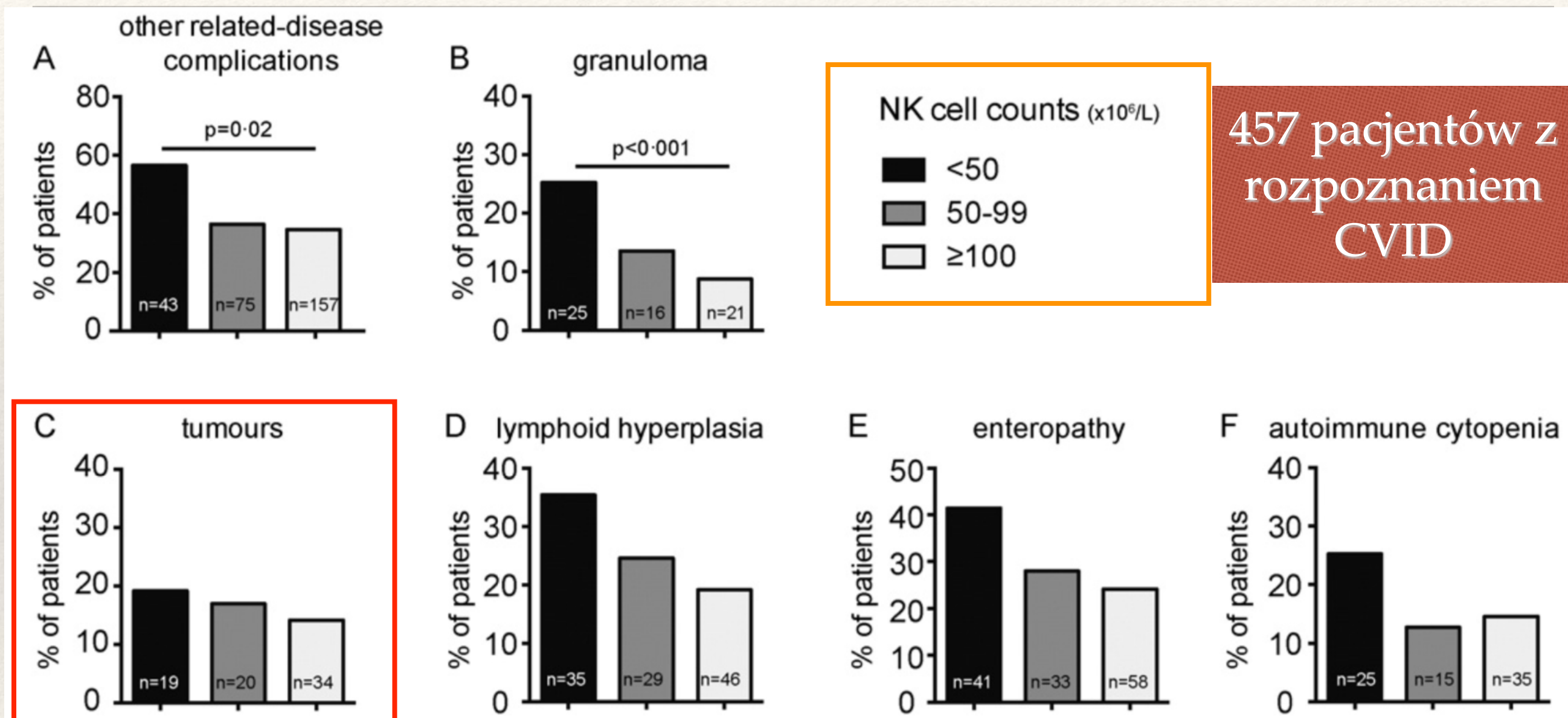


- ❖ test cytotoksyczności komórek NK na linii białaczkowej K562

EBV a NK

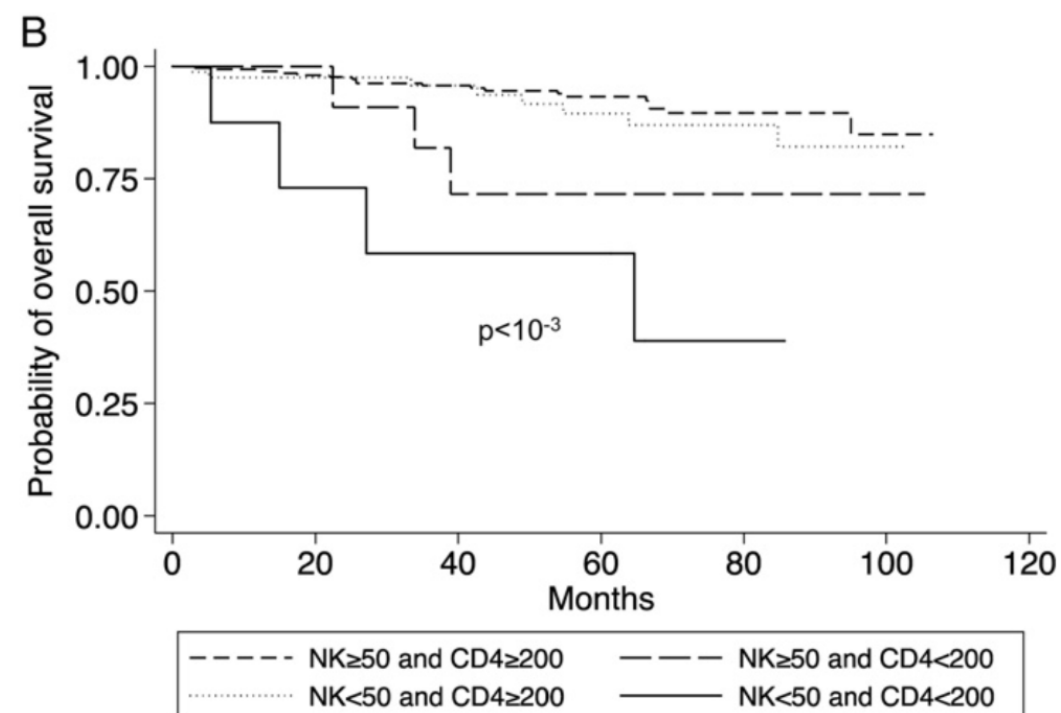
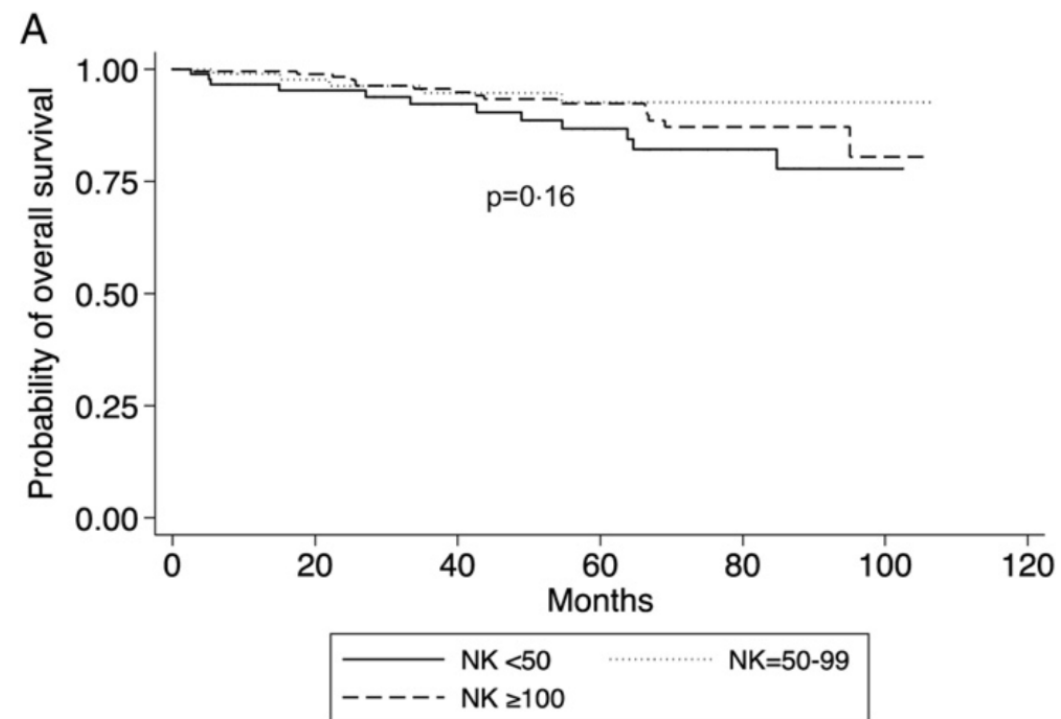
- ❖ nieprawidłowe komórki NK nie eliminują limfocytów B zakażonych EBV
- ❖ EBV poprzez produkcję cząsteczek ITAM nasila proliferację limfocytów B
- ❖ Dochodzi do rozwinięcia DLBCL oraz HLH

Niedobór komórek NK u pacjentów z CVID



Ebbo, M., L. Gérard, S. Carpentier, F. Vély, S. Cypowyj, C. Farnarier, N. Vince, M. Malphettes, C. Fieschi, E. Oksenhendler, N. Schleinitz and E. Vivier (2016). "Low Circulating Natural Killer Cell Counts are Associated With Severe Disease in Patients With Common Variable Immunodeficiency." *EBioMedicine* **6**: 222-230.

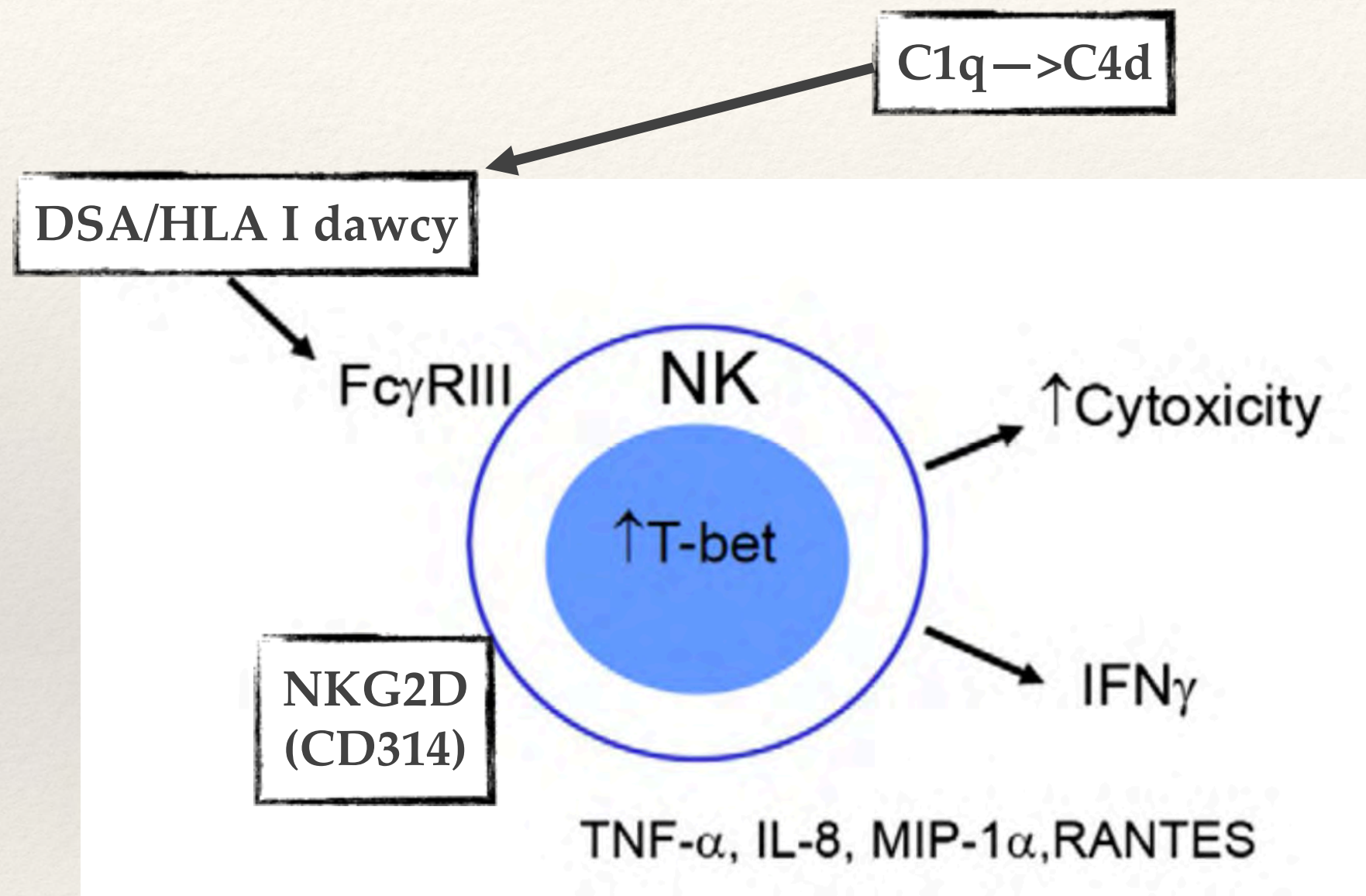
Niedobór komórek NK u pacjentów z CVID



457 pacjentów z
rozpoznananiem CVID

Ebbo, M., L. Gérard, S. Carpentier, F. Vély, S. Cypowyj, C. Farnarier, N. Vince, M. Malphettes, C. Fieschi, E. Oksenhendler, N. Schleinitz and E. Vivier (2016). "Low Circulating Natural Killer Cell Counts are Associated With Severe Disease in Patients With Common Variable Immunodeficiency." *EBioMedicine* **6**: 222-230.

Udział komórek NK w odrzucaniu narządu przeszczepionego zależnego od przeciwciał



Akiyoshi, T., T. Hirohashi, A. Alessandrini, C. M. Chase, E. A. Farkash, R. Neal Smith, J. C. Madsen, P. S. Russell and R. B. Colvin (2012). "Role of complement and NK cells in antibody mediated rejection." Human Immunology **73**(12): 1226-1232.

Komórki NK w patogenezie IBD

- ❖ immunomodulacyjne działanie śluzówkowych komórek NK bierze udział w utrzymaniu homeostazy błony śluzowej jelit
- ❖ nieprawidłowa silna reakcja na wybrane elementy mikrobioty komórkami NK o profilu komórek cytotoksycznych może być elementem patogenezy IBD
- ❖ stwierdzono zmniejszoną ekspresję KIR2DL1 (**L** - receptor z długim łańcuchem cytoplazmatycznym z tłumiącymi motywami ITIM) i HLA-C2 u pacjentów z IBD w porównaniu do zdrowej populacji

Zaangażowanie komórek NK w rozród

- ❖ uNK cells (CD56brightCD16-) w macicy, posiadają liczne ziarnistości w porównaniu do krążących we krwi komórek NK (CD56brightCD16-) bez ziarnistości
- ❖ są najliczniejszymi komórkami w pierwszym trymestrze - zmniejsza się ich liczba w drugim i trzecim trymestrze
- ❖ uNK mają niską cytotoksyczność, ale wydzielają dużo cytokin
- ❖ regulowana jest ich funkcja poprzez kontakt z HLA trofoblastu - one wpływają też na zasięg inwazji trofoblastu w doczesną oraz rozwój tętnic spiralnych

Zaangażowanie komórek NK w rozród



Jak możemy leczyć zaburzenia komórek NK ?

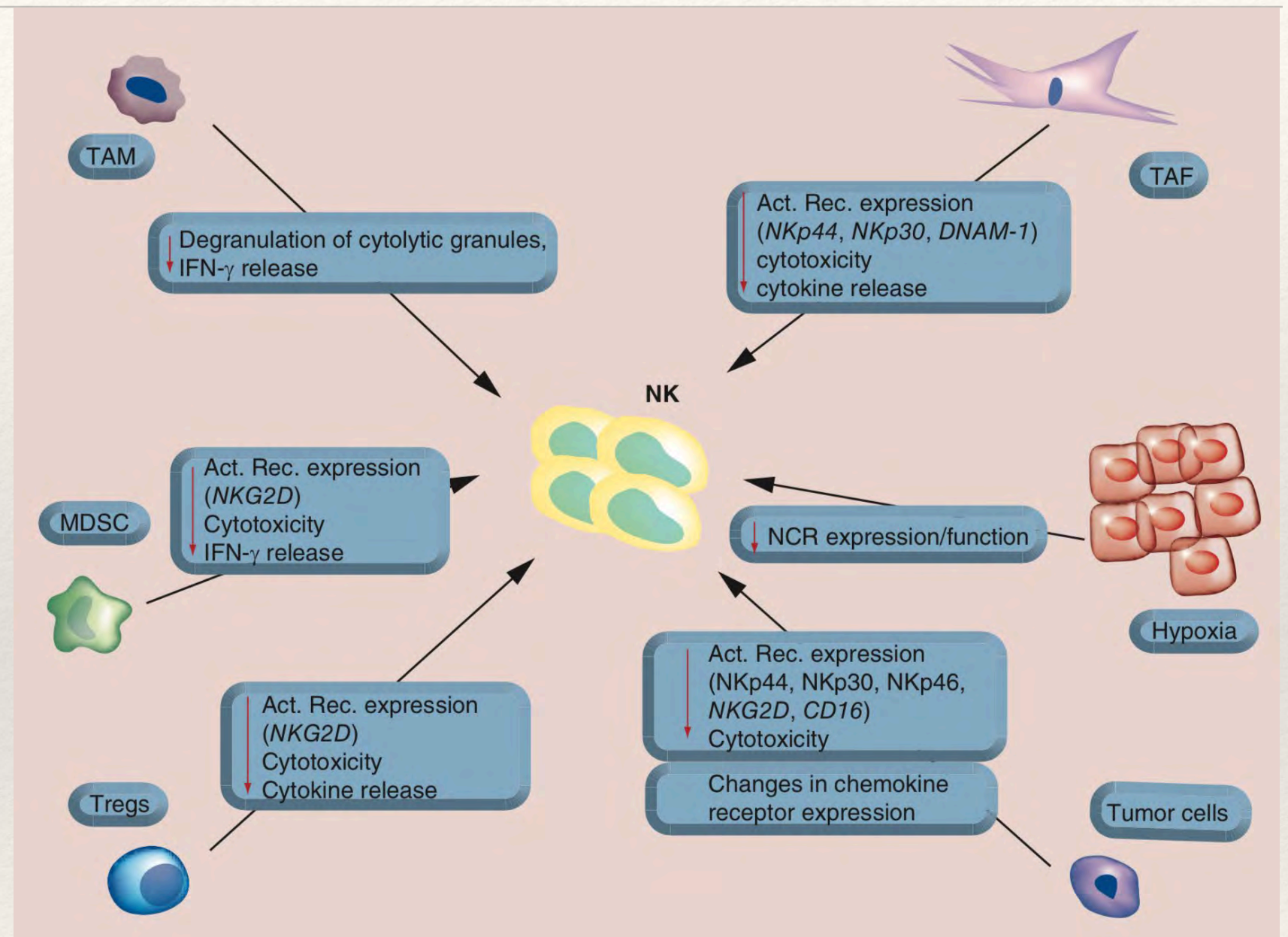
- ❖ Higieniczny styl życia
 - ❖ spanie pomiędzy 22:00 a 6:00
 - ❖ aerobowy wysiłek fizyczny
 - ❖ regularne posiłki co 3-4 godziny
- ❖ stosowanie SSRI u pacjentów z obniżonym nastrojem i wtórnie zmniejszoną aktywnością komórek NK

Jak możemy leczyć zaburzenia komórek NK ?

- ❖ szczepienia przeciwko HPV i VZV
- ❖ terapie miejscowe farmakologiczne i fizyczne zakażeń papillomawirusami
- ❖ profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych (acyklovir, gancyklovir i inne)
- ❖ w ciężkich przypadkach HSCT

Jak możemy wykorzystać komórki NK ?

Cantoni, C., K. Grauwet, G. Pietra, M. Parodi, M. C. Mingari, A. D. Maria, H. Favoreel and M. Vitale (2015). "Role of NK cells in immunotherapy and virotherapy of solid tumors.(natural killer cells)(Report)." 7(8): 861.



Vincent Yi Sheng Oei, Marta Siernicka, Agnieszka Graczyk-Jarzynka, Hanna Julie Hoel, Weiwen Yang, Daniel Palacios, Hilde Almåsbak, Malgorzata Bajor, Dennis Clement, Ludwig Brandt, Björn Önfelt, Jodie Goodridge, Magdalena Winiarska, **Radosław Zagozdzon**, Johanna Olweus, Jon-Amund Kyte and Karl-Johan Malmberg (2018). „**Intrinsic Functional Potential of NK-Cell Subsets Constrains Retargeting Driven by Chimeric Antigen Receptors.**” Cancer Immunology Research 6(4): 467-480

Jak możemy wykorzystać komórki NK ?

Torsten Tonn, MD, PhD

Professor, Chair Transfusion Medicine, Medical Faculty Carl-Gustav-Carus, Technische Universität Dresden, Germany; CEO German Red Cross Blood Donor Service North-East



Torsten Tonn, MD, PHD, holds the chair for Transfusion Medicine at the Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technical University Dresden (Germany) and is medical director (CEO) of the German Red Cross Blood Donation Service North/East. His scientific focus has been to facilitate the transfer of cell based therapies into clinical practice. He pioneered first in man trials using the off-the-shelf- NK cell line NK-92 (Tonn et al. J Hematother Stem cell res. 2001; Cytotherapy 2013) and together with Winfried Wels generated the first CAR expressing NK-92 cells (Uharek C. et. al. 2001). Torsten Tonn and Winfried Wels have jointly developed ErbB2-CAR NK-92 cells into a clinical product and have been granted IND status by the German competent authority Paul-Ehrlich-Institute for the CAR2BRAIN trial in 2017, which evaluates ErbB2-CAR NK-92 in patients with recurrent ErbB2 positive Glioblastoma (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03383978>; Zhang et al. J Nat Cancer Inst 2016). Torsten Tonn served in many national and international committees, among them the cell based product working party (CPWP) adjunct to the "Committee for advanced therapies, CAT" (European Medicines Agency, EMA).

Abstract:

In vivo eradication of malignant and non-malignant (autoreactive, allergen-specific) cell types by CAR technology

More than 20 years after the first genetically retargeting of T lymphocytes against tumor targets with chimeric antigen receptors (CAR), break through clinical benefits have been achieved in B cell hematologic malignancies and two autologous CD19 specific CAR-T cells, YescartaTM and KymriahTM, have been granted marketing authorization. Both medicinal

profile. Here it could be an option to use Natural Killer cells as CAR-"drivers", rather than T cells, as they appear to be less toxic. The presentation will describe the current and future developments of CAR technologies in liquid and solid cancer and discuss the expansion of this field into non-malignant chronic diseases, such as autoimmunity and allergy, in view of the specific risk profile of CAR-T and CAR-NK cells.

developments of CAR technologies in liquid and solid cancer and discuss the expansion of this field into non-malignant chronic diseases, such as autoimmunity and allergy, in view of the specific risk profile of CAR-T and CAR-NK cells.

Tonn, T., D. Schwabe, H. G. Klingemann, S. Becker, R. Esser, U. Koehl, M. Suttrop, E. Seifried, O. G. Ottmann and G. Bug (2013). "Treatment of patients with advanced cancer with the natural killer cell line NK-92." *Cytotherapy* **15**(12): 1563.



Wtórne niedobory odporności- problem nie tylko hematologa

Ewa Więsik-Szewczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii, Immunologii Klinicznej,

Wojskowy Instytut Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. Karina Jahnz-Różyk

KONFLIKT INTERESÓW

Oświadczam, że współpracowałam w zakresie (np. udzielania konsultacji, wygłaszania wykładów, udziału w kongresach) z firmami: Shire, CSL Behring, Octapharma, Kedrion, Sobi.

Wykład na zlecenie firmy Takeda Polska Sp. z o.o., która pokryła koszty przygotowania i wygłoszenia niniejszej prezentacji.
Materiał przeznaczony wyłącznie dla lekarzy, nie do dystrybucji.

VV-MEDCOM-17143

Dlaczego problem nie tylko hematologa?

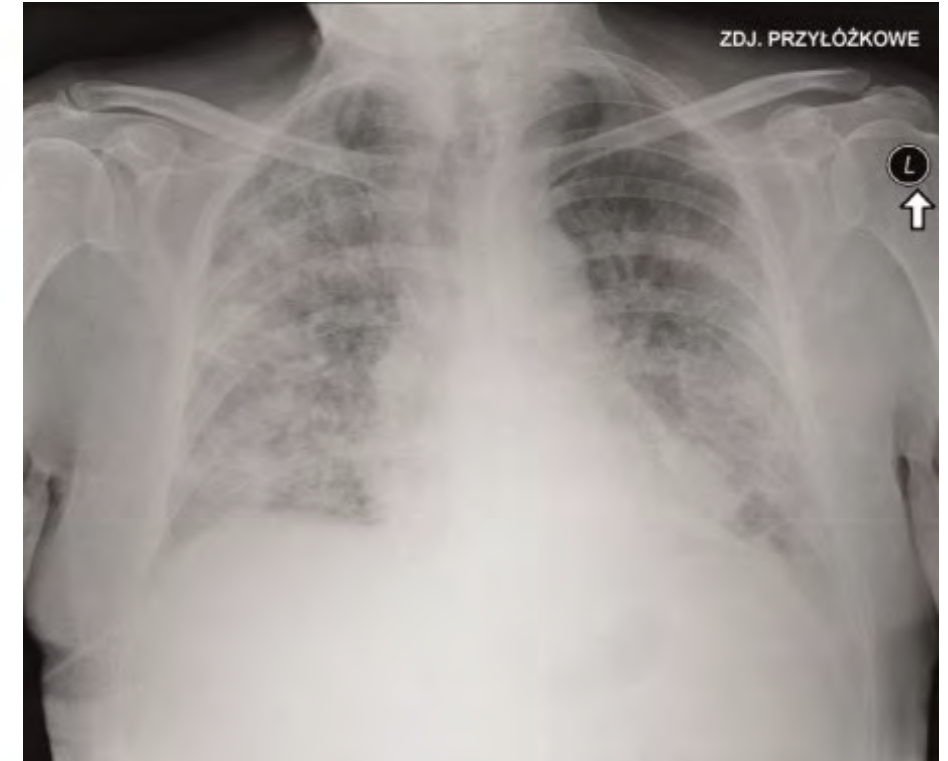
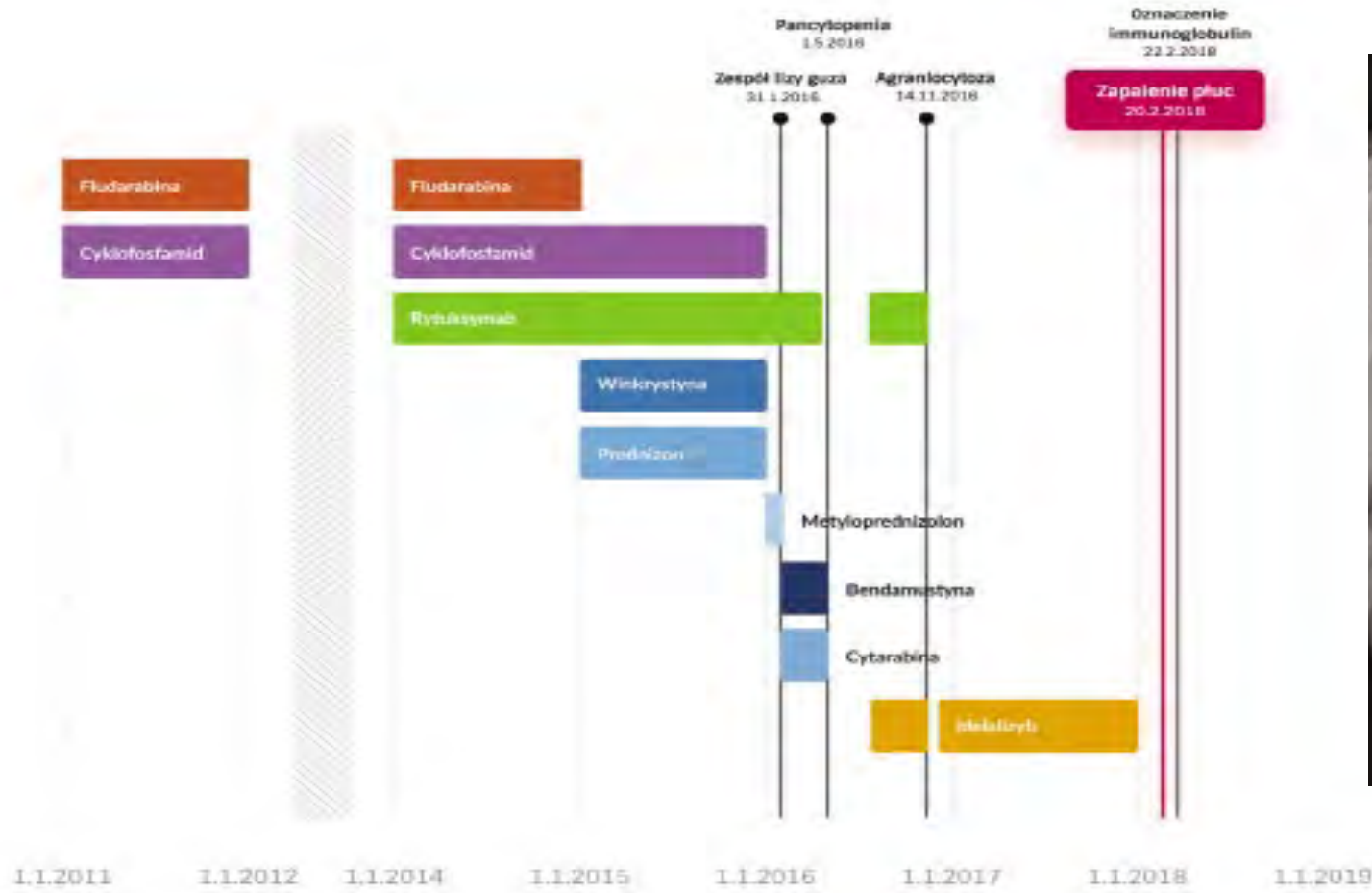
1. Czy jako immunolog kliniczny konsultujesz pacjentów z hipogammaglobulinemią:

- Każdego dnia pracy: 59,5%
- Stosunkowo często: 38,1%

2. Czy konsultujesz pacjentów skierowanych przez innych specjalistów (np. hematologów, reumatologów) kierowanych z podejrzeniem wtórnego niedoboru odporności w przebiegu choroby podstawowej lub stosowanego leczenia:

- Każdego dnia pracy: 42,86%
- Stosunkowo często: 47,62%

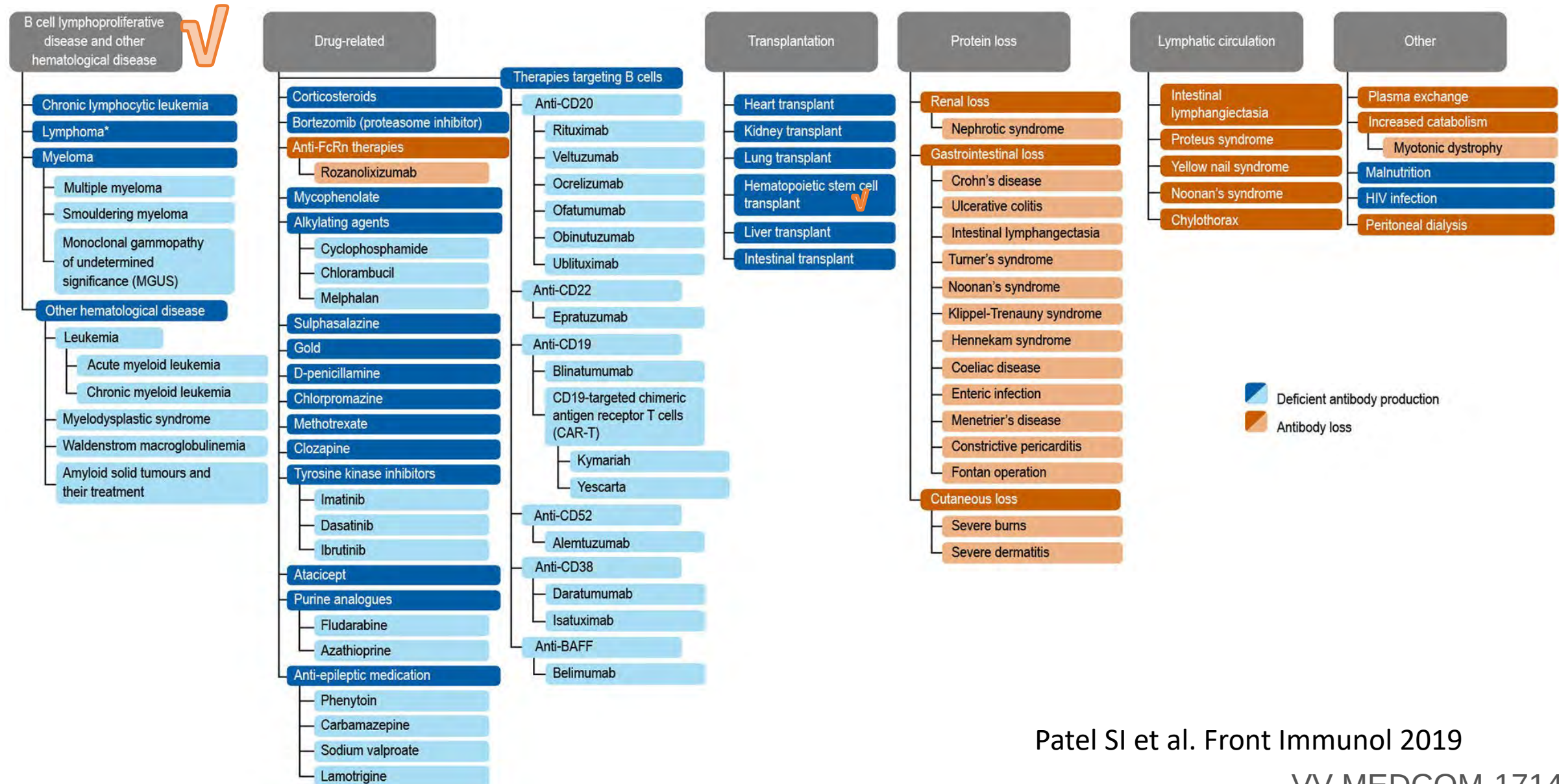
Pacjent z PBL, zapaleniem płuc i....



Korzeniowska M i wsp. *Alergol Imm Wsp.*2018,41:35-41

VV-MEDCOM-17143

Dlaczego problem nie tylko hematologa?



Glikokortykosteroidy

- Odsetek osób dorosłych, które przyjmują GKS: 0.5–1.2% populacji
- **2, 5 mln** przewlekłe stosowało GKS w latach 1999 to 2008 w USA
- **0,75% UK populacja ogólna** GKS >3 miesiące (95% CI 0.74–0.75)
- **1 mln SOT** na świecie, co **najmniej 50%** przyjmuje **5–10 mg/d.**

Overman RA, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65:294–8, Fardet L et al. Rheumatology. 2011;50:1982–1990.
Rostaing L, et al. PLoS Med.2016 24;13(5):e1002025

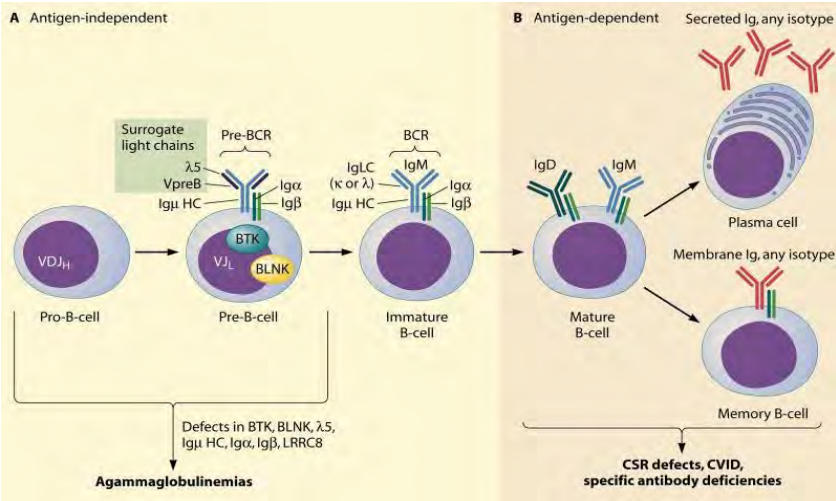
Glikokortykosteroidy - krótkoterminowo

- W ciągu 3 lat spośród 1 548 945 dorosłych, w opiece ambulatoryjnej **327 452 (21.1%)** otrzymało przynajmniej raz zalecenie **GKS systemowych**.
- Częściej pacjenci starsi, kobiety, biali
- Najczęstsze wskazania zakażenia górnych dróg oddechowych, choroby kręgosłupa, alergię.
- W ciągu 30 dni,
 - sepsa (IRR 5.30, 95% CI 3.80 -7.41),
 - epizody zakrzepowo - zatorowe – VTE (3.33, 2.78 to 3.99),
 - złamania (1.87, 1.69 to 2.07),
- Ryzyko malało w ciągu następnych 31-90 dni.

Glikokortykosteroidy - długoterminowo

- W grupie 275,072 dorosłych, (kobiety: 57.8%, wiek: 63 [48-73]) w porównaniu z GKS (-) z tym samym rozpoznaniem
- GKS: ≥ 15 mg/d; 5 okresów ekspozycji (od 15-30 dni do >12 miesięcy)
- aHR:
 - 2.01 (95% CI 1.83-2.19; $p < 0.001$) zakażenia tkanek miękkich
 - 5.84 (95% CI 5.61-6.08; $p < 0.001$) zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI).
- Bez różnicy: świerzb, dermatofitozy oraz ospa.
- Ryzyko zakażeń wzrastało
 - z wiekiem
 - cukrzycą,
 - wyższymi dawkami GKS,
 - niskim stężeniem albumin**
- Dla LRTI było najwyższe w pierwszym okresie leczenia

Hipogammaglobulinemia a glikokortykosteroidy



Limfocyty B	PMR	CVID	(reference %)
Przejściowe limf B	Niskie	0,9%	(0,9-6,3%)
IgM++IgD++CD38++CD27- CD21+			
Limfocyty B naiwne	Niskie	13,9%	(53,3-86,0%)
IgM+IgD++CD38+CD27- CD21+			
Limfocyty B przed przełączeniem klas	BEZ ZMIAN	49,7% ↑↑↑↑↑↑↑↑	(3,3-12,8%)
IgM++IgD+CD38+CD27+CD21+		↑	
Limfocyty B po przełączeniu klas	BEZ ZMIAN	3,4%	(4,0-22,1%)
IgM- IgD- CD38+ CD27+ CD21+		↓	
CD21 ^{low} B	NR	28,2%	(0,6-7,6%)
IgM+ IgD+ CD38 ^{low} CD27- CD21 ^{low}			
Plasmablasty	BEZ ZMIAN	0,3%	(0,1-1,5%)
IgM-/+ IgD- CD38+++CD27++CD21+			

Wirsum C i wsp. J Clin Immunol 2016,36:406-412

Rytuksymab

Reumatoidalne zapalenie stawów

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Rituximab	Tocilizumab	Certolizumab
Number of patients	8630	4908	7818	5101	2174	1446
Follow-up time in years	15 314	8829	13 071	5910	1963	1685
Infections: single failure	852	472	709	372	137	64
Incidence per 100 patient years (95% CI)*	5.56 (5.20 to 5.95)	5.35 (4.89 to 5.85)	5.42 (5.04 to 5.84)	6.29 (5.69 to 6.97)	6.98 (5.90 to 8.25)	3.80 (2.97 to 4.85)
Unadjusted HR (95% CI)	Ref	0.94 (0.84 to 1.06)	0.97 (0.88 to 1.07)	1.15 (1.01 to 1.30)	1.22 (1.02 to 1.47)	0.65 (0.51 to 0.84)
Adjusted HR (95% CI)	Ref	0.89 (0.79 to 1.00)	1.00 (0.90 to 1.10)	0.91 (0.80 to 1.03)	1.21 (1.01 to 1.46)	0.75 (0.58 to 0.97)

- Covariates included in the adjusted model were age, gender, Disease Activity Score 28-erythrocyte sedimentation rate, Health Assessment Questionnaire, disease duration, smoking, seropositivity, polypharmacy and baseline steroid usage.

- *Unadjusted incidence.

Rutherford AI et al. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):905-910

Choroby autoimmunizacyjne

U 10%-20% pacjentów:

Powikłania infekcyjne, ciężkie

Związane z ryzykiem zgonu

Do 10% pacjentów wymaga przewlekłej IgRT

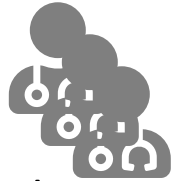
Wijetilleka S et al. Rheumatology (Oxford) 2019;58:889-896

VV-MEDCOM-17143

Czynniki ryzyka powikłań infekcyjnych po rytuksymabie

- Wcześniejsze stosowanie glikokortykosteroidów
- Czas stosowania glikokortykosteroidów
- Chemioterapia przed podaniem rytuksymabu
- Immunosupresja przed podaniem rytuksymabu
- Obniżenie stężenia 2 klas głównych klas immunoglobulin

Stratyfikacja ryzyka: czy jesteśmy bliżej?



Czerwone flagi

- I. Liczba infekcji wymagających hospitalizacji
- II. Rozstrzenie oskrzeli (+/-)
- III. Udokumentowane zapalenie płuc
- IV. Udokumentowany wzrost bakterii
- V. Liczba kursów antybiotykoterapii
- VI. Nieefektywna immunizacja
- VII. Typ bakterii izolowanych w posiewach
- VIII. Nieskuteczność profilaktyki antybiotykowej

Rekomendacje

Pacjenci z AIRD, zwiększoną podatnością na zakażenia oraz hipogammaglobulinemią powinni być kierowani na konsultację immunologa klinicznego

Przykłady badań laboratoryjnych



Proteinogram

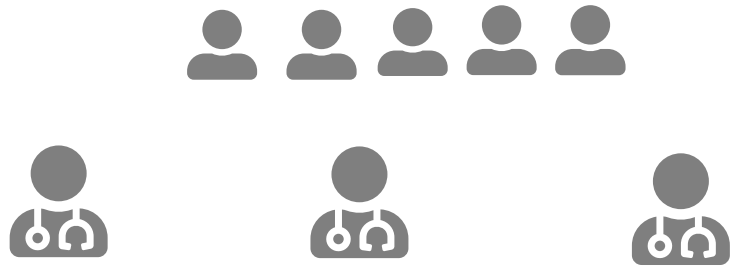


Calculated globulin (CG)

$CG \leq 18 \text{ g/l}$



WNO w gabinecie immunologa: potencjalny panel diagnostyczny



Badania



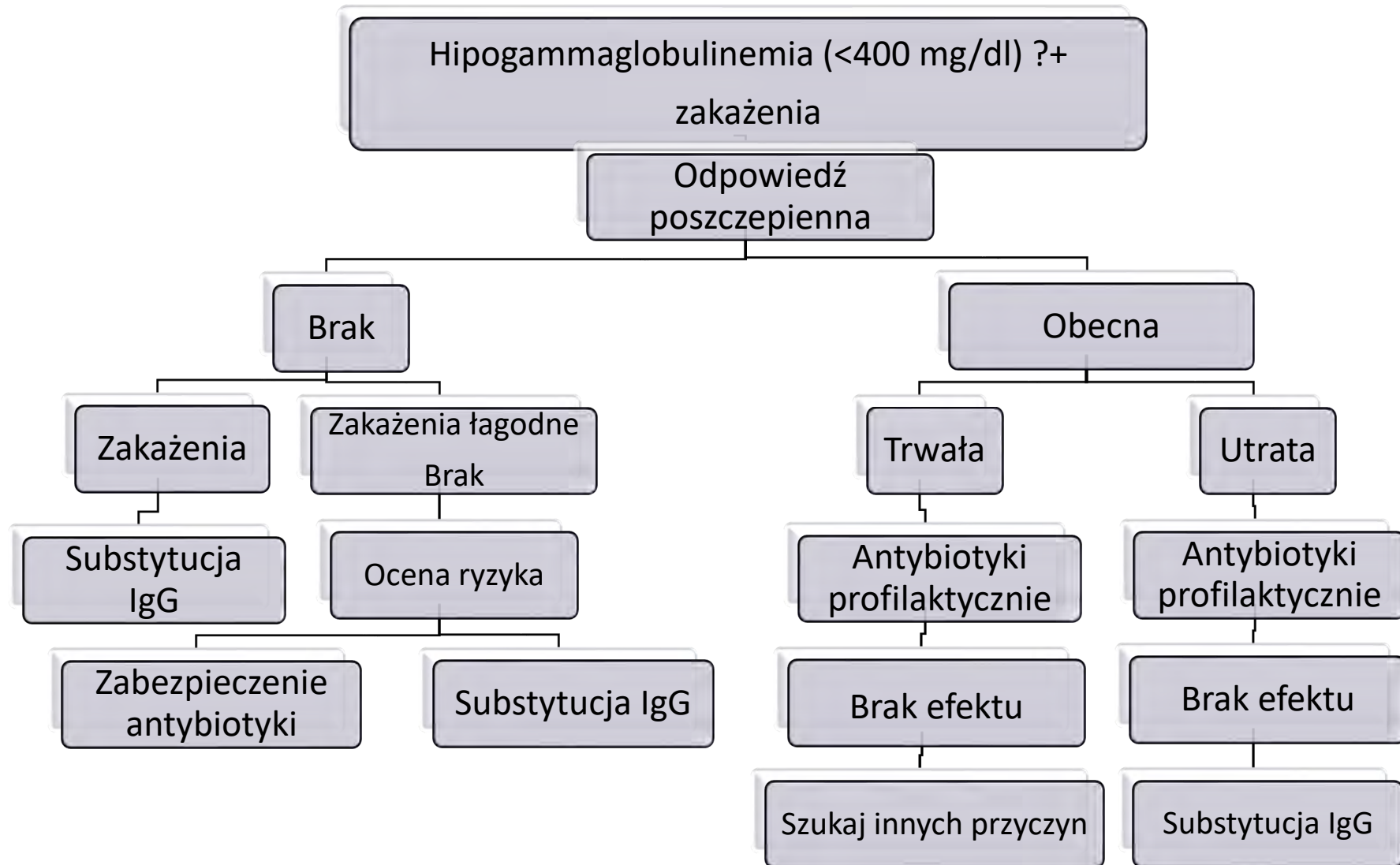
- Wywiad, badanie przedmiotowe
- Styl życia, szczepienia profilaktyczne, leki i choroby współistniejące
- Wyniki badań mikrobiologicznych
- Badania obrazowe i czynnościowe (płuca)
- Stosowane leczenie

- Badania laboratoryjne
 - IgG, IgA, IgM, (IgE)
 - IgG1–4
- Subpopulacje limfocytów
 - T , B , NK
 - Panel dojrzewania limfocytów B
 - Class-switched memory B cells
- Ocena odpowiedzi poszczepiennej
 - Przeciwciała przeciwko *Salmonella* Typhi Vi IgG ^{1,2}

1. Parker AR, et al. *J Immunol Methods* 2018;459:1–10;

2. Evans C, et al. *Clin Exp Immunol* 2018;192:292–301.

Kiedy rozpocząć substytucję IgG



Badanie EPICUR raport wstępny

Analiza 218 pacjentów

(MM:64, CLL:84, aNHL:32, iNHL: 39)

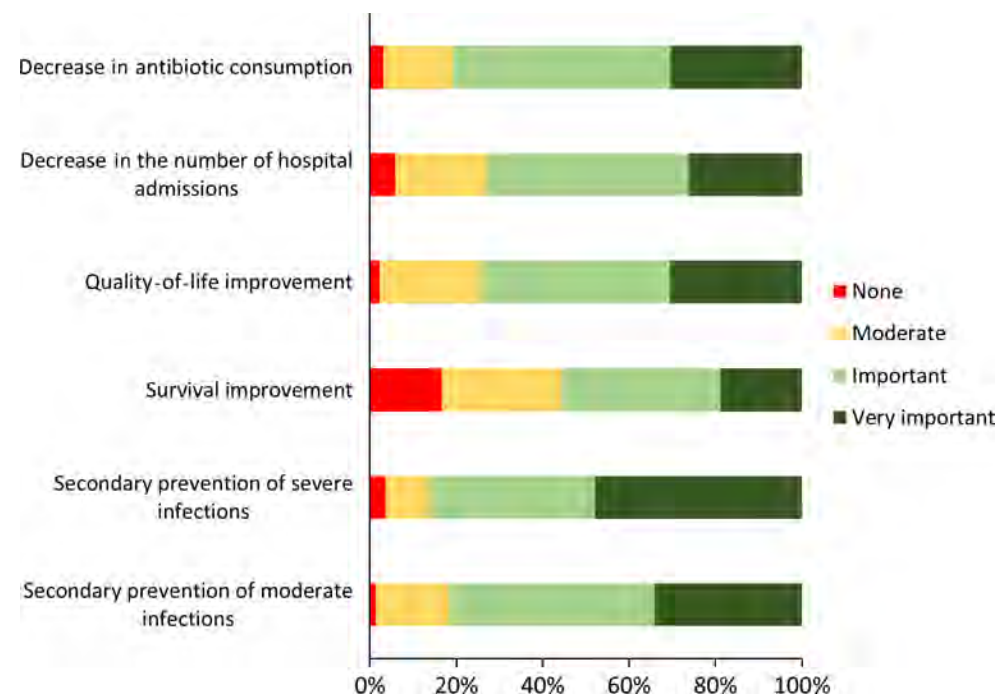
- Zakażenia: średnio 2.23 ± 1.57 (mediana = 2)
- 1 ciężka infekcja: 79 pacjentów (36.1%) (WHO grade > 2)
- 1 hospitalizacja z powodu zakażenia: 90 pacjentów (41%)
- profilaktyka antybiotykowa: 11 (5.0%)

Ocena IgG

- przed rozpoczęciem leczenia: 195 (89%)
- IgG: średnio 4.20 g/L
- IgG < 5 g/L : 134 pacjentów (68,7%)

Leczenie

- IVIG: 106 pacjentów,
- SCIG 113 pacjentów (99% w domu)
- SCIG średnia dawka 0,39 g/kg/mies. vs IVIG 0,38 g/kg/mies.



Badanie EPICUR przedłużona faza badania

160 pacjentów; **wszyscy wcześniej NIE leczeni IgG**

Czas obserwacji: 8.7 ± 4.0 months (median 10.8 miesięcy)

IVIG: 50 pacjentów (31.3%)

SCIG: 110 pacjentów (68.8%)

- Istotnie statycznie zmniejszenie wszystkich zakażeń
- Zmniejszenie zapotrzebowania na antybiotyki
- Z zachowanym profilem bezpieczeństwa IgRT

Monitorowanie

- Kliniczne
- Stężenie IgG

kontrola IVIG 28 (56%) , 79 SCIG (71%)

62,5% leczenie przerywane

- 23 (14.4%) sezonowo

49 chorych zakończyło leczenie

- 30.6% z powodu niecelowości leczenia rozumianą redukcją ryzyka zakażeń uzyskana w ciągu kilku tygodni
- 38/49 chorych w jednym ośrodku

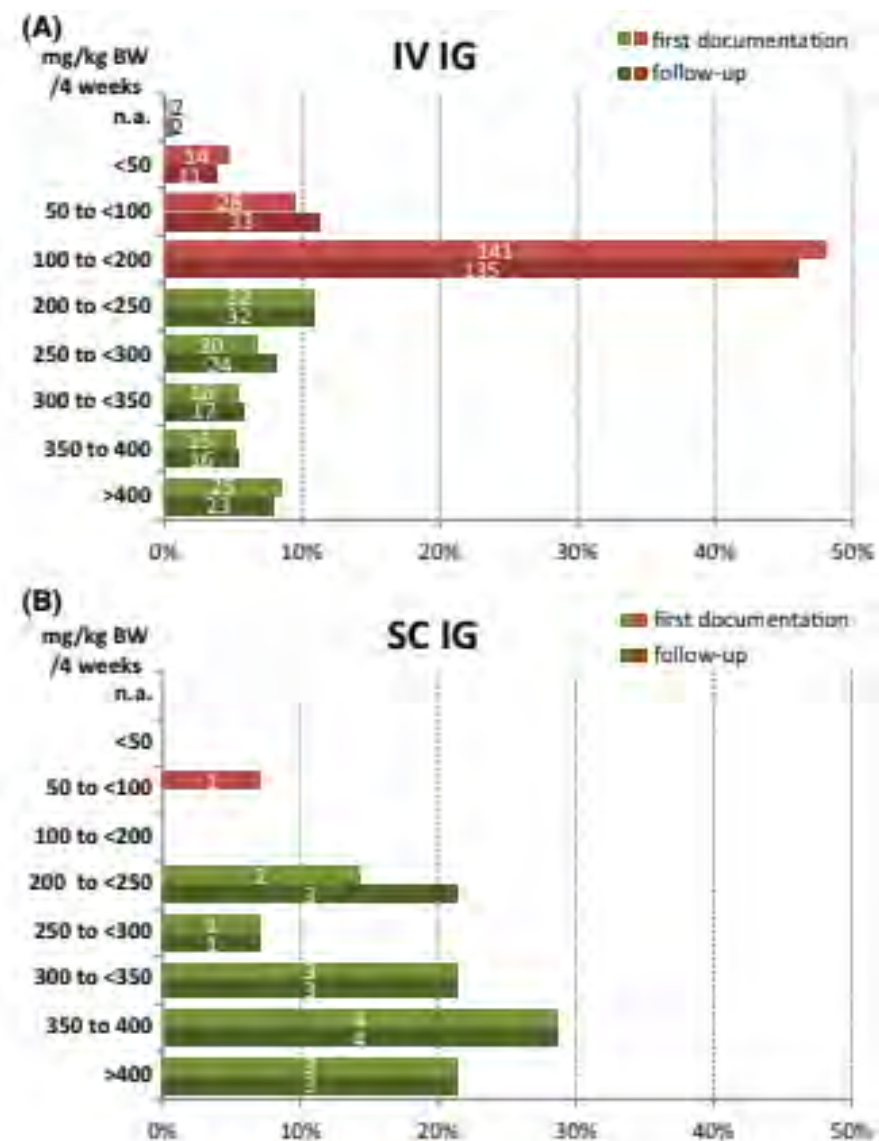




Badanie SIGNS

- 307 pacjentów, 31% pacjenci IgG naiwni
- IVIG: 95.4% (co 4.6 tyg., średnia dawka 0,19 g/kg/mies)
- SCIG 4.6% (co 2.6 tyg, średnia dawka 0,34 g/kg/mies.)
- średnie IgG: 5.8 g/L zarówno dla IV oraz S.C., niezależnie od choroby podstawowej.
- 24,1% przejściowe przerwy w leczeniu, po 11.6 ± 6.3 miesiącach.
- W grupie pacjentów IgG naiwnych zmniejszenie częstości zakażeń z 82% do 21% po roku obserwacji

Reiser M et al. Eur J Hematol 2017; 99, 169-177



UK i Irlandia

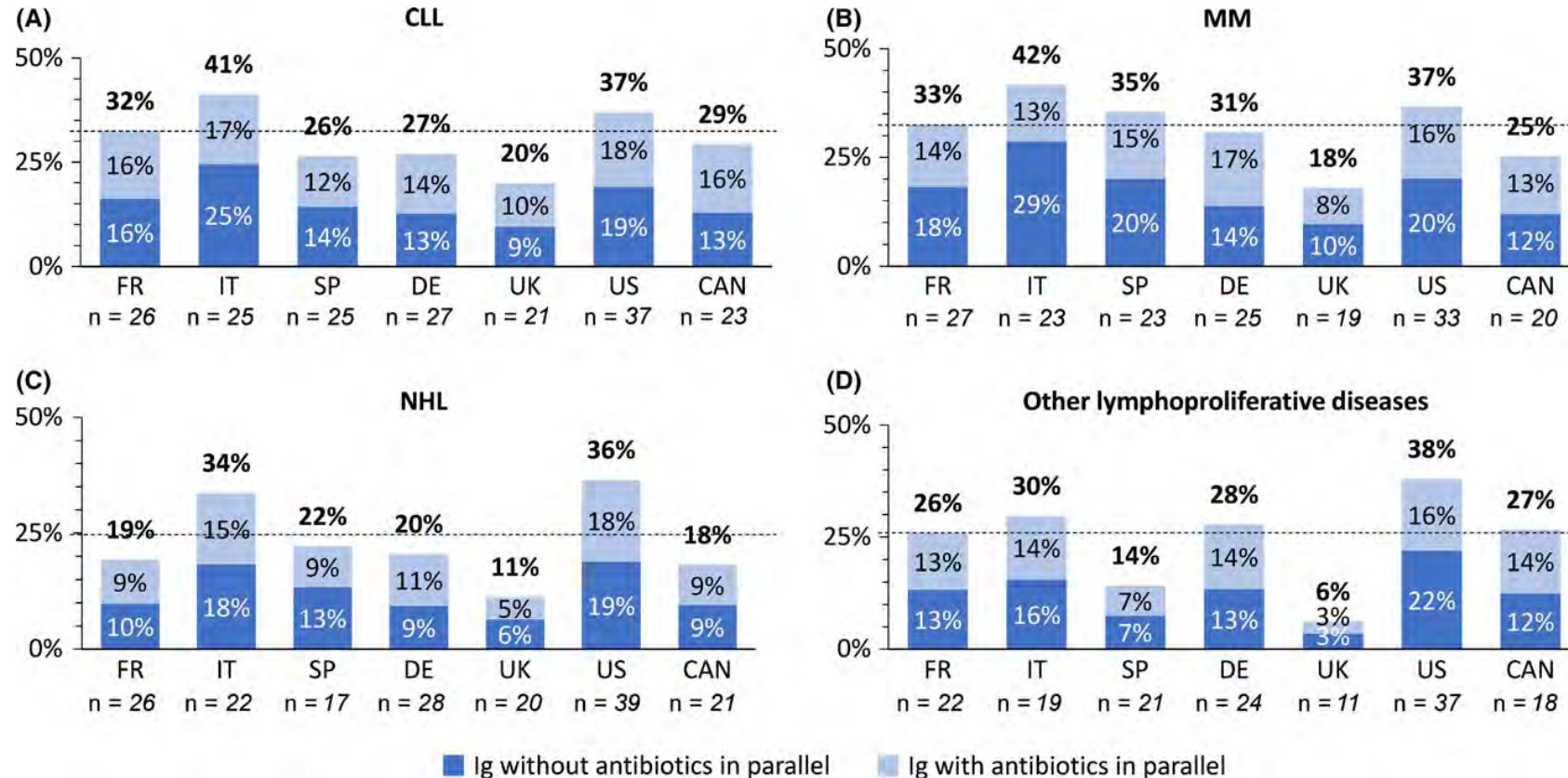


- 52% lekarzy podaje dawkę IgG 0,4 g/kg/mies.
- 45% lekarzy w przypadku stwierdzenia rozstrzeni oskrzeli zwiększa dawkę IgG do 0,6 g/kg/mies.

Co się dzieje przed IgRT?

- Profilaktyka antybiotykowa: 21.4% lekarzy stosuje u wszystkich pacjentów,
- w 64.3% u większości (ogółem 85%)
- Odpowiedź poszczepienna: 29,3% ocena u wszystkich pacjentów, 70,7% u większości (ogółem 100%)

EUROPA i ŚWIAT



Ng Il-Kang et al. *Eur J Haematol.* 2019;102:447–456

Immunolodzy we WNO

- Częściej postępują zgodnie z rekomendacjami w porównaniu z onkologami i hematologami
84% immunologów klinicznych vs 63% innych specjalistów ocenia odpowiedź poszczepienną
- Częściej zalecają IgRT
CLL: 63% vs 32%, MM: 54% vs 33%, NHL: 47% vs 33%,
- Częściej zalecają IGRT, zanim wystąpią zakażenia, a nieprawidłowa jest odpowiedź poszczepienna
- Stosują wyższe dawki IgG,
dawki początkowe 0.4-0.5 g/kg/mies. (70% immunologów vs 45%)
- Częściej stosują SCIG (44% vs 25%).

Objawowy niedobór przeciwciał

	Perspektywa PNO	Perspektywa WNO
Zakażenia bakteryjne	Typowe zakażenia bakteriami otoczkowymi	
Kwalifikacja do IgRT	Jasne kryteria	?
Rozwiązania systemowe	Tak	Brak
Leczenie domowe	Preferowane	Niedostępne, ale również skuteczne
Czas leczenia	Całe życie	? 12 mies.
Dawkowanie (RWD) g/kg/mies.	IVIG: 0.5-0.8 (brak górnego limitu) fSCIG: 0.4-0.8 SCIG: 0.2-0.8 (brak górnego limitu)	?
Ocena skuteczności	Odpowiedź biologiczna + IgG > 700 mg/dl	Ustąpienie zakażeń
Czas leczenia	Często całe życie	?
Redukcja śmiertelności	Udokumentowana	Nie

INNY PACJENT: WIEK, OBCIĄŻENIA, STOSOWANE LEKI, ROKOWANIE.....

Przypadek: mężczyzna, 41 lat

- 30 r.ż. łuszczyca skóry, leczony miejscowa
- 37 r.ż.: ONN a następnie PNN (złośliwe nadciśnienie tętnicze)
- 40 r.ż dializoterapia, kwalifikacja do transplantacji
- Encorton 5 mg/d przewlekłe przez 3 lata
- 40 r.ż. wszczepienie cewnika do dializ otrzewnowych,
- Po 2 tygodniach: zapalenie wyrostka, zapalenie otrzewnej, zapalenie jelit
- Cewnik permanentny
- Po 4 tygodniach: Zakażenie Clostridium difficile (6 miesięcy nawroty)
- Klebsiella pneumonie szczep alarmowy, mocz oraz krew (hospitalizacja antybiotykoterapia IV)
- Usunięcie cewnika, 41 r.ż. wytworzenie przetoki

Przypadek, mężczyzna, 41 lat

	10.2017	05.2019
IgG	462 mg/dl	277 mg/dl
IgA	80 mg/dl	78 mg/dl
IgM	40 mg/dl	31 mg/dl

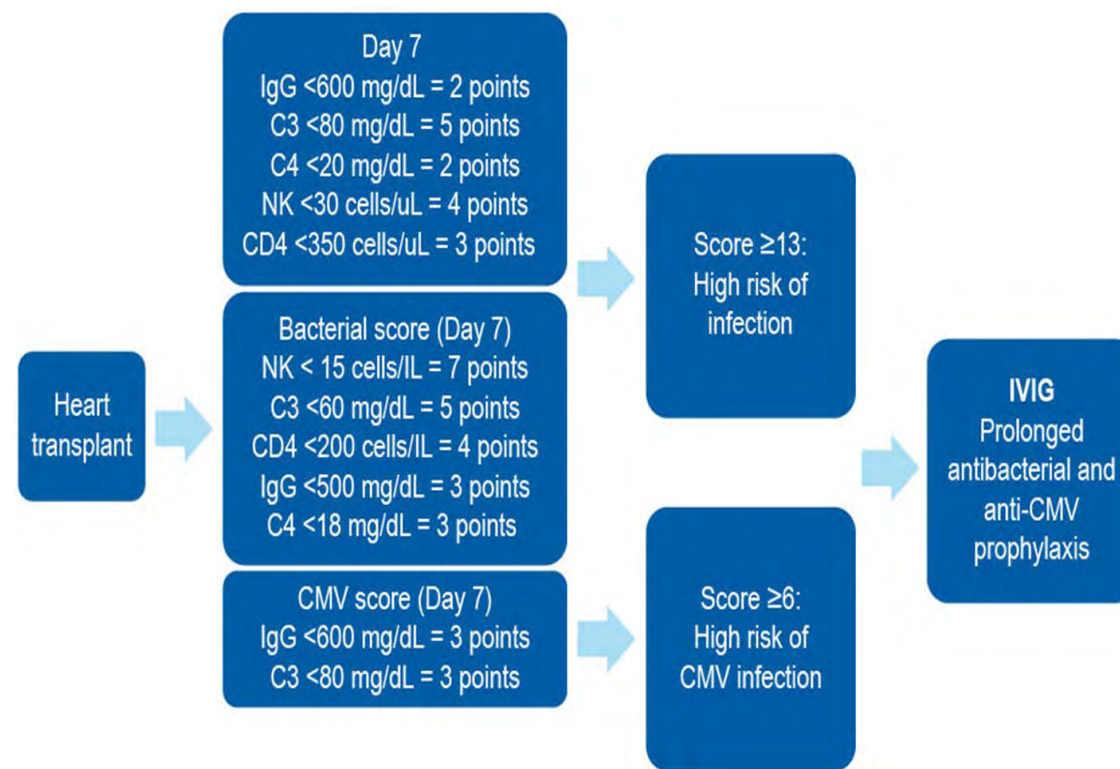
Obecne izohemaglutyniny grupowe

	10.2017	05.2019
kom/uL		
Limfocyty T CD3	1153	887
Limfocyty Th CD4	347	524
Limfocyty Ts CD8	657	359
Komórki NK	310	75
Limfocyty B	31	14

Limfocyty B	2017	2019	Ref (%)
Przejściowe limf B	1,1	2,4	(0,9-6,3%)
Limfocyty B naiwne	52,7	54%	(53,3-86,0%)
Limfocyty B przed przełączeniem klas	11,3	11,7	(3,3-12,8%)
Limfocyty B po przełączeniu klas	26,9	28.8	(4,0-22,1%)
CD21 ^{low} B	1,4	1,9	(0,6-7,6%)
Plasmablasty	6,6	0,4	(0,1-1,5%)

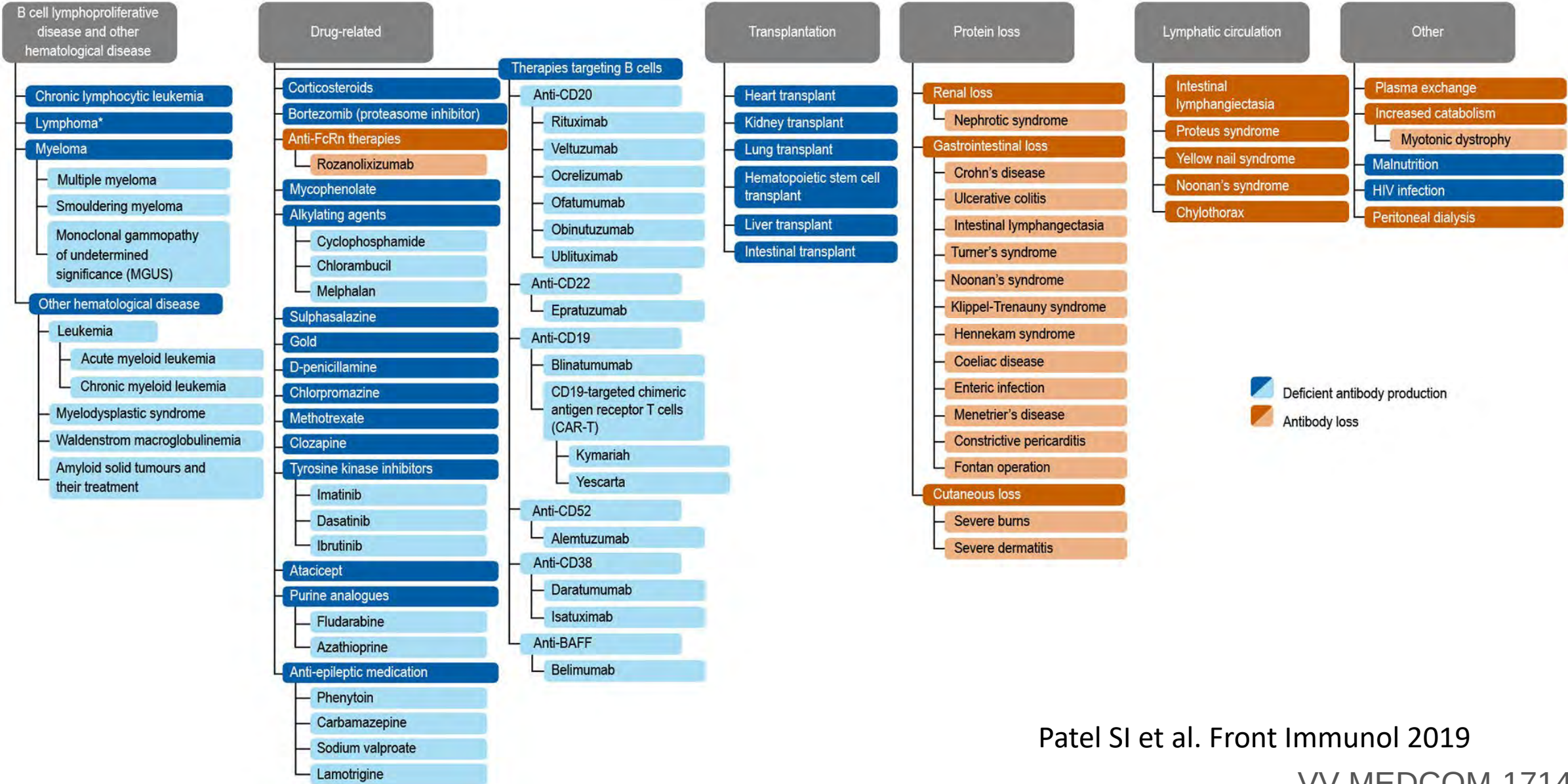
Postępowanie

- Szczepienia profilaktyczne
- Antybiotykoterapia profilaktyczna
- Substytucja IgRT
- Edukacja
- Obserwacja i monitoring



Pacjent bez epizodów zakażeń, czuje się bardzo dobrze

Dlaczego problem nie tylko hematologa?



Moje pytania i wątpliwości

- Jak powinniśmy oceniać ryzyko, diagnozować i monitorować pacjenta?
 - Jak jest potencjalna rola monitorowania limfocytów B pamięci?
 - Jaka jest użyteczność oceny immunizacji u pacjentów po leczeniu anty-CD20?
 - Czy leczyć, czy monitorować, a jeśli tak to jak pacjenta z bardzo niskimi IgG(e.g. <2 g/l), który nie ma infekcji?
 - Jak udźwignąć koszty tej diagnostyki?
- Czy możemy przenosić doświadczenia z PNO na WNO?
- Kto powinien być skierowany do immunologa i jak współpracować ze specjalistami z innych dziedzin?



Dziękuję



Immunologia
Dorosłych

18-19.10.2019 **WARSZAWA**

Leczenie substytucyjne IgG Terapia szyta na miarę?

Dr n med. Ewa Więsik-Szewczyk

Wojskowy Instytut Medyczny

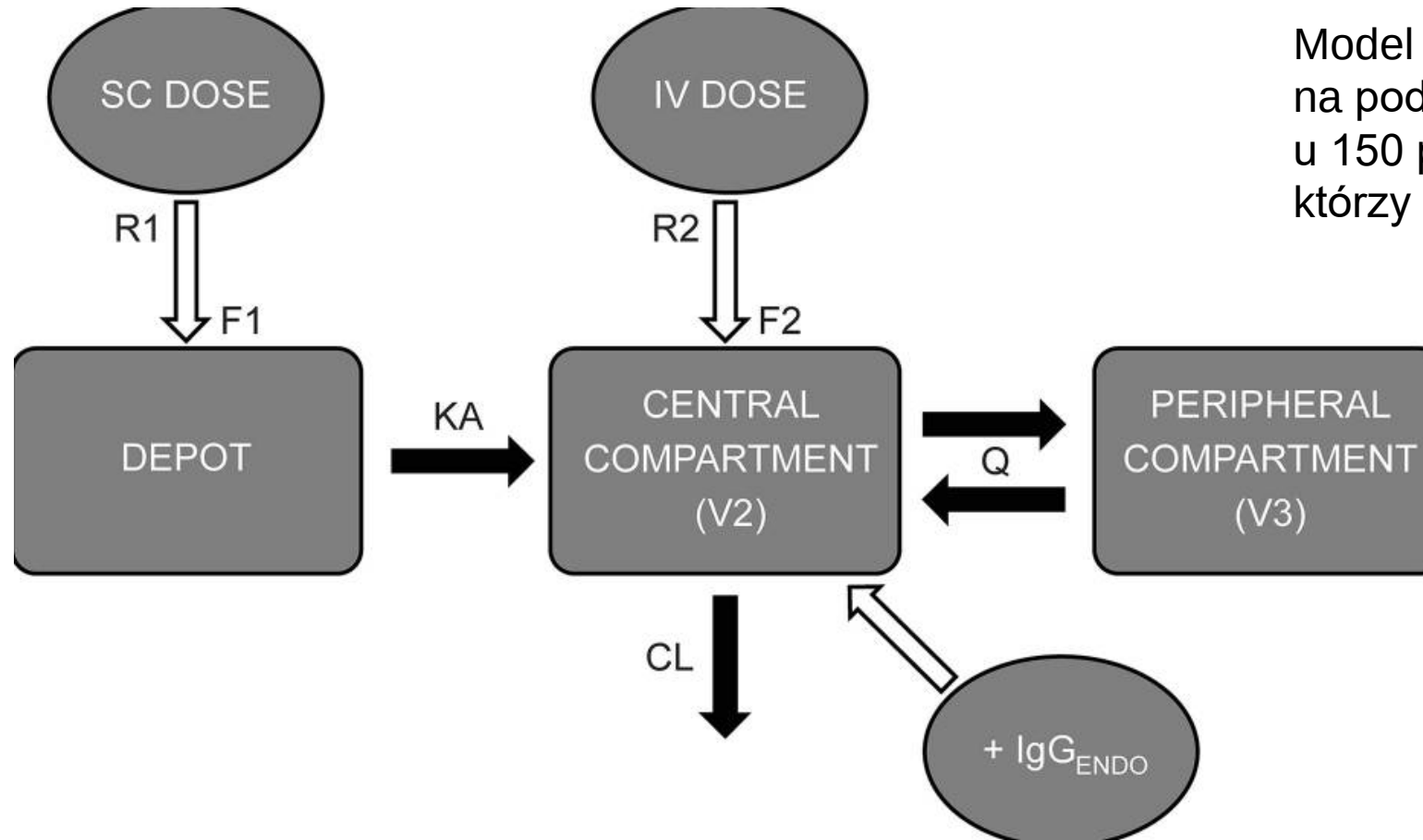
Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii, Immunologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: Prof. Karina Jahnz-Różyk

Konflikt interesów

Oświadczam, że współpracowałam w zakresie (np. udzielania konsultacji, wygłaszania wykładów, udziału w kongresach) z firmami: Shire, CSL Behring, Octapharma, Kedrion, Sobi.

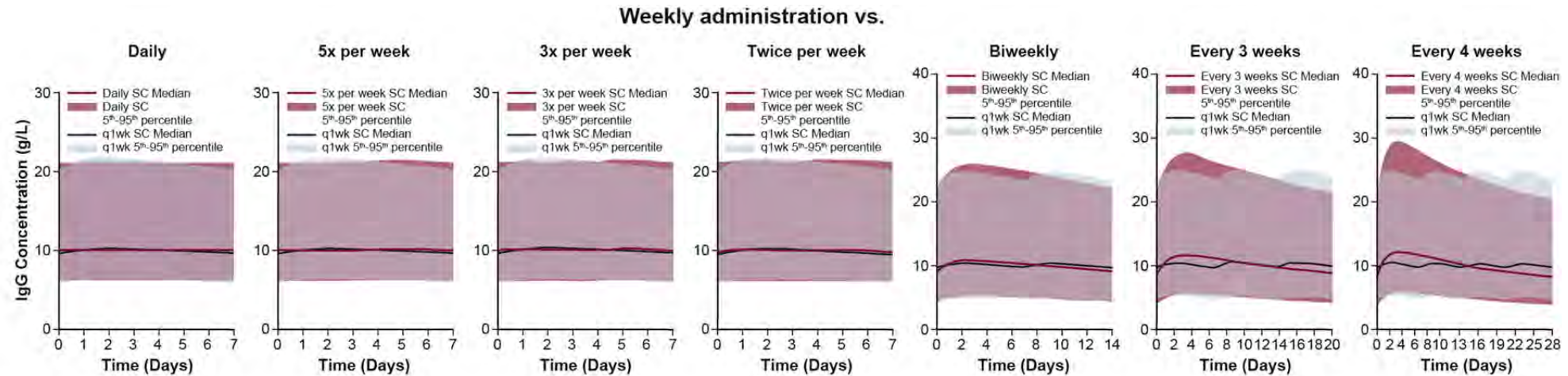
W poszukiwaniu elastyczności i wygody



Model PK opracowany na podstawie oceny stężenia IgG u 150 pacjentów (dorosłych i dzieci), którzy otrzymywali IgRT (IVIg i SCIG)

F - biodostępność
R - dawka/d
CL- klirens
KA - stała szybkości absorpcji
V - objętość dystrybucji

Częstość dawkowania: konwencjonalny SCIG



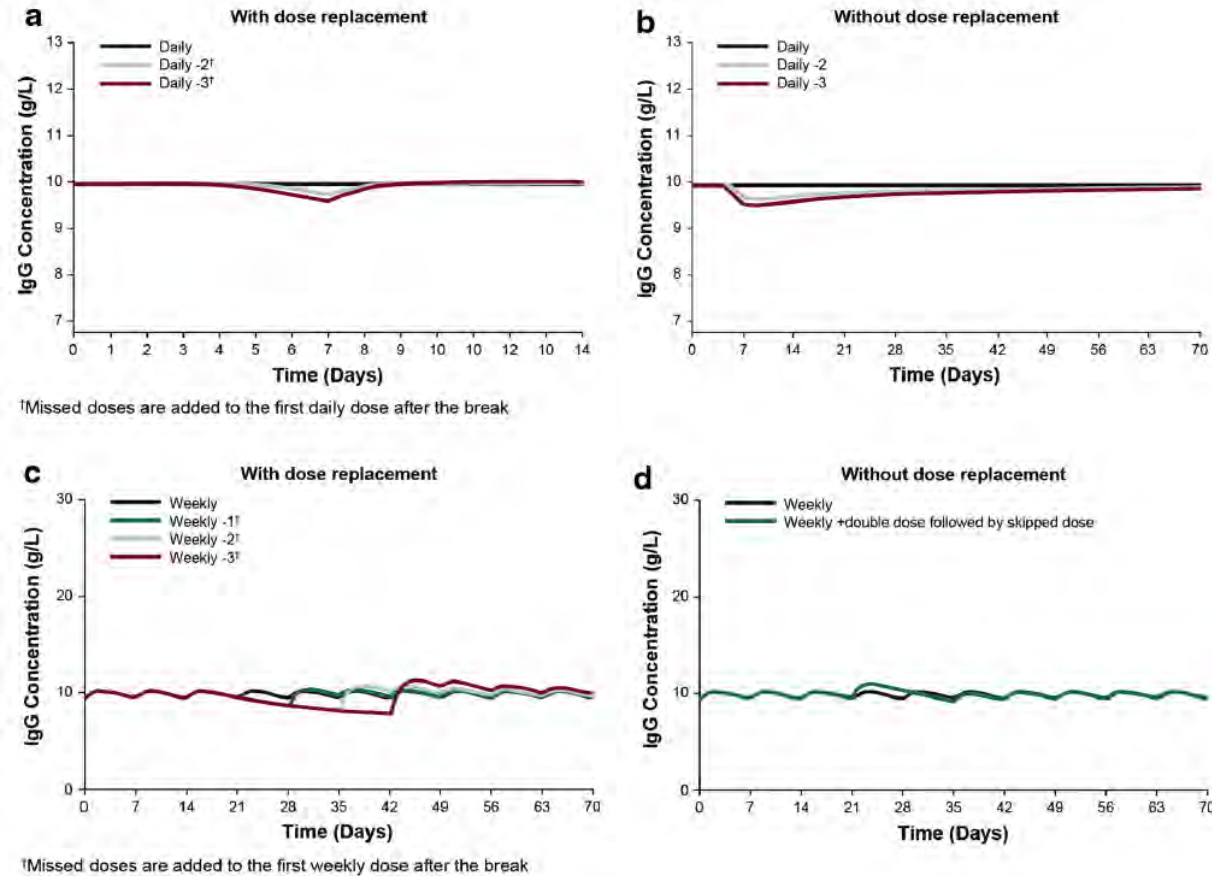
Stabilne stężenie IgG

Ryzyko utraty
ochronnego
stężenia IgG

Stała dawka konwencjonalnego SCIG 100 mg/kg mc/tyg.

Sidhu J et al. Biol Ther 2014;4:41-55

Ominięcie dawki SCIG



Pominięte dawki są dodawane do pierwszej kolejnej dawki

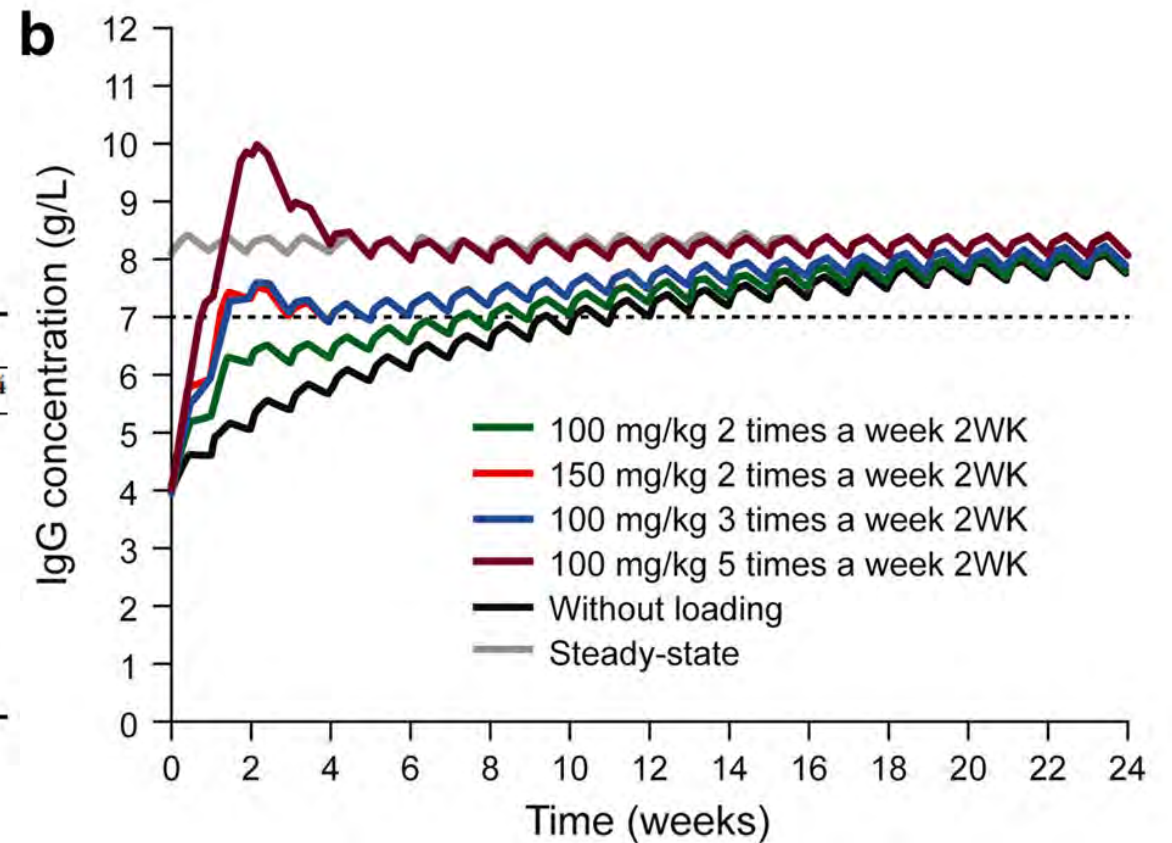
Schemat nasycający SCIG: opcja dla pacjentów leczonych Ig de novo?

Table 1 Simulated loading SCIG regimens for treatment-naïve subjects

Regimen ^a	Day (Week 1)							Day (Week 2)						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
100 mg/kg 5 times a week 1WK	100	100	100	100	100									
150 mg/kg 5 times a week 1WK	150	150	150	150	150									
100 mg/kg 2 times a week 2WK	100	100						100	100					
150 mg/kg 2 times a week 2WK	150	150						150	150					
100 mg/kg 3 times a week 2WK	100	100	100					100	100	100				
100 mg/kg 5 times a week 2WK	100	100	100	100	100			100	100	100	100	100		

SCIG subcutaneous immunoglobulin

^a All loading dose regimens maintained with 100 mg/kg weekly SCIG from day 15 onwards



Elastyczne dawkowanie SCIG

- Potencjalna większa wygoda dla pacjenta i możliwość indywidualizacji leczenia.
- Dostępne są modele predykcji zmian stężenia IgG dla szerokiego zakresu schematów dawkowania SCIG w celu rozpoczęcia jak i podtrzymania leczenia.
- Wyliczona całkowitą dawkę tygodniową SCIG można podawać w różnych odstępach czasu (od codziennego do co 2 tygodnie) przy minimalnym wpływie na stężenie IgG.
- Wstępny okres nasycania IVIG u pacjentów wcześniej nie leczonych, nie zawsze jest praktyczny i można go uniknąć, np. stosując jeden ze schematów nasycania SCIG.

??????

??????

The Infusione Bimensile di Immunoglobuline Sottocute (IBIS) N= 35

W wieku: **$26,6 \pm 14,4$ lata**

Płeć: **68,6 % mężczyźni**

Rozpoznanie:

CVID 57%, XLA i ARA 29%, Inne 14%

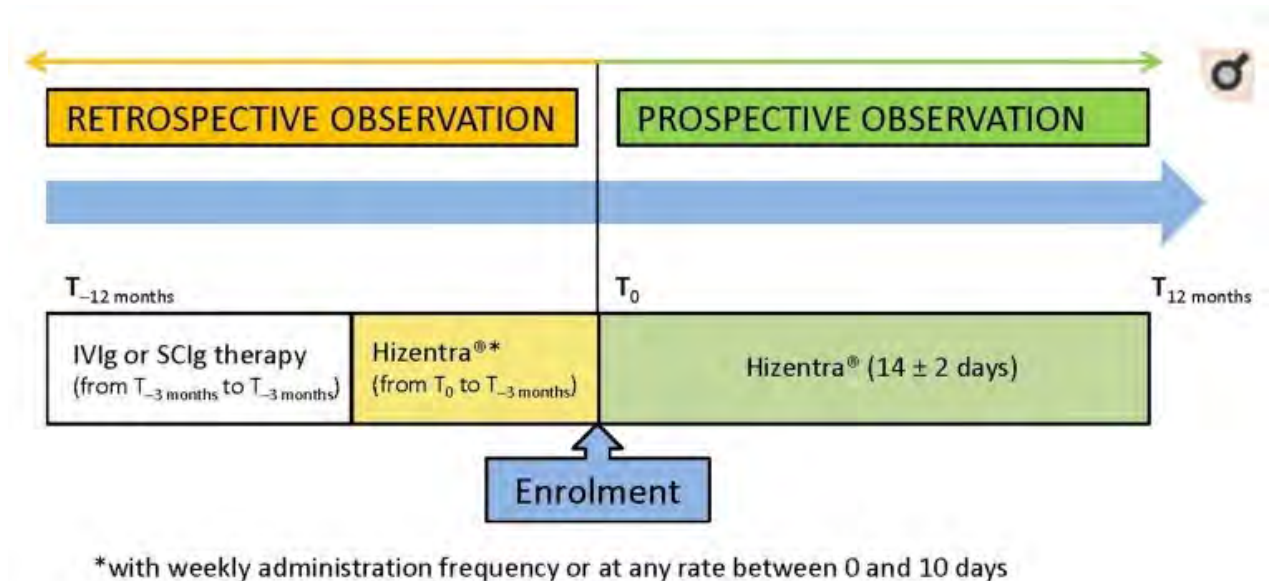
BMI: **$23,1 \pm 4,7$ kg/m²**

Czas trwania choroby: **$10,2 \pm 8,9$ lat**

Powikłania:

Autoimmunizacja 3 (8,6%)

Zapalenie zatok i rozstrzenia oskrzeli [(9+3)34,3%]



Vultaggio A, et al. J Clin Immunol 2018; 38:602-609,
Canessa C, et al. Pediatr Allergy Immunology Pulmonol 2019; 32:70-75

The Infusione Bimensile di Immunoglobuline Sottocute (IBIS): Wyniki

- *Satysfakcja pacjentów:*
33 pozostało przy dawkowaniu BW
- Dobra odpowiedź kliniczna:
Liczby zakażeń (w tym ciężkich)
Zapotrzebowania na
antybiotyki
Straconych dni szkoły/pracy
- Stabilne IgG:
 $7,84 \pm 2,09$ g/L vs $8,55 \pm 1,76$ g/L
- Dobra tolerancja i poczucie dostosowania leczenia do potrzeb

OPCJA:
Pacjentów stabilnych
AYA
Niepowikłany fenotyp
Optymalne BMI
Mniejsze dawki bezwzględne [g]
Mniejszą objętością na 1 miejsce
Dawka w badaniu:

średnio 10g IgG/BW
(1 fiolka)

Manual-push:

11 chorych: 9 mężczyzn , 2 kobiety

(17% naszych pacjentów na IgRT)

W wieku:

28,6 [20-58] lat,

8 pacjentów (72%) > 33 lata

Masa ciała:

66 kg [45-98], 50% powyżej 70 kg

Rozpoznanie:

***CVID: 7 chorych 63%, wszyscy
rozpoznani w wieku dorosłym***

Niezmieszczona

hipogammaglobulinemia 3 +

1 zespół DiG (27%)



***Prawdziwy mężczyzna
nie je miodu,***

***Prawdziwy mężczyzna
żuje pszczoły...***

Charakterystyka pacjentów

Fenotyp

Fenotyp czysto infekcyjny	3/11
Autoimmunizacja	6/11
Aktywacja poliklonalna limfocytów*	4/11
Przewlekła enteropatia (udokumentowana):	3/11 (1 ciężka)
Splenomegalia	4/11
Wear-off	6/10 (IVIG)

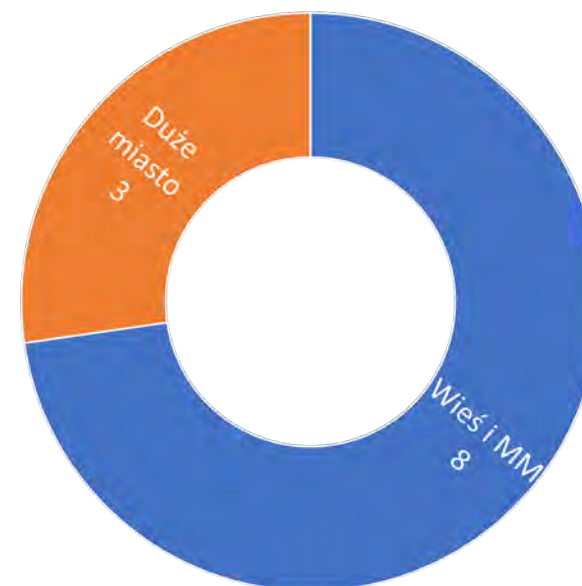
*zmiany ziarniniakowe, niewyjaśniona hepatomegalia, przewlekła limfadenopatia, limfocytowe zapalenie śródmiąższowe płuc, zmiany sarkoidalne

8/11 pacjentów miało wskazania medyczne do leczenia SCIG

Wykształcenie



Miejsce zamieszkania



Nasze wyniki – obserwacja 2 – letnia (24.10.2017 – pierwsi pacjenci)

Co osiągnęliśmy

- Dobra odpowiedź kliniczna:
Liczby zakażeń
Zapotrzebowania na antybiotyki
- Stabilne IgG:
7,23 (6,7-8,2) g/L vs 9,13 (7,1-9,9 g/L)

Zalety

- Tendencja do zmniejszenia zapotrzebowania na IgG
- Dobra tolerancja i poczucie dostosowania leczenia do potrzeb
- Łatwa edukacja
- Dobre przestrzeganie zasad leczenia

Patient-reported quality of life following experience of manual push method with subcutaneous immunoglobulin (SCIg) administration in patients with primary or secondary immunodeficiency

Will Johnson, Mari Campbell, Sarita Workman, David Lowe, Aveen Murphy, Irene Wahlberg, Mojama Abdulai and Andrew Symes

Royal Free London NHS Foundation Trust

Royal Free London
NHS Foundation Trust



Figure 1: Patient Disease Type

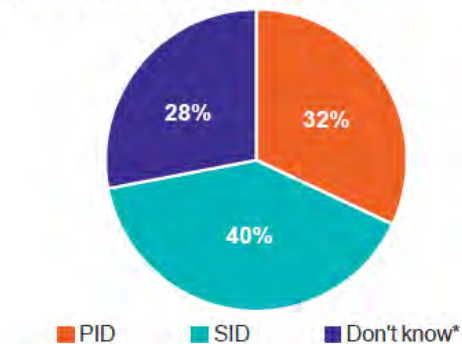


Figure 3: (A) Reasons for Switching to Manual Push and (B) Reasons for Preferring Manual Push

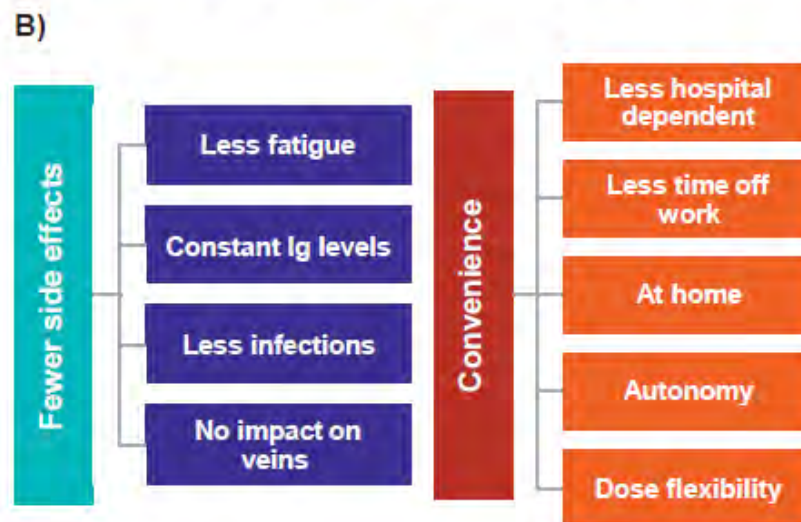
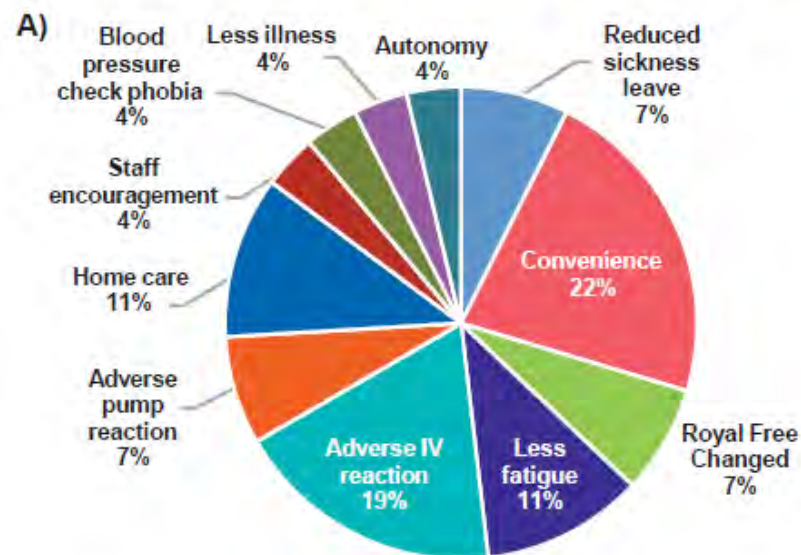
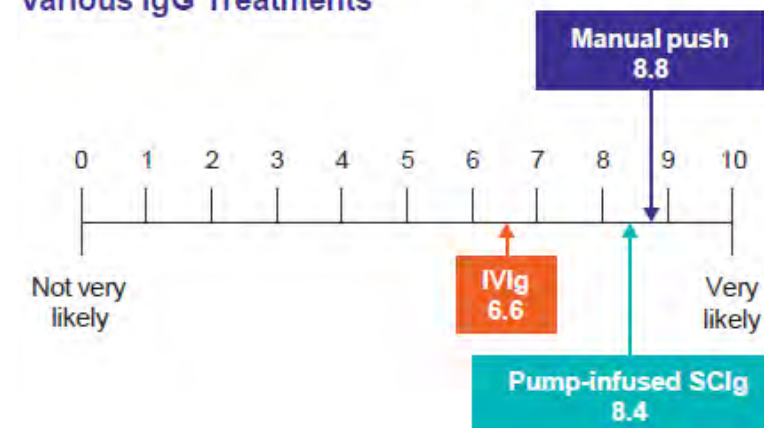


Figure 4: Mean Likelihood of Recommending Various IgG Treatments



Mężczyzna 26 lat; pospolity zmienny niedobór odporności

Fenotyp złożony:

Drobnoguzkowe rozsiane zmiany w miąższu płuc

Limfadenopatia śródpiersia

węzły podostrogowe 3-4 cm

Uogólnioną limfadenopatią obwodową (do 4 cm)

Powiększenie śledziony

IgG: 27 mg/dl

IgA < 6,0 mg/dl

IgM < 4,0 mg/dl



Aktywny zawodowo, niezależny grafik komputerowy

Za zgodą pacjenta

Pacjent nigdy nie leczony IG

78 kg, IgPRO20% SCIG,

nauka obsługi pompy oraz metody manualnej,

9.01.2018:

1 dawka: 8,0 g/tydz. 0,1 g/kg mc tyg. czyli 0,4g/kg mc/mies.

Efekt kliniczny: Szybki i trwały

Dawka IgG: Stabilna

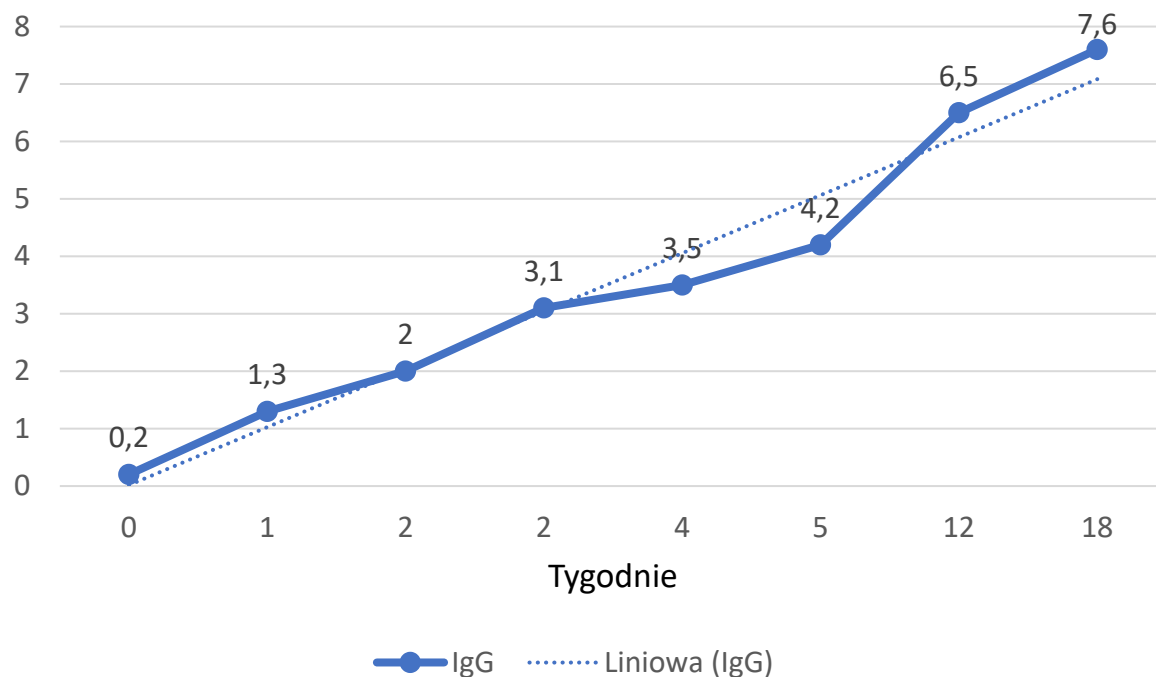
Ze strony pacjenta: Akceptacja

Metoda z wyboru: manual push

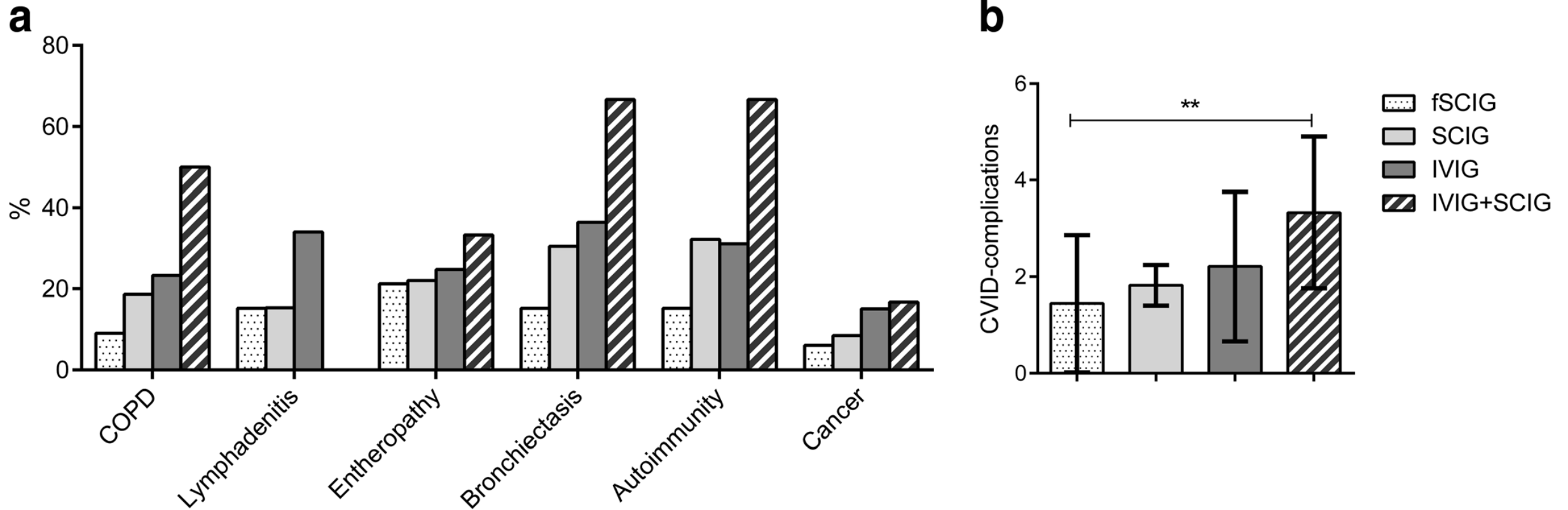
Elastyczne podawanie

- Zachowaniem dawki tygodniowej
- Podzielonej zgodnie z preferencjami i możliwościami pacjenta

Wzrost stężenia IgG



Leczenie skojarzone: SCIG+IVIG



Indywidualizacja leczenia: czy i jak?

CZY WARTO?

304 dorosłych z PNO

Brak różnic w jakimkolwiek aspekcie życia

Zdrowie fizyczne

Emocje

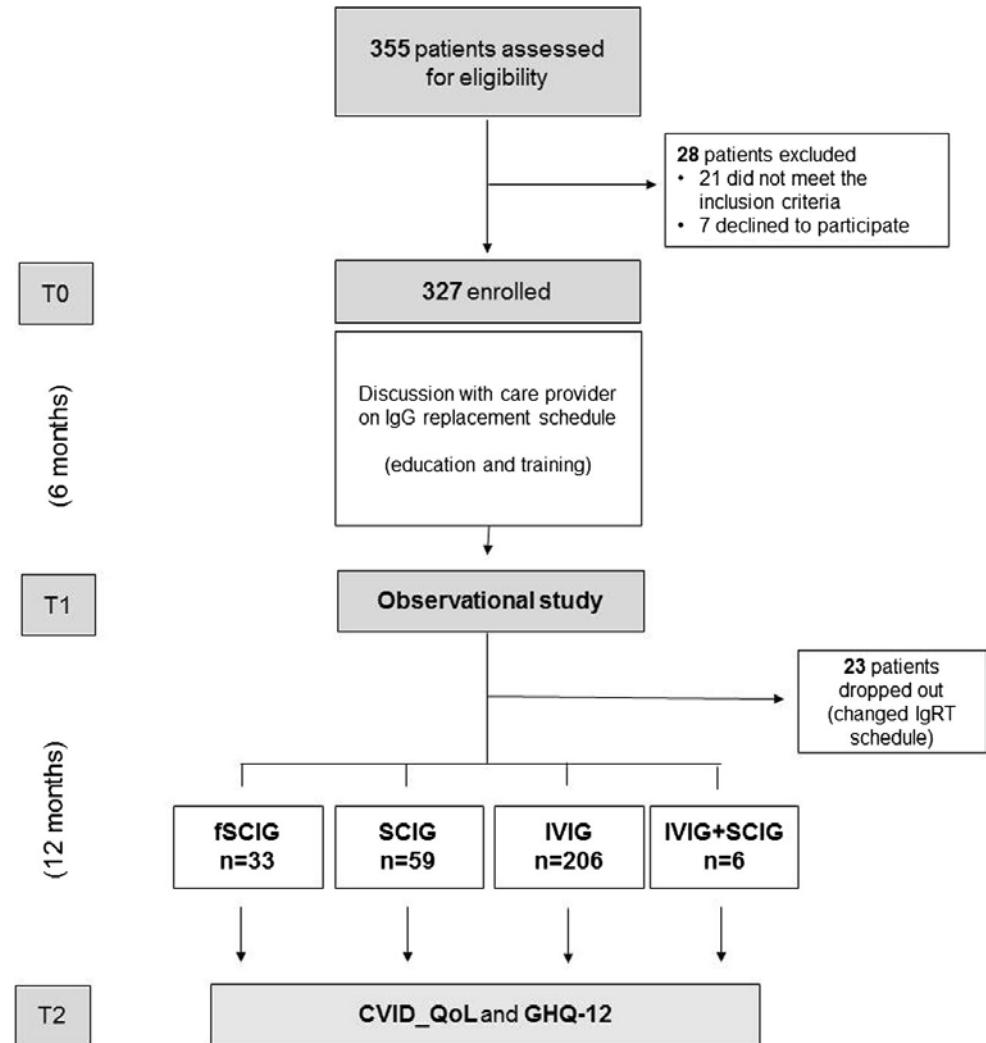
Plany na przyszłość

Radzenie sobie

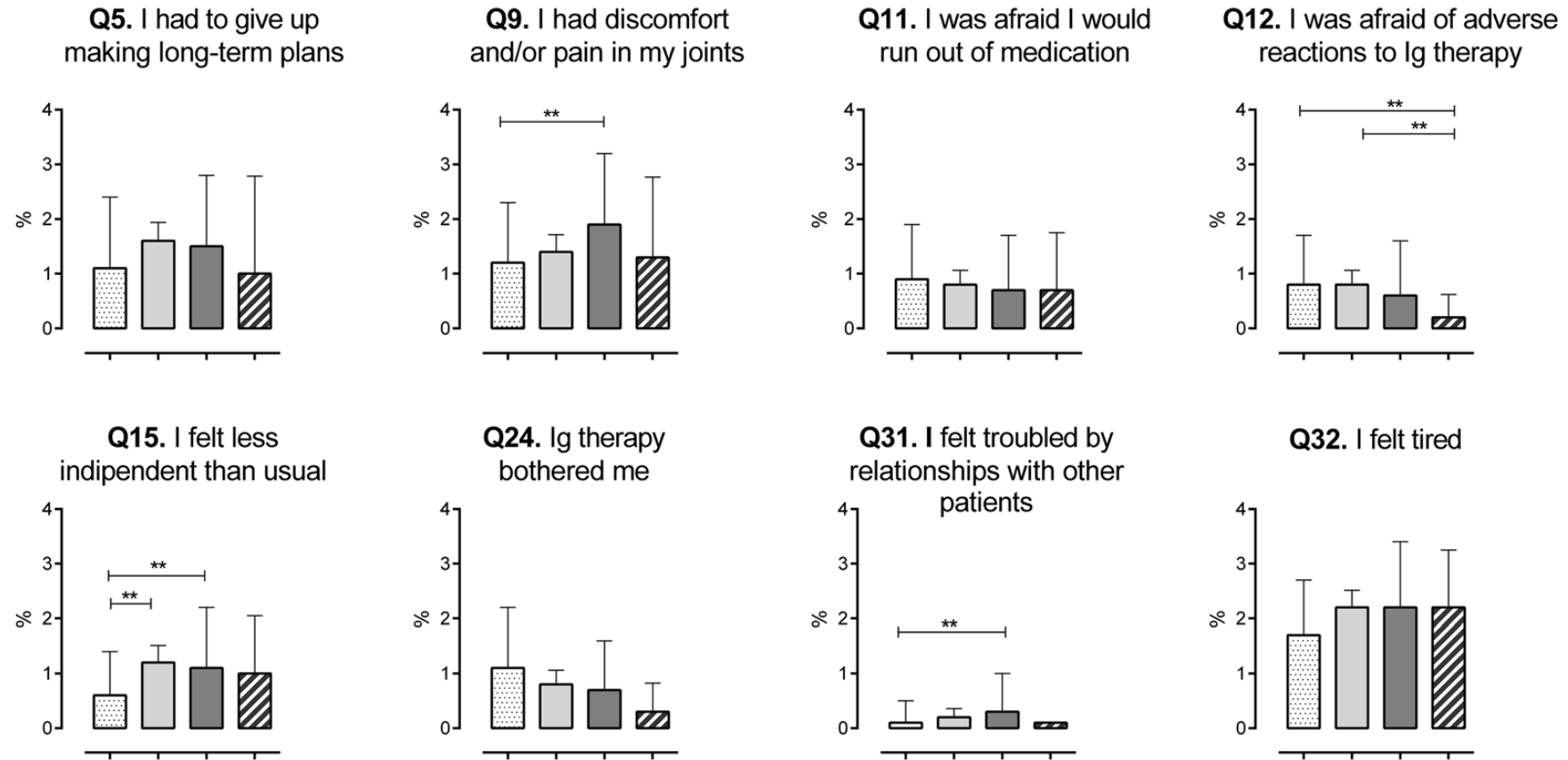
Dyskomfort

Obawa przed niedostępnością leczenia

MIĘDZY IVIG, SCIG i fSCIG



b



Indywidualizacja leczenia: czy i jak?

ALGORYTM?

IVIG, SCIG/manual push i fSCIG

JAK?

Etapowo

Opcje

Wybór

Przymiarka

Opcje

Indywidualizacja leczenia: partnerstwo

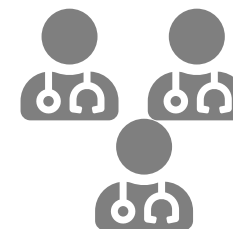
Równe traktowanie siebie nawzajem,
bycie partnerami

Wikisłownik

Współpraca, wzajemność, zaufanie, pomoc

Wikipedia

Lekarz
Wiedza



Doświadczenie

Pacjent
Uczucia





Dziękuję

Pytania

1. Kiedy uważasz za uzasadnione rozpoczęcie procesu przekazywania opieki?

- Na rok przed przejściem pod opiekę ośrodka dla dorosłych
- W 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 lub 18 r.ż.
- Pacjent zdiagnozowany jako dziecko już zawsze powinien pozostać pod opieką swojego ośrodka

2. Czy trzeba wiedzieć kto będzie prowadzącym w ośrodku dorosłym, aby rozpocząć proces przekazywania pacjenta?

- Tak
- Nie

Pytania

3. Czy pacjent z niesprawnością intelektualną może być aktywną stroną w procesie przekazania

➤ Tak

➤ Nie

4. Czy program przekazania opieki nad młodym dorosłym powinien być specyficzny dla określonej choroby?

➤ Tak

➤ Nie

Health Care Transition: PROCES

PROCES	Nieprzerwany, skoordynowany, adekwatny do rozwoju, i kompleksowy płynnego przejścia
	Skoncentrowany na potrzebach medycznych, psychospołecznych i edukacyjnych / zawodowych
CEL	Zachowanie ciągłości i jakości opieki medycznej, która pozwala na uzyskanie zrozumienia choroby i własnych potrzeb
ROZSĄDNY	Adekwatny do poziomu dojrzałości Zdolności poznawczych, Stanu psychicznego Potrzeb w zakresie warunków długoterminowych Potencjalnej samodzielności Zdolności i potrzeb komunikacyjnych

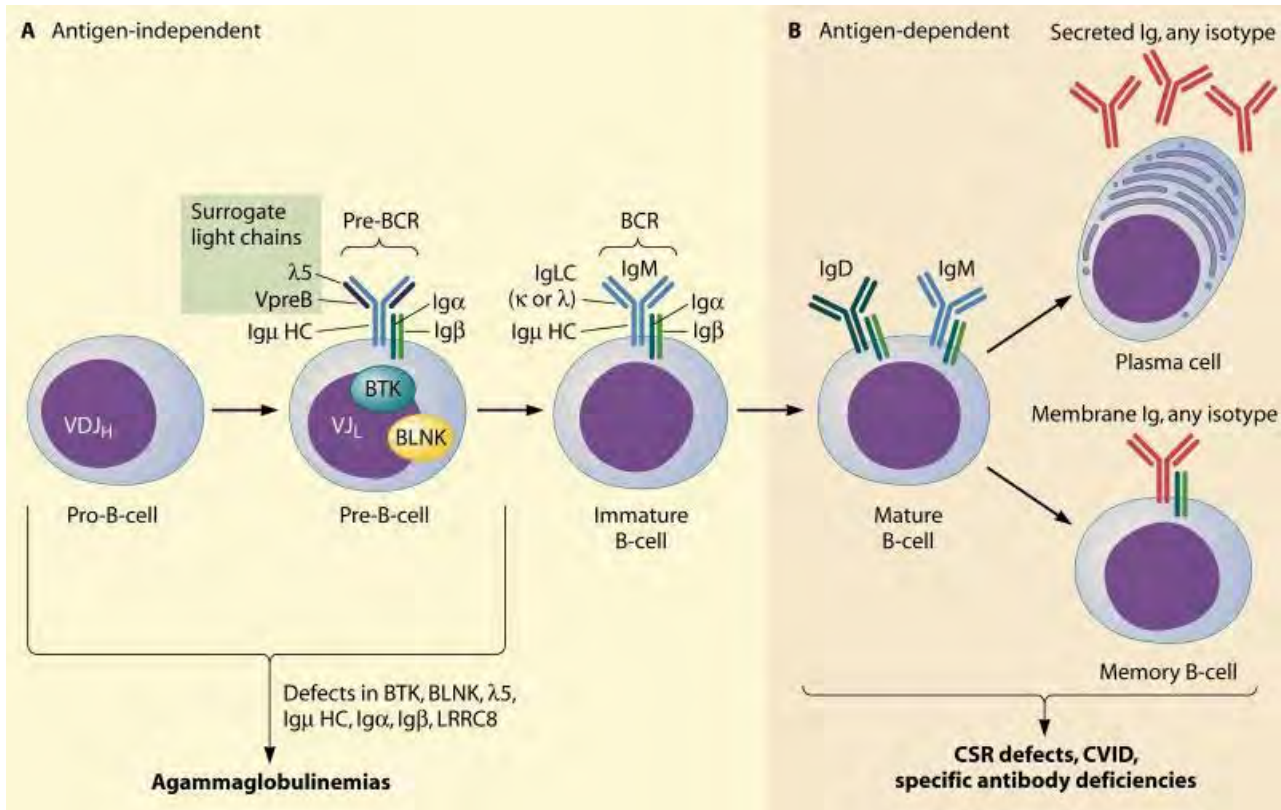
Nie będzie drugiej części, tylko cdn....

- TRANSFER
 - Przeniesienie
 - Przekaz
 - Przesiadka
 - Zdefiniowana arbitralnie przez system opieki zdrowotnej
- TRANSITION
 - Przejście
 - Zmiana
 - Przemiana
 - Transformacja

Czyli PRZEKAZYWANIE a nie PRZEKAZANIE



Czego nauczył się internista-immunolog



DOJRZEWANIE POWINOWACTWA,
DEFEKT PRZEŁĄCZENIA KLAS Ig

RODZIC/OPIEKUN

Towarzystwo Medycyny Wieku
Adolescencji

Czy temat jest potrzebny?

Idea sprzed 35 lat

(AYA) Perspektywa młodych dorosłych

w grupie 89 badanych w wieku 16-23 lat, ponad połowa

- **nigdy** nie uczestniczyła w rozmowie dotyczącej zmiany opieki
- **nigdy** nie miała szansy, choć w czasie części wizyty, na niezależną rozmowę z lekarzem, bez bezpośredniego nadzoru rodzica

Rodzice

- 1/3 uważa przejście pod opiekę dorosłych za trudną
- ułatwieniem dla rodziców jest skoordynowanie opieki między zespołem pediatrycznym a internistycznym

Pracownicy systemu zdrowia

- Mniej niż 50% pracowników otrzymało/stosuje narzędzia pomocne w procesie przekazania

ŚWIADOMOŚĆ

- Odmiennego funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej dla dorosłych
- Przeniesienia odpowiedzialności za leczenie z rodziców
- Aktywnego uczestnictwa w wyborze i stosowaniu leczenia
- Aktywne wprowadzenie zależnie od indywidualnych możliwości od 11-25 r.ż.
- Równoległe do zdolności dostrzeżenia zmiany ról psychospołecznych i zawodowych
- W tym procesie choroba jest tylko jednym z czynników, który wpływa na sukces odnalezienia się w świecie dorosłych

Jeden schemat dla wszystkich?

KATEGORIE CHORÓB

1. Nieuleczalne lub związane z ograniczoną możliwością wyzdrowienia (nowotwory)
2. Nieuchronnie związane z przedwczesną śmiercią (mukowiscydoza, dystrofia mięśniowa Duchenne)
3. Nieuleczalne przewlekłe postępujące (choroby spichrzeniowe)
4. Nieodwracalne, ale nie postępujące choroby, związane z niepełnosprawnością
np. mózgowe porażenie dziecięce
5. Inne

TYPY AYA

1. Wyluzowany
(Laid back)
2. Trwożny i lękowy
(Anxious)
3. Poszukujący niezależności
(Seeking autonomy)
4. Nastawiony na interakcje społeczne
(Socially oriented)

Kalendarium?

- Pierwsze kroki: 11-12 rok życia: dzieci z mukowiscydozą, rekomendacje UK, USA, Kanada
- 18 r.ż. Wielki dzień
- Zakończenie w 3 dekadzie życia

Pytania

1. Kiedy uważasz za uzasadnione rozpoczęcie procesu przekazywania opieki?

- Na rok przed przejściem pod opiekę ośrodka dla dorosłych
- W **11**, 12, 13, 14, 15, 16, 17 lub 18 r.ż.
- Pacjent zdiagnozowany jako dziecko już zawsze powinien pozostać pod opieką swojego ośrodka

2. Czy trzeba wiedzieć kto będzie prowadzącym w ośrodku dorosłym, aby rozpocząć proces przekazywania pacjenta?

- Tak
- **Nie**

Pytania

3. Czy pacjent z niesprawnością intelektualną może być aktywną stroną w procesie przekazania

➤ Tak

➤ Nie

4. Czy program przekazania opieki nad młodym dorosłym powinien być specyficzny dla określonej choroby?

➤ Tak

➤ Nie

Modele systemowe

- Skoordynowany kanał opieki

WSPÓLNE KLINIKI
(Transition Clinics)

KONSULTACJE ŁĄCZONE

WIZYTY TEGO SAMEGO DNIA

- Udokumentowana wymiana informacji między zespołem dziecięcym a dorosłym

Quality improvement Implementing transition: Ready Steady Go Hello

<https://www.uhs.nhs.uk/OurServices/Childhealth/TransitiontoadultcareReadySteadyGo/Hello-to-adult-service>



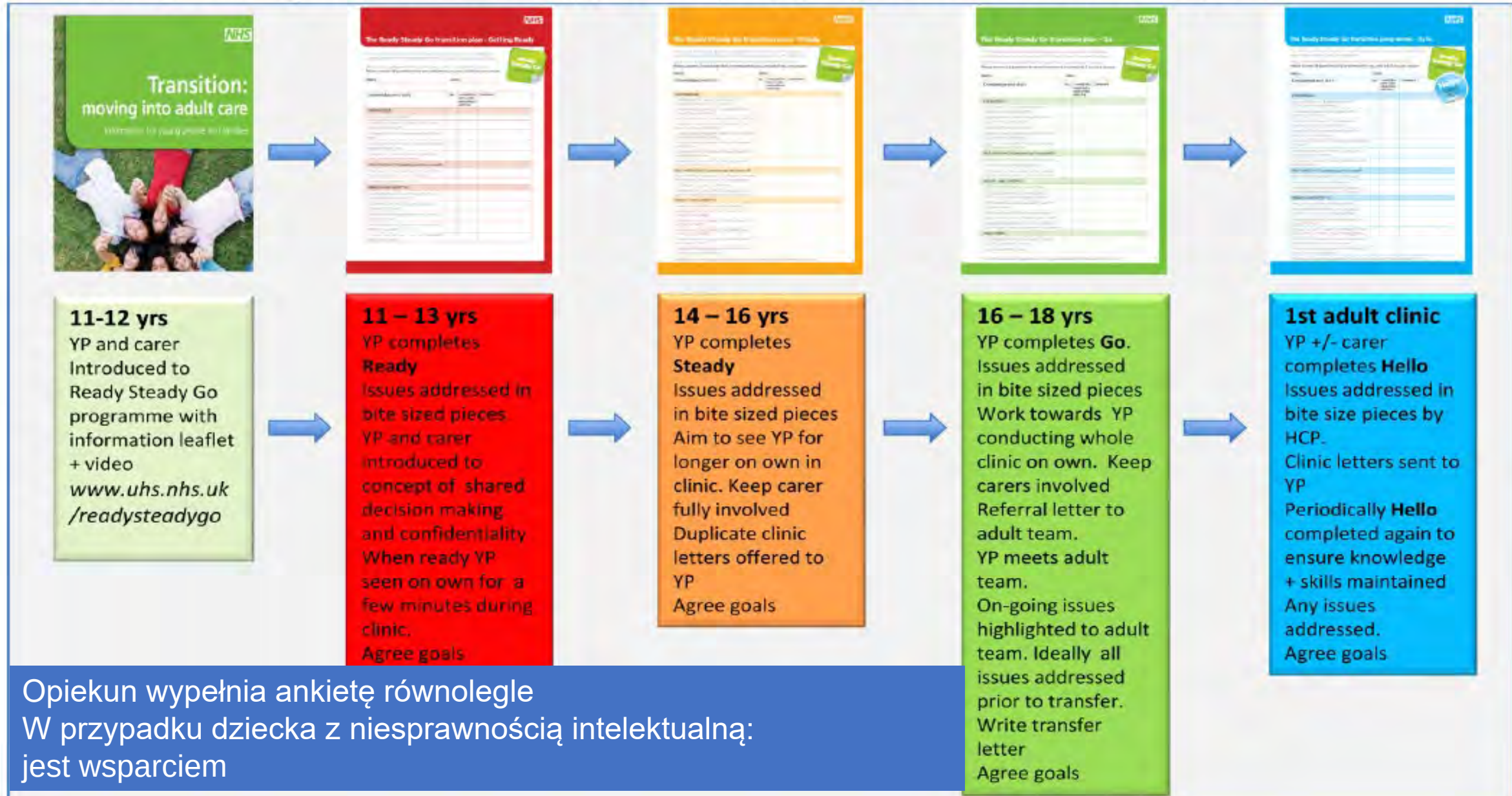
Hello to adult services

Downloads



Ready Steady Go: Moving through the programme

Ready Steady Go: Each Young person (YP) progresses at their own pace



(K) KNOWLEDGE

	R	S	G	H
1. Describes condition, effects and prognosis	☐	☐	☐	☐
2. Understands medication/treatment purpose and effects	☐	☐	☐	☐
3. Takes some/complete responsibility for medication/other treatment	☐	☐	☐	☐
4. Orders repeat prescriptions	☐	☐	☐	☐
5. Knows how to make/alter appointments	☐	☐	☐	☐
6. Knows key team members and their roles	☐	☐	☐	☐
7. Knows where to get help	☐	☐	☐	☐

(S) SELF ADVOCACY

	R	S	G	H
1. Part/whole clinic appointment on their own	☐	☐	☐	☐
2. Understanding of confidentiality	☐	☐	☐	☐
3. Understands their role in shared decision-making with the healthcare team e.g. Ask 3 Questions*	☐	☐	☐	☐

*See leaflet or www.advancingqualityalliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/BrochureFinal25.10.12.pdf

(H) HEALTH AND LIFESTYLE

	R	S	G	H
1. Understands importance of diet/exercise/dental care	☐	☐	☐	☐
2. Understands impact of smoking/alcohol/substance use	☐	☐	☐	☐
3. Understands how their condition can affect how they feel and function e.g. sexual function, fertility, fatigue etc	☐	☐	☐	☐
4. Understands sexual health issues/pregnancy/STDs/parenting	☐	☐	☐	☐

(A) ACTIVITIES OF DAILY LIVING

	R	S	G	H
1. Self care/meal preparation	☐	☐	☐	☐
2. Independent travel/mobility	☐	☐	☐	☐
3. Trips/overnight stays away from home	☐	☐	☐	☐
4. Benefits	☐	☐	☐	☐

(V) VOCATIONAL

	R	S	G	H
1. Current education/work and impact of condition on career plans	☐	☐	☐	☐
2. College/university/work attendance and performance	☐	☐	☐	☐
3. Work/volunteering experience and how to access careers advice	☐	☐	☐	☐
4. Outside activities and interests	☐	☐	☐	☐
5. Disclosure to college/university/employer	☐	☐	☐	☐

(P) PSYCHOSOCIAL

	R	S	G	H
1. Self esteem/self confidence	☐	☐	☐	☐
2. Body/self image	☐	☐	☐	☐
3. Peer relationships	☐	☐	☐	☐
4. Support networks/family/disclosure to friends	☐	☐	☐	☐
5. Coping strategies	☐	☐	☐	☐

(T) TRANSITION

	R	S	G	H
1. Understands concept of transition	☐	☐	☐	☐
2. Sees GP independently	☐	☐	☐	☐

Ready Date _____ Signature _____

Steady Date _____ Signature _____

Go Date _____ Signature _____

Hello Date _____ Signature _____

Data:

Karta przekazania pacjenta z pierwotnym niedoborem odporności

Imię, nazwisko / PESEL

Miejsce dotychczasowej opieki:

.....

Jednostka przejmująca opiekę:

.....

Rozpoznanie:

Data rozpoznania:

Badania wyjściowe, w chwili rozpoznania / przed wdrożeniem suplementacji immunoglobulin / innej terapii:

Białko całkowite: IgG IgA IgM IgE

Podklasy: IgG1 IgG2 IgG3 IgG4

Podstawowe subpopulacje limfocytów:

CD19+ CD3+ CD4+ CD8+ CD3-(CD16+CD56+)

Inne istotne dla rozpoznania subpopulacje limfocytów:

.....

Odpowiedź poszczepienna:

.....

Status wirusologiczny: HBV HCV CMV EBV HIV

Ocena narządów limfatycznych w usg (brak, powiększone, mniejsze, prawidłowe):

Grasica Węzły chłonne Śledziona Wątroba

Wynik badania genetycznego (jeśli było przeprowadzane):

.....

Leczenie:

Pacjent po allo-BMT: Tak ☐ Nie ☐ Jeśli tak, to data przeszczepienia:

Pacjent objęty substytucją ludzkich immunoglobulin: Tak ☐ Nie ☐

Jeśli tak, to data wdrożenia: Rodzaj preparatu: IVIG ☐ SCIG ☐

Zmiana preparatu: IVIG na SCIG ☐ SCIG na IVIG ☐ Data zmiany:

Przyczyny zmiany (wybór pacjenta i/lub lekarza, dostęp/brak dostępu do preparatu, objawy uboczne):

Jeśli objawy uboczne, to jakie?

Premedykacja przed przetoczeniami IVIG: Tak ☐ Nie ☐

Jeśli tak, to jaka (lek, dawka):

Aktualny preparat immunoglobulin (nazwa, dawka, droga podania, premedykacja – jeśli konieczna)

.....

Inne leczenie (np. leczenie zespołów autozapalnych w programie lekowym, terapia biologiczna, INFγ, inne)

.....

Aktualny stan zdrowia:

Kontrola ostrych infekcji (ilość epizodów w ciągu roku, lokalizacja)

.....

Przewlekłe infekcje:

Choroby towarzyszące PNO:

Inne istotne uwagi, związane ze stanem zdrowia pacjenta (np. depresja, niestosowanie się do zaleceń, używki)

.....

Lekarz opracowujący:

Karta przekazania pacjenta: na dobry początek

NIE TYLKO PRZEKAZANIE ALE KOMUNIKACJA

- 6 miesięcy przed planowanym przejęciem pacjenta

- Odpowiedź
Czy mamy wątpliwości, pytania?
Ewentualne Uzupełnienie

Umówienie Wizyty

Zaplanowanie pierwszego podania IgG w nowym ośrodku

KRYTERIA ROZPOZNANIA

Kryteria rozpoznania?

INNE ISTOTNE UWAGI

Weryfikacja

- Zdolności poznawczych,
- Stanu psychicznego
- Potrzeb w zakresie warunków długoterminowych
- Zdolności komunikacyjnych
- Młody dorosły niezdolny do samodzielnego funkcjonowania fizycznie/intelektualnie

Aspekty prawne?

A w przyszłości nasz program przejścia?

Przygotowany **N**iezależny **O**dpowiedzialny:
rozmawiam i wybieram dorosłość

Podsumowanie przekazuję
doc. dr hab. Sylwii Kołtan





Immunologia Dorosłych

18-19.10.2019 **WARSZAWA**

**Programu Konferencji Naukowej
pt. Immunologia Dorosłych 2019**

Konferencja odbędzie się w dniach 18-19 października 2019 roku
w warszawskim Hotelu Radisson Blu Sobieski - sala Gatrium

Niedobory odporności: mutacje genetyczne w krajach Europy Centralnej i Wschodniej

**Prof. Ewa Bernatowska
Klinika Immunologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”**

Fifteen Years of the J Project

the J Project study group

Journal of Clinical Immunology
International Journal of Inborn Errors of
Immunity and Related Diseases

ISSN 0271-9142

J Clin Immunol
DOI 10.1007/s10875-019-00633-4



 Springer



Fifteen Years of the J Project

László Maródi^{1,2} · the J Project study group^{1,2}

Received: 18 March 2019 / Accepted: 17 April 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Over the past 15 years, remarkable progress has been made of clinical care, laboratory diagnosis, and in particular, genetics in the field of primary immunodeficiency diseases (PIDs) [1]. This progress resulted mostly from a better understanding of the relationship between genotype and phenotype variability in patients with “normal” immunity and in those with increased susceptibility to infection, inflammatory and autoimmune disorders, allergy, and cancer [2]. The wondrous unraveling of the human genome sequence by virtue of the human genome project from 1991 to 2004, and later on by other international collaborative projects like HapMap, 1000 genome project, and ENCODE, has opened the way to the rapid development of the field [3]. Introduction of new generation sequencing (NGS), whole genome sequencing (WGS), and whole exome sequencing (WES) in 2010 revolutionized the diagnosis and research of PIDs leading to the discovery of hundreds of novel inborn errors of immunity [4]. Progress in basic sciences usually precipitates an increased activity of professional education and emerging of new programs like the J Project ambitious physician education and clinical research collaboration platform focusing primarily on Eastern and Central Europe (ECE) [5].

Dedicated to the memory of Jeffrey Modell who suffered from primary immunodeficiency disease and died at age 15. By his disease history and unique vision, Jeffrey inspired and motivated the immunology community to fight against immunodeficiency diseases and their formidable infectious complications and to make a better life on earth for children with primary immunodeficiency.

✉ László Maródi
marodi.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

¹ Department of Dermatology, Venerology and Dermatocology, Semmelweis University Budapest, Budapest, Hungary

² St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller University, New York, NY, USA

The Concept of the J Project

The start of the J Project in 2004 curiously coincided with the completion of the human genome project and it was triggered by the genetic characterization of more and more PIDs and PID-causing genes. At that time, not only genetic diagnostics of PID was almost completely lacking in ECE but the number of clinically identified PID patients was also negligible creating a large gap between Western and Eastern Europe in terms of immunodeficiency diagnostics and patient care [6]. It was conceptualized at the beginning that one major focus of the J Project would be the genetics of PID in addition to clinical training and education. The reason for this resided in the recognition that the workflow from understanding the genetic basis of the disease towards making a clinical decision is less troubled whereas clinical knowledge alone may not be sufficient to understand the molecular mechanisms of these complex disorders. Medical education is unexciting and unstimulating when it is focused only on phenomenology and symptomatology. However, it becomes a challenging intellectual activity if it undertakes the transfer of advanced knowledge and mechanisms of diseases. The latter which we may refer to as future-oriented medical education should be based on recent research data relevant to understanding the genetic dimensions of PID in addition to clinical, cellular, and biochemical aspects.

At the turn of the millennium, most ECE countries were just waking from the depression of the communistic era and were looking for the best way to survive economically, politically, and culturally. Due to geographic and economic linkages, some countries remained in reasonable connection with Russia, whereas others, like the Baltic countries and Central and Southern European countries, were turning away from their past. Looking back to the past 15 years, we realize that despite unfavorable circumstances, we did find the way to form a strong professional community with remarkable achievements in the field. It is tempting to believe that we found at the beginning the best connection that brought us together and has kept us in a professional community since

J COUNTRIES

 J PROJECT COUNTRIES

 J DAUGHTER COUNTRIES



Fig. 1 The yearly number of J Project meetings until the end of 2018. Increases in the number of J meetings during 5-year periods are indicated above the respective columns

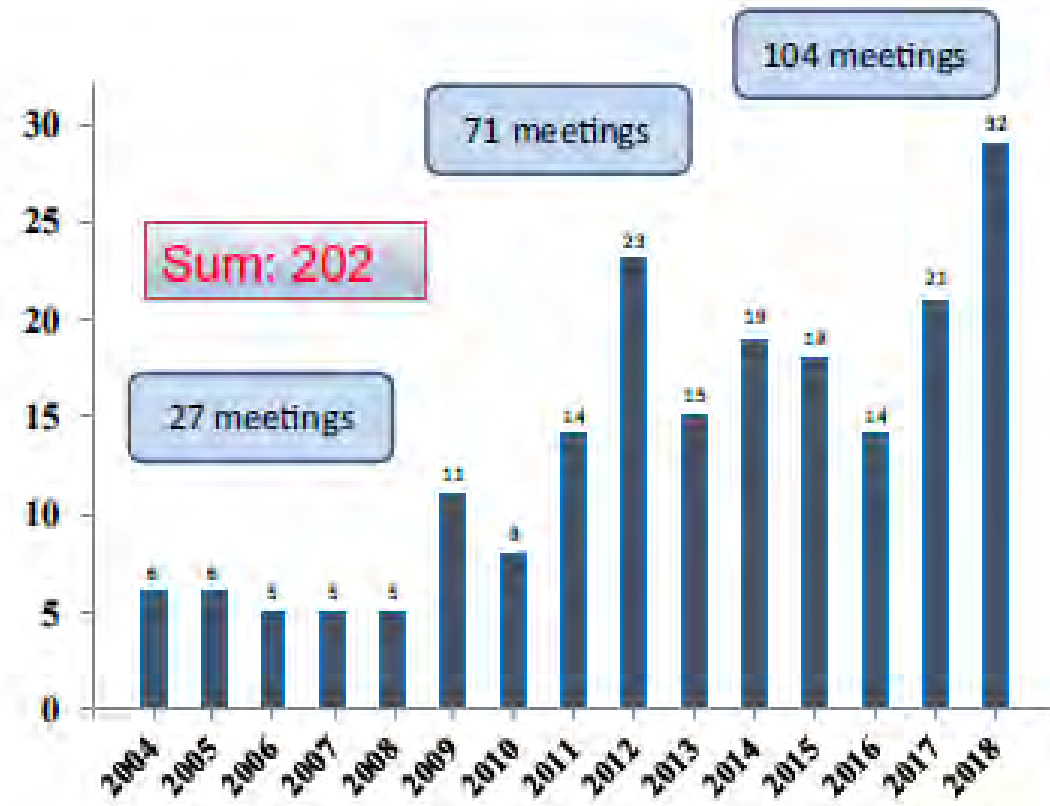
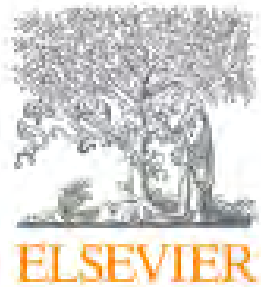




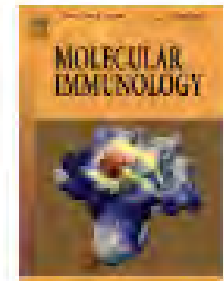
Fig. 2 Various meeting schedules are shown in Poland (a) and Ukraine (b). The 11 J Project meetings in Poland were organized mostly in the Warsaw and Cracow area whereas the 14 meetings in Ukraine were and continue to be organized in various regions (oblasts). J Project meetings organized by the Yekaterinburg group in Urals, Russia, and part of

Central Asia are shown (c). JP meetings organized in Eastern Anatolia (EA) and other regions of Turkey are indicated with the J Project Logo (d). The numbers of pediatric and adult immunology centers in the country are shown in red and blue, respectively



Molecular Immunology

Volume 46, Issue 10, June 2009, Pages 2140-2146



Short communication

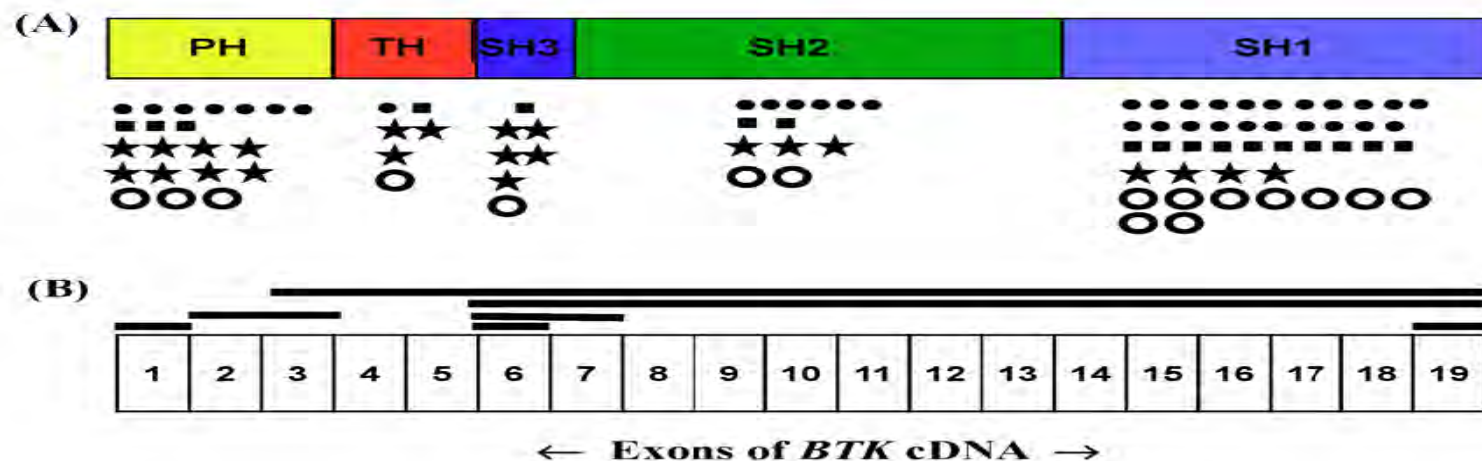
Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe: A cohort study

Beáta Tóth ^a, Alla Volokha ^b, Alexander Mihas ^c, Malgorzata Pac ^d, Ewa Bernatowska ^d, Irina Kondratenko ^e, Alexander Polyakov ^f, Melinda Erdős ^a, Srdjan Pasic ^g, Michaela Bataneant ^h, Anna Szaflarska ⁱ, Kristina Mironska ^j, Darko Richter ^k, Katarina Stavrik ^j, Tadej Avcin ^l, Gabriella Márton ^m, Kálmán Nagy ^m, Beáta Dérfalvi ⁿ ... László Maródi ^a 

[Show more](#)

Genetyka i demografia sprzężona z chromosomem X agammaglobulinemii w krajach Wschodniej i Centralnej Europy - kohortowe badania retrospektywne

W ramach J Project wykonano badania genetyczne oraz profil demograficzny 122 pacjentów z 109 rodzin z XLA z Białorusi, Chorwacji, Węgier, Polski, Republiki Macedonii, Rumunii, Rosji, Serbii, Słowenii i Ukrainy



Pierwotne Niedobory Odporności rozpoznawane są z różną częstością na całym świecie. Sprzężona z chromosomem X agammaglobulinemia (XLA), zwana chorobą Brutona wywołana przez zmiany patologiczne w genie (*BTK*), który koduje kinazę tyrozynową, białko to jest niezbędne w procesie prawidłowego wzrostu i dojrzewania limfocytów B.

Sekwencjonowanie genu *BTK* wykazało 98 mutacji , z których 46 opisano po raz pierwszy. Mutacje zawierały pojedyncze zmiany w białkach kodujących exony(35 mutacji typu missense i 17 typu nonsense), 23 mutacji wariantowych (splicing mutation), 13 małe delecje, 7 duże delecje, a 3 pacjentów warianty patologiczne z wstawieniem 2 nukleotydów (insertions). Najczęściej mutacje w badanym genie dotyczyły domeny SH1.

Genetyka i demografia sprzężona z chromosomem X agammaglobulinemii w krajach Wschodniej i Centralnej Europy ; kohortowe badania retrospektywne

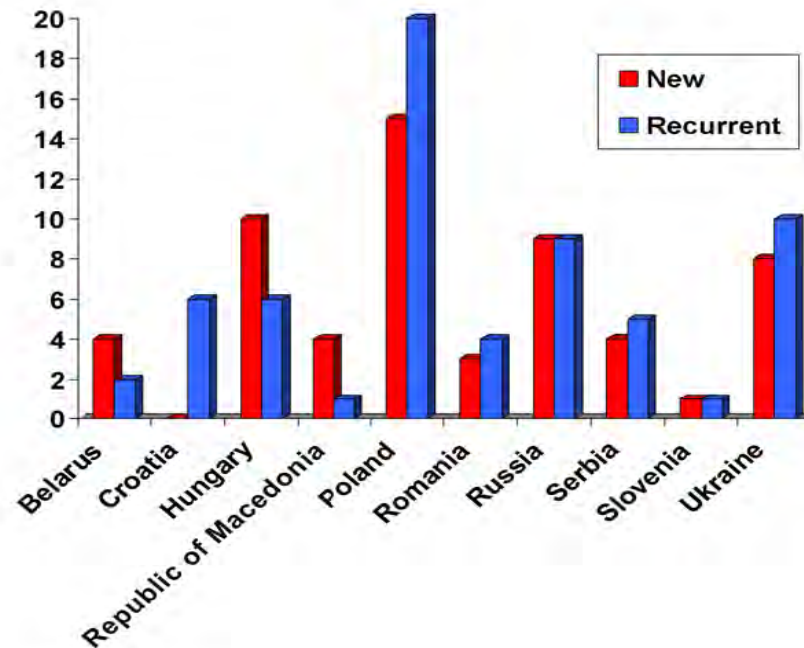


Fig. 2. New and recurrent *BTK* mutations in various Eastern and Central European countries.

Sekwencjonowanie genu *BTK* wykazało 98 mutacji , z których 46 opisano po raz pierwszy. Spektrum mutacji *BTK* był podobny do tych występujących w pozostałych krajach Europy oraz na innych kontynentach. Potwierdzenia genetycznie uwarunkowanej choroby ułatwiły dostęp do leczenia preparatami gammaglobulin w krajach, gdzie leczenia substytucyjnego preparatami gammaglobulin jeszcze nie prowadzono.

Demografia sprzężona z chromosomem X agammaglobulinemii w krajach Wschodniej i Centralnej Europy ; kohortowe badania retrospektywne

Częstość występowania XLA z mutacją *BTK* w Europie i na świecie:

USA – 1 : 1 489 544

Zachodnia Europa - 1 : 891 751

Wschodnia i Centralna Europa - 1 : 1 399 000

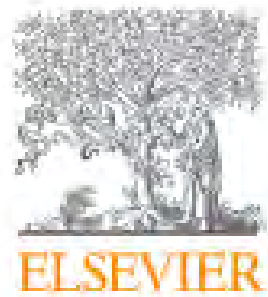
Rumunia – 1 : 3 161 923

Ukraina – 1 : 2 570 000

Węgry - 1 : 628 000

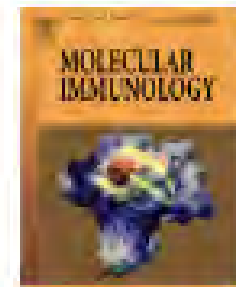
Polska – 1: 1 000 000

Włochy – 1: 467 227



Molecular Immunology

Volume 48, Issue 5, February 2011, Pages 788–792



Short communication

Genetic characteristics of eighty-seven patients with the Wiskott–Aldrich syndrome

Vera Gulácsy ^{a, 1}, Tomas Freiburger ^{b, c, 1}, Anna Shcherbina ^d, Malgorzata Pac ^e, Liudmyla Chernyshova ^f, Tadej Avčin ^g, Irina Kondratenko ^h, Larysa Kostyuchenko ⁱ, Tatjana Prokofjeva ^j, Srdjan Pasic ^k, Ewa Bernatowska ^e, Necil Kutukculer ^l, Jelena Rascon ^m, Nicolae Iagaru ⁿ, Cinzia Mazza ^o, Beáta Tóth ^a, Melinda Erdős ^a, Mirjam van der Burg ^p
... László Maródi ^a  

Charakterystyka genetyczna 87 pacjentów z zespołem Wiskotta - Aldricha

- Badania genetyczne obejmowały pacjentów z 11 krajów Europy wschodniej i Centralnej oraz z Turcji. Zespół Wiskotta –Aldricha (WAS) jest sprzężonym z płcią dziedziczącym się recesywnie, wrodzonym defektem odporności. Objawy chorobowe w WAS jest wynikiem mutacji w genie WASP, który koduje 502 – aminokwasów.
- Gen WASP odgrywa istotną rolę przekazie sygnałów wewnątrzkomórkowych, w kanalikach cytoplazmy komórek oraz regulacji procesów immunologicznych.
- Mutacje w genie WASP stwierdzono u 87 pacjentów, w 77 rodzinach sekwencjonowanie genomu DNA pozwoliły wykryć 48 nosicielek mutacji.

Gen WASP

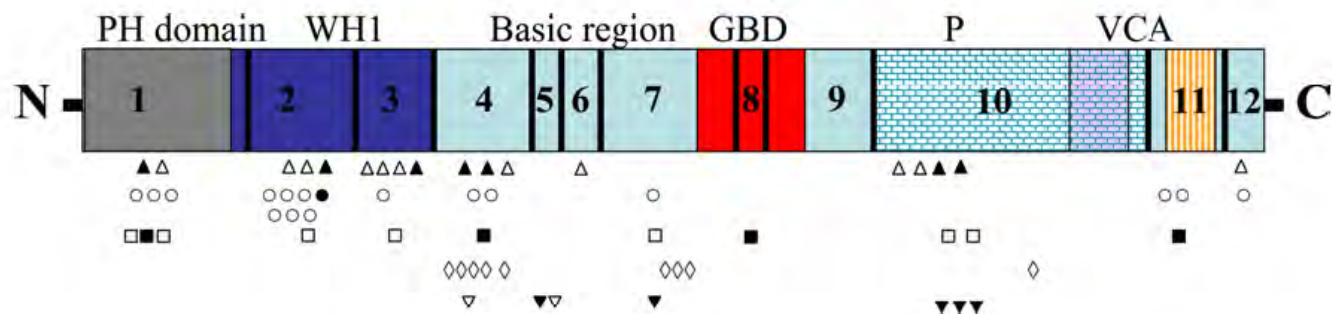


Fig. 1. Domain organization of WASP and localizations of mutations identified in this study are shown. PH, pleckstrin homology domain; WH, Wiskott–Aldrich syndrome protein homology domain; GBD, GTPase-binding domain; PPP, proline rich region; VCA, verprolin homology, cofilin homology, and acidic domains. Symbols below represent deletions (Δ), missense (○) or nonsense (□) single nucleotide changes, insertions (▽), and splice site mutations (◇). Filled symbols represent novel mutations.

Zidentyfikowano 62 unikalnych mutacji, w tym 17 nowych mutacji WASP. Mutacje rozproszone były w całym genie, zmiany polegające na zmianie jednej par zasad (17 mutacji typu missense i 11 typu nonsense), 7 warianty patologiczne z wstawieniem 1 lub 2 nukleotydów, stwierdzono 18 delecji i 9 pacjentów stwierdzono zaburzenia składania genu (splicing mutation).

Badania te prowadzone w ramach Jproject pozwoliły na wzbogacenie bazy danych 300 opisanych mutacji w genie WASP o 17 nowych mutacji..

NBS opisany w 1981 roku, dziedziczy się autosomalnie recesywnie, grupa schorzeń przebiegających z nadmierną łamliwością chromosomów. W 1998 określono mutacje c.657_661del5 w exonie 6 genu NBN, mutacja słowiańska. Nosicielstwo w krajach słowiańskich wysokie: Czechy - 1:154, Ukraina 1:182 oraz Polska 1:190,



[Journal of Clinical Immunology](#)

August 2015, Volume 35, [Issue 6](#), pp 538–549 | [Cite as](#)

Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options – a Retrospective Analysis

[Authors](#)

[Authors and affiliations](#)

Beata Wolska-Kuśnierz , Hanna Gregorek, Krystyna Chrzanowska, Barbara Piątosza, Barbara Pietrucha, Edyta Heropolitańska-Pliszka, Małgorzata Pac, Maja Klaudel-Dreszler, Larysa Kostyuchenko, Srdjan Pasic, Laszlo Marodi, Bernd H. Belohradsky, Peter Čižnár, Anna Shcherbina, Sara Sebnem Kilic, [show 15 more](#)

Original Research

First Online: 01 August 2015

894

Downloads

22

Citations

Zespół NBS retrospektywne badania wieloośrodkowe 149 pacjentów w latach 2007 – 2012 (baza ESID online)

Spektrum objawów klinicznych

Połowa badanych rozwinęła chorobę nowotworową

Istotnie krótszy okres przeżycia w porównaniu z dziećmi immunokompetentnymi z chorobą nowotworową

Wśród biomarkerów, które zwiastują rozrost nowotworowy chłoniaków był wzrost IgM , klonalność Ig (IgH, IgK or IgL) oraz rearanżacja genów TCR (B,G i /lub D), także monoklonalna gammapatia .

Natomiast obecność EBV DNA była podobna u pacjentów z NBS bez rozrostu nowotworowego.

Zbieżność między zakażeniem EBV a chłoniakiem nie jest jasna, a także innymi infekcjami wirusowymi. Jednak latentne zakażenia powinny być uważnie monitorowane.

Poziom ekspresji białka p70-nibrin koreluje z częstością nowotworów u pacjentów z NBS.

Obiecujące wyniki leczenia HSCT

Clinical and epidemiological research
Extended report



An International registry on Autoinflammatory diseases: the Eurofever experience

Natasa Toplak¹, Joost Frenkel², Seza Ozen³, Helen J Lachmann⁴, Patricia Woo⁵, Isabelle Koné-Paut⁶, Fabrizio De Benedetti⁷, Benedicte Neven⁸, Michael Hofer⁹, Pavla Dolezalova¹⁰, Jasmin Kümmerle-Deschner¹¹, Isabelle Touitou¹², Veronique Hentgen¹³, Anna Simon¹⁴, Herman Girschick¹⁵, Carlos Rose¹⁶, Carine Wouters¹⁷, Richard Vesely¹⁸, Juan Arostegui¹⁹, Silvia Stojanov²⁰, Huri Ozgodan²¹, Alberto Martini²², Nicolino Ruperto²³, Marco Gattorno²³, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Eurotraps and Eurofever Projects

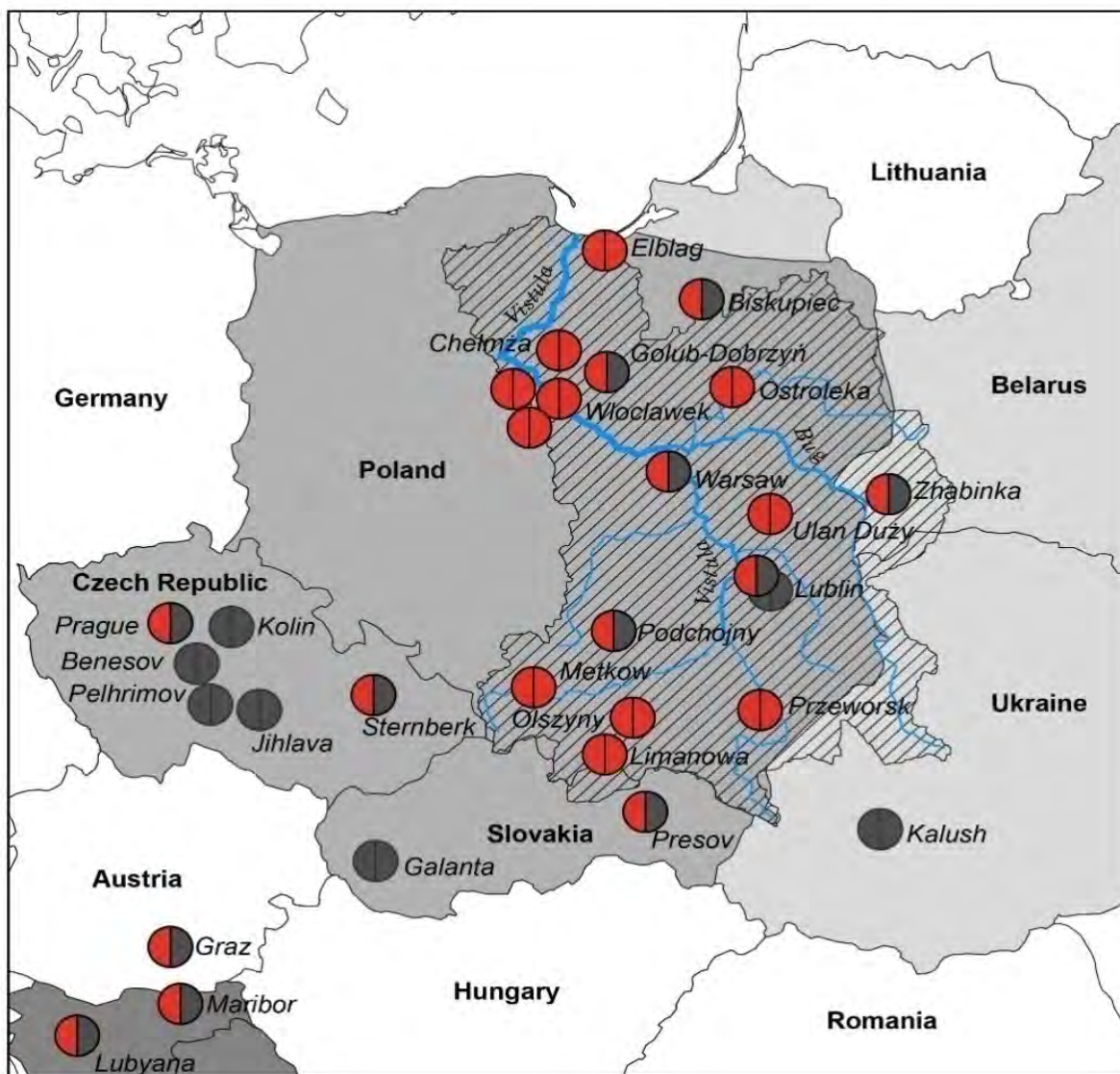
EUROFEVER . Ann Rheum Dis. 2012 Jul;71(7):1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549. Epub 2012 Feb 29.

1880 (M:F=916:964) individuals from **67 centers in 31 countries** have been entered in the Eurofever registry. Most of the patients (1388; 74%), reside in western Europe, 294 (16%) in the eastern and southern Mediterranean region (Turkey, Israel, North Africa), **106 (6%) in eastern Europe**, 54 in Asia, 27 in South America and 11 in Australia. In total 1049 patients with a clinical diagnosis of a monogenic autoinflammatory diseases have been enrolled; genetic analysis was performed in 993 patients (95%): **703 patients have genetically confirmed disease and 197 patients are heterozygous carriers of mutations in genes that are mutated in patients with recessively inherited autoinflammatory diseases.** The median diagnosis delay was 7.3 years (range 0.3-76).

- Behçet disease
- Blau's syndrome/Early onset sarcoidosis
- Cryopyrin associated periodic syndrome
- Chronic recurrent multifocal osteomyelitis
- Deficiency of IL-1 receptor antagonist
- Familial Mediterrean Fever
- Mevalonate kinase deficiency (Hyper IgD syndrome)
- NLRP12 -associated periodic syndrome
- Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (PAPA) syndrome
- Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)
- Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA)
- CANDLE syndrome
- DITRA syndrome
- Schnitzler syndrome
- Sindrome di Majeeed
- Undefined Periodic fever

The clinical and genetic spectrum of *RAG* deficiency including a c.256_257delAA founder mutation in Slavic countries

- cohort of 79 patients from 54 families represented a wide spectrum of *RAG* deficiencies (RAG1 -65 and RAG2 – 14)
- cohort, 66% of the patients carried *RAG1* p.K86fsTer33 (c.256_257delAA), either in homozygous (n=17, 26%) or compound heterozygous (n=26, 40%) form. The majority (77%) of patients with homozygous *RAG1* p.K86fsTer33 originated from Vistula watershed area in Central and Eastern Poland



Mutacja założycielska (founder mutation) p.K86fsTer33 mutacji *RAG1* , występująca tylko w dziale wodnym dorzecza Wisły , w Centralnej i Wschodniej Polsce głównie jako mutacja homozygotyczna, prezentowana w dużej proporcji w porównaniu innymi krajami słowiańskimi

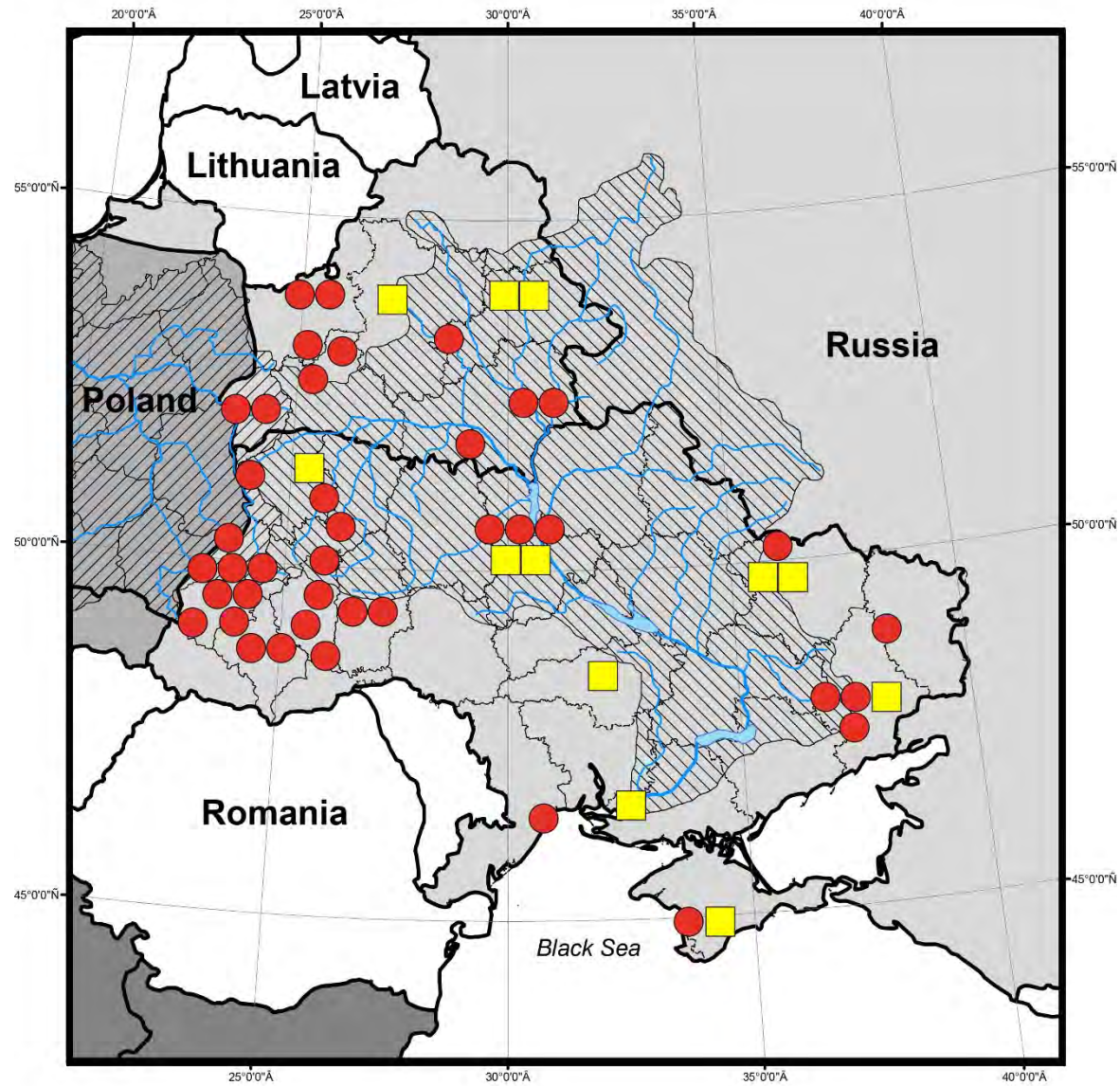
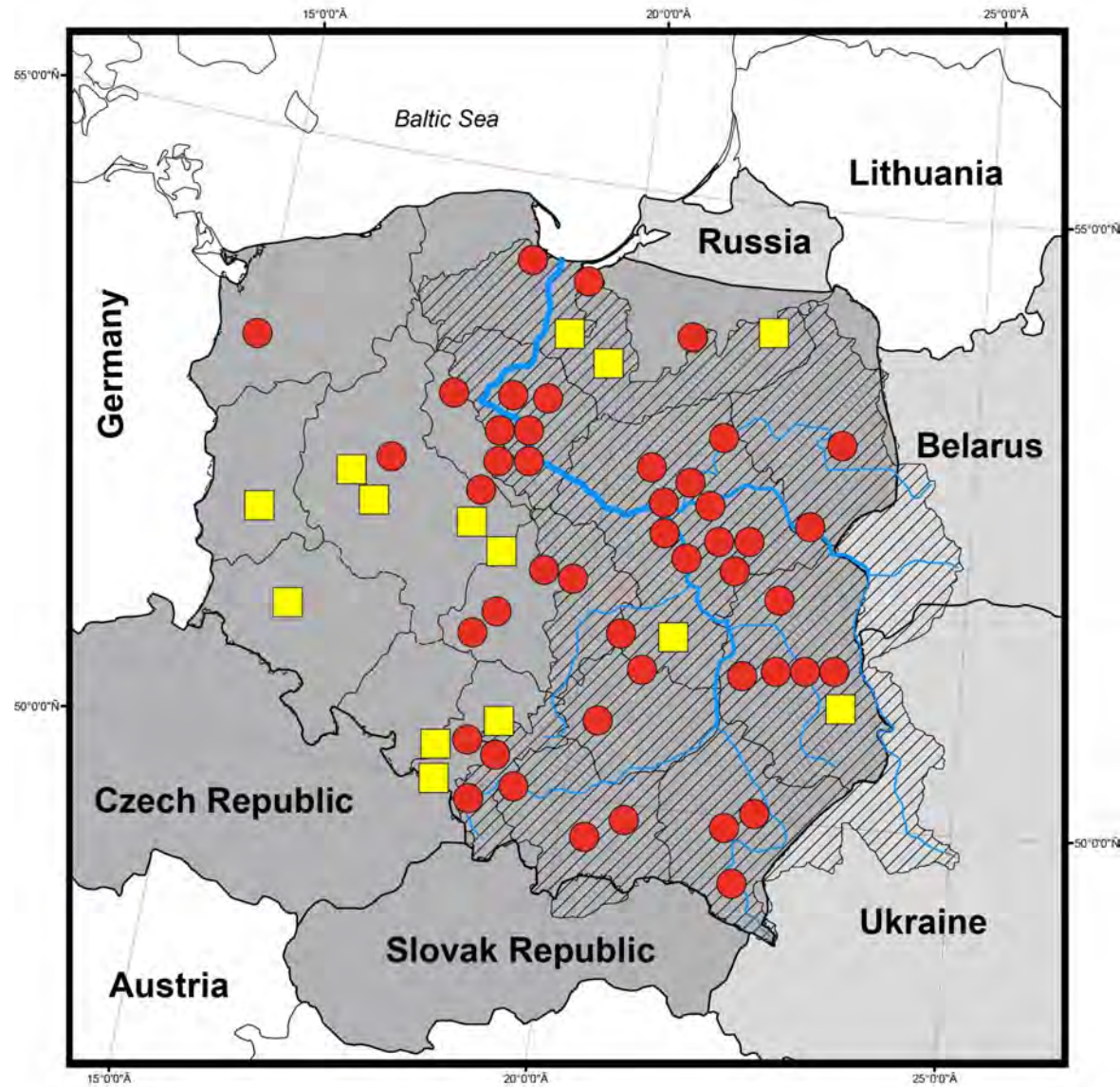
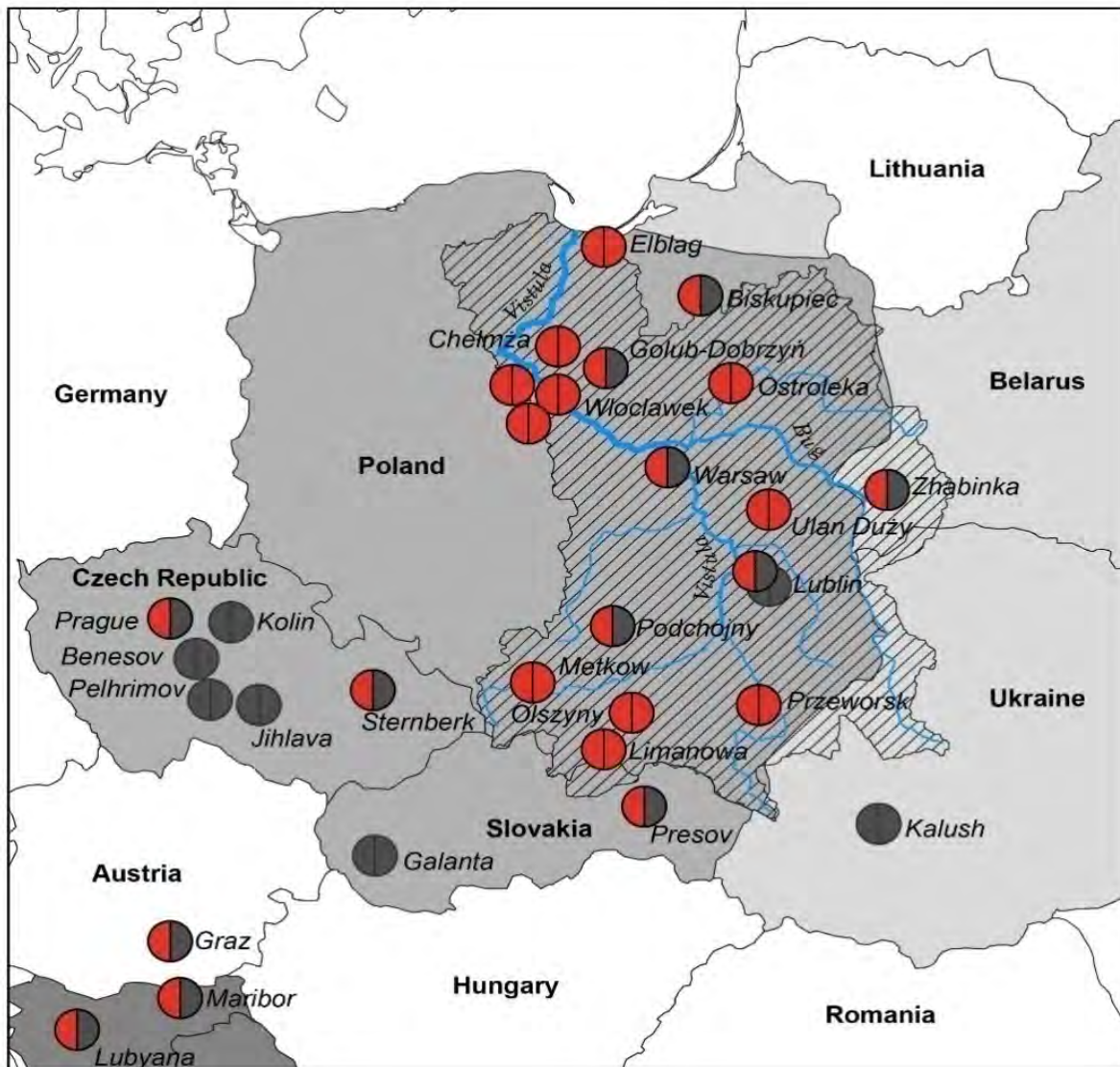


Table 3. Average annual incidence of *RAG* deficiency in Slavic countries

No	Country	Number of patients with RAG	Number of families	Whole period	Sum of newborns for the period	The average annual incidence frequency	Num-ber of patients in 10 year period*	Sum of newborns for the period	The average 10-years incidence*
	East Slavs								
1	Russia	23	17	2002–2017	26 557 598	1:1 154 678	17	17 553 840	1:1 032 558
2	Ukraine	4	4	2004–2013	4 834 300	1:1 208 575	3	4 795 200	1:1 598 400
3	Belarus	2	2	1998–2009	1 145 223	1:572 611	1	1 127 193	-
	West Slavs								
4	Poland	28	23	1999–2017	7 201 693	1:257 203	13	3 904 235	1:300 325
5	Czech Republic	8	8	1993–2016	2 395 156	1:299 395	6	1 126 990	1:187 832
6	Slovakia	2	2	2007–2015	515 219	1:257 609	2	572 776	1:286 388
	South Slavs								
7	Serbia	6	3	1992–2011	1 529 226	1:254 871	1	671 049	-
8	Slovenia	3	3	2003–2013	223 206	1:74 402	1	212 986	-
9	Montenegro	1	1	1995	9 492	-	0	76 785	-
10	Croatia	1	1	2010	43 361	-	1	411 277	-
11	Bulgaria	1	1	2013	66 578	-	1	715 571	-



Co teraz ? Wyjaśnić brak pacjentów z mutacją założycielską - wariantem p.K86fsTer33 defektu niedoboru *RAG1* na terenie Polski Zachodniej:

1/ ocena stanu opieki pediatrycznej/lekarzy rodzinnych – mapa potrzeb medycznych

2/ badania nosicieli mutacji, korzystając z istniejących bibułek z suchą kroplą krwi. Badania powinny objąć zarówno Zachodnią jak i Wschodnią Polskę – finansowanie badań:

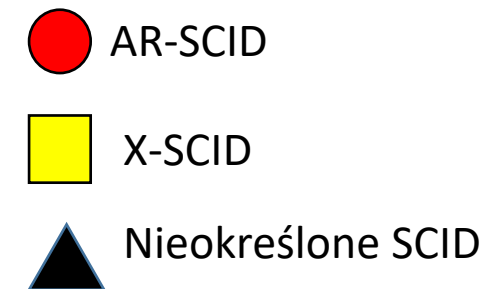
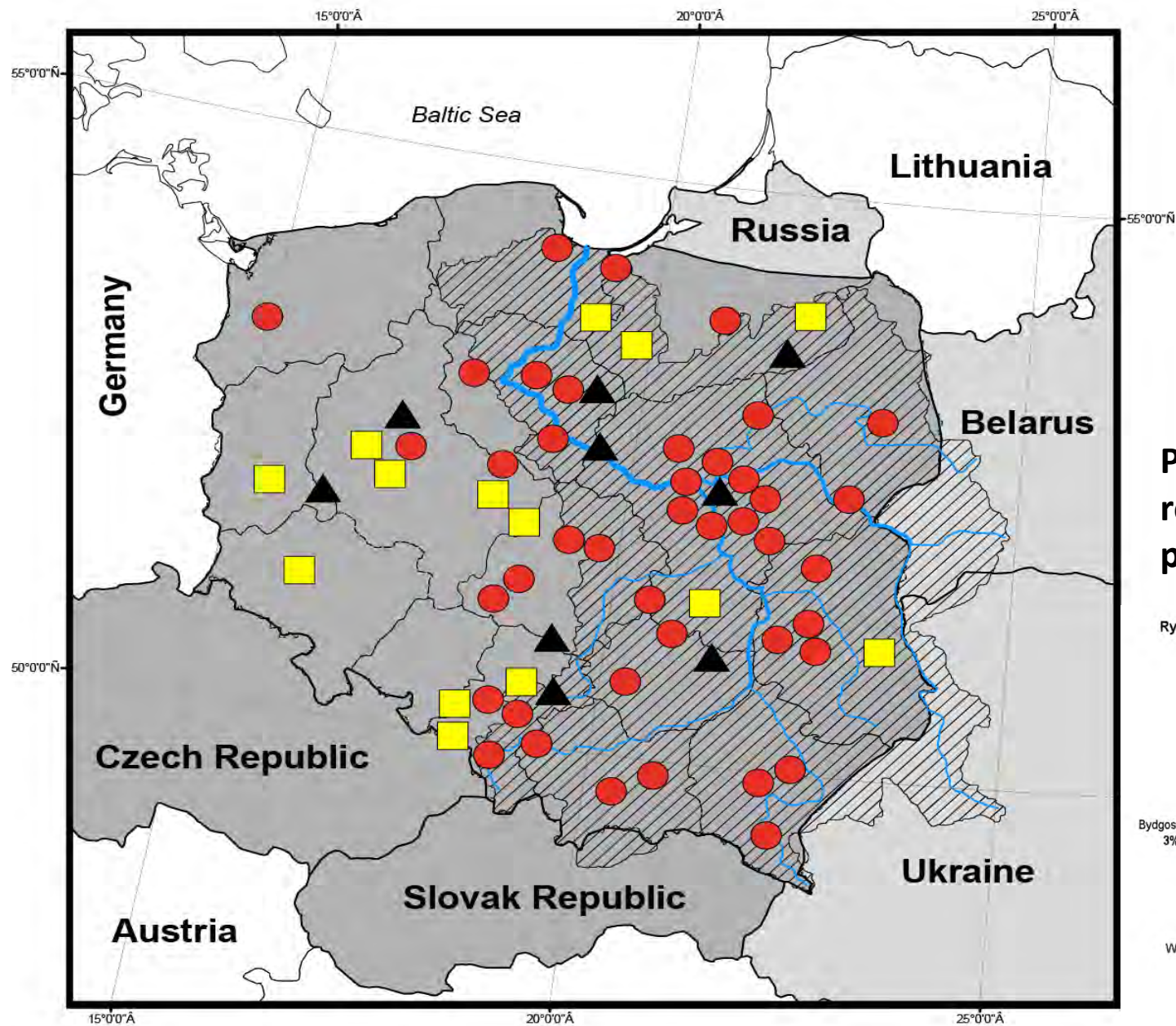
1/ grant JMF

2/ grant Narodowego Centrum Nauki

3/ Fundacja Pamięci Narodu Polskiego

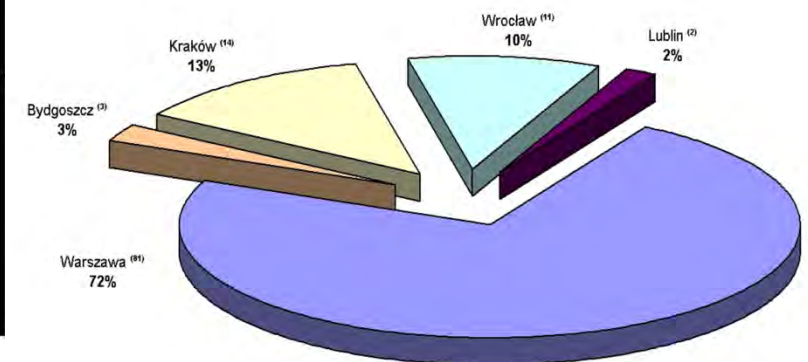
4/ Polska Fundacja Narodowa:

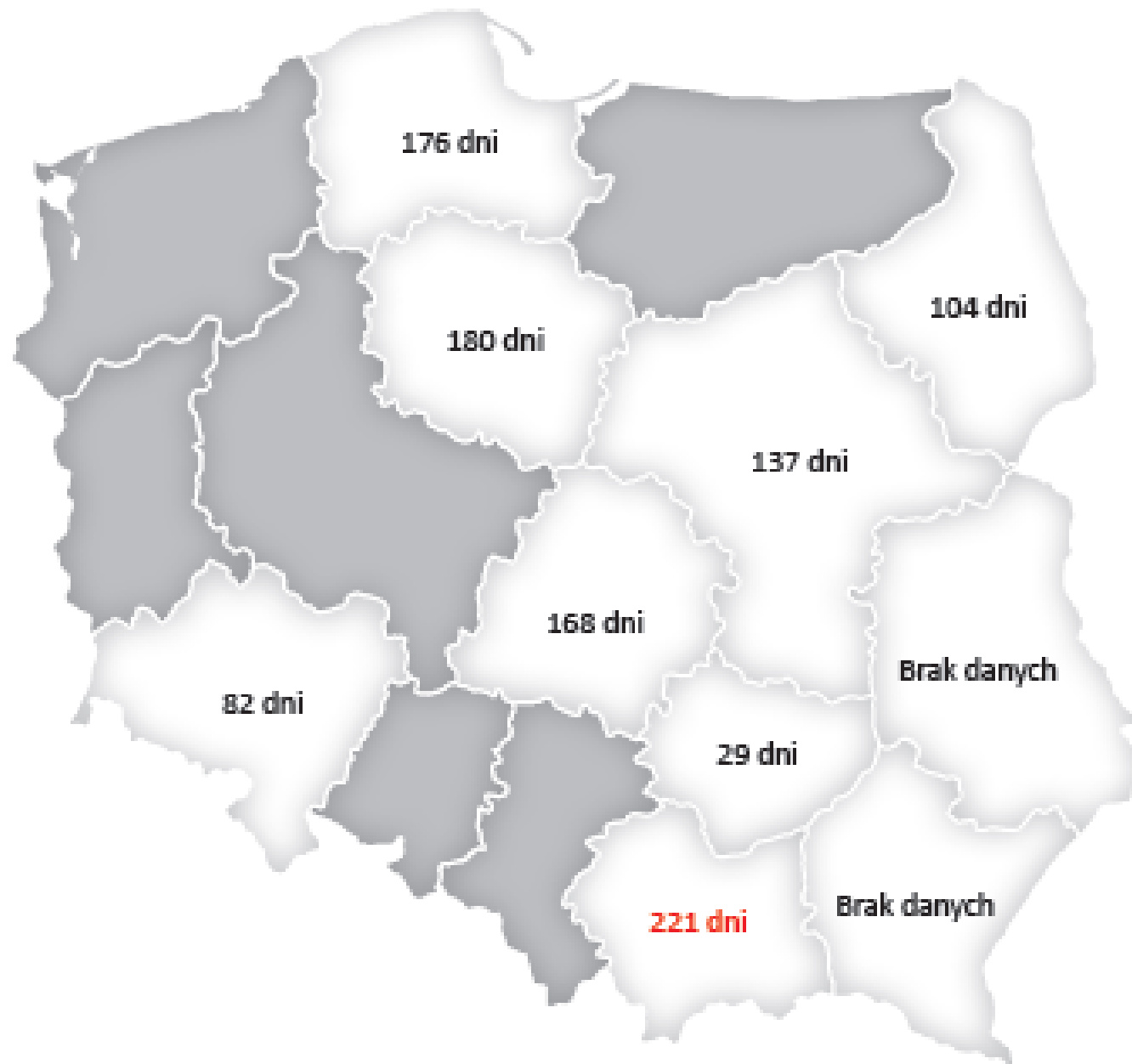
Ocena merytoryczna wniosku: innowacyjność, skuteczność projektu, budżet, harmonogram i zasięg.



Pacjenci ze SCID zdiagnozowani od 1987 roku w następujących ośrodkach (razem 111 pacjentów) :

Ryc. Diagnostyka i leczenie dzieci ze SCID w latach 1987 do 2017 w polskich ośrodkach diagnostyki i leczenia pacjentów z PID.





Brak poradni immunologii klinicznej
na terenie województwa



IPIC2019
4th INTERNATIONAL PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES
CONGRESS

Madrid, Spain, 6 – 8 of November 2019

Dear Author,

On behalf of the *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies* – IPOPI -, we are delighted to inform you that your abstract has been accepted for poster presentation at IPIC2019, the fourth International Primary Immunodeficiencies Congress, taking place in Madrid, Spain, on 6-8 November 2019.

**Title: J PROJECT TO DISCOVER SIMILARITY AND DIFFERENCES
BETWEEN THE PATIENTS WITH THE PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN
EASTERN – CENTRAL EUROPE AND IN OTHER COUNTRIES**

Poster presentations at IPIC2019: This year we will have a more dynamic approach to Poster presentations.

Poster Walks

Dates: during lunch break, **November 7, from 12:30 hours to 14:00 hours**

Dates: during lunch break, **November 8, from 12:00 hours to 14:00 hours**

Guided Poster Walks

A selection of a few abstracts will be featured in several Guided Poster Walks during coffee breaks and early morning. Each Guided Poster Walk will have a specific theme.

Authors of selected Posters will be contacted in due course with more information.

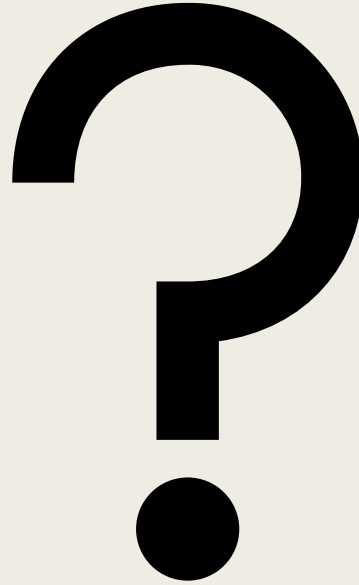
Poster Room: French Rooms, Marriott Auditorium Madrid

Poster Number: 159

Immunologia Dorosłych
18-19.10.2019, Warszawa

OPÓŹNIENIE ROZPOZNANIA PNO - PRZYCZYNY I KONSEKWENCJE

Dr n. med. Marcin Ziętkiewicz
Katedra i Klinika
Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii,
Gdański Uniwersytet Medyczny



ŁATWE PYTANIA (?) – TRUDNE ODPOWIEDZI

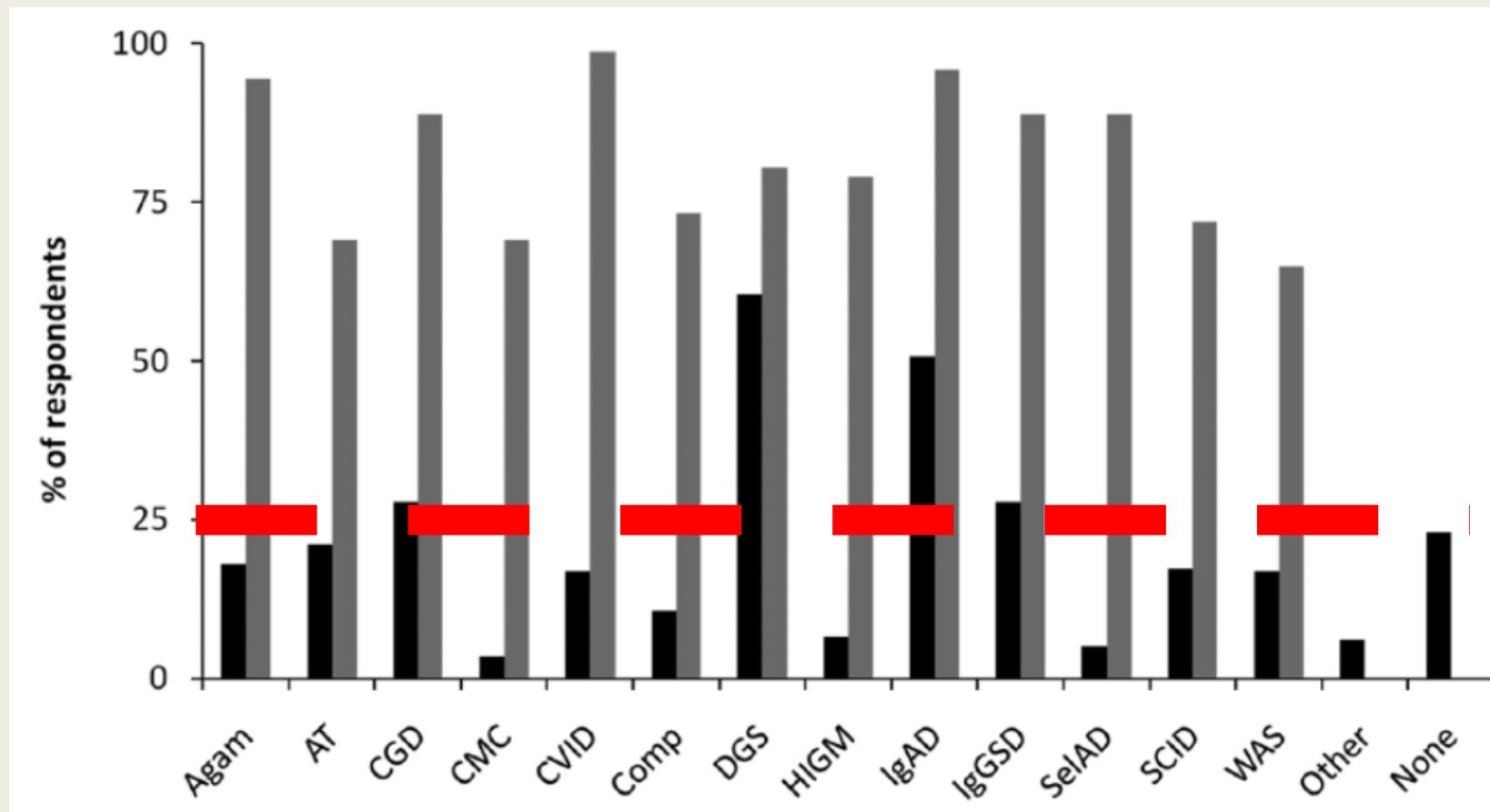


a wielki żółw niósł by na plecach
słonie które trzymają ziemię

Przyczyny opóźnienia rozpoznania

- Mała wiedza na temat PNO wśród lekarzy
- PNO jako choroby rzadkie
- Utrudniony dostęp do Immunologów Klinicznych
- Droga diagnostyka (podklasy, subpopulacje limfocytów, badania genetyczne)
- Niekorzystna wycena świadczeń immunologicznych
- Bezobjawowy/skąpoobjawowy przebieg części PNO

Odsetek pediatrów (czarne) i immunologów (szare), którzy kiedykolwiek mieli kontakt z pacjentem z danym PNO. USA 2015



Hernandez-Trujillo et al.,
Clinical Pediatrics,
2015;54(13);1265-75

Questions	Knowledge (%)
Ventricular septum defect	8.5
Neonatal tetanus	11.6
Late umbilical cord detachment (>3 weeks)	15.1
Absent tonsil	27.1
Polyendocrinopathy	30.4
Poliomyelitis after Sabin vaccination	40.5
BCG-Osis	41.6
Delayed wound healing	42.1
Bronchiectasis	43.1
Lymphoma	43.3
Chronic diarrhea due to giardiasis	46.5
Serious periodontitis	47.3
Difficulty in gaining weight	49.9
2 pneumonias in 1 year	55.6
Autoimmune cytopenias	56.1
5 otitis events in 1 years	71.7
Sepsis by atypical bacteria	76.8
Persistent candidiasis	80.2
Infections by opportunistic microorganisms	84.2

Wiedza lekarzy nt objawów PNO w szpitalach Sao Paulo

Dantas EO et al.,
einstein. 2013;11(4):479-85

PORADNIA IMMUNOLOGICZNA

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE

▪ PORADNIA IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

📍 GDAŃSK, MARIANA SMOLUCHOWSKIEGO 17

☎ (058)727 05 05

+ Pokaż udogodnienia

Pierwszy wolny termin
(stan na 07.10.2019 r.):



18.11.2020 r.

PORADNIA IMMUNOLOGICZNA

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY

▪ PORADNIA IMMUNOLOGII KLINICZNEJ DLA DOROSŁYCH

📍 WARSZAWA PRAGA-PÓŁUDNIE, SZASERÓW 128

☎ 261 816 585

+ Pokaż udogodnienia

Pierwszy wolny termin
(stan na 11.10.2019 r.):



03.03.2022 r.

PORADNIA IMMUNOLOGICZNA DLA DZIECI

INSTYTUT MATKI I DZIECKA

▪ PORADNIA IMMUNOLOGICZNA DLA DZIECI

📍 WARSZAWA WOLA, MARCINA KASPRZAKA 17 A

☎ 223277050

+ Pokaż udogodnienia

Pierwszy wolny termin
(stan na 11.10.2019 r.):



16.01.2023 r.

TERMINY WIZYTY



Konsekwencje opóźnienia rozpoznania w różnym wieku



SCID

Konsekwencje opóźnienia rozpoznania w różnych PNO



sIgAD

Opóźnienie

- Im młodszy pacjent tym gorsze konsekwencje:
 - *Dłuższy czas przeżycia*
 - *„Cięższy” przebieg kliniczny (wady letalne)*
- Im mniej objawów tym dłuższy okres do rozpoznania
- Rozpoznanie $\neq$ wyleczenie w części przypadków

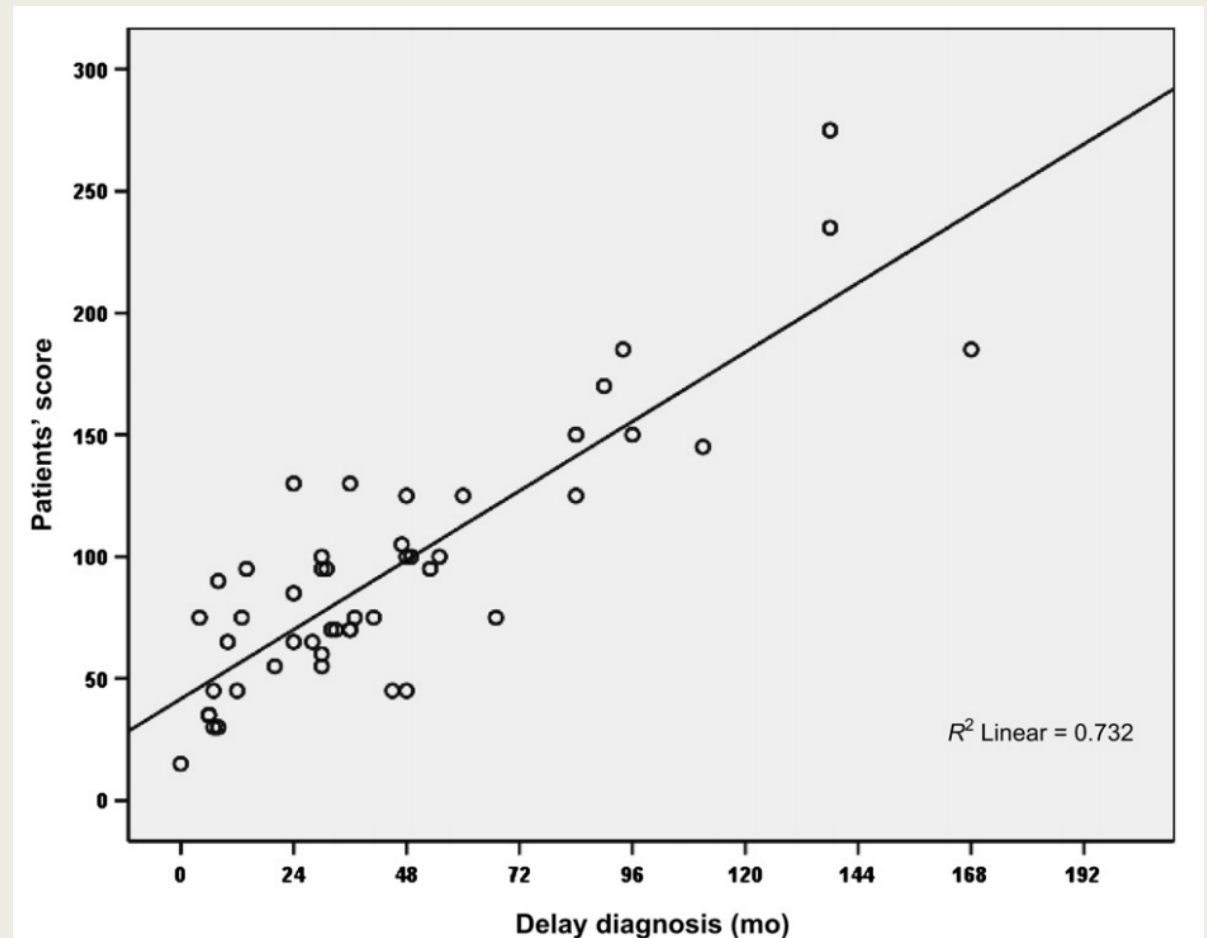
Konsekwencje

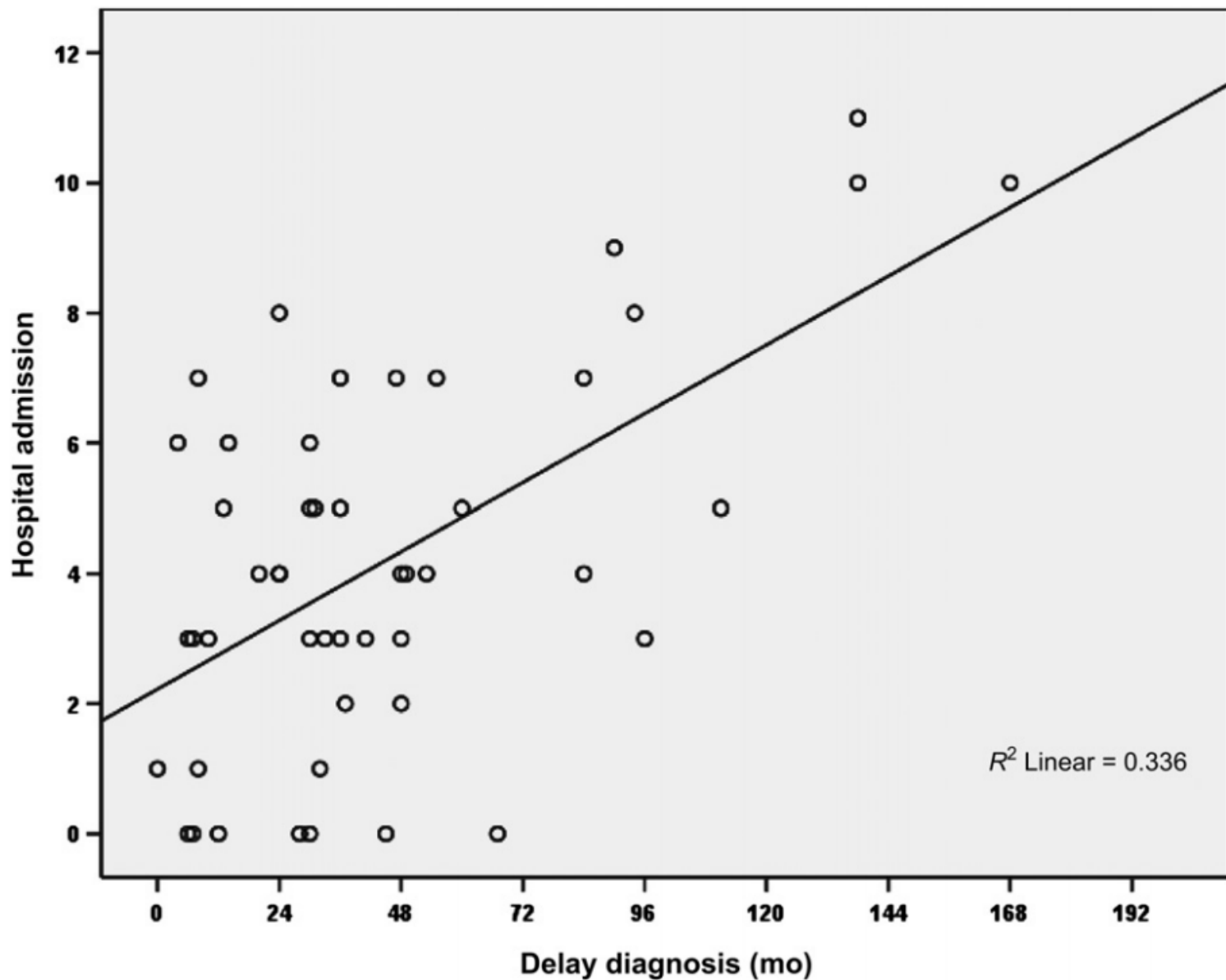
- Nawracające infekcje
- Zwiększone ryzyko powikłań narządowych
- Zwiększone ryzyko nowotworów
- Gorsza jakość życia

Liczba infekcji w zależności od opóźnienia rozpoznania PAD u dzieci

Table 1 The scoring system used in this study

Score 10	Score 5
In-patients severe infections	Out-patients mild infections
Pneumonia	Sinusitis
Septic arthritis	Diarrhea
Meningitis	Otitis media
Osteomyelitis	
Serious upper respiratory infection	

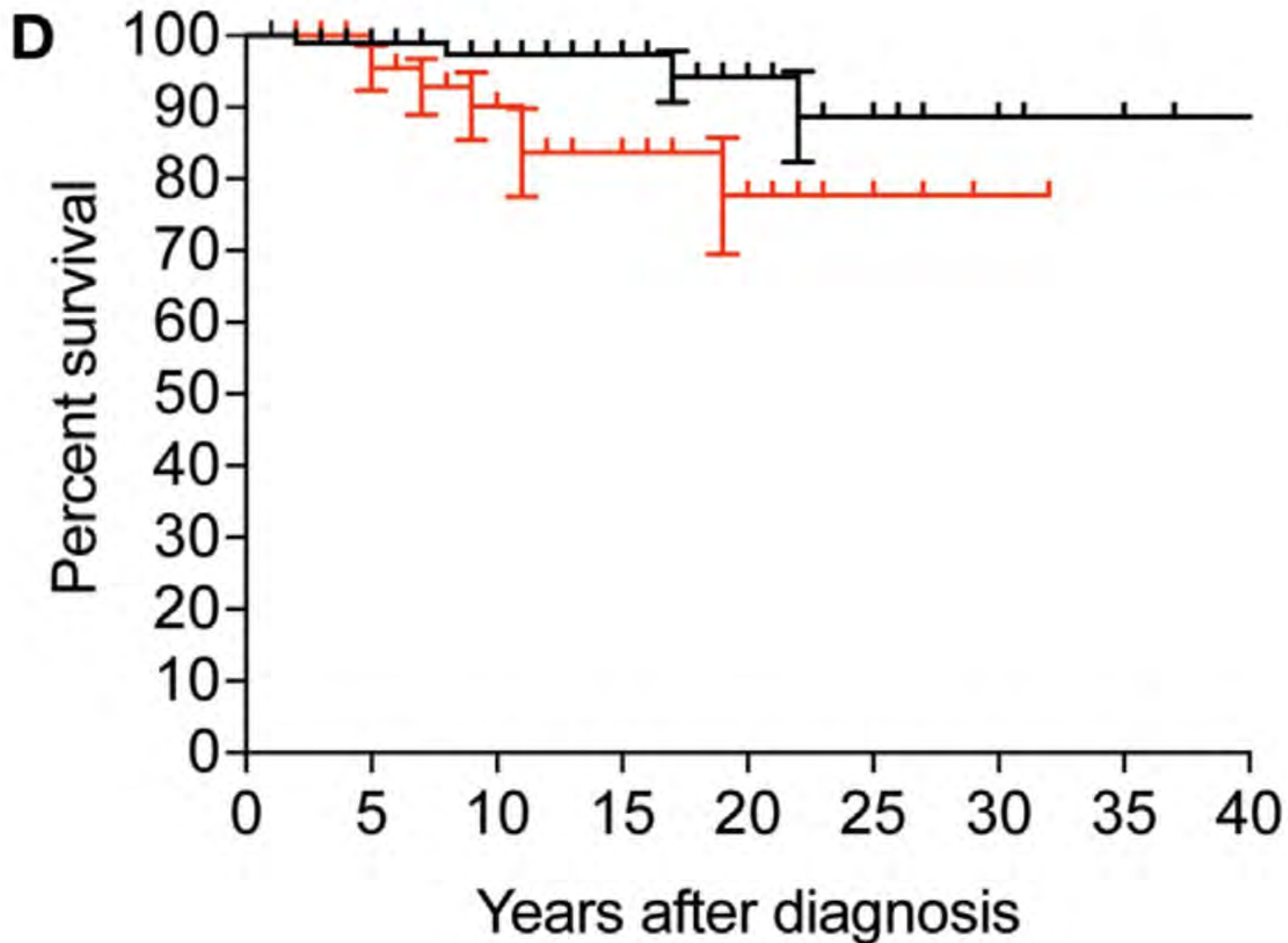




Liczba
hospitalizacji
w zależności
od
opóźnienia
rozpoznania
PAD u dzieci

Association between diagnostic delay and the prevalence of comorbidities in the CVID cohort. Results of proportional Cox regression (N = 972)

Comorbidities	HR: Mean (95% CI)			
	Results adjusted for the age at CVID diagnosis	P value	Results adjusted for the age at symptoms onset	P value
Bronchiectasis	1.01 (1.00; 1.03)	0.0472	1.03 (1.01; 1.04)	0.0001
Solid tumor	1.01 (0.99; 1.04)	0.2604	1.08 (1.04; 1.11)	< 0.0001
Lymphoma	0.96 (0.91; 1.02)	0.1919	0.98 (0.93; 1.04)	0.5713
Splenomegaly	1.00 (0.98; 1.02)	0.9053	1.00 (0.98; 1.02)	0.9611
Chronic lung disease (COPD, asthma)	0.98 (0.96; 1.01)	0.2543	0.99 (0.96; 1.02)	0.4545
Autoimmunity (organ, systemic)	1.00 (0.98; 1.03)	0.9725	1.00 (0.98; 1.03)	0.6958
Enteropathy	1.02 (1.00; 1.04)	0.1206	1.02 (1.00; 1.05)	0.0447
Autoimmune cytopenia	0.97 (0.92; 1.02)	0.1973	0.96 (0.91; 1.01)	0.0892
GLILD	0.90 (0.80; 1.01)	0.0771	0.91 (0.80; 1.02)	0.1045
Granuloma (other than GLILD)	0.98 (0.92; 1.03)	0.3726	0.97 (0.92; 1.03)	0.3362
Lymphoproliferation	0.98 (0.93; 1.03)	0.4132	0.99 (0.94; 1.04)	0.6758



Przeżycie pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli jest gorsze niż pacjentów wyłącznie z infekcjami.

Lung health

Antibody deficiency

Possible cofactors

Coexistent T-cell dysfunction
Altered CD4:CD8 proportionality
Increased IgM concentration



GLILD

Absence of cofactors

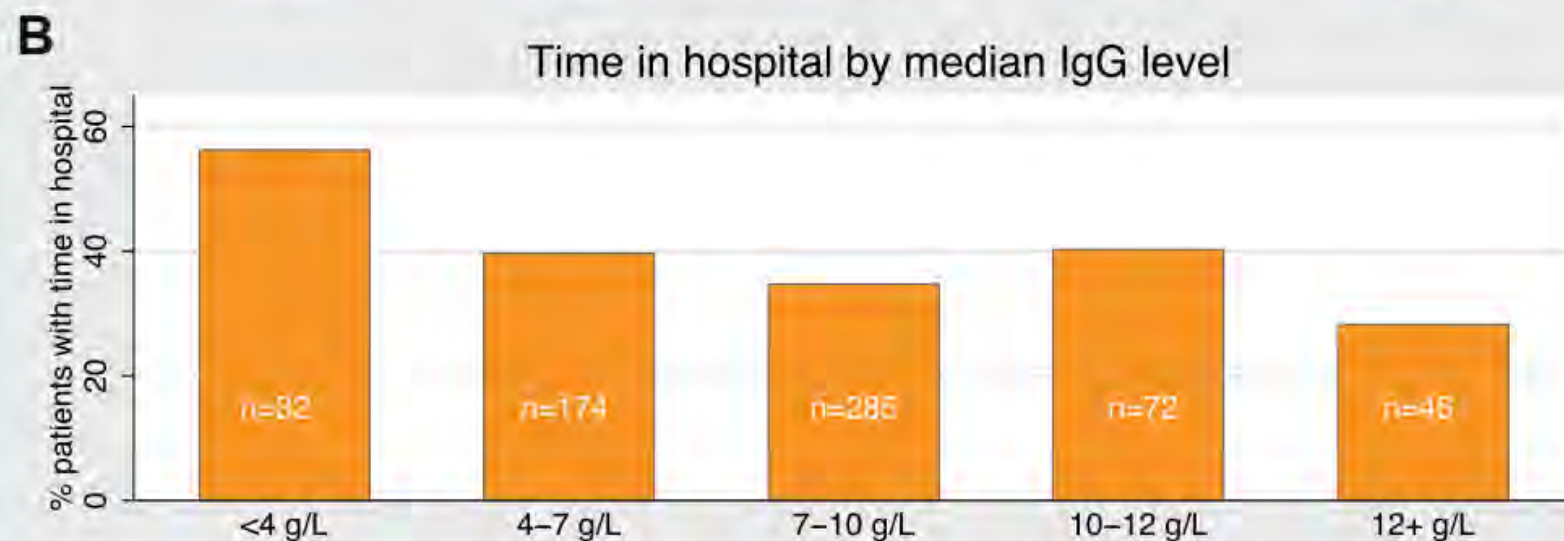
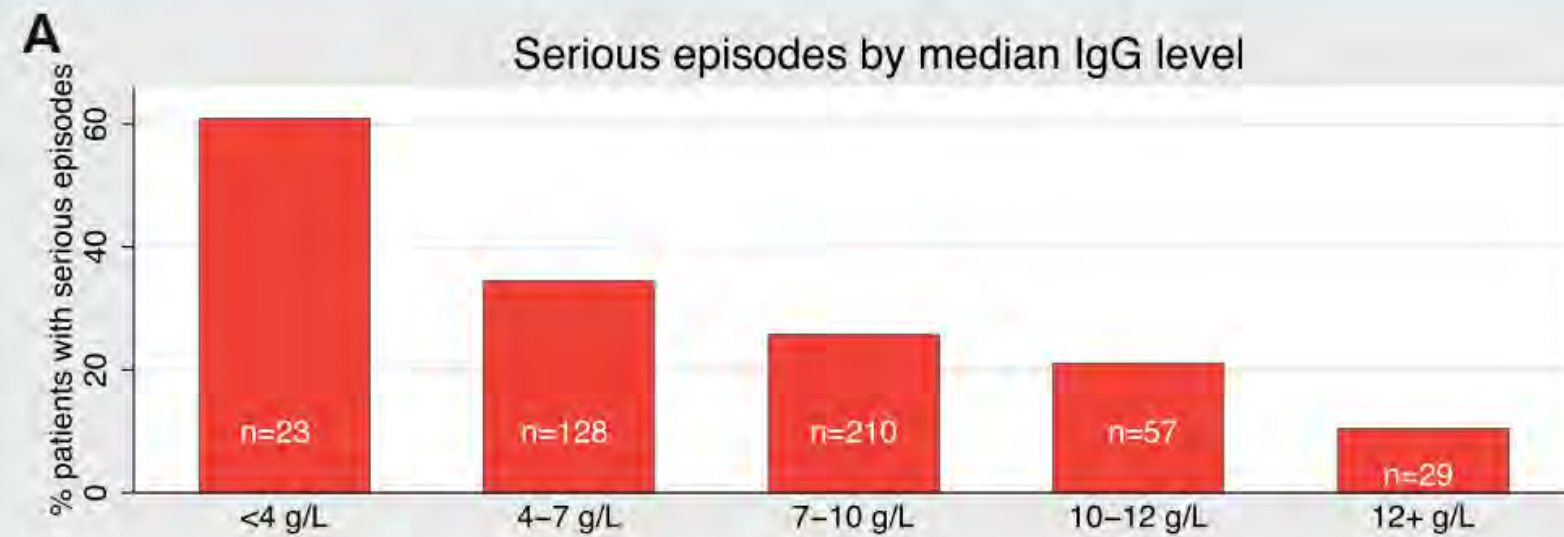
Lung health

Possible cofactors

Recurrent infection
Suboptimum Ig replacement
Potential cofactors: MBL deficiency, low IgA, neonatal Fc receptor (FcRn) activity

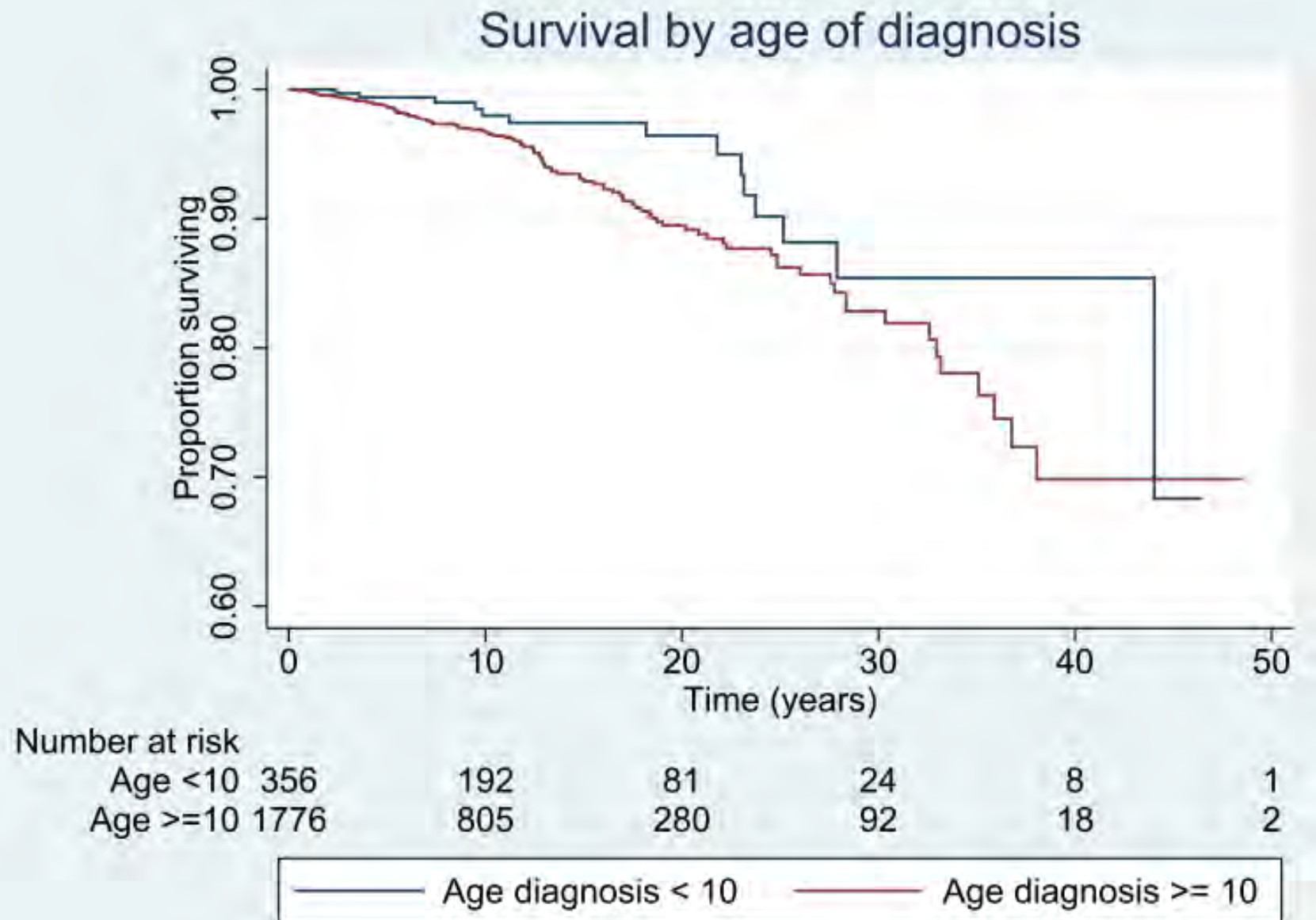


Bronchiectasis



Powikłania u pacjentów z CVID w zależności od stężenia IgG

Wiek w
chwili
ustalenia
rozpoznania
i ryzyko
zgonu u
pacjentów z
CVID



2017
mediana 4 lata

2017
średnio 7 lat
mediana 3 lata

2014
mediana 5,95 lat

CVID



Opóźnienie rozpoznania pacjentów z CVID w różnych krajach

TABLE II. Comparison of diagnostic delay between patients with early and late disease onset and patients given a diagnosis before and from 2000 onward

Country	No.	Diagnostic delay, median (IQR)	No.	Diagnostic delay, median (IQR)	<i>P</i> value
Year of diagnosis <2000			Year of diagnosis ≥2000		
Czech Republic	31	4.0 (1.7-14.5)	40	2.3 (0.9-5.7)	.05
France	262	4.7 (1.0-12.2)	544	4.5 (1.0-13.0)	.54
Germany	93	5.0 (1.1-11.8)	226	4.8 (1.30-12.0)	.70
The Netherlands	61	1.0 (0.0-7.2)	112	2.7 (0.4-7.3)	.06
Spain	80	9.0 (3.0-20.5)	57	4.6 (0.5-13.4)	.04
United Kingdom	126	5.3 (1.4-17.0)	114	4.5 (1.0-11.6)	.26
Complete cohort	653	5.0 (1.0-13.5)	1093	4.2 (1.0-12.0)	.37
Age at onset <10 y			Age at onset ≥10 y		
Czech Republic	14	8.6 (4.3-18.0)	57	2.0 (1.0-5.7)	<.001
France	203	10.0 (3.0-20.0)	603	3.1 (0.6-10.3)	<.001
Germany	127	6.0 (1.8-16.3)	192	4.0 (0.8-9.2)	.003
The Netherlands	72	3.2 (0.8-7.3)	101	1.2 (0.0-7.2)	.05
Spain	64	7.5 (3.0-23.0)	72	6.0 (0.8-20.0)	.26
United Kingdom	80	8.8 (1.7-28.9)	160	4.0 (1.0-10.3)	.002
Complete cohort	560	7.2 (2.0-18.3)	1185	3.1 (0.7-10.0)	<.001

P values in boldface indicate statistical significance.



CVID

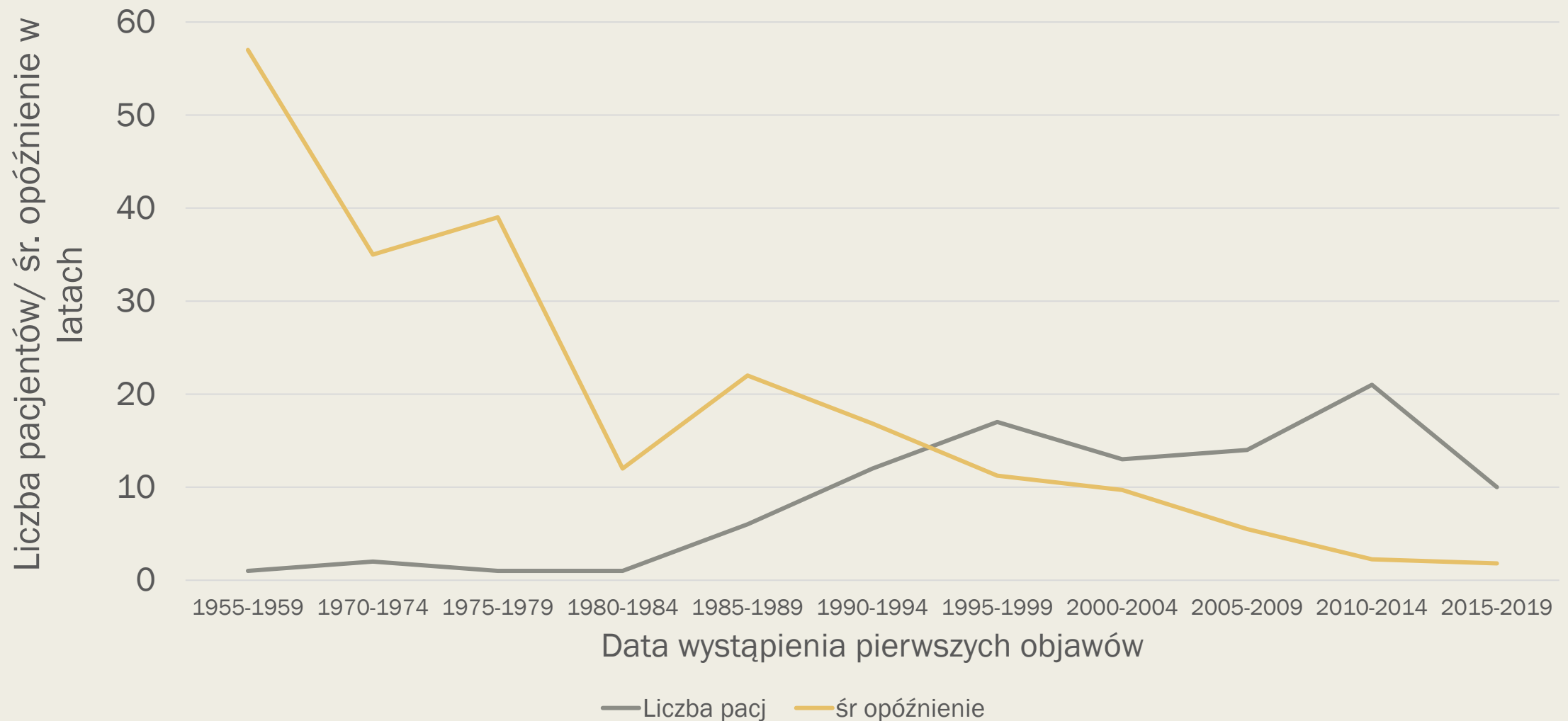
Ośrodki

- Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu, Bydgoszcz
- Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk
- Klinika Alergii i Immunologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków
- Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

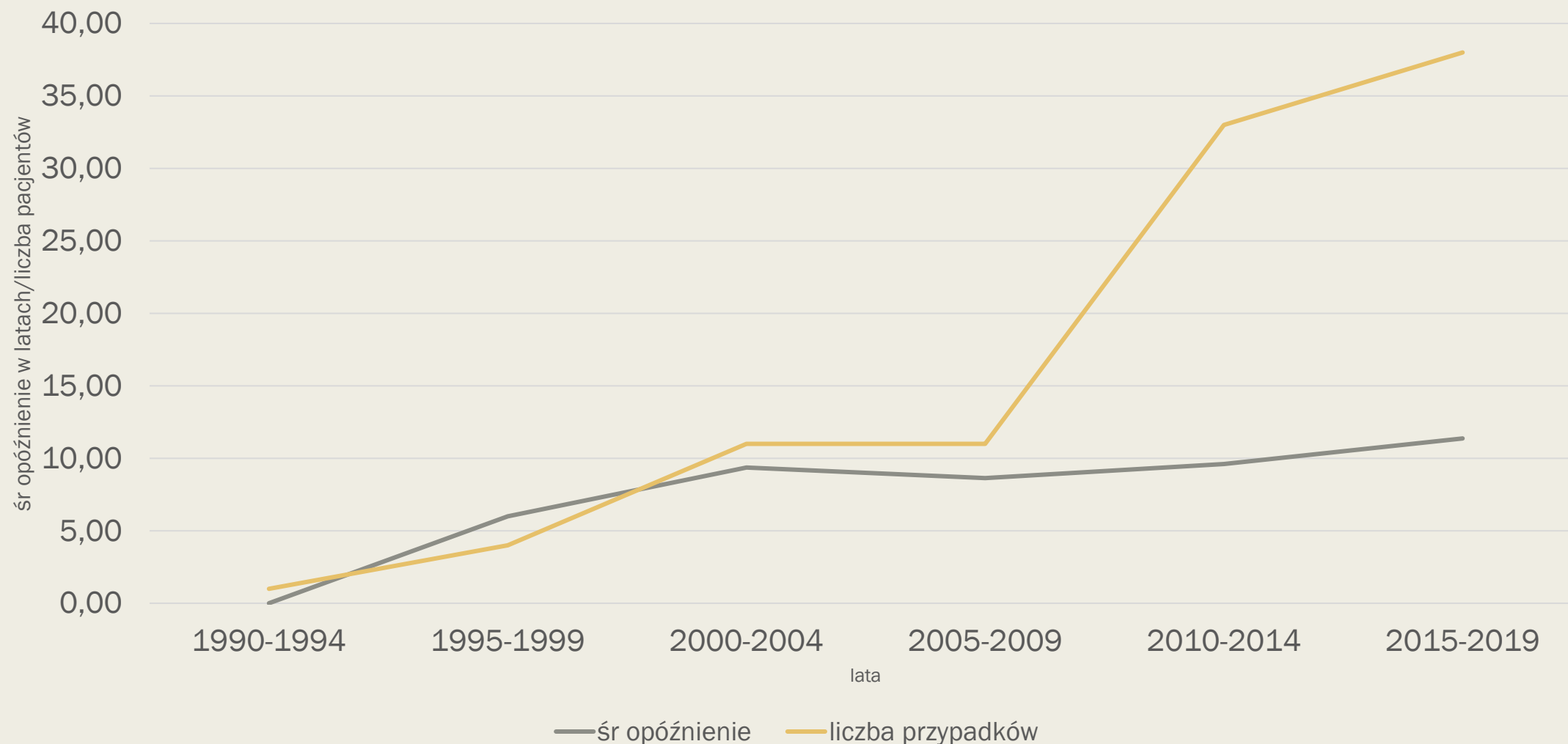
Populacja badana

- 98 dorosłych pacjentów z CVID z 4 ośrodków immunologicznych
- Kobiety 42,86%, mężczyźni 57,14%
- Śr. wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów: $22,70 \pm 15,04$ lat
- Śr. wiek w chwili ustalenia rozpoznania CVID: $32,61 \pm 15,01$ lat
- Śr. wiek w chwili analizy: $39,38 \pm 13,87$ lat
- Średnie opóźnienie rozpoznania: $9,91 \pm 10,32$ lat
- Mediana opóźnienia rozpoznania: 6 lat (0-57)
- Opóźnienie rozpoznania u pacjentów, u których pierwsze objawy wystąpiły:
 - *Do roku 2000: śr.: $17,58 \pm 11,71$ lat; mediana 15 lat (0-57); N=40*
 - *Po i w roku 2000: śr.: $4,62 \pm 4,22$ lat; mediana 3 lata (0-15); N=58*

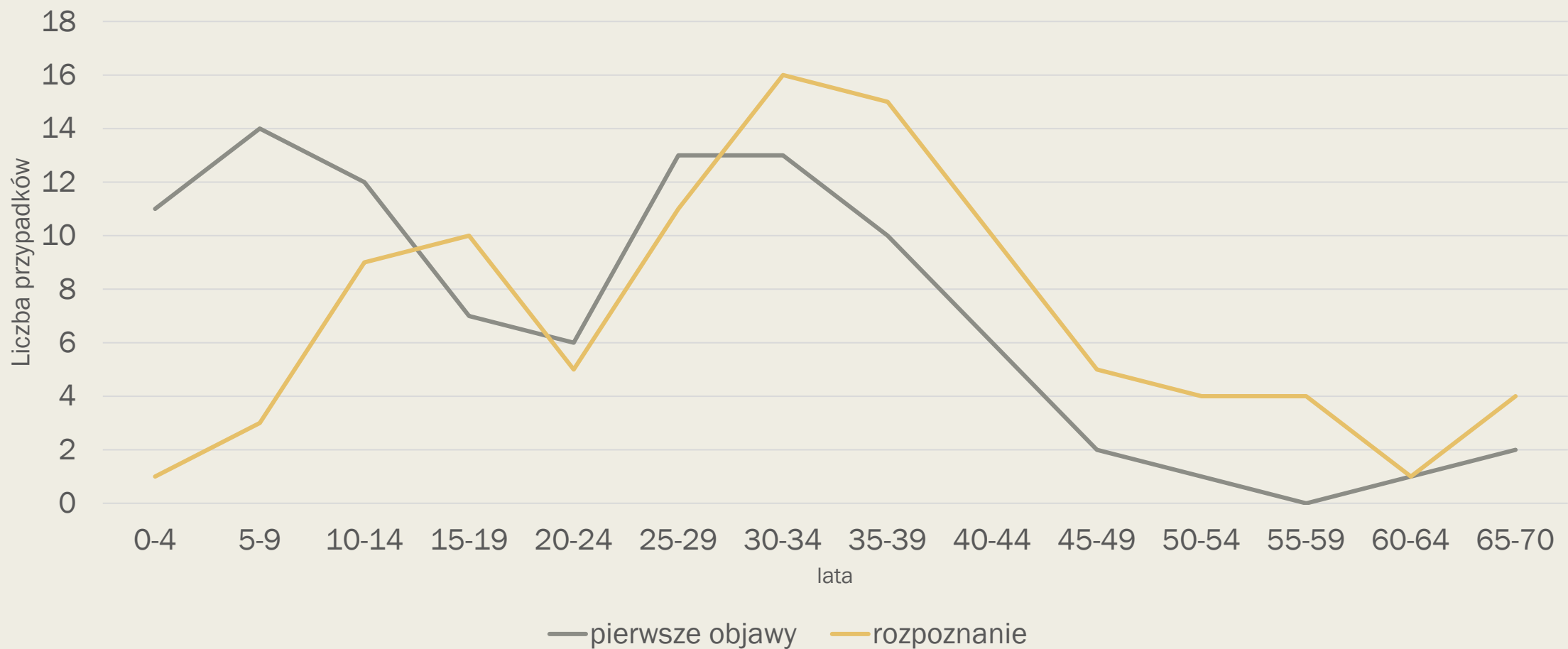
Rok wystąpienia pierwszych objawów



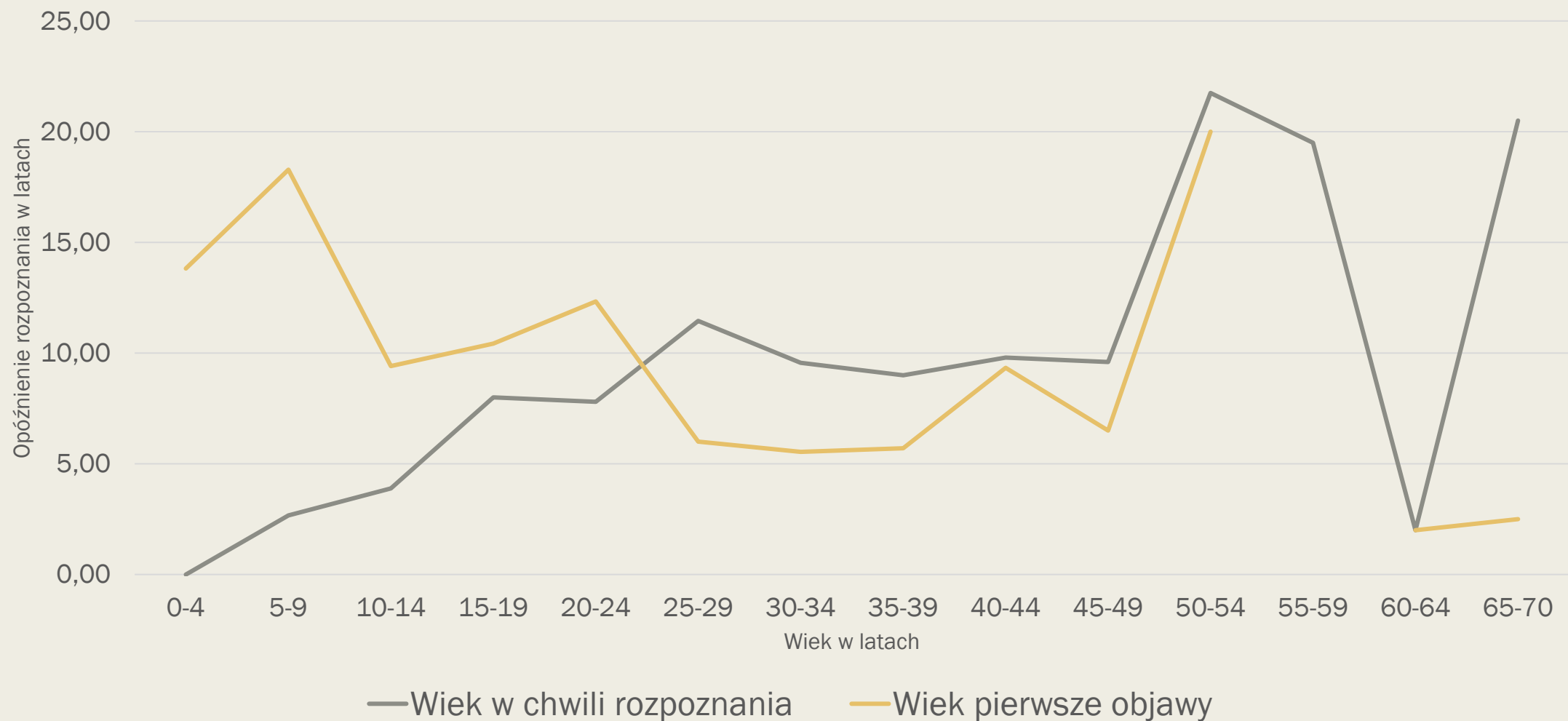
Rok ustalenia rozpoznania



Liczba przypadków w zależności od wieku pacjentów w chwili wystąpienia pierwszych objawów i ustalenia rozpoznania



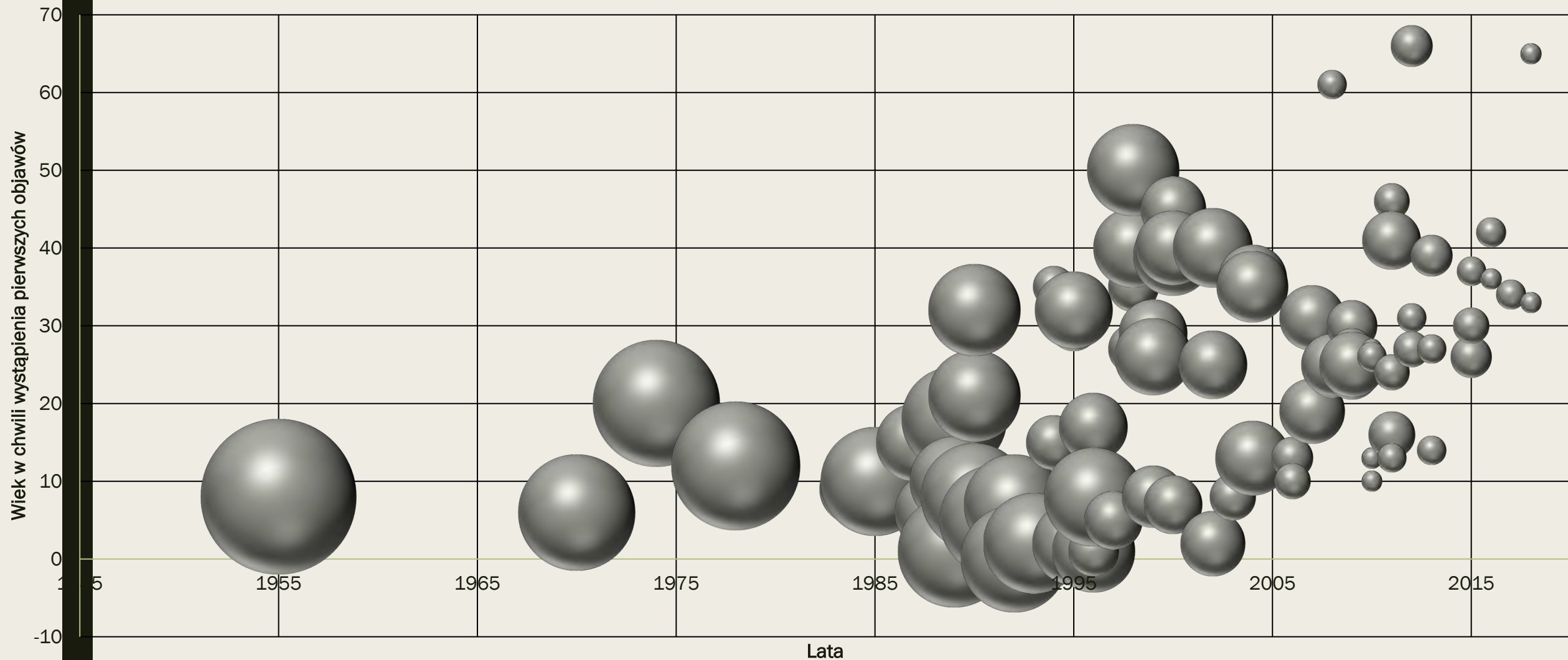
Średnie opóźnienie rozpoznania w zależności od wieku pacjentów w chwili wystąpienia pierwszych objawów i ustalenia rozpoznania



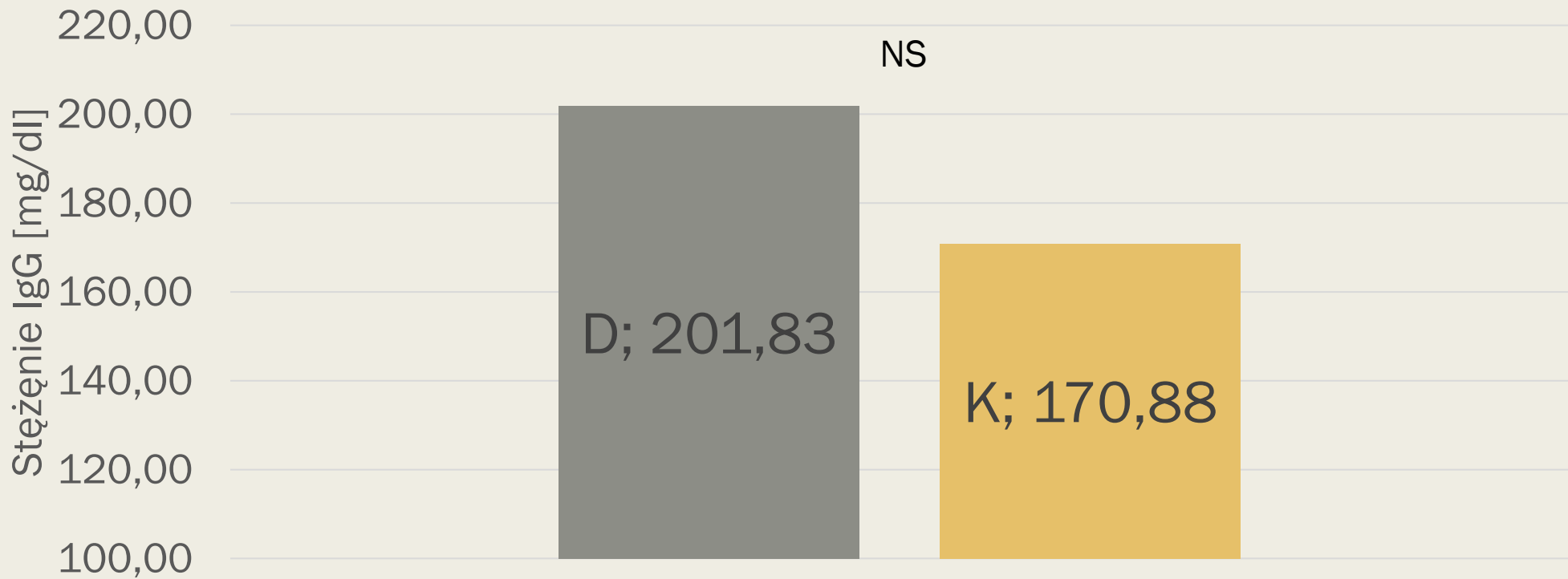


Pierwsze objawy CVID:

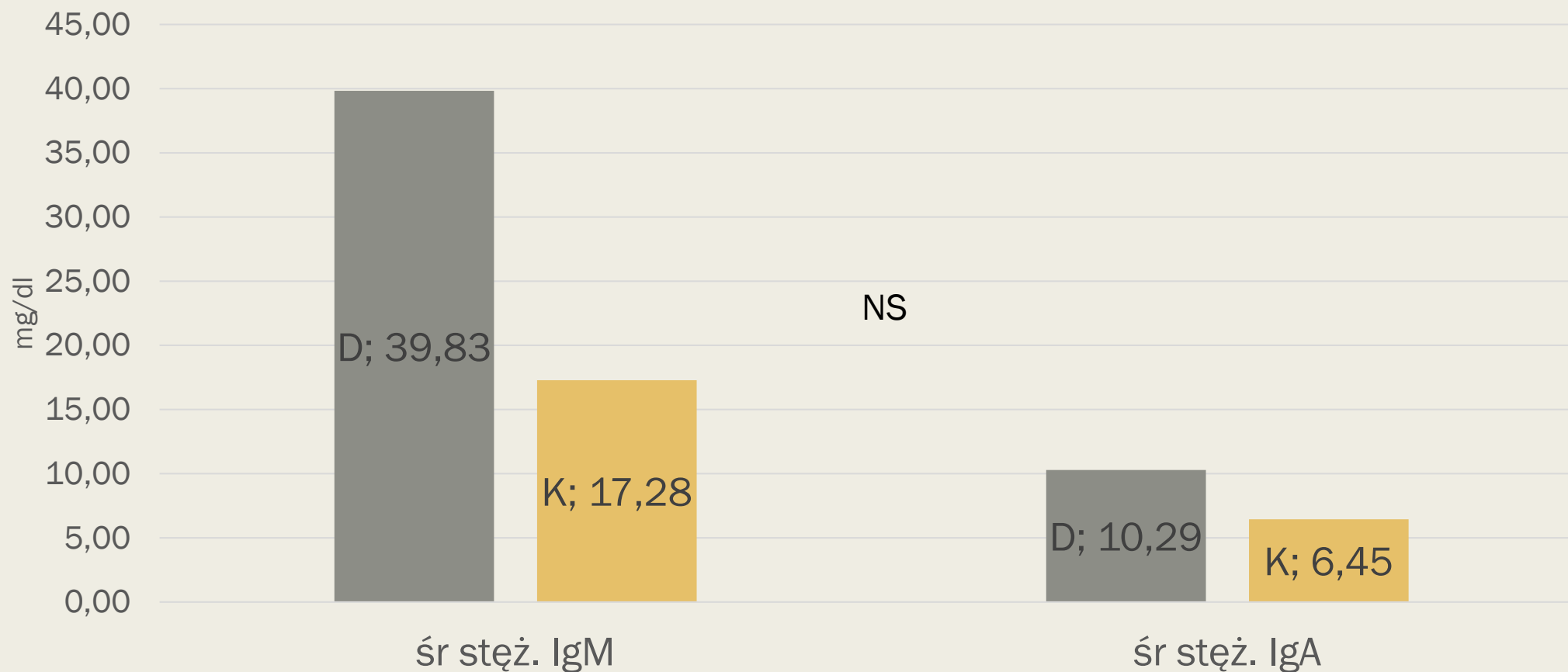
wiek pacjenta vs rok vs opóźnienie (średnica bańki)



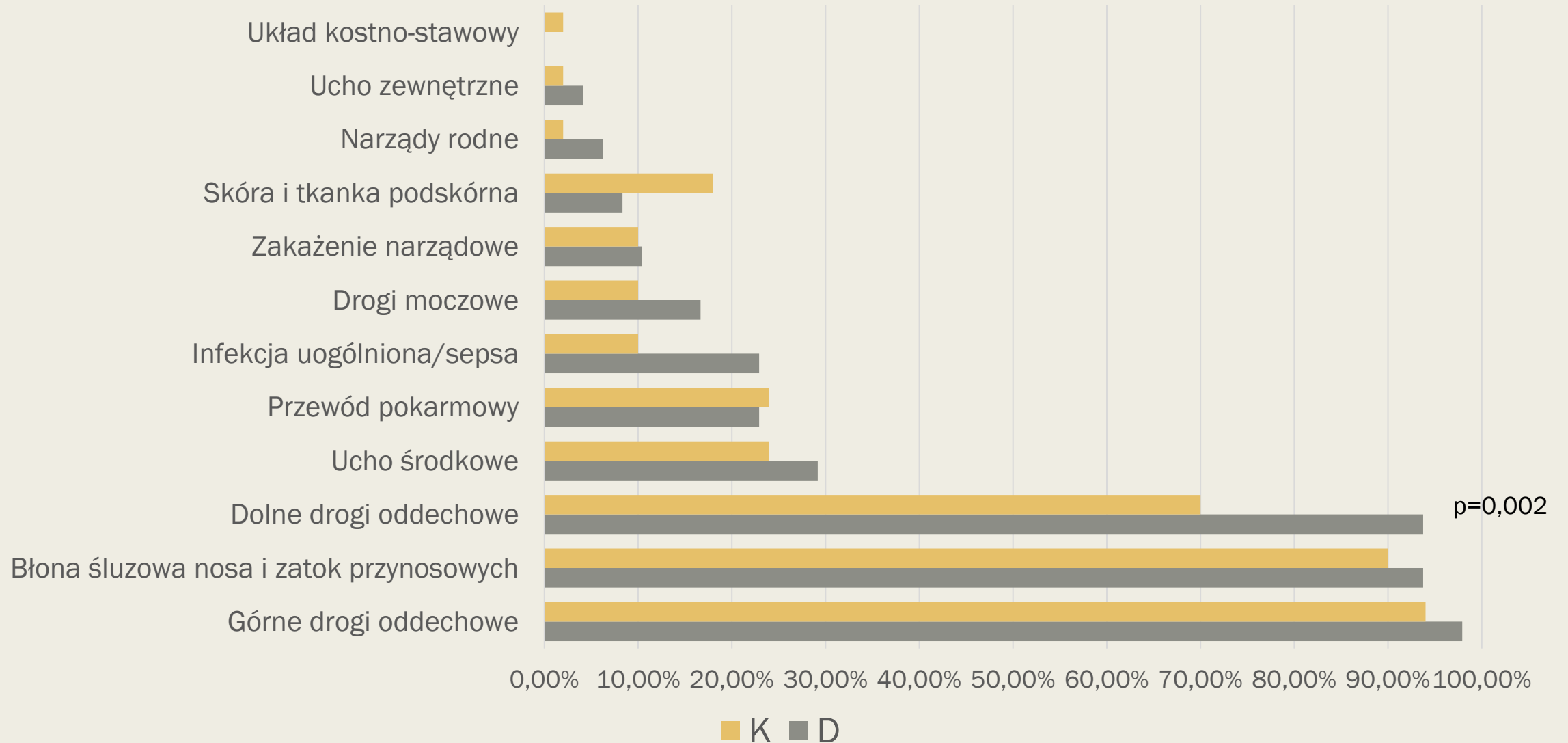
Średnie stężenie IgG w chwili rozpoznania



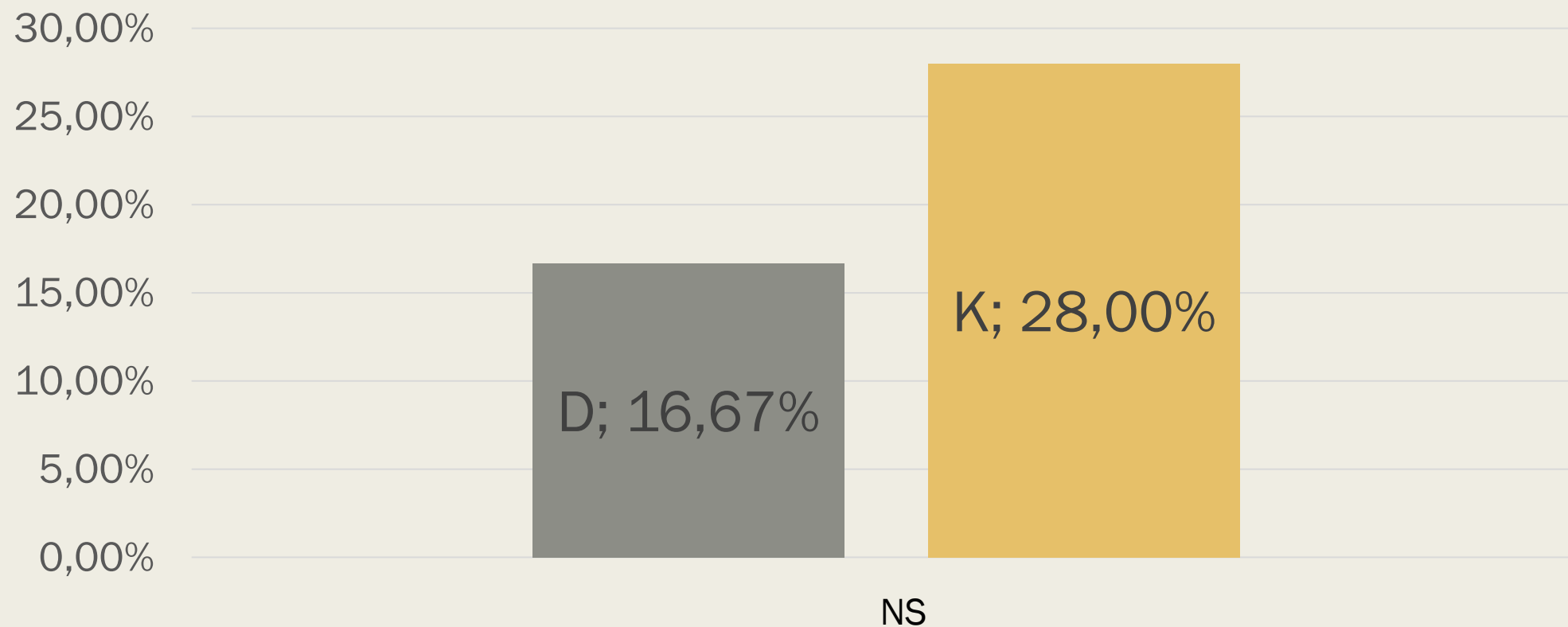
Średnie stężenie IgM i IgA w chwili rozpoznania



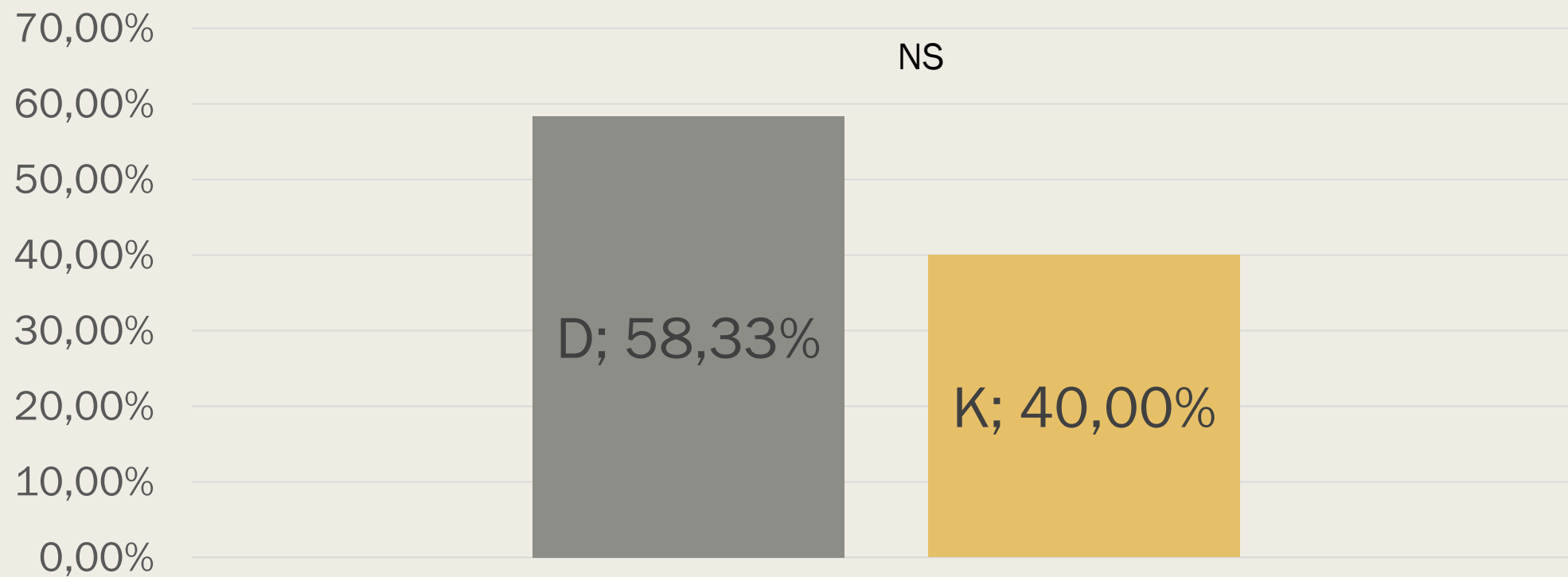
Lokalizacje zakażeń rozpoznawanych przed rozpoznaniem CVID



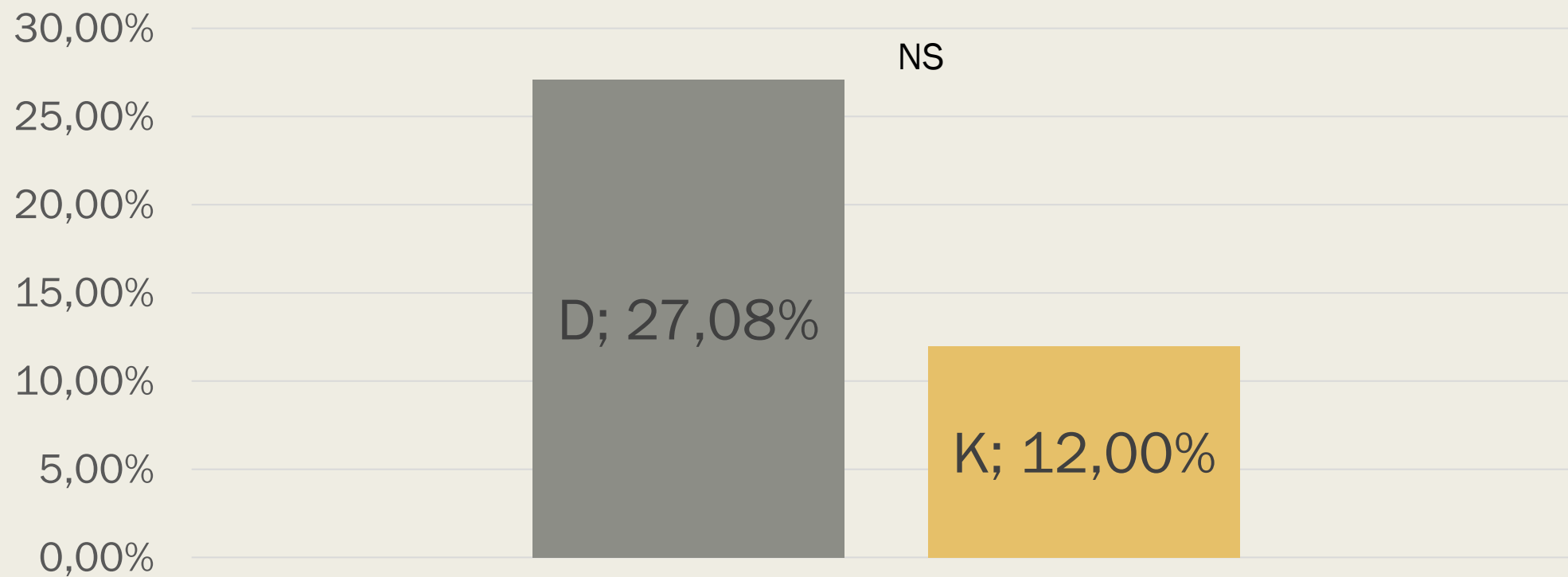
Odsetek pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli



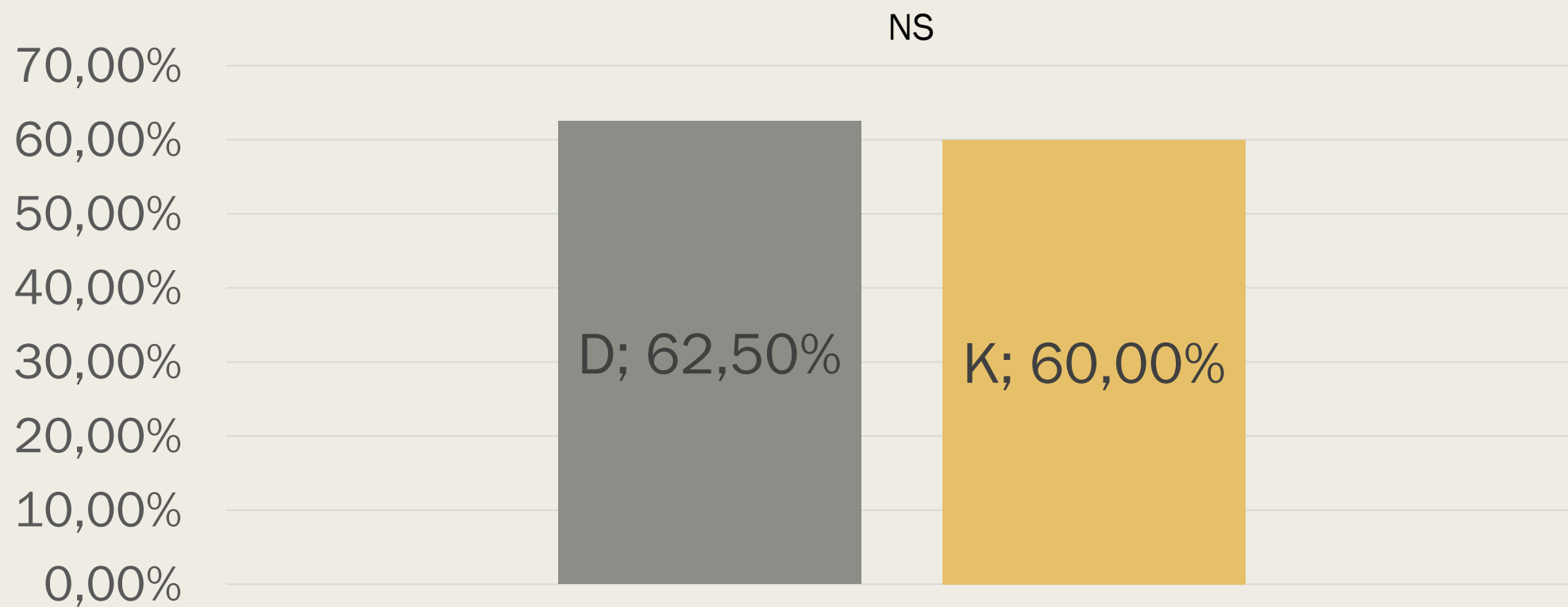
Autoimmunizacja



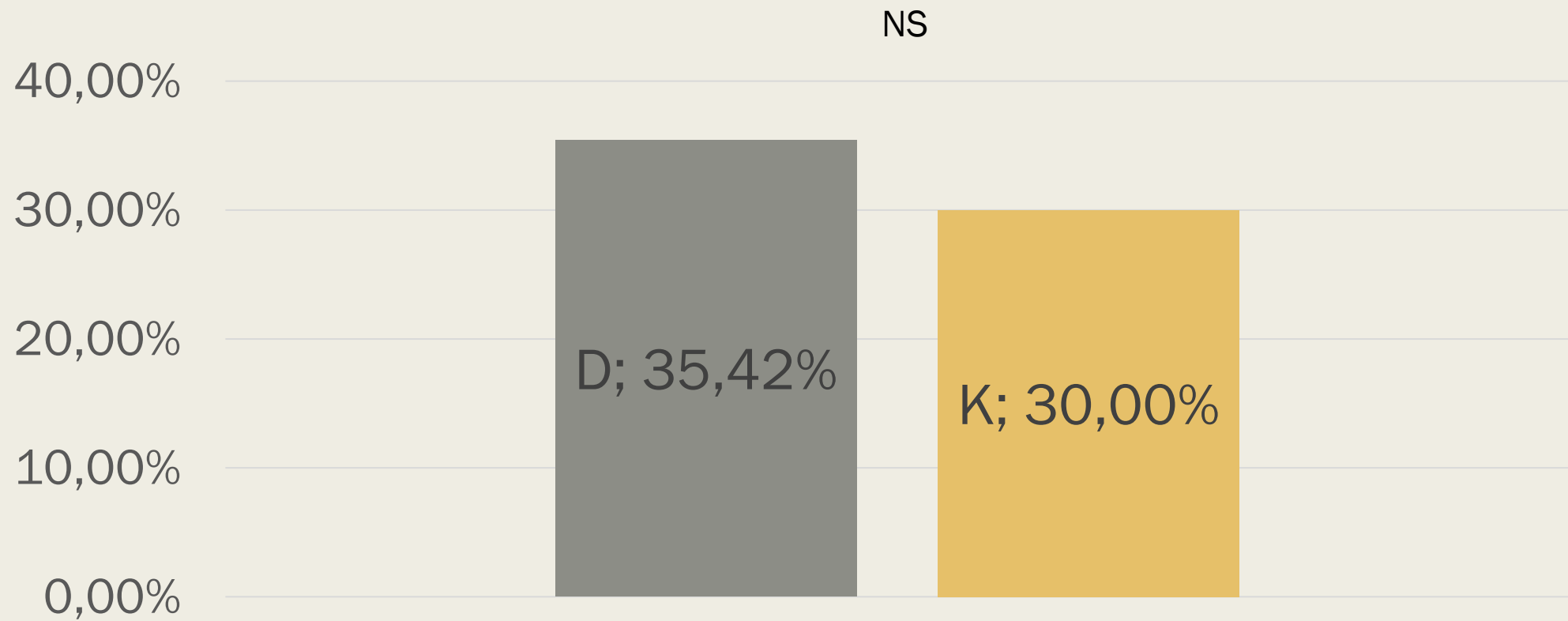
Zmiany ziarniniakowe



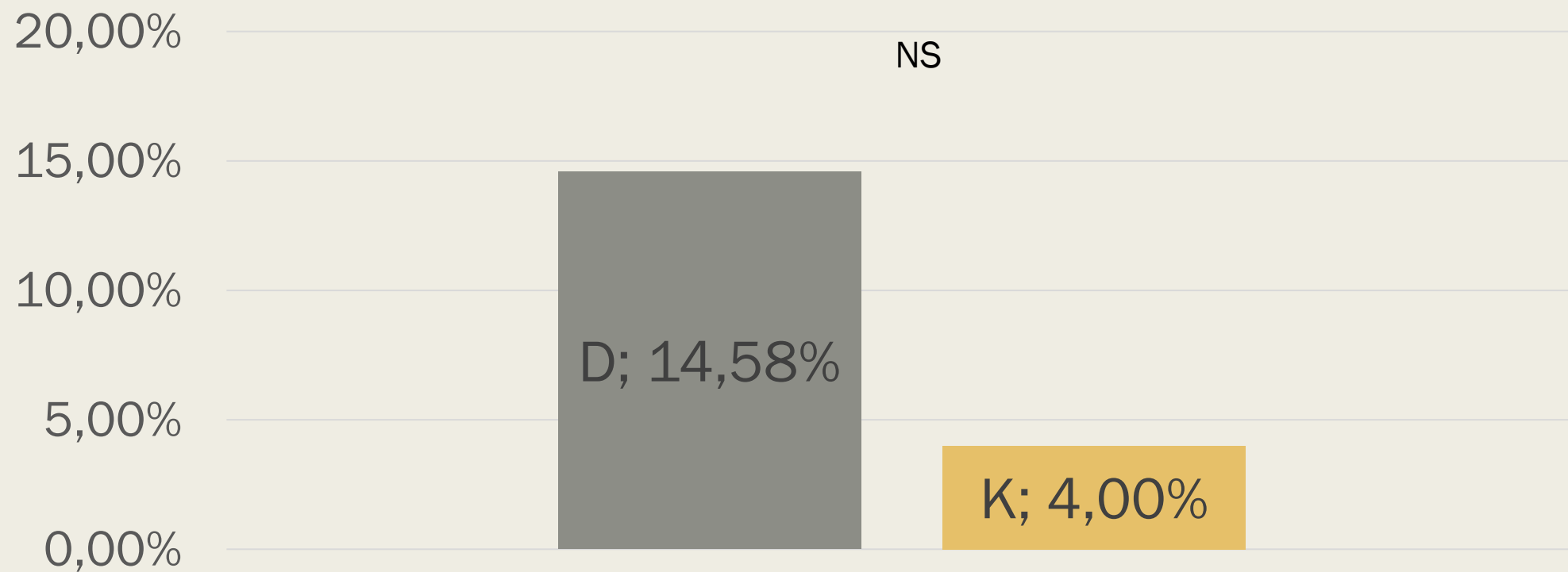
Zmiany narządowe



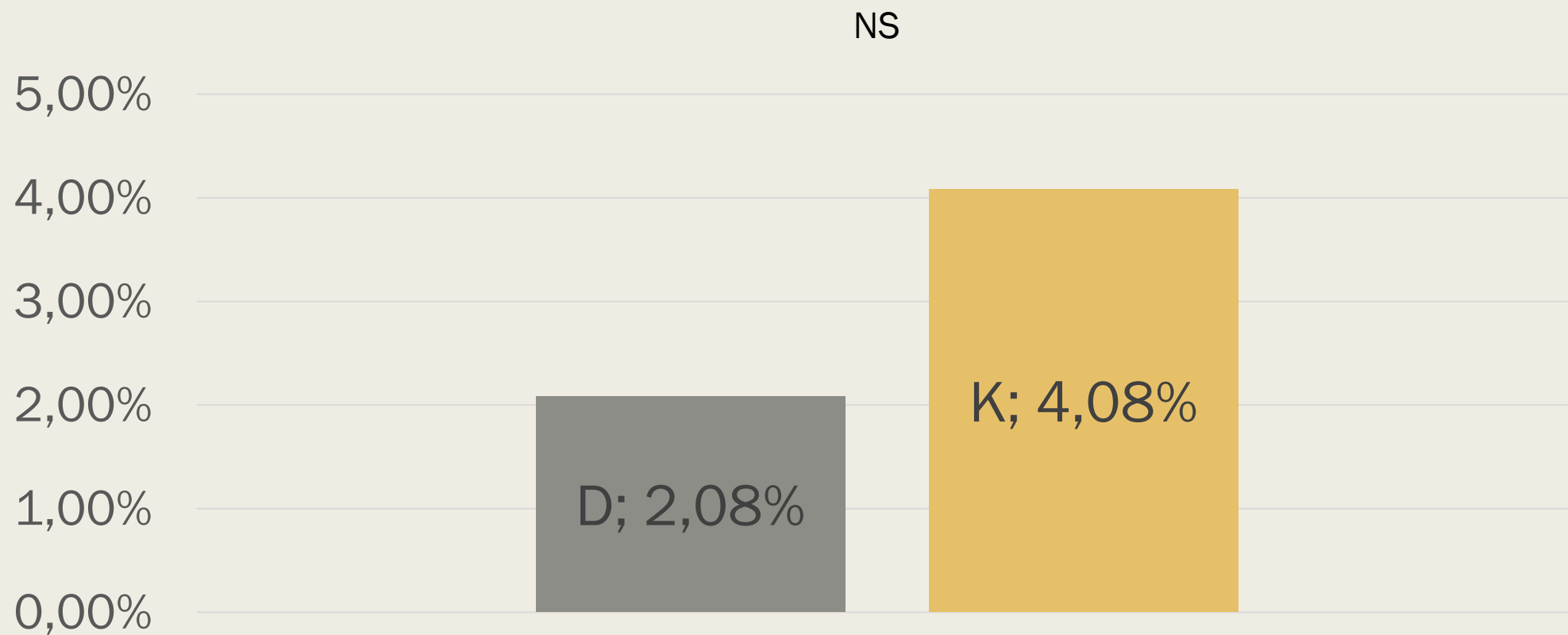
Limfoproliferacija



Nowotwory

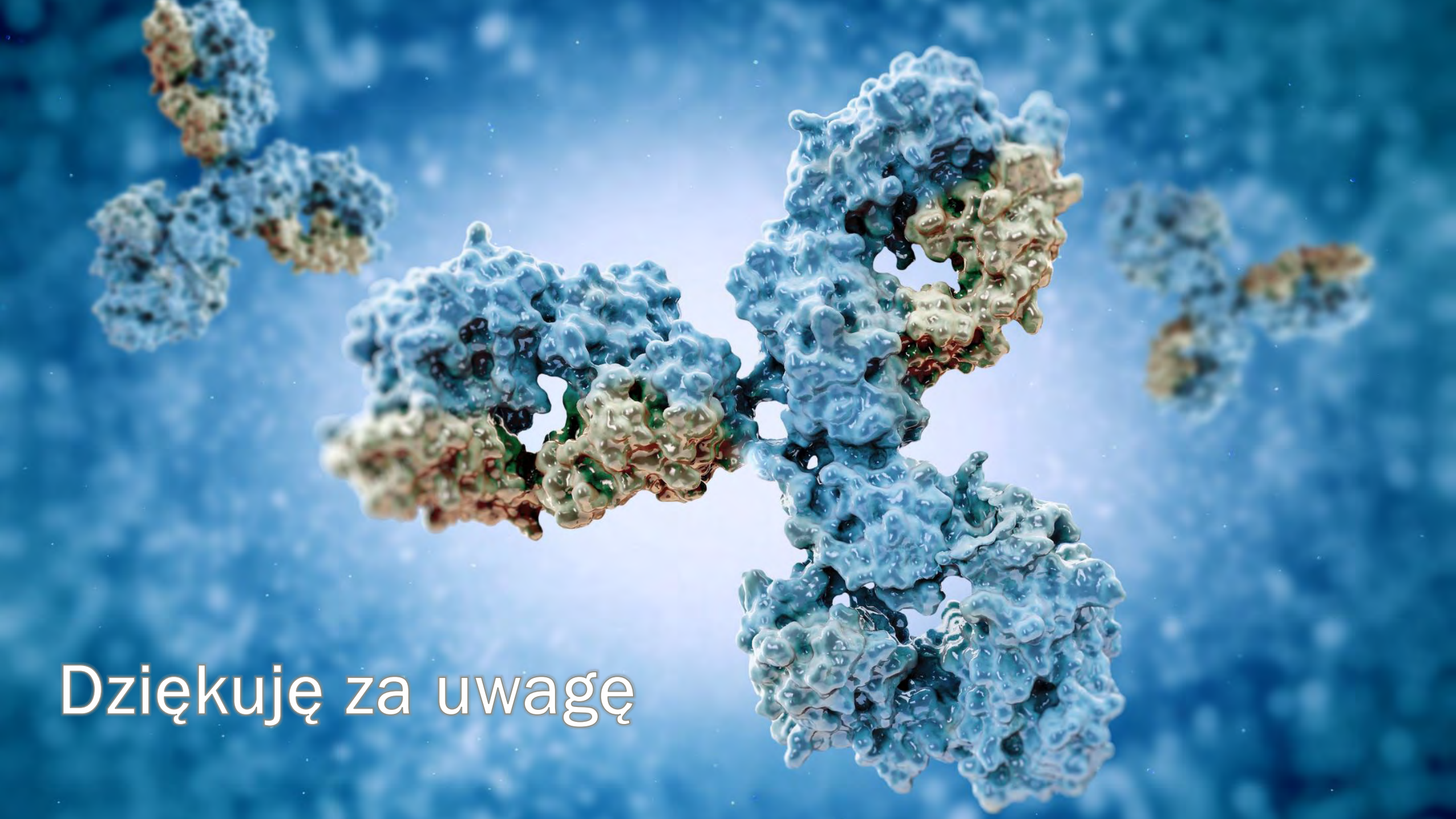


Wywiad rodzinny

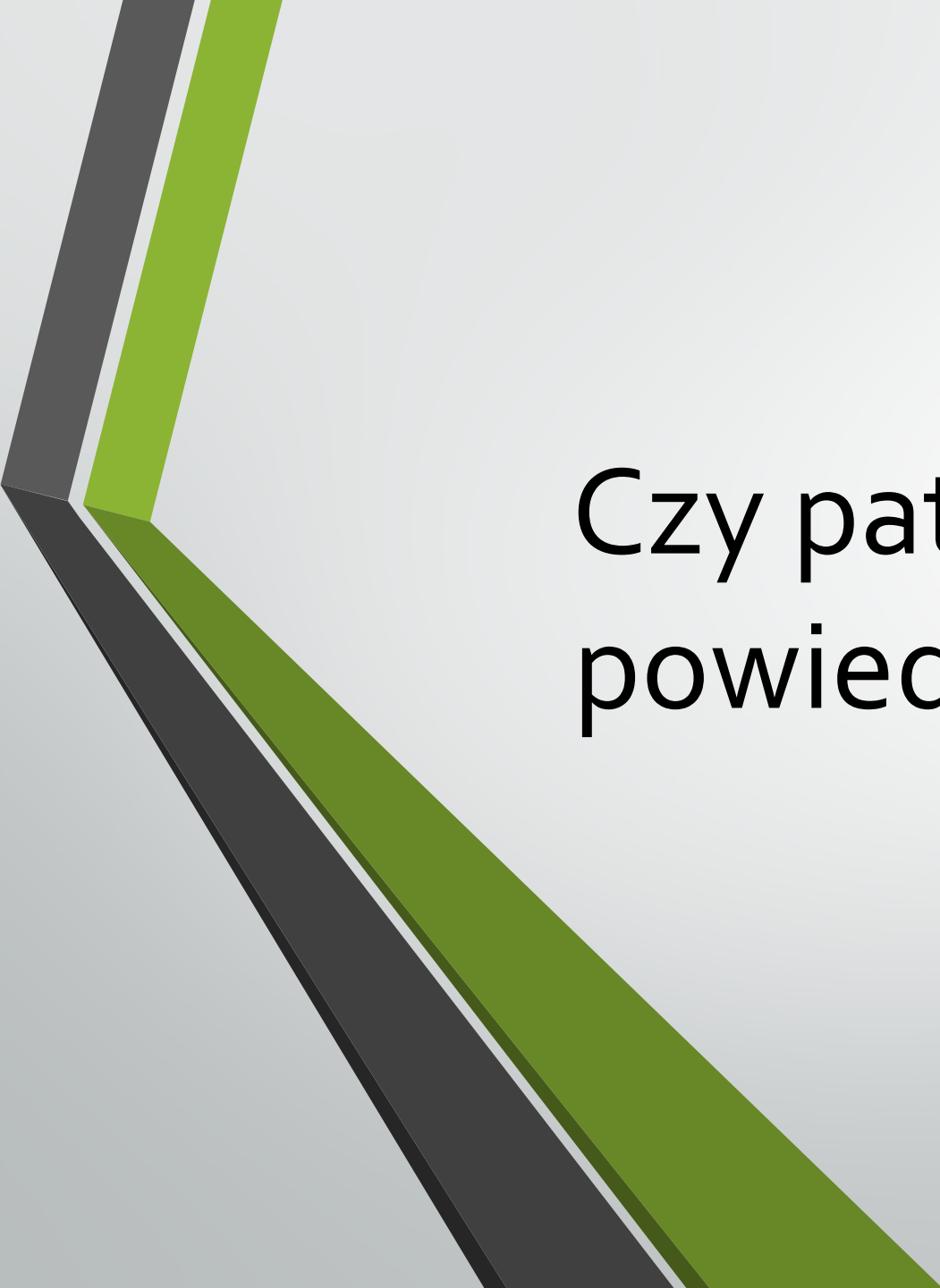


Ograniczenia

- Niepamięć pacjentów i brak dokumentacji sprzed wielu lat.



Dziękuję za uwagę



Czy patologia oka może coś powiedzieć immunologom?

dr n.med. Joanna Przeździecka-Dołyk

Katedra Optyki i Fotoniki, Politechnika Wrocławska,
Katedra Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu,
University of Edinburgh

Objawy

- Rogówka, tęczówka, komora przednia
- Ciało szkliste
- Siatkówka i naczyniówka
- Nerw wzrokowy



Aktywność stanu zapalnego

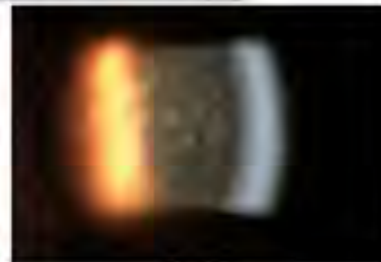
CELLS & FLARE



Cells: active inflammation

Table 5-11 The SUN Working Group Grading Scheme for Anterior Chamber Cells

Grade	Cells in Field (High-Intensity 1 × 1-mm Slit Beam)
0	<1
0.5+	1–5
1+	6–15
2+	16–25
3+	26–50
4+	>50



Flare: leakage of protein

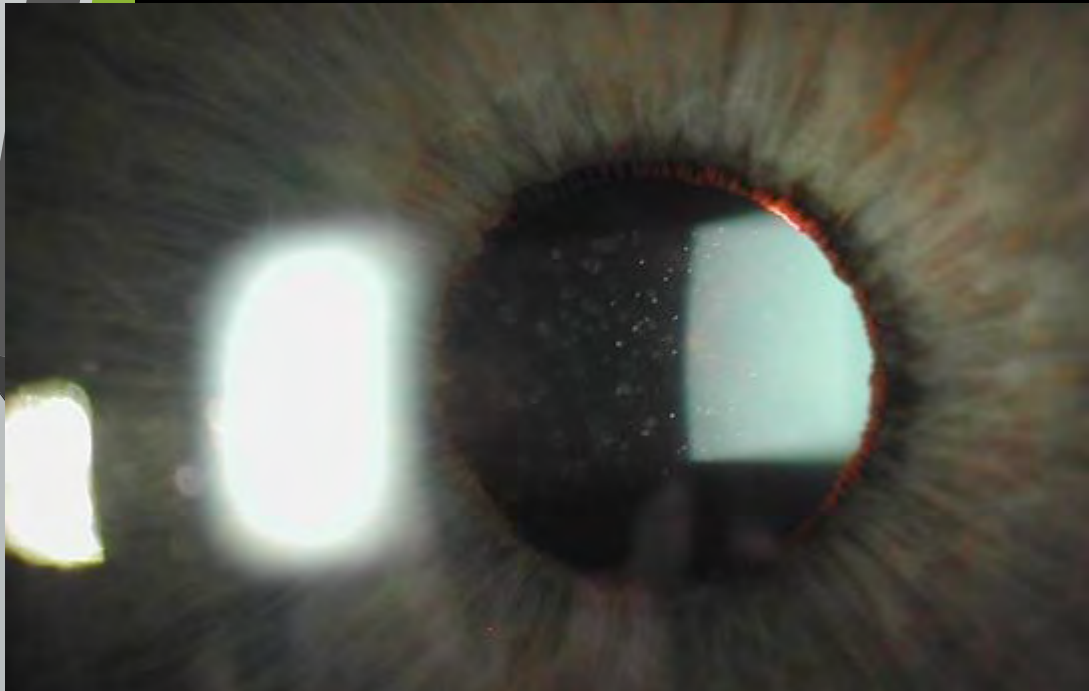
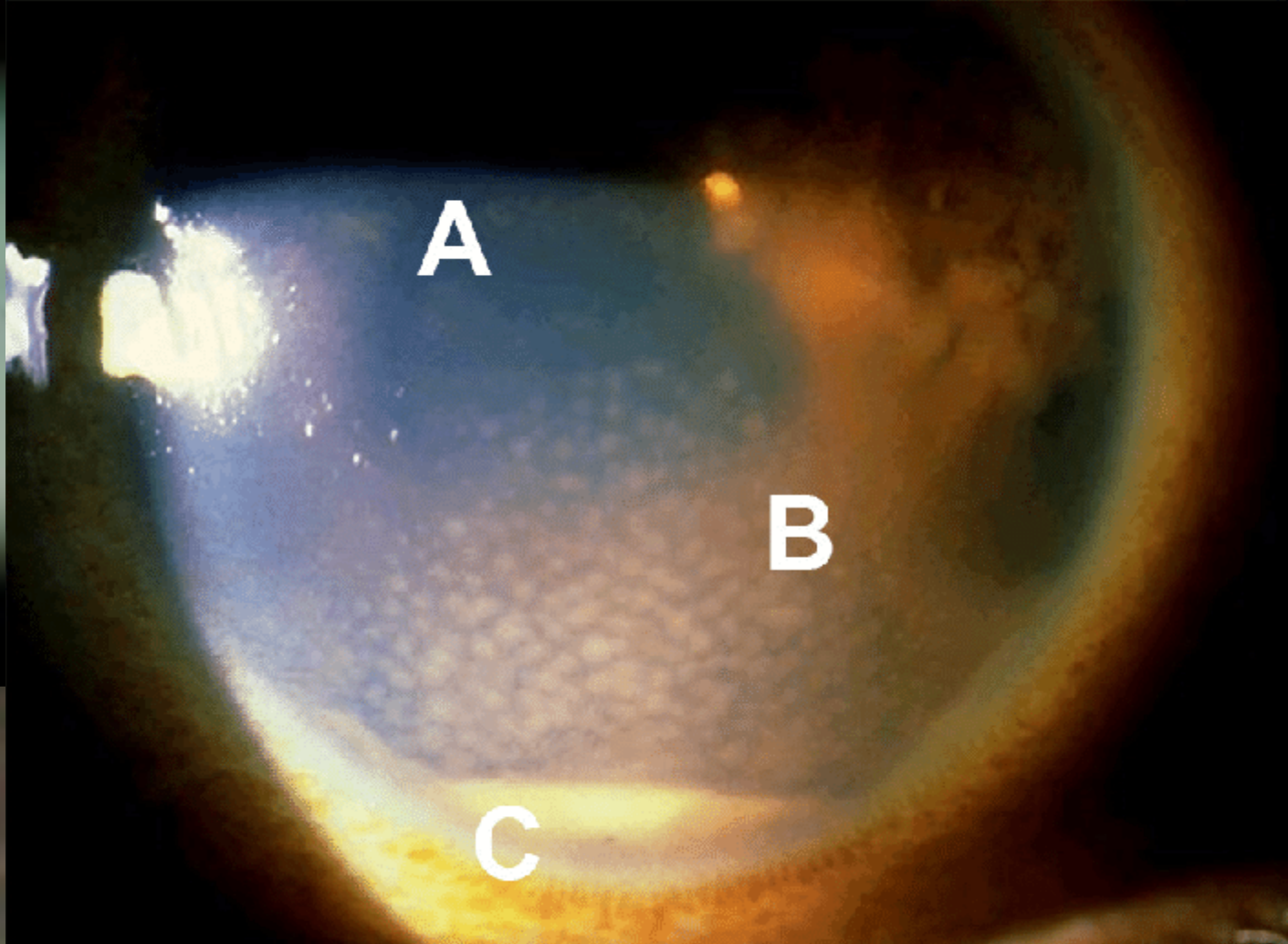
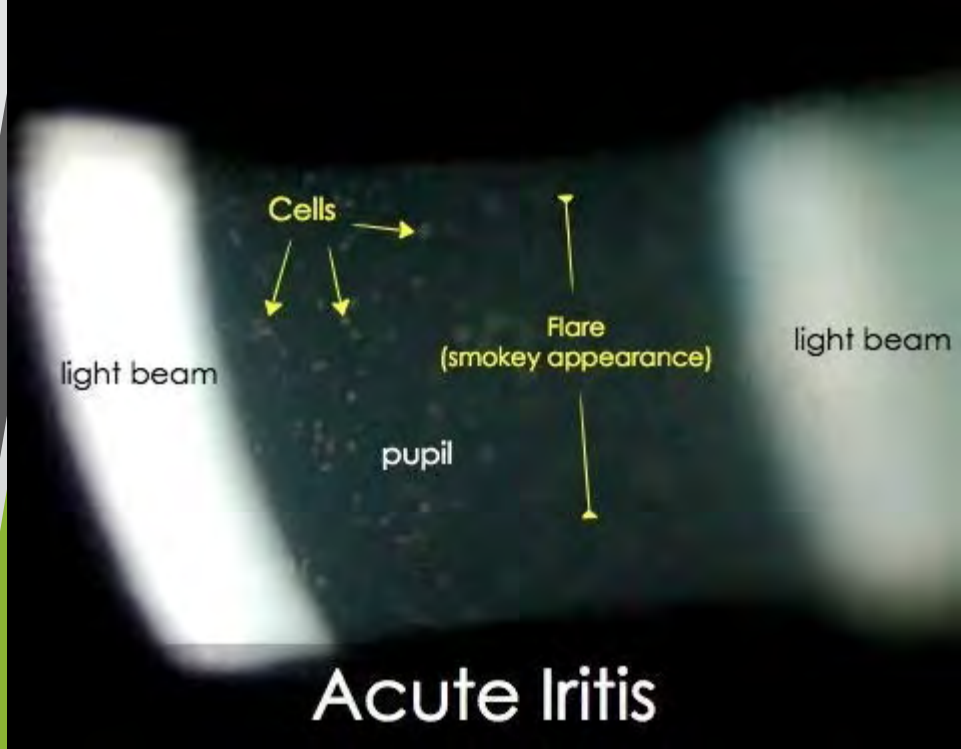
Table 5-12 The SUN Working Group Grading Scheme for Anterior Chamber Flare

Grade	Description
0	None
1+	Faint
2+	Moderate (iris and lens details clear)
3+	Marked (iris and lens details hazy)
4+	Intense (fibrin or plasmoid aqueous)



Table 5: Grading of vitreous haze (Nussenblatt 1985 / National Eye Institute).

Score	Description	Clinical findings
0	Nil	None
0.5+	Trace	
1	Minimal	Posterior pole clearly visible
2	Mild	Posterior pole details slightly hazy
3	Moderate	Posterior pole details very hazy
4	Marked	Posterior pole details barely visible
5	Severe	Fundal details not visible

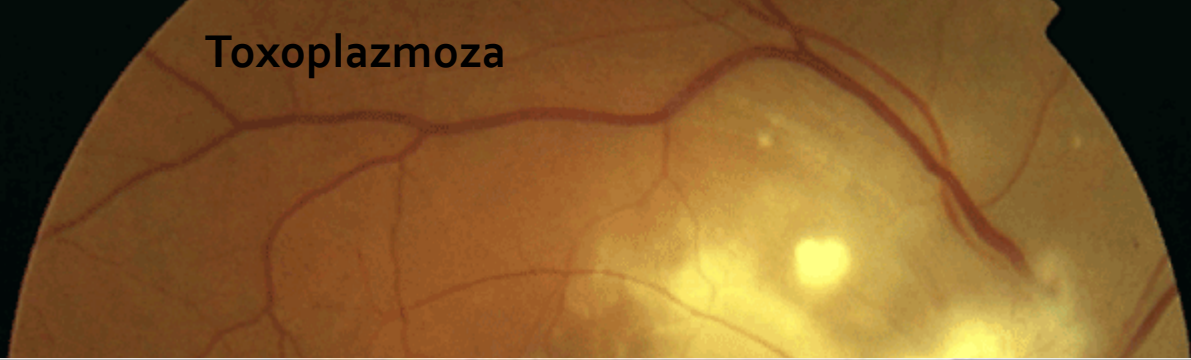


Vitritis

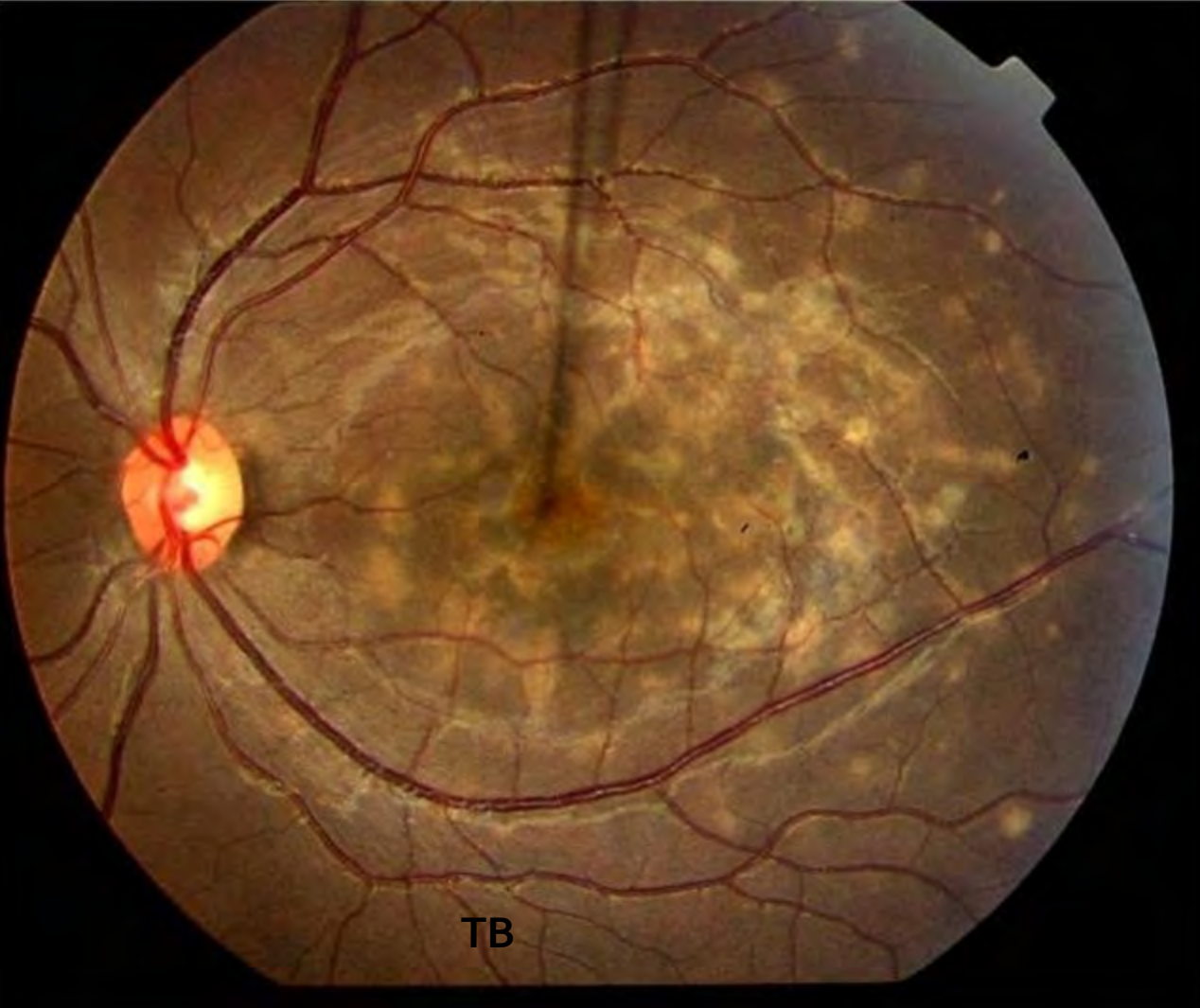
Cells and exudates seen in the an

TINU

Toxoplazmoza



CMV retinitis



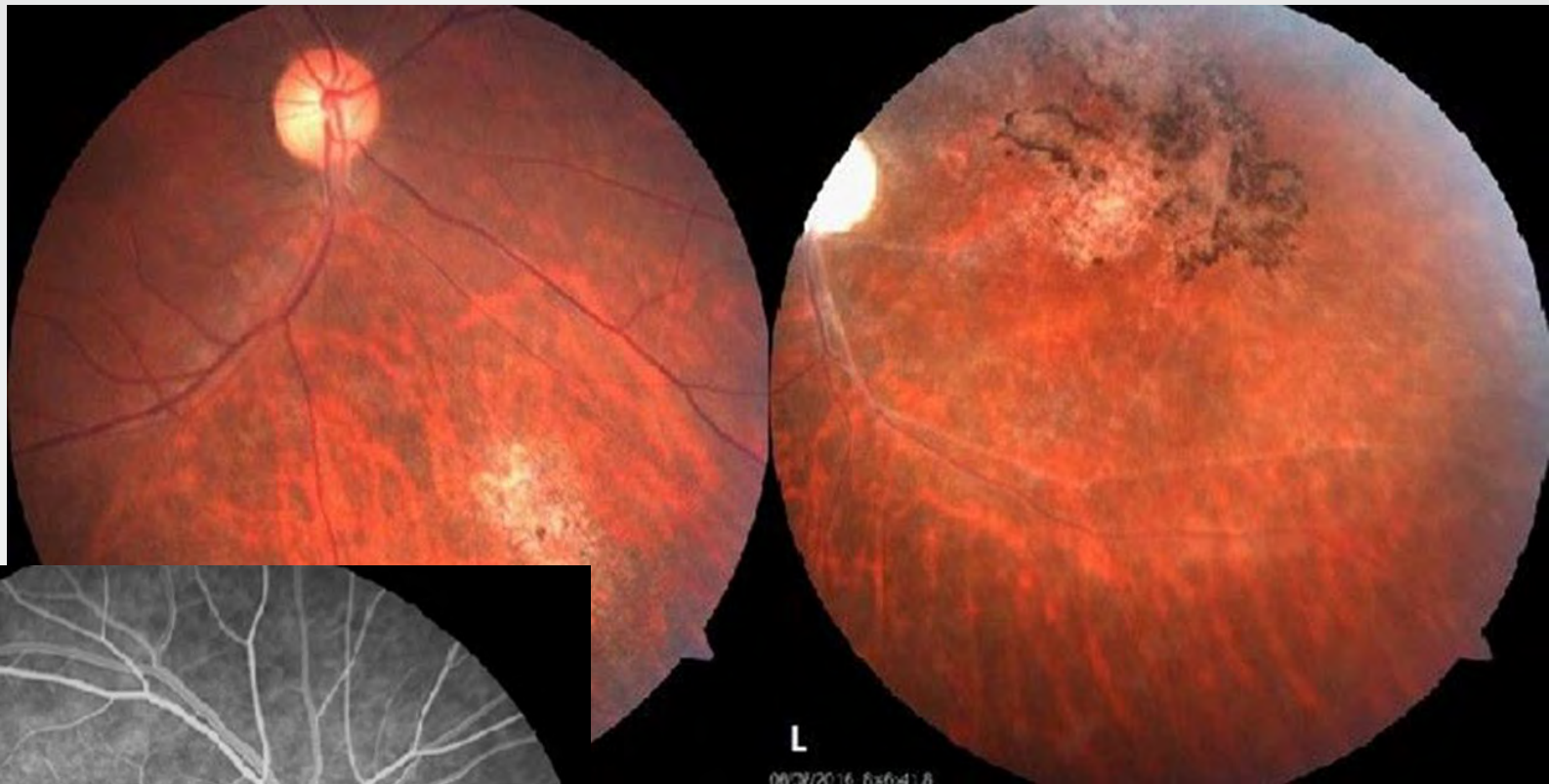
TB



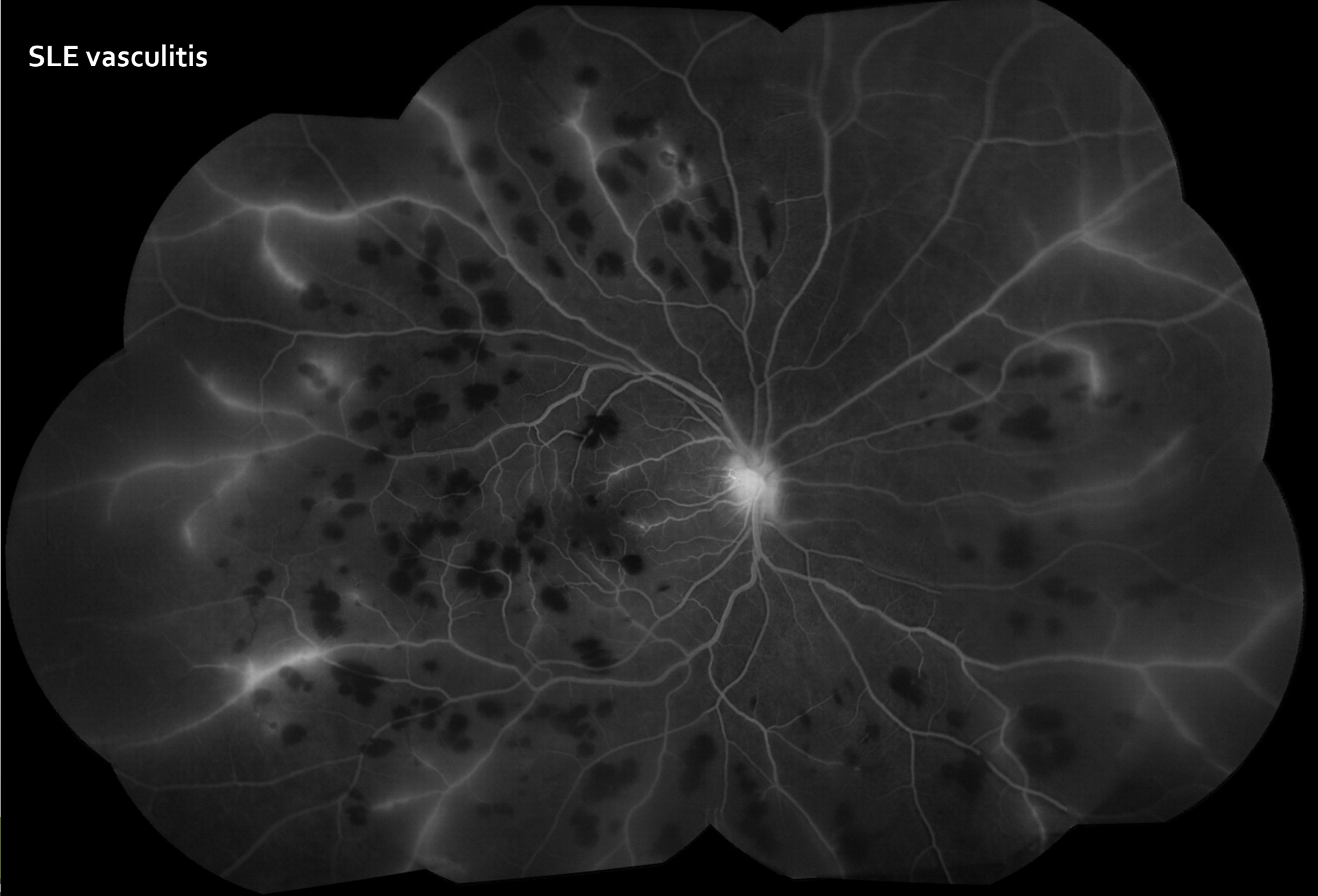
Serpiginos-like choroiditis

SSPE/ Subacute Sclerosing Panencephalitis

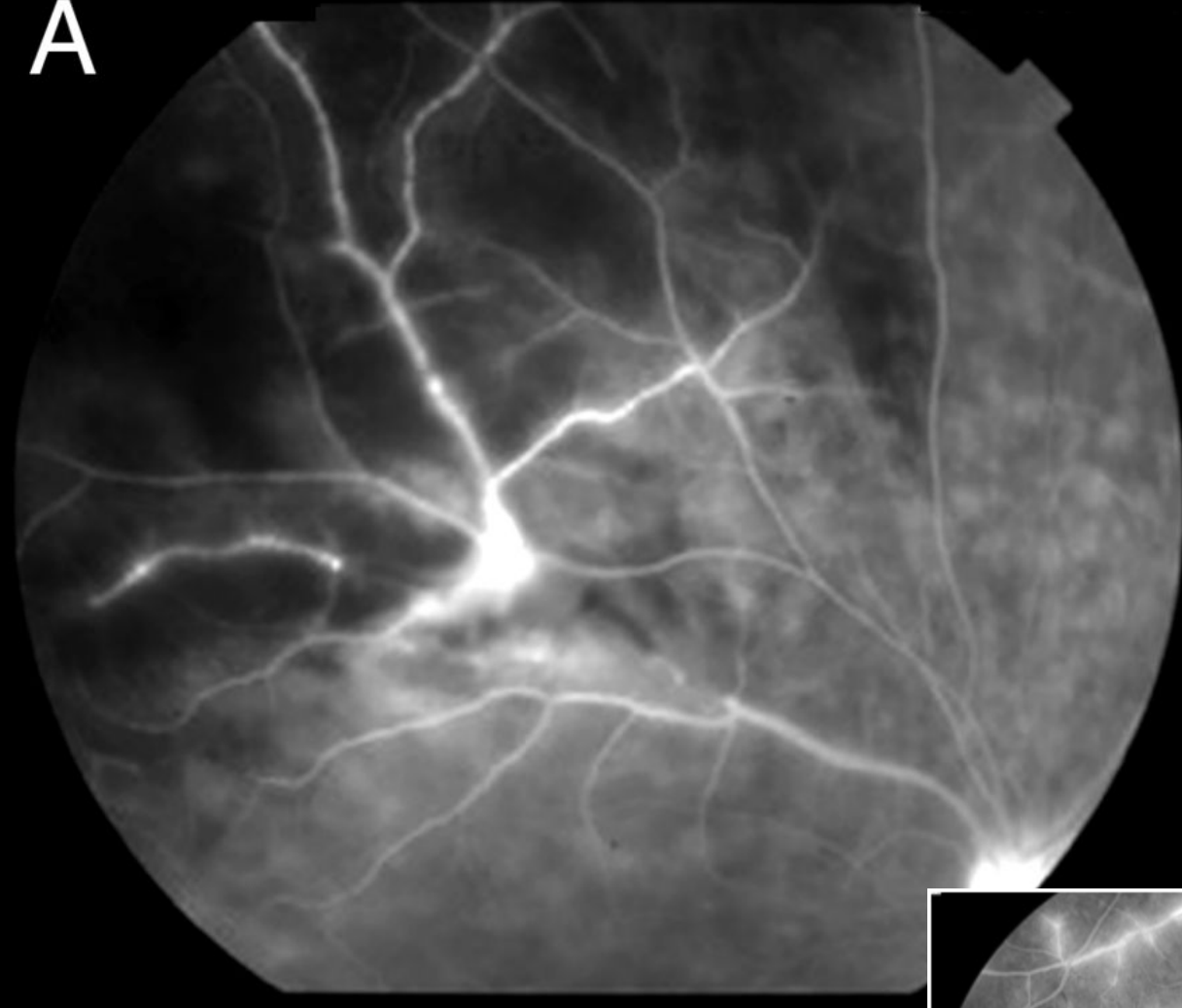
Rzadkie schorzenie
neurodegeneracyjne
występujące jako powikłanie lub
reaktywacja wirusa odry



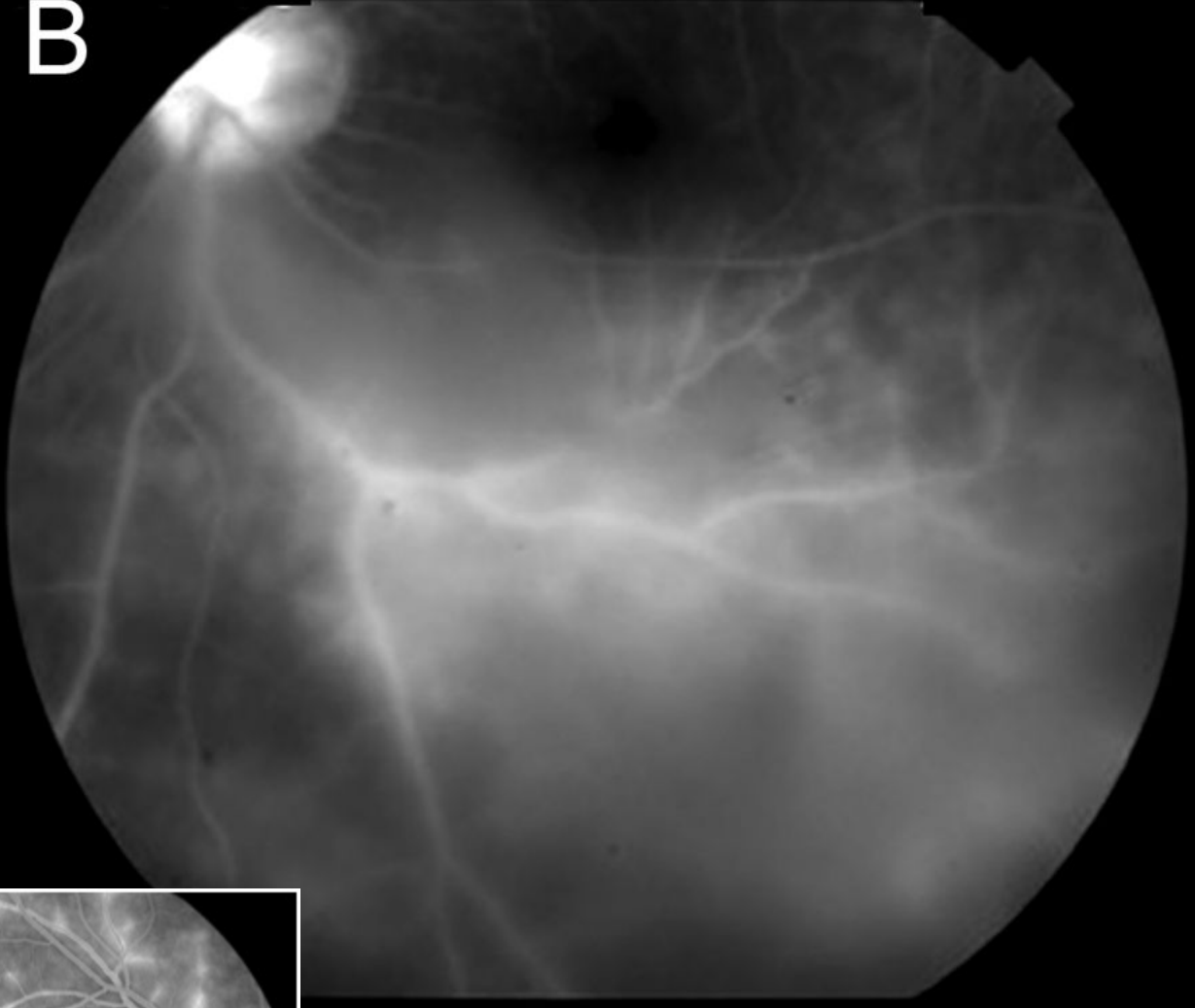
SLE vasculitis



A



B

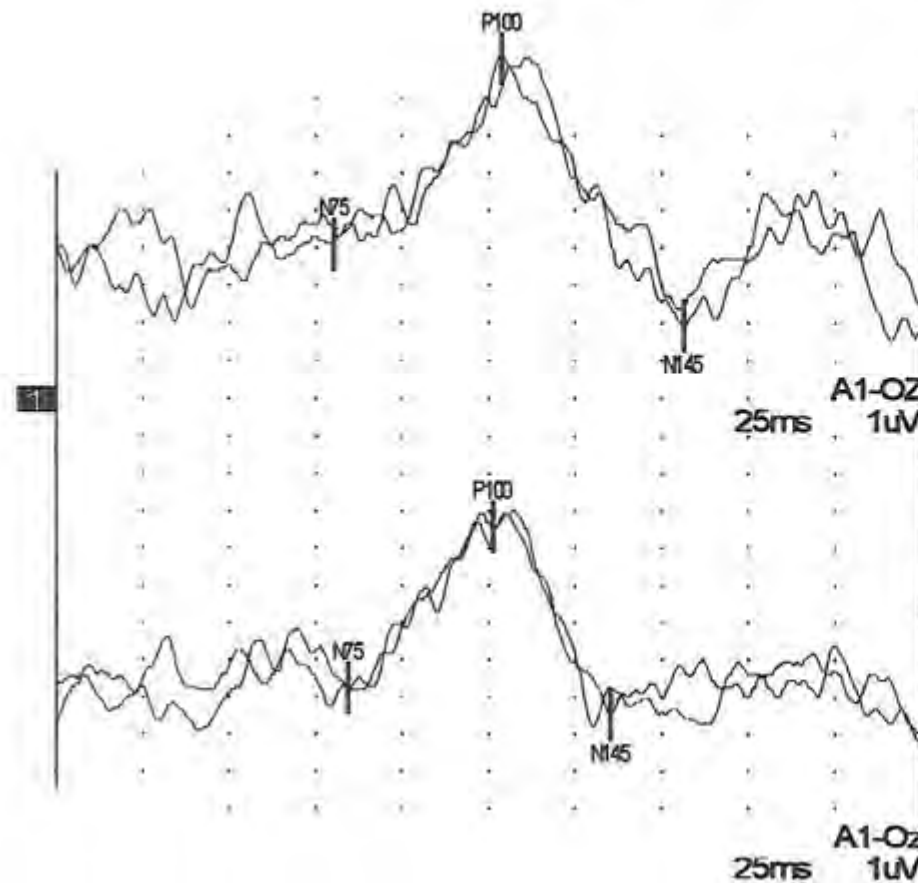
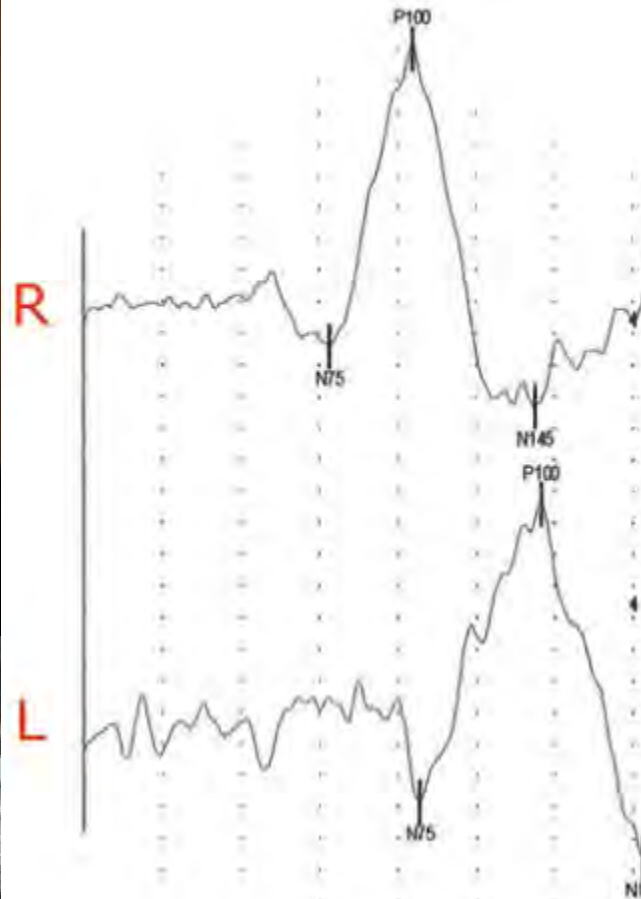


Choroba Behcet'a

Early Optic Neuritis Nerve Asymmetry

Optic neuritis

Later Stage Optic Neuritis

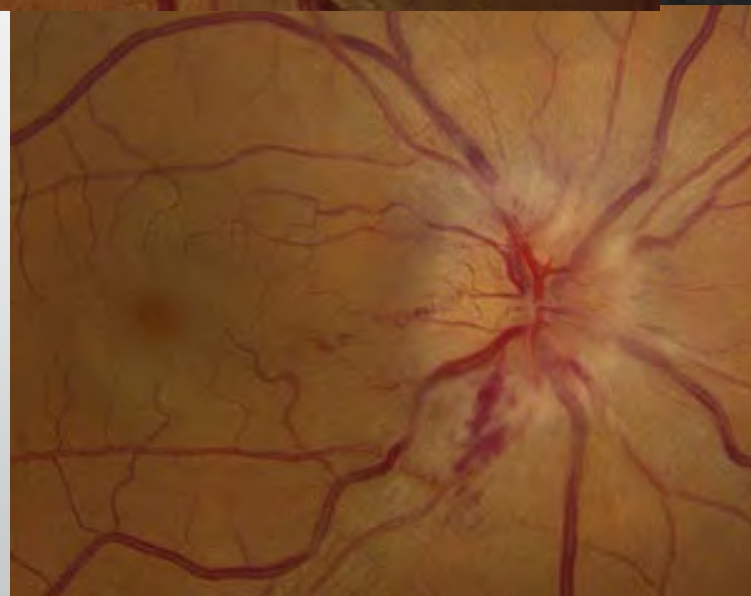
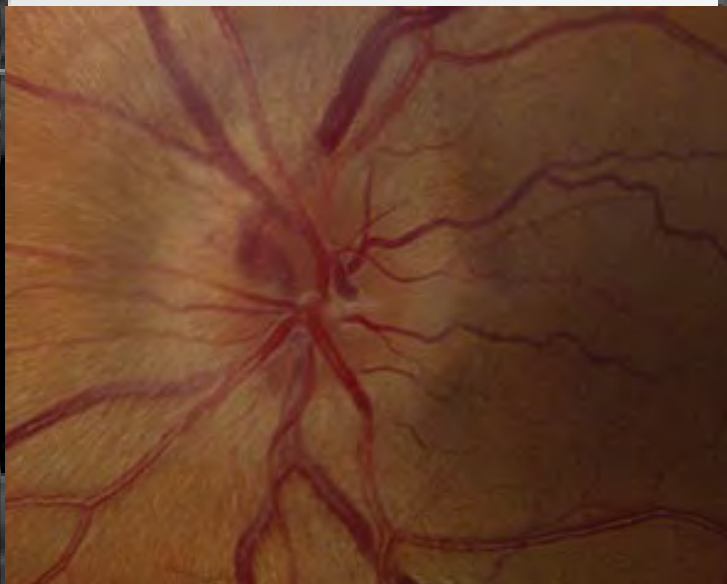
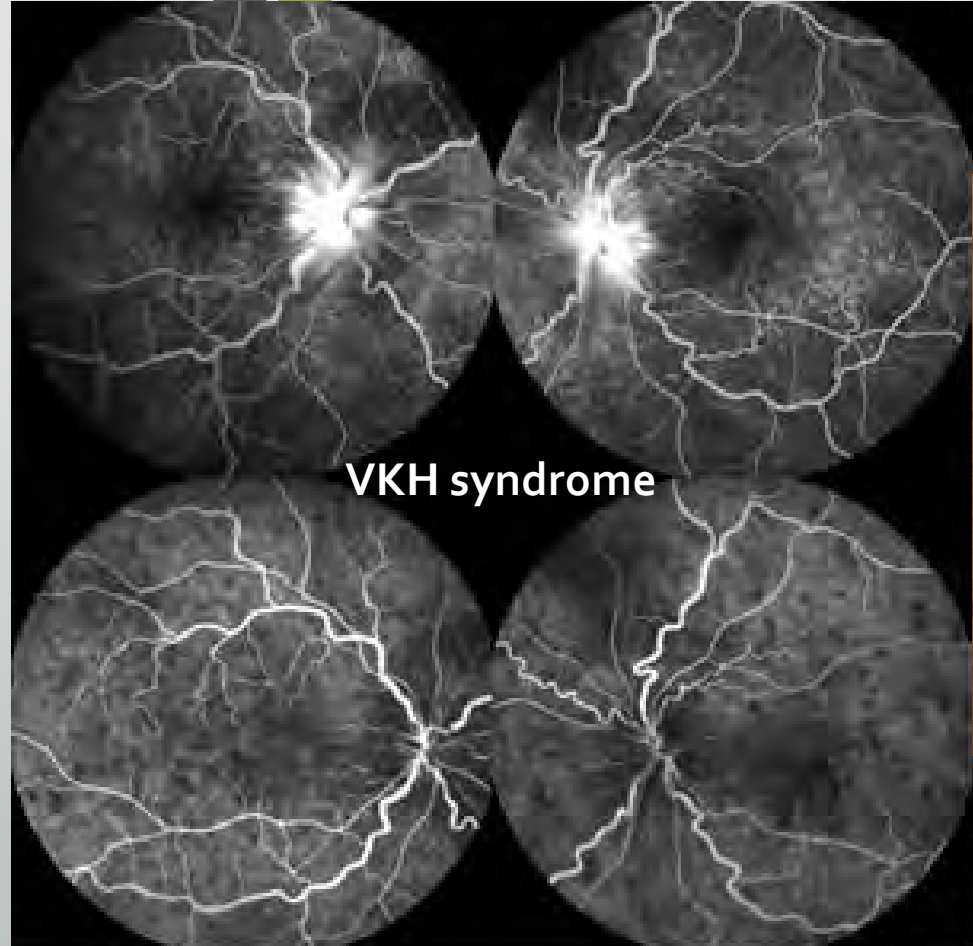


RIGHT EYE MEASUREMENTS

Text	Lat N75 ms	Lat P100 ms	Lat N145 ms	PP Amp 75-100 uV
MO	1.1:N75 79.8	1.1:P100 129	1.1:N145 181	1.1:N75 P100 5.02

LEFT EYE MEASUREMENTS

Text	Lat N75 ms	Lat P100 ms	Lat N145 ms	PP Amp 75-100 uV
MO	2.1:N75 83.8	2.1:P100 126	2.1:N145 160	2.1:N75 P100 4.37



Badania przesiewowe i kontrolne

MŁODZIEŃCZE ZAPALENIE STWÓW

Pierwsze badanie

W ciągu pierwszych 6 tygodni od postawienia rozpoznania, pacjenci z objawami okulistycznymi w ciągu tygodnia

Następne badania

Co 2 miesiące w ciągu pierwszego półrocza od postawienia rozpoznania, potem co 3-4 miesiące

Jak długo wykonywać badania kontrolne?

Typ schorzenia	Wiek dziecka (lata)	Czas wykonywania badań kontrolnych (lata)
Ubogostawowe, łuszczucowe, związane z zapaleniem przyczepów mięśni, niezależnie od miana ANA	< 3	8
	3 – 4	6
	5 – 8	3
	9 – 10	1
Wielostawowe, ANA dodatnie	< 6	5
	6 – 9	2
Wielostawowe, ANA ujemne	< 7	5

Alternetywnie wszystkie te grupy powinny być obserwowane do 11 – 12 roku życia. Starsi pacjenci (>11 roku życia) powinni być kontrolowani przez rok

Zmiany toksyczne

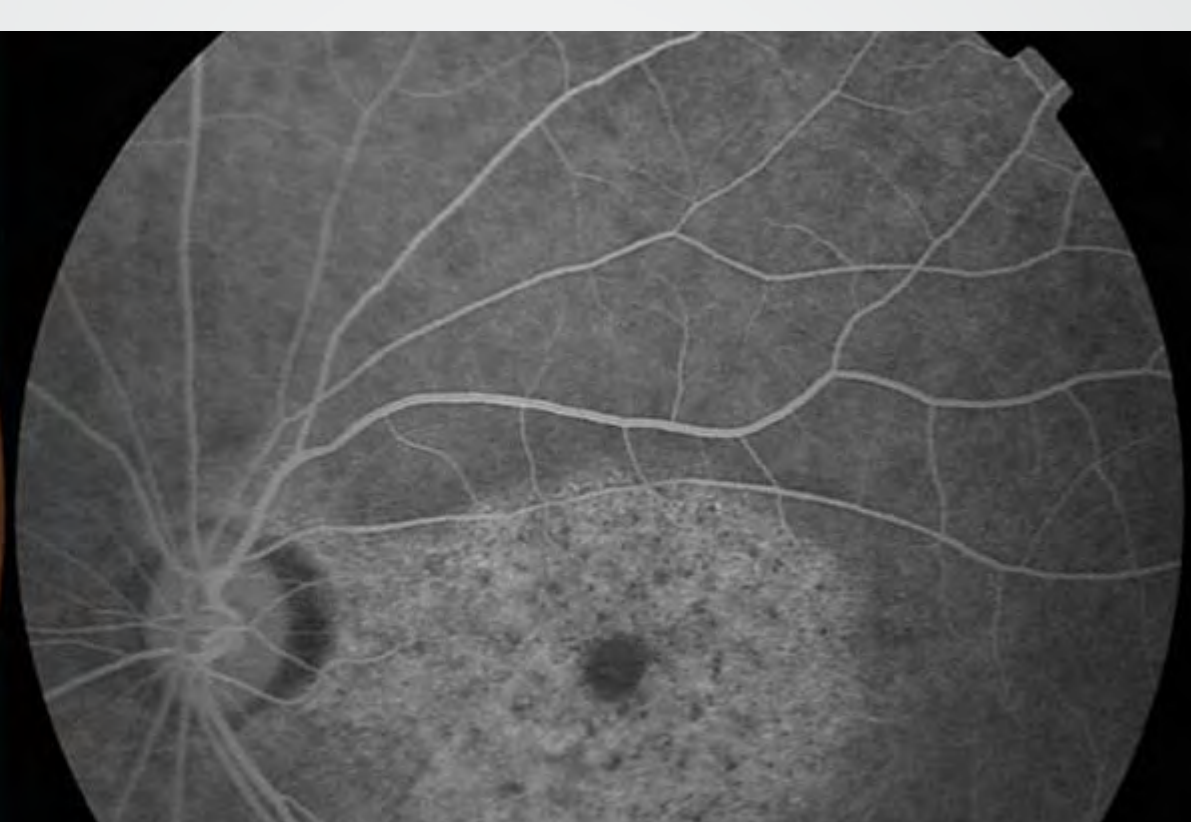
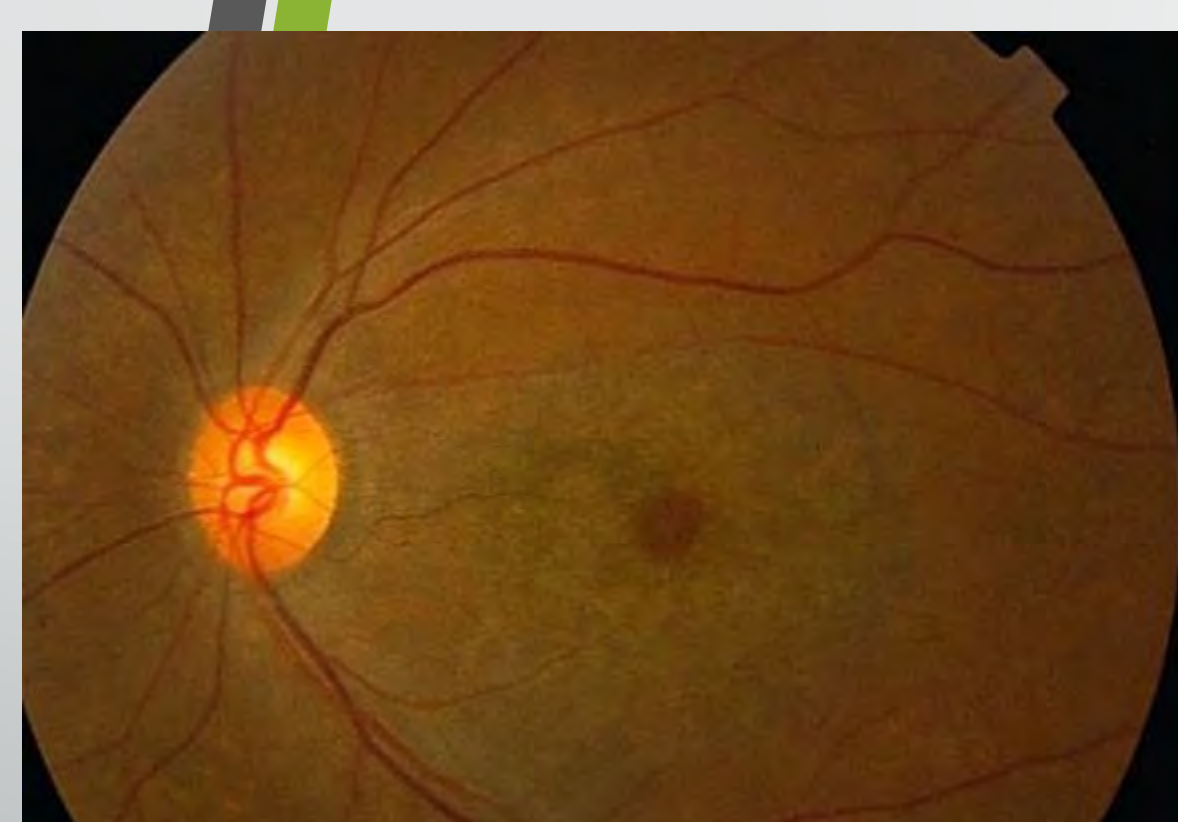
- Chlorochina (CQ) i hydroksychlorochina (HCQ) - $>3,5\text{mg/kg/d CQ}$, $>6,5\text{mg/kg/d HCQ}$; retinopatia, zaburzenia widzenia barwnego, zaburzenia w polu widzenia (zalecane $<5,0\text{mg/kg HCQ}$ i $<3,2\text{mg/kg CQ}$)

Schemat kontroli:

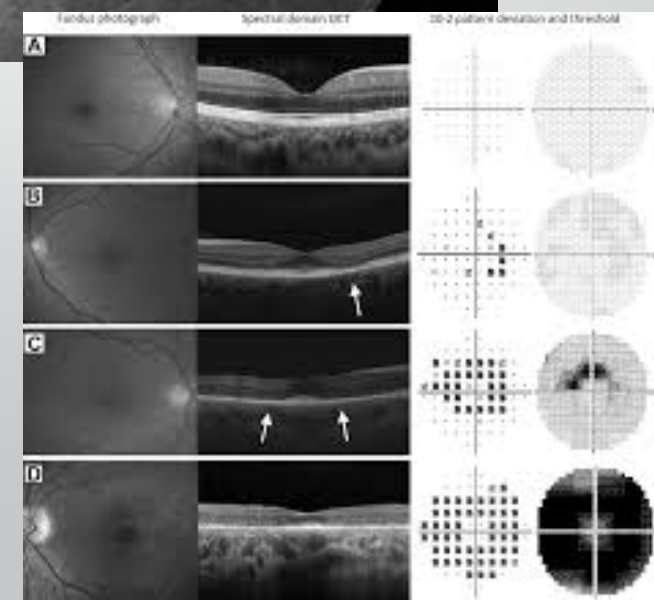
Bezpośrednio po rozpoznaniu i co roku aż do 5 lat stosowania leku.

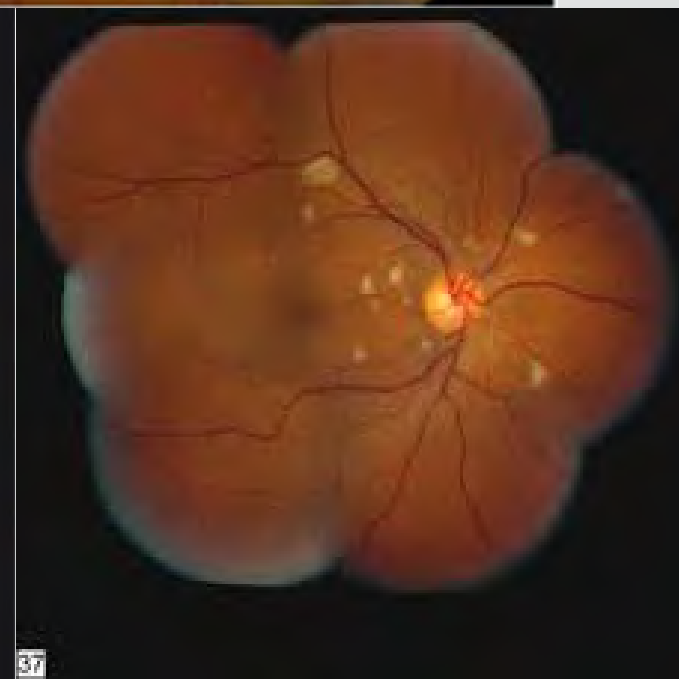
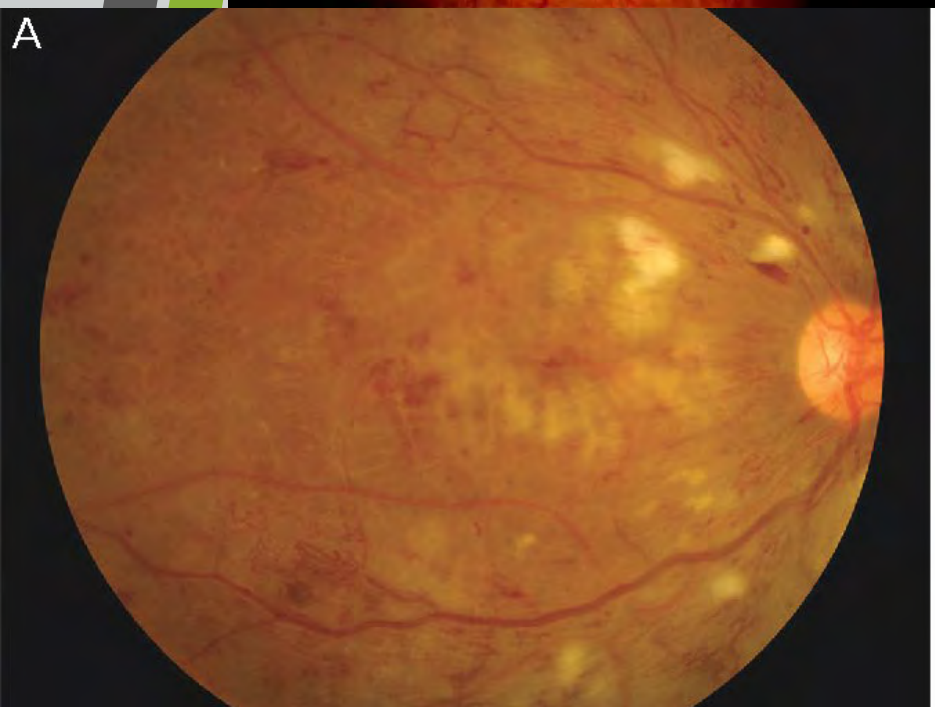
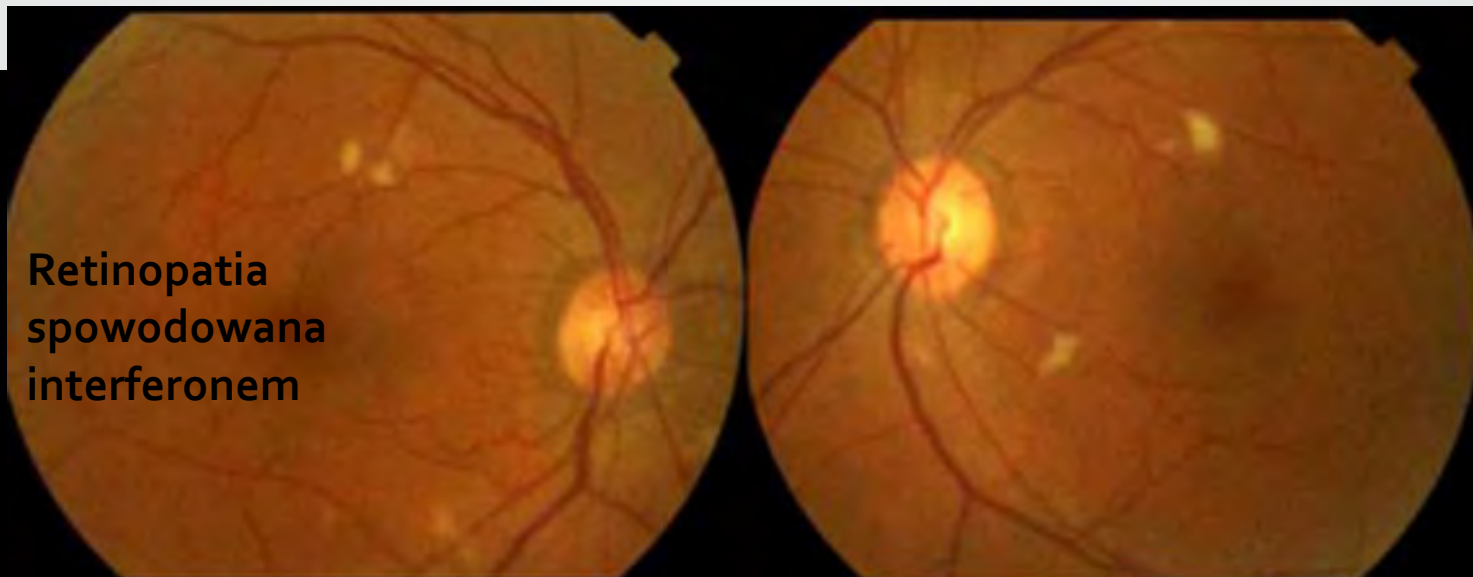
Zalecane badania: funduszkopia, pole widzenia, OCT, FAF, mfERG.

- Interferon-alpha – mikroangiopatia, zaburzenia w przepływie aksoplazmy
- Tamoxifen – dawka kumulacyjna po 1 roku $>100\text{g}$; aktualnie rzadko retinopatia
- Inhibitory MEK – przemijające zaburzenia widzenia, retinopatia
- Infliksimab (anty TNF-alpha) – zapalenie nerwu II



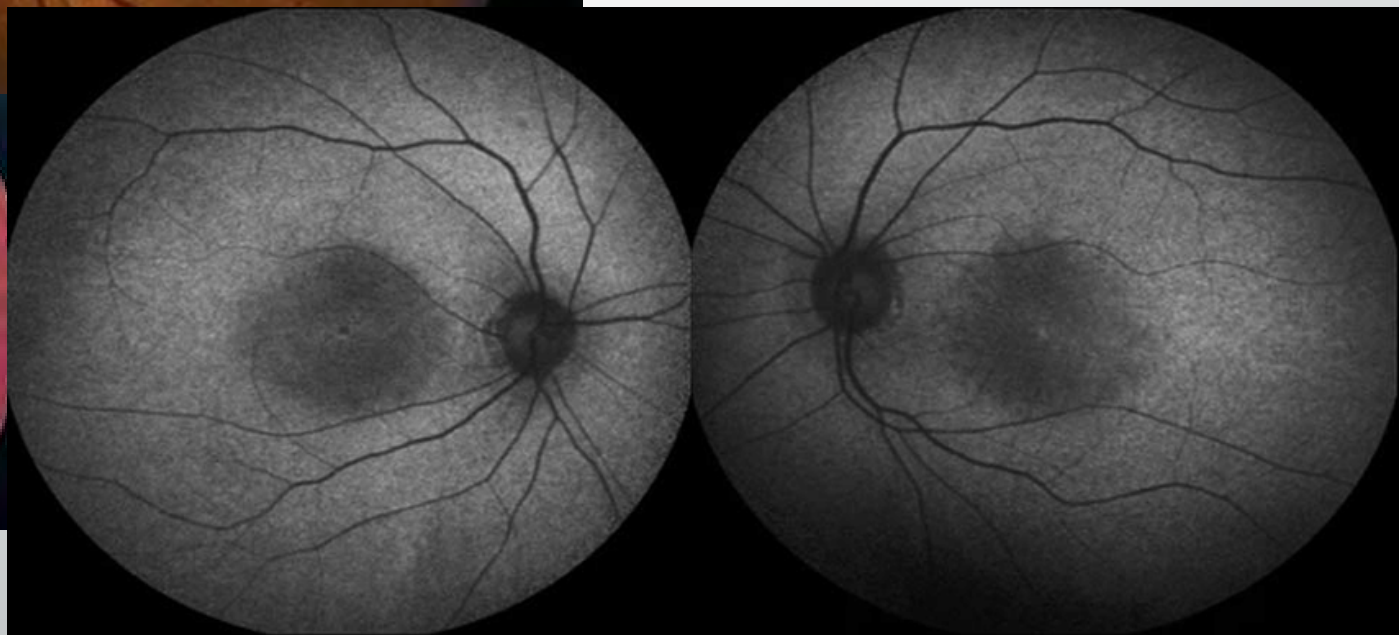
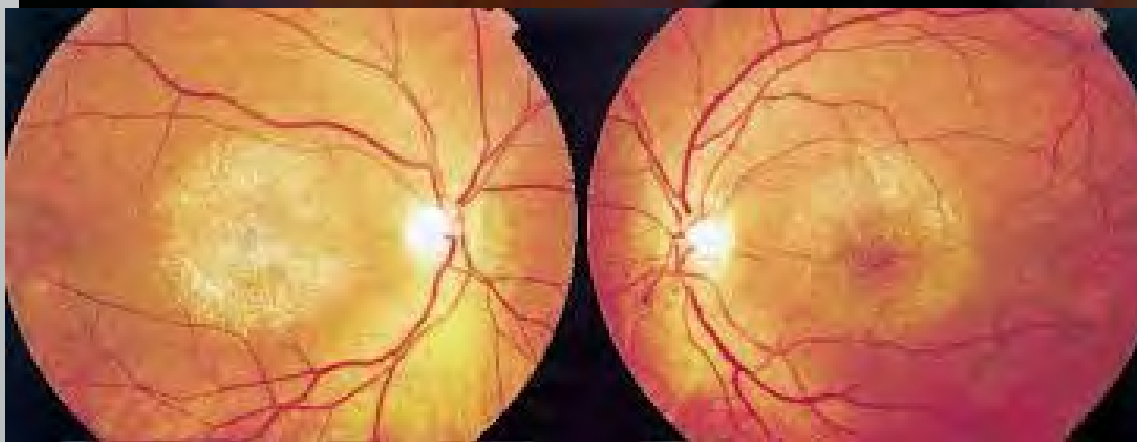
Hydroksychlorochina/
Chlorochina

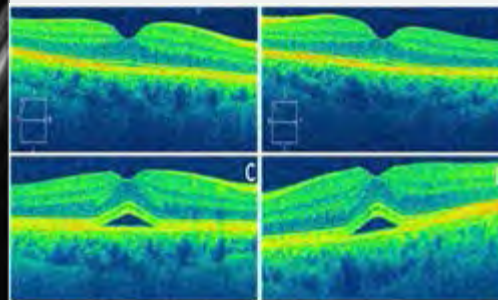
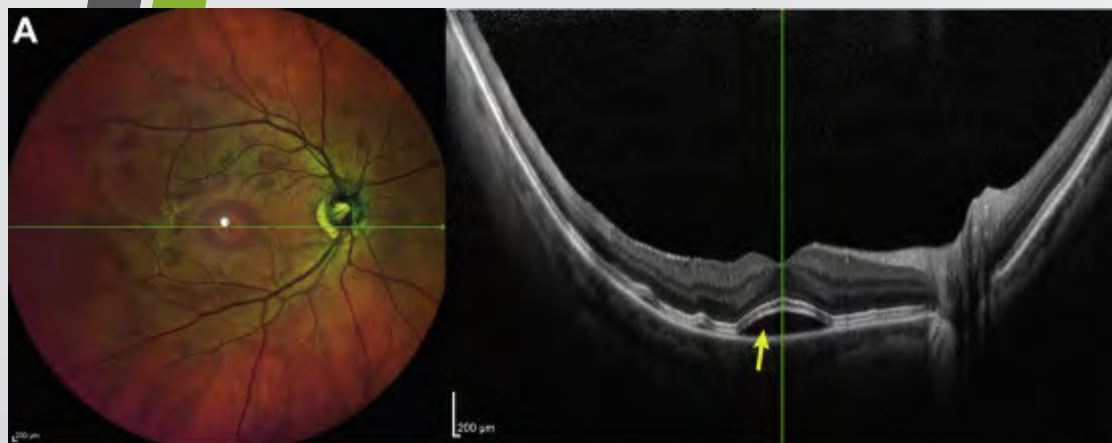




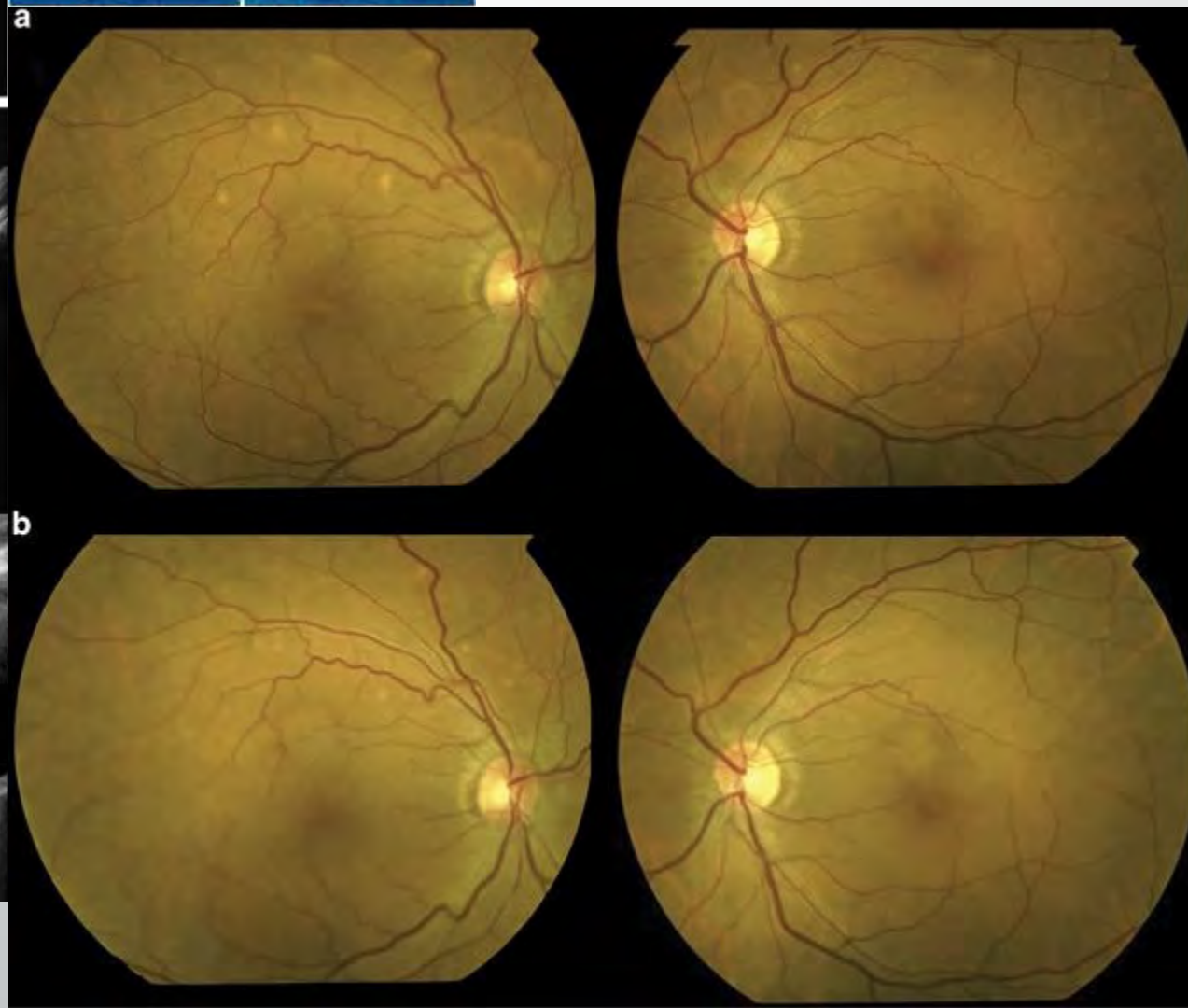
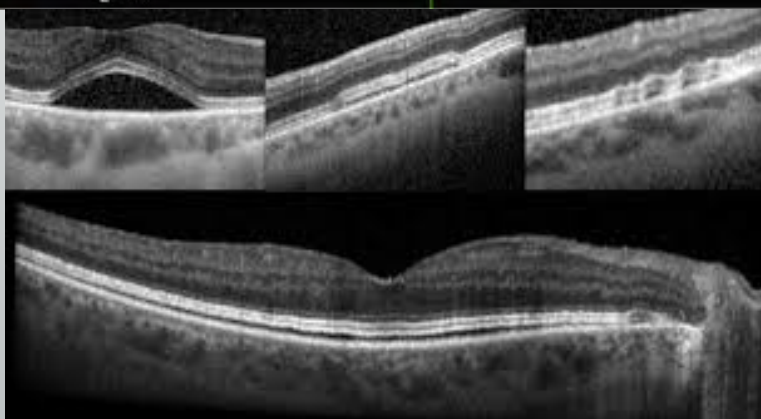
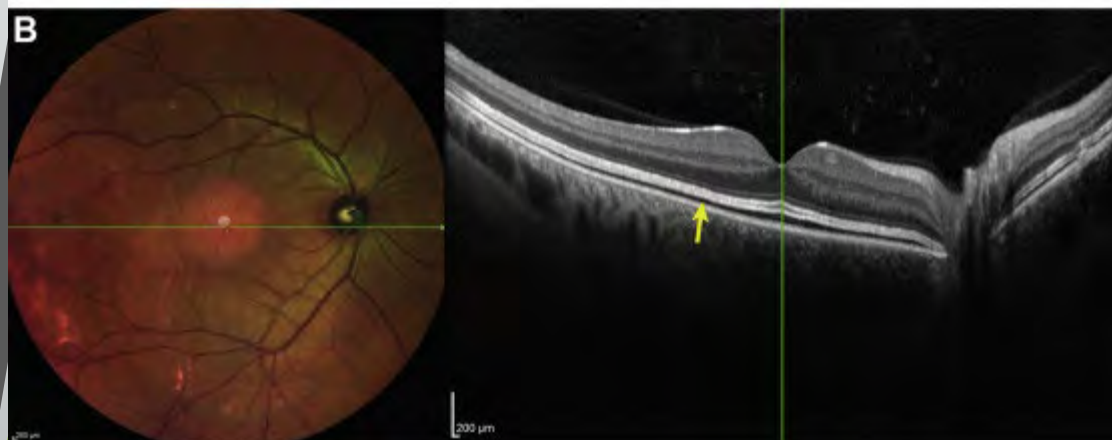


Retinopatia spowodowana
tamoxifenem





Retinopatia spowodowana
inhibitorami MEK





AUTOIMMUNIZACJA W PNO

Wojciech Sydor

OK. Alergii i Immunologii SU w Krakowie
II Katedra Chorób Wewnętrznych CMUJ

Immunologia Dorosłych 2019
WARSZAWA, 19.10.2019



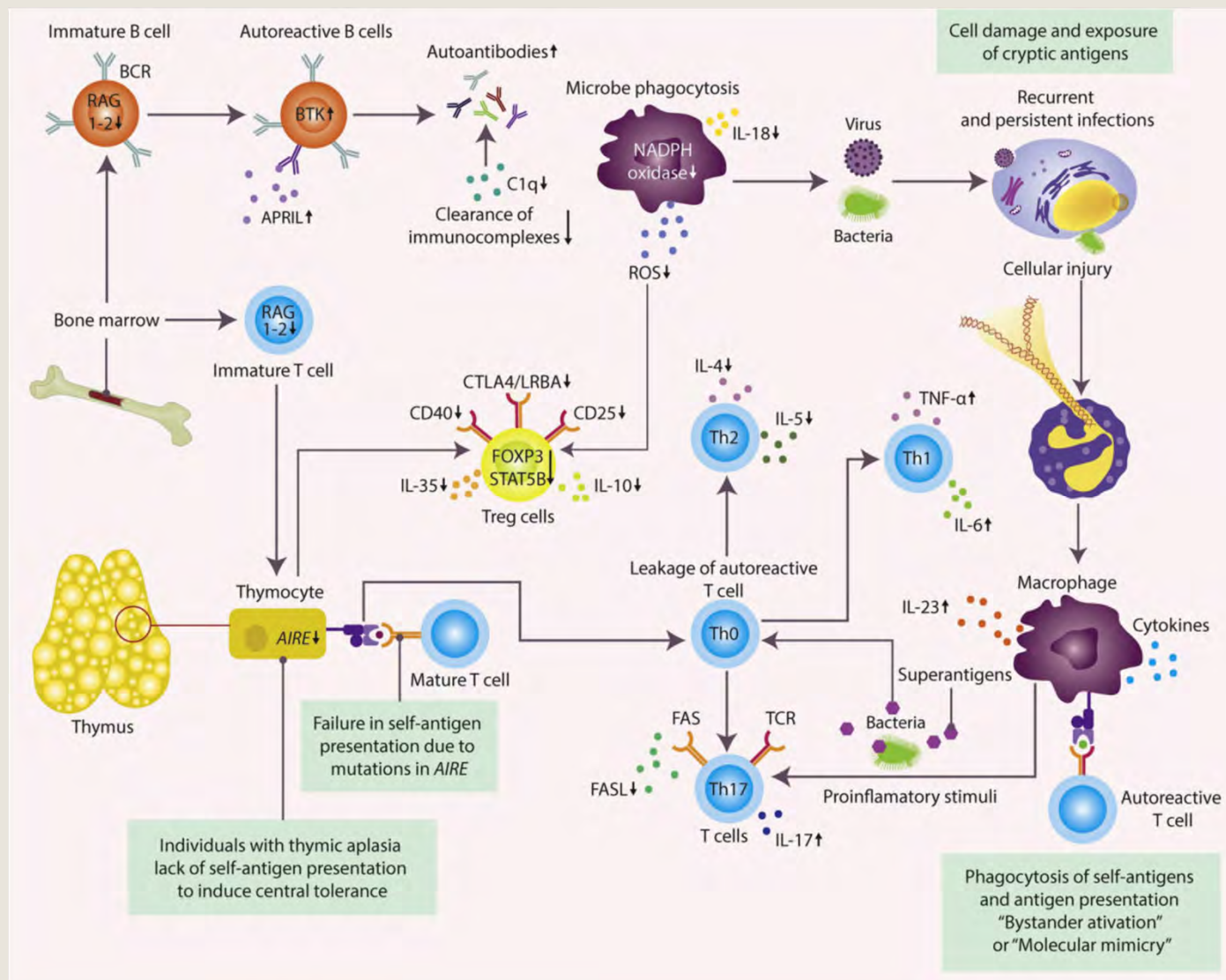
AUTOIMMUNITY AND PRIMARY IMMUNODEFICIENCY (PID): TWO SIDES OF THE SAME COIN?

Autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiency disorders

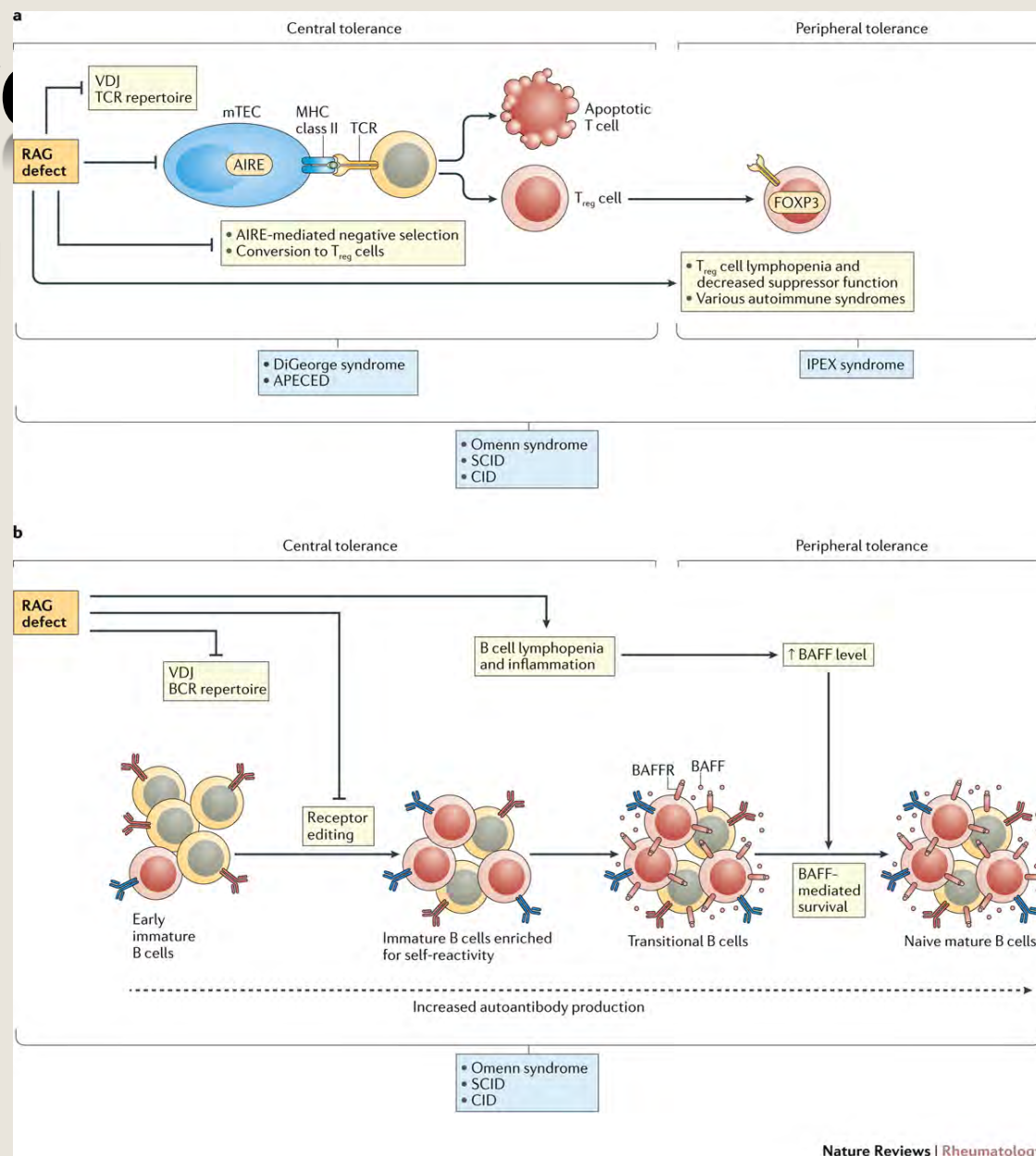
PID/syndrome (in approximate order of prevalence)	Estimated prevalence	PID classification [1]	Hallmarks (of the PID disorder)	Immunodeficiency features	Possible manifestations of autoimmunity and/or immune dysregulation	Suspected predominant mechanism(s) of autoimmunity or immune dysregulation [2-5]
Selective IgA deficiency	1 to 3:1000	Predominantly antibody deficiency	Allergies; may precede CVID or have positive family history	Asymptomatic or recurrent sinopulmonary bacterial infections	Endocrinopathies, cytopenia, SLE	Lacking clearance of antigens from mucosal surfaces, autoreactive B cells due to impaired negative selection and regulation, reduced T regulatory function; reduced debris clearance
22q11 deletion syndrome (DiGeorge)	2 to 5:10,000	CID with syndromic features	Cardiac, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypoparathyroidism, cognitive and speech problems	Variable, opportunistic infections	Cytopenia, endocrinopathies, arthritis	Impaired T regulatory cell function and diversity, oligoclonal TCR repertoire, residual autoreactive T cells
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	1:20,000	CID with syndromic features	Microthrombocytopenia, eczema	Severe, viral, and bacterial opportunistic infections	Skin (eczema, atopic dermatitis), cytopenia, vasculitis, kidney disease (nephritis, IgA nephropathy, glomerulonephritis), arthritis, IBD	Defective T regulatory cell function, impaired lymphocyte migration and activation, loss of inhibitory signaling
Common variable immunodeficiency (CVID)	1 to 10:100,000	Predominantly antibody deficiency	Hypogammaglobulinemia	Recurrent infections	Cytopenia, endocrinopathies, IBD, SLE, arthritis, pneumonitis, lymphoproliferation, lymphoma, granuloma formation	BCR editing checkpoint and B cell maturation defects leading to residual autoreactive B cell clones, loss of inhibitory signaling, reduced T regulatory cell function, impaired T helper cell activity
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL), hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	Unknown, estimated 1:50,000	Diseases of immune dysregulation	Hemophagocytosis, fever, hyperferritinemia, syndromes with or without hypopigmentation	EBV or other herpes viruses may be trigger	Cytopenia, lymphoproliferation, hemophagocytosis, neurologic symptoms (CNS infiltration)	Uncontrolled cytokine and interferon-mediated macrophage activation due to impaired cellular cytotoxicity of T and NK cells, apoptosis defects
Combined immunodeficiencies (CID)*	Unknown, estimated 1 to 5:100,000	CID	Depending on subtype/genetic cause	Combined, variable severity	Cytopenia, endocrinopathies, IBD, skin (eczema, rash, other), lymphoproliferation, lymphoma	Impaired T and T regulatory cell function and diversity, oligoclonal TCR repertoire, residual autoreactive T cells, hypersensitivity to persisting viral antigens
Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)	Unknown, estimated >1 to 5:100,000	Diseases of immune dysregulation	Increased T cell receptor alpha/beta-positive CD4-CD8-double-negative T (DNT) cells	Rare	Cytopenia, endocrinopathies, kidney disease (glomerulonephritis), lymphoproliferation, lymphoma	Apoptosis defect, immature and senescent T cell phenotype, resulting in autoreactive T and B cells, impaired debris clearance
X-linked agammaglobulinemia (XLA)	1:200,000	Predominantly antibody deficiency	Agammaglobulinemia	Bacterial, enteroviral	Cytopenia, endocrinopathies, skin (eczema, rash, vitiligo, alopecia, oral ulcerations, mucocutaneous candidiasis), IBD	Unknown

Hyperimmunoglobulin M syndromes (HIGM)	1 to 2:500,000	CID	<i>Cryptosporidium</i> infection, <i>Pneumocystis pneumonia</i> , sclerosing cholangitis	Bacterial and opportunistic infections	Cytopenia, IBD, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis	Disturbed T-B cell interaction, residual autoreactive B cells, T cell-mediated hypersensitivity to parasitic antigens (<i>Cryptosporidium</i> , <i>Pneumocystis</i>)
Complement deficiencies[†]	1 to 5:500,000	Complement deficiencies		Some have increased risk of neisserial infections	SLE, vasculitis	Ineffective clearance of immune complexes, apoptotic cells, and debris
APECED	1 to 10:1,000,000	Diseases of immune dysregulation	Ectodermal dystrophy, 21-hydroxylase autoantibodies	Candidiasis	Endocrinopathies, skin (eczema, rash, vitiligo, alopecia, oral ulcerations, mucocutaneous candidiasis)	Central tolerance defect, anticytokine, enzyme- and tissue-directed autoantibodies
IPEX and IPEX-like syndromes	Unknown, estimated <1:1,000,000	Diseases of immune dysregulation	Early-onset enteropathy, type 1 diabetes mellitus	Combined, variable severity	IBD, endocrinopathies, cytopenia, skin (eczema, rash, vitiligo), autoimmune hepatitis	T regulatory cell deficiency or loss-of-function
LRBA deficiency	Unknown, estimated <1:1,000,000	Diseases of immune dysregulation, predominantly antibody deficiency	Enteropathy, ALPS/CVID-overlap syndrome	Bacterial and opportunistic infections	IBD, cytopenia, arthritis, myasthenia gravis, neurologic disease (encephalitis, cerebellitis, CNS lymphoma), lymphoproliferation	CTLA4-dependent T regulatory cell defect, impaired autophagy, autoreactive B cells
CTLA4 haploinsufficiency (ALPSV)	Unknown	Diseases of immune dysregulation	Progressive loss of B cells, hypogammaglobulinemia	Upper and lower respiratory infections	IBD, granuloma formation, pneumonitis, cytopenia, SLE, endocrinopathies, (arthritis, neurologic disease [encephalitis, cerebellitis, CNS lymphoma]), lymphoproliferation, organ infiltration	T regulatory cell defect, impaired T cell help for B cells
CD27 deficiency	Unknown	Diseases of immune dysregulation	Hypogammaglobulinemia, lymphoma	EBV may be a trigger	Lymphoproliferation, hemophagocytosis, lymphoma, cytopenia	Impaired antigen-activated T and B cell expansion and memory development, impaired NK function
ITK deficiency	Unknown	Diseases of immune dysregulation	Hodgkin (and rarer non-Hodgkin) lymphoma	EBV may be trigger	Lymphoproliferation, lymphoma, cytopenia	Skewed CD4 T cell differentiation
XLPI (SH2D1A deficiency)	1 to 5:1,000,000	Diseases of immune dysregulation	Lymphoproliferation, hypo- or agammaglobulinemia, HLH, lymphoma	EBV may be trigger	Lymphoproliferation, hemophagocytosis, lymphoma, cytopenia	Disturbed T-B cell cross-talk, impaired T and NK cytotoxicity
XLPI2 (XIAP deficiency)	Unknown, estimated <1:1,000,000	Diseases of immune dysregulation	Lymphoproliferation, IBD, HLH	EBV may be trigger	IBD, autoimmune hepatitis, lymphoproliferation, cytopenia	T cell apoptosis and activation-induced cell death
Activated PI3K-d syndrome	Unknown	Predominantly antibody deficiency	T and B lymphoid nodules, bronchiectasis, CVID-like	Respiratory tract infections, chronic EBV and CMV infection	Pneumonitis, cytopenia, lymphoproliferation	Immature and terminal effector T cell phenotype, transitional B cells increased, lymphocyte sensitivity to activation-induced death
Type 1 interferonopathies	Unknown	Diseases of immune dysregulation	Progressive encephalopathy		SLE, cytopenia	Impaired cellular nucleic debris clearance
Early-onset inflammatory bowel disease syndromes	Unknown	Diseases of immune dysregulation		Respiratory infections	IBD, arthritis, lymphoma	Lacking responses to immune regulatory interleukins
CMC/STAT1 gain-of-function	Unknown	Defects in innate immunity	CMC	Fungal, bacterial, mycobacterial, herpesvirus infections	Endocrinopathies, cytopenia	Impaired development of interleukin-17-producing T cells
STAT3 gain-of-function	Unknown	Diseases of immune dysregulation	Early-onset, IPEX-like		IBD, endocrinopathies, cytopenia, pneumonitis, autoimmune	Increased T cell differentiation towards interleukin-17

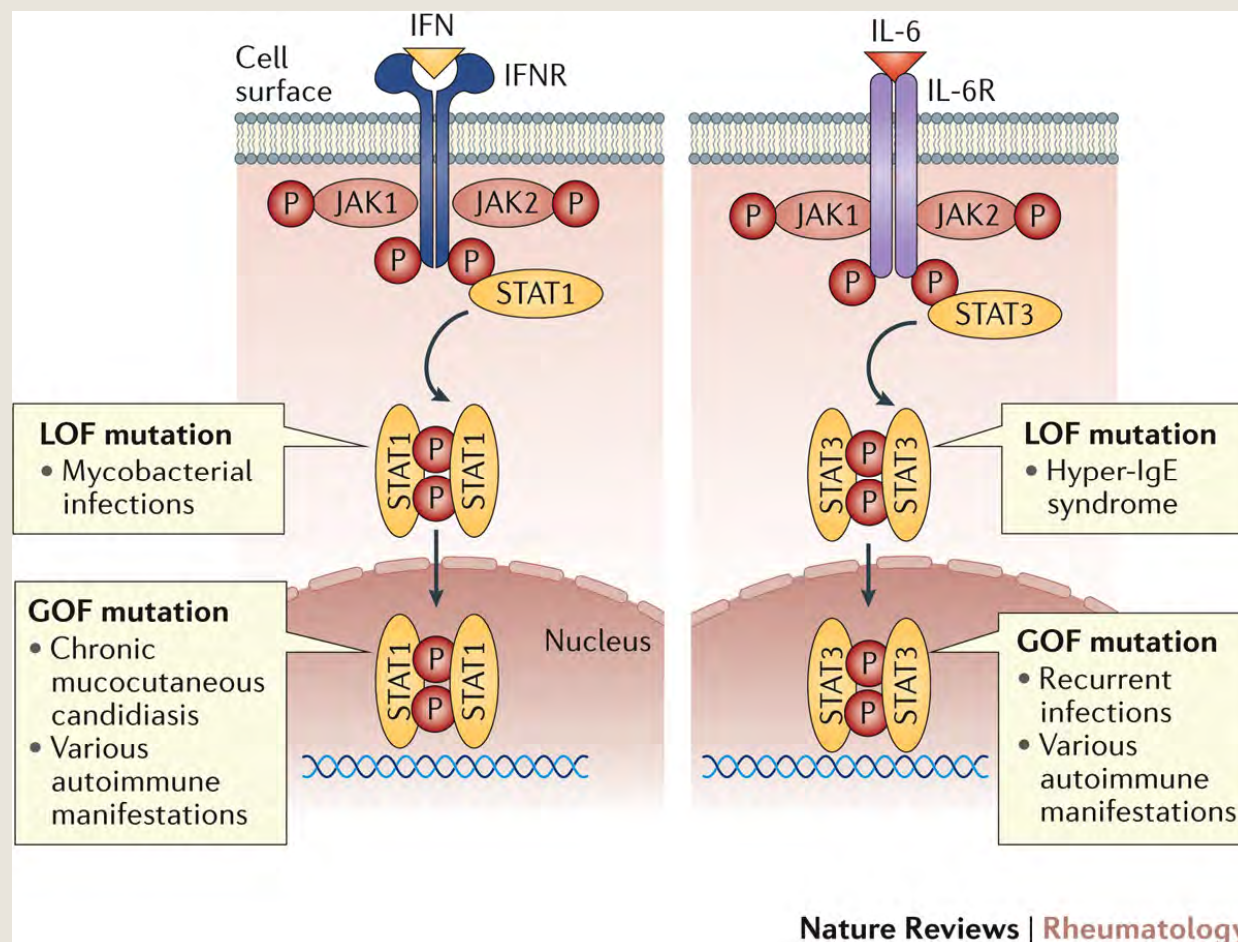
Dysregulacja procesów immunologicznych w PID



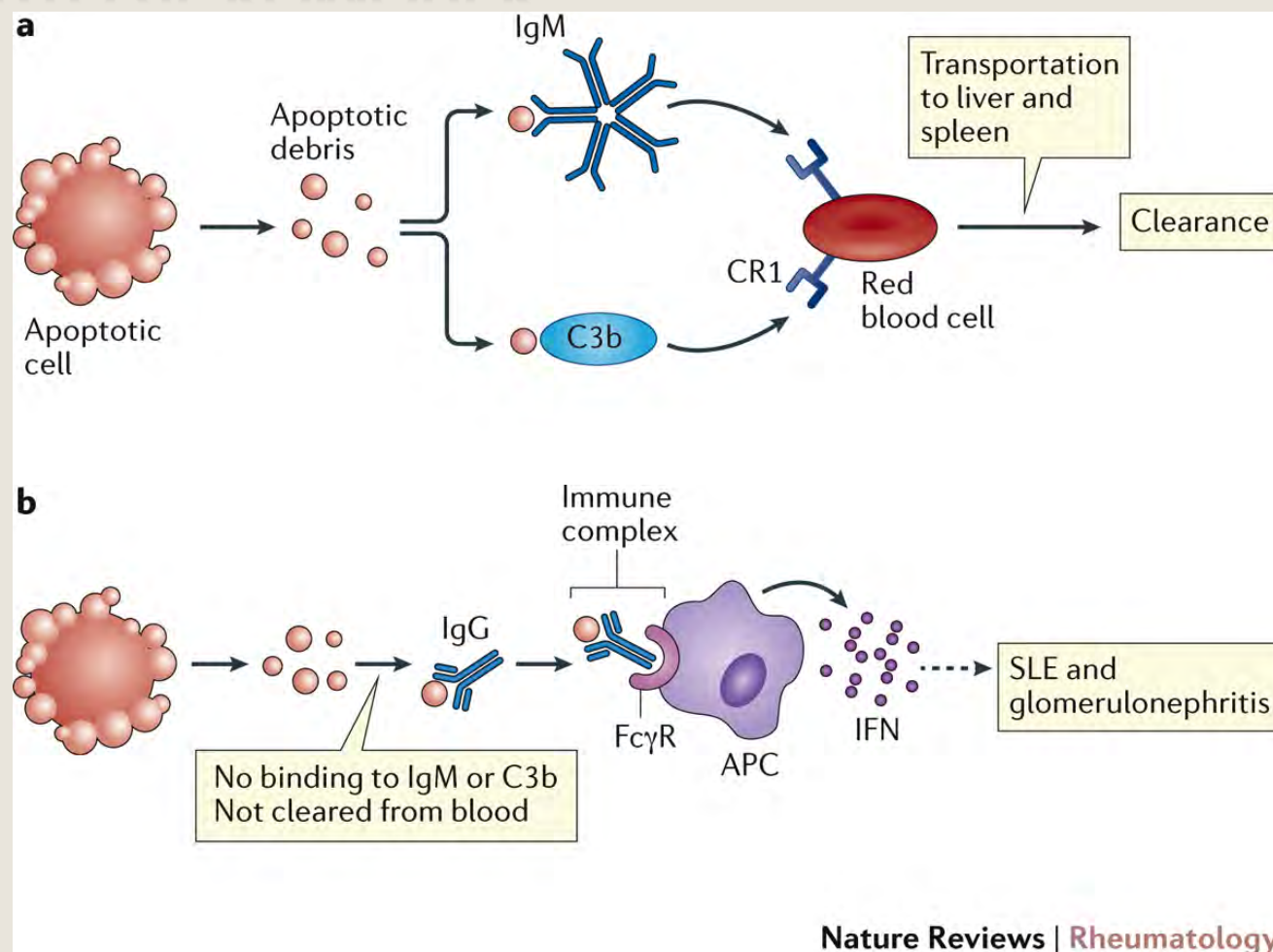
ZABURZENIA ROZWOJU ORAZ CENTRALNEJ I PERIFERYJNEJ TOLERANCJI



ZABURZENIA SZLAKU SYGNAŁOWEGO JAK-STAT



ZABURZENIA KLIRENSU KOMPLEKSÓW IMMUNOLOGICZNYCH I POZOSTAŁOŚCI PO AOPTOZIE KOMÓREK



Main monogenic PIDs and polyautoimmunity.

Monogenic PID	Polyautoimmunity
IPEX syndrome	T1D-AIE [24]/IBD-T1D-AITD [2]
CD25 deficiency	AIE-AITD-Bullous pemphigoid [
STAT1 deficiency	AIHA-AITD [26]/AITD-CD [27]
STAT3 deficiency	AIHA-ITP-AIN [28]/AITD-AIE-S
	T1D-CD-AIHA [29]
STAT5B deficiency	AITD-Psoriasis-Alopecia [30]
ITCH	AITD-AIE/AITD-AIE-AIH/AITD-
BACH2 haploinsufficiency	Autoimmune colitis-ITP-AIHA [
LRBA deficiency and CTLA-4	ITP-AIHA [34]/ITP-AIHA-Vitilig
deficiency	ITP-AIHA-AITD [33]
APECED	AITD-CD-T1D [36]/Vitiligo-AITD [37]
ALPS	ITP-AIHA [38]
PKCδ deficiency	ITP-SLE [39]
APDS	AIHA-Glomer
	Seronegative
NFKB1 deficiency	AIHA-ITP-AIN
IKBKG (NEMO) deficiency	AIHA-ITP-IBD
GATA2 deficiency	AIHA-ITP-Pul
STXBP2 deficiency	AIN-PBC [41]

ITP, Idiopathic thrombocytopenic purpura; AIHA, emia; IBD, Inflammatory bowel disease; AIE, Autoimmune thyroid disease; T1D, Type 1 Diabetes; CD, Celiac Disease; AIN, Autoimmune neutropenia; SS, Sjögren's Syndrome; AIH, Autoimmune Hepatitis; SLE, Systemic lupus erythematosus; PBC, primary biliary cholangitis.

CASE REPORT

OPEN

Dominant TOM1 mutation associated with combined immunodeficiency and autoimmune disease

Salla Keskitalo¹, Emma M. Haapaniemi^{2,3,4}, Virpi Glumoff⁵, Xiaonan Liu⁶, Ville Lehtinen⁶, Christopher Fogarty^{7,8,9}, Hanna Rajala^{10,11}, Samuel C. Chiang¹², Satu Mustjoki^{10,11}, Panu Kovanen¹³, Jouko Lohi¹³, Yenan T. Bryceson³, Mikko Seppänen¹⁴, Juha Kere^{7,15,16,17}, Kairina Heiskanen¹⁸ and Marikka Varjosalo¹

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10812-6>

OPEN

Corrected: Publisher correction

Human DEF6 deficiency underlies an immunodeficiency syndrome with systemic autoimmunity and aberrant CTLA-4 homeostasis

Nina K. Serwas, Birgit Hoeger et al. [#]

Przyczyny autoimmunizacji w PID

Table 1 | **Primary immunodeficiency syndromes that can have autoimmune manifestations**

Immune pathway	Gene(s)	Syndrome(s)
T cell development and tolerance	• <i>RAG1</i> and <i>RAG2</i> • <i>RAG1</i>, <i>RAG2</i> and <i>DCLRE1C</i> • <i>AIRE</i> • <i>FOXP3</i>	• SCID, CID and CVID • Omenn syndrome • APECED • IPEX and IPEX-like syndromes
T cell signalling	• <i>CTLA4</i> and <i>LRBA</i> • PI3K-related genes • <i>DOCK8</i> • <i>LAT</i> • JAK and STAT family genes	• CTLA4 insufficiency, CID and CVID • CVID and CID • DOCK8 syndrome • SCID and CID • CMC and hyper IgE syndrome
Interferon signalling pathway	• <i>TMEM173</i> • <i>ACP5</i>	• SAVI • SPENCD
Complement pathway	Complement protein genes	SLE
Resolution of inflammation	<i>FAS</i> and <i>FASL</i>	ALPS

ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome; APECED, autoimmune–polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy; CID, combined immunodeficiency; CMC, chronic mucocutaneous candidiasis; CTLA4, cytotoxic T lymphocyte protein 4; CVID, common variable immune deficiency; DOCK8, dedicator of cytokinesis protein 8; IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked; JAK, Janus kinase; PI3K, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase; SAVI, STING-associated vasculopathy with onset in infancy; SCID, severe combined immunodeficiency; SLE, systemic lupus erythematosus; SPENCD, spondyloenchondrodysplasia; STAT, signal transducer and activator of transcription.

Pacjentka, ur.1989

Wywiad:

- w wieku 4 lat (1993) hospitalizowana z powodu **małopłytkowości** towarzyszącej infekcji górnych dróg oddechowych oraz dróg moczowych (PLT min 17,9 tys/ul, BTA ujemny, pozostałe parametry morfotyczne w normie, w biopsji szpiku – zwiększona liczba megakariocytów o zachowanej funkcji). Okresowo (1993-1995) sterydoterapia
- 1996: WZW typu B.
- 2000: **Rozpoznanie slgAD (poziom IgA poniżej 0,07 g/l).**
- 2001: W wieku 12 lat hospitalizacja dgn. (splenomegalia), po raz pierwszy rozpoznano anemię autoimmunohemolityczną (BTA+).
- 2001: decyzja o **splenektomii**.
- 2003 rok: Małopłytkowość ponownie tow. infekcji wirusowej Herpes zoster (min. 9 tys./ul) bez reakcji na pulsy metylprednizolonu – rozpoczęcie terapii **MabThera**.

Rozpoznanie: slgAD? CVID? Wtórna (przejściowa?) hipogammaglobulinemia?

Pacjentka, ur.1989

Wywiad:

- 2004: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (H. zoster?). Sepsa. DIC. Niewydolność krążenia. Zapalenie płuc i opłucnej. W badaniach m.in. Fbg 0,85 g/l, LFT znacznie podwyższone, PLT min. 28 tys/ul, CRP 288 mg/l, frakcja gamma 1,8 g/l. Po raz pierwszy podano Endobulinę.
- 2006: półpasiec oka.
- 2007: szczepienie Prevenar, Meningtec.
- 2009: **Badania:** IgG <0,7 g/l, IgA <0,2 g/l, IgM 0,53 g/l. Limfopenia: limfocyty %: 16,1 % [20,0 - 40,0] Limfocyty T (CD3+) %: 83,3% [58,0 - 84,0] Limfocyty B (CD19+) %: 2,6 % [7,0 - 23,0], Limfocyty pomocnicze (CD4+) %: 45,1 % [31,0 - 57,0] Limfocyty > cytotoksyczne (CD8+) %: 32,8 %* [19,0 - 48,0] Limfocyty NK %: 10,1 %* > [5,0 - 26,0] Stosunek CD4/CD8: 1,37* [0,7 - 2,3]
- **Rozpoznanie CVID.** „Podstawową chorobą pacjentki jest CVID, na podłożu którego doszło do wystąpienia zespołu Evansa”.
- 2010: **Kwalifikacja do terapii substytucyjnej IVIG w ramach programu NFZ** (Privigen 25 g i.v. dla m.c. 64 kg; należna 54 kg).
- 2017: ANA w niskim mianie, Ro-52+
- 2018: Dobra kontrola PLT w trakcie leczenia HyQvia. IgA: < 0,07 g/L [0,70 - 4,00], IgG: 9,98 g/L [7,00 - 16,00], IgM: 2,24 g/L [0,40 - 2,30]

Rozpoznanie: slgAD? CVID? Wtórna (przejęciowa?) hipogammaglobulinemia?

CVID is not a single disease...

Prosta definicja (ESID, 1999):

- istotnie zmniejszone stężenie IgG, IgA i/lub IgM.
- brak lub słaba odpowiedź na szczepienia
- wykluczono inny, zdefiniowany niedobór odporności.

Kryteria rozpoznania (ESID):

Przynajmniej jedno z poniższych:

- zwiększona podatność na infekcje,
- **autoimmunizacja,**
- zmiany ziarniniakowe,
- poliklonalna limfoprolifерacja o niejasnej przyczynie,
- niedobór przeciwciał u członka rodziny.

AND marked decrease of IgG and marked decrease of IgA with or without low IgM levels (measured at least twice);

AND at least one of the following:

- poor antibody response to vaccines (and/or absent isohaemagglutinins); i.e. absence of -
- protective levels despite vaccination where defined
- **low switched memory B cells (<70% of age related normal value)**

AND secondary causes of hypogammaglobulinaemia have been excluded

AND diagnosis is established after the 4th year of life (but symptoms may be present before)

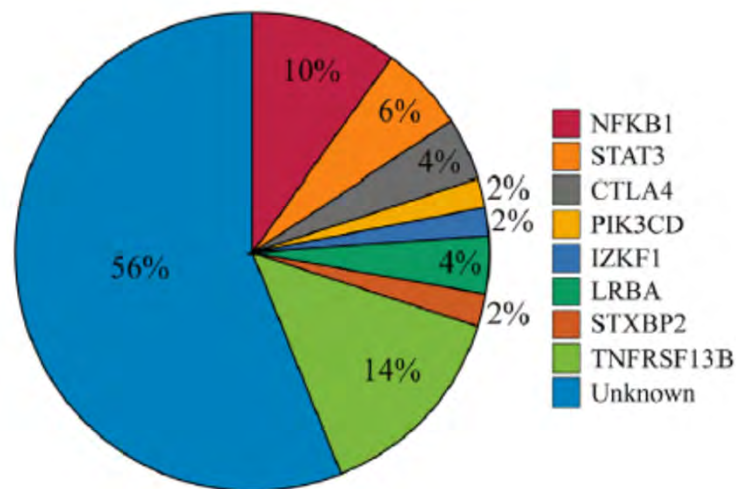
AND no evidence of profound T-cell deficiency, defined as 2 out of the following (y=year of life):

- - CD4 numbers/microliter: 2-6y 12y <200
- - % naive CD4: 2-6y 16y <10%
- - T cell proliferation absent

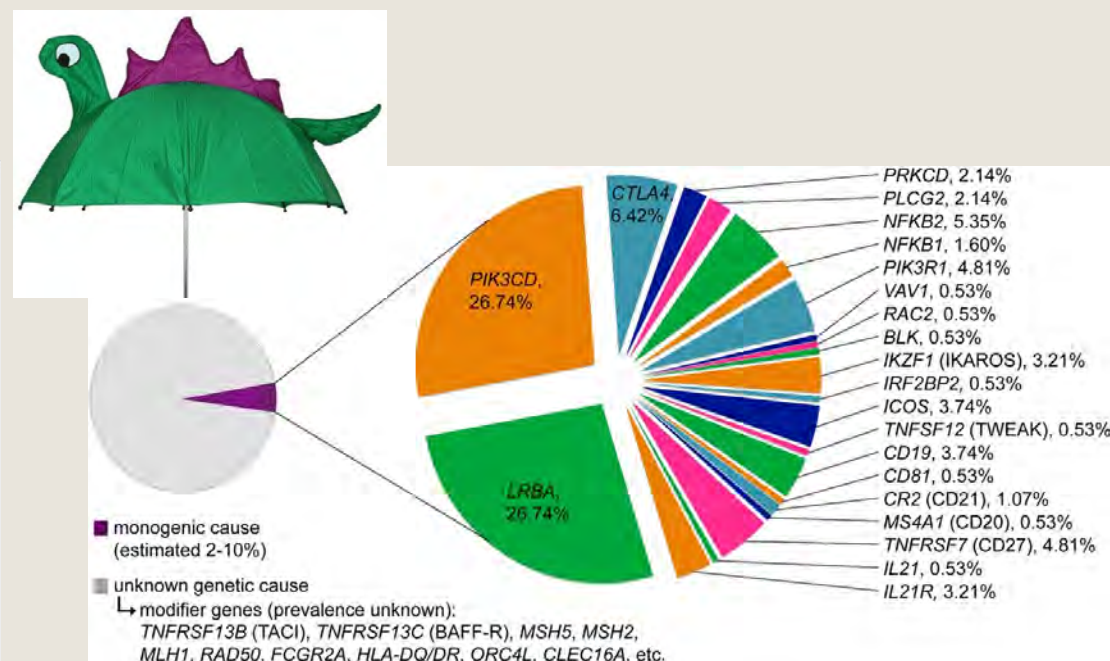
1. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Clin Immunol. 1999;93(3):190
2. European Society for Immunodeficiencies. ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. Published June 26, 2018. Dostęp 10.10.2018
3. Ameratunga i wsp. Clin Exp Immunol. 2013 Nov; 174(2): 203–211

CVID: wykorzystanie NGS

- 50 pacjentów z CVID, poszukiwania mutacji powiązanych z niedoborem
- U 15 pacjentów zidentyfikowano warianty, które mogłyby odpowiadać za rozwój CVID



Maffuciet i wsp. Frontiers in Immunology 2016; 7: 220



Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, et al
 Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all?
 Journal of Medical Genetics 2016;53:575-590.

Table 1 Genes associated with monogenic forms of CVID: summary of genetic, clinical and immunological features

Gene, OMIM number	Number of publ. patients	Effect on protein	Inheritance	Onset	Clinical spectrum	Immunological spectrum	CVID or separate entity	Ref
<i>Genes encoding receptors and ligands</i>								
<i>ICOS</i> , *604558	15 (7 fam.)	LOF (absent expr.)	AR	Infancy to adulthood	RTI, GI infections, opportunistic infections, bacterial skin infections, localised herpes simplex infections, neuroborreliosis, bronchiectasis, AI (incl. AI cytopenia, rheumatic disease, IBD), BLH, splenomegaly, hepatomegaly, granulomata, malignancy.	↓ IgG, ↓ or nl IgM, ↓ or nl IgA, ↓ antibody responses to protein and/or polysaccharide vaccines, ↓ or nl total B cells, ↓↓ or absent memory B cells, absent bone marrow plasma cells, nl total/CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T cells, ↓ or nl CD4 ⁺ and CD8 ⁺ memory T cells, nl Treg cells, ↓ or nl circulating Tfh cells, ↓ or nl production of Th1/Th2/Th17 cytokines, ↓ CTLA-4 expr, nl CD40(L) expr.	ICOS deficiency	5 10-14
<i>TNFRSF13B</i> (TACI), *604907	2147	LOF (usually nl expr.)	Monoallelic/biallelic	Early childhood to adulthood	RTI, GI infections, bronchiectasis, AI (incl. AI cytopenia, rheumatic disease, IBD), BLH, splenomegaly (± splenectomy), granulomata, malignancy. Note: variants also found in asymptomatic individuals and in patients with sIgAD or IgG subclass deficiency.	↓ IgG, ↓ or nl IgM, ↓ or nl IgA, ↓ antibody responses to polysaccharide vaccines, ↓ or nl or ↑ total B cells, ↓ or nl memory B cells, ↓ or nl total/CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T cells, ↓ or nl CD4 ⁺ and CD8 ⁺ naive/memory T cells, ↓ or nl Treg cells.	CVID, disease-predisposing	6 7 18-21 23-30
<i>TNFRSF13C</i> (BAFF-R), *606269	>80	LOF/GOF (usually nl expr.)	Monoallelic/biallelic	Infancy to late adulthood	RTI, GI infections, cholangitis, sacroiliitis, bronchiectasis, AI (incl. AI cytopenia, IBD), BLH, splenomegaly, granulomata, chronic diarrhoea with weight loss, failure to thrive. Note: variants also found in asymptomatic individuals and in patients with sIgAD or isolated IgM deficiency.	↓ IgG, nl to undetectable IgM, nl to undetectable IgA, ↓ antibody responses to polysaccharide vaccines, nl to absent total B cells, nl or ↑ transitional B cells, nl or ↓ memory B cells, nl total T cells, nl T cell subsets.	CVID, disease-predisposing	8 22 25 31-35+
<i>TNFRSF12</i> (TWEAK), *602695	3 (1 fam.)	LOF (nl expr.)	AD	Infancy	RTI, pneumococcal meningitis, osteomyelitis, AI thrombocytopenia and neutropenia, warts.	↓ IgG or low nl IgG with ↓↓ IgG2, ↓ IgM, ↓ IgA, ↓ antibody responses to protein and polysaccharide vaccines, ↓ or nl total B cells, ↓ memory B cells, ↑ naive B cells, nl or ↑ total T cells, nl total CD4 ⁺ T cells, ↑ total CD8 ⁺ T cells, ↑ double negative T cells, ↓↓ in vitro apoptotic function.	CVID	37
<i>CD19</i> , *107265	10 (7 fam.)	LOF (↓ or absent expr.)	AR	Infancy to early childhood	RTI, GI infections, bacterial conjunctivitis (± dacryocystitis), bacterial skin infections, bronchiectasis, intermittent microscopic haematuria, postinfectious glomerulonephritis, IgA nephropathy.	↓ IgG, ↓ or nl IgM, ↓ or nl IgA, ↓ antibody responses to protein and polysaccharide vaccines, nl total CD20 ⁺ B cells, ↓↓ memory B cells, ↓↓ BCR signalling, nl CD81 expr., ↓ CD21 expr., nl total T cells, nl T cell subsets.	CVID	38 41-46
<i>CD81</i> , *186845	1	LOF (absent expr.)	AR	Infancy	RTI, AI thrombocytopenia, severe glomerulonephritis with progression to end-stage renal disease, undefined systemic inflammatory syndrome.	↓ IgG, nl IgM, ↓ to low nl IgA, ↓ antibody responses to protein and polysaccharide vaccines, nl total CD20 ⁺ B cells, ↓↓ memory B cells, ↓↓ BCR signalling, absent CD19 expr., ↓ CD21 expr., nl total T cells, nl T cell subsets.	CVID	39
<i>CR2</i> (CD21), *120650	2 (2 fam.)	LOF (absent expr.)	AR	Early childhood to childhood	RTI, chronic diarrhoea with weight loss, splenomegaly, myalgia, rigidity.	↓ IgG, ↓ or nl IgM, ↓ IgA, ↓ antibody response to polysaccharide vaccines, nl total CD19 ⁺ B cells, ↓ memory B cells, mildly ↓ BCR signalling, nl CD19/CD81 expr., nl total T cells, nl T cell subsets.	CVID	40 49
<i>MS4A1</i> (CD20), *112210	1	LOF (absent expr.)	AR	Infancy	RTI	↓ IgG, nl IgM, nl IgA, ↓ antibody responses to polysaccharide vaccines, nl total B cells, ↓↓ memory B cells, nl total T cells, nl T cell subsets.	CVID	50
<i>TNFRSF7</i> (CD27), *186711	17 (9 fam.)	LOF (↓ or absent expr.)	AR	Infancy to childhood	Chronic EBV viraemia, severe/atypical EBV-associated infections (eg. severe mononucleosis, pneumonia, meningitis/encephalitis, oral/perianal ulcers, uveitis),	↓ or nl or ↑ IgG, ↓ or nl IgM, ↓ or nl IgA, ↓ or nl antibody responses to protein and/or polysaccharide vaccines, ↓ or nl total B cells, absent memory B	CD27 deficiency	51-53

Loss-of-function nuclear factor κ B subunit 1 (*NFKB1*) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans



Paul Tuijnenburg, MD,^{a,b,*} Hana Lango Allen, PhD,^{c,d,*} Siobhan O. Burns, MRCP, PhD,^{e,*} Daniel Greene, MPhil,^{c,d} Machiel H. Jansen, BSc,^{a,b} Emily Staples, MRCP, FRCPPath, PhD,^f Jonathan Stephens, PhD,^{c,d} Keren J. Carss, PhD,^{c,d} Daniele Biasci, PhD,^f Helen Baxendale, MRCP, PhD,^f Moira Thomas, MRCP, FRCPPath, BSc,^g Anita Chandra, MRCP, FRCPPath, PhD,^f Sorena Kiani-Alikhan, FRCP, FRCPPath, PhD,^h Hilary J. Longhurst, MD, PhD,ⁱ Suranjith L. Seneviratne, MD,^o Eric Oksenhendler, MD,^j Ilenia Simeoni, PhD,^o Godelieve J. de Bree, MD, PhD,^k Anton T. J. Tool, PhD,^l Ester M. M. van Leeuwen, PhD,^b Eduard H. T. M. Ebberink, MSc,^m Alexander B. Meijer, PhD,^m Salih Tuna, PhD,^{c,d} Deborah Whitehorn, BSc,^{c,d} Matthew Brown, BSc,^{c,d} Ernest Turro, PhD,^{c,d} Adrian J. Thrasher, MD, PhD,ⁿ Kenneth G. C. Smith, PhD, FMedSci,^f James E. Thaventhiran, MRCP, FRCPPath, PhD,^{f,z} and Taco W. Kuijpers, MD, PhD,^{a,b,k,z} on behalf of the NIHR BioResource–Rare Diseases Consortium^o

^aAmsterdam, The Netherlands; ^bCambridge, London, Glasgow, and Guildford, United Kingdom;



Whole Genome Sequencing:

Heterozygous pathogenic *NFKB1* variants in 4% of European CVID cohort ($n = 390$)

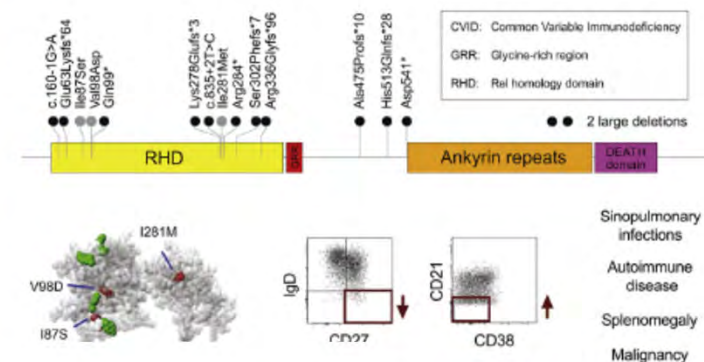


TABLE I. Summary of the CVID patients' clinical presentation and *NFKB1* variants

Case ID	Sporadic/familial	Infections	Autoimmunity	Malignancy	Chromosome 4 position (GRCh37)	Nucleotide change	Type of variant	cDNA (NM_003998.3); Amino acid
A	Familial	●			103504037	C>T	Nonsense	c.850C>T; Arg284*
B	Familial	●	●	○	103518717	delCATGC	Frameshift	c.1539_1543del; His513Glnfs*28
C	Familial	●	●	●○	103459014	G>A	Splice acceptor	c.160-1G>A;?
D	Familial	●	●		103518801	delGA	Nonsense	c.1621_1622del; Asp541*
E	Sporadic	●	●	○	103504030	C>G	Missense	c.843C>G; Ile281Met
F	Sporadic	●		●	103488178	T>A	Missense	c.293T>A; Val98Asp
G	Sporadic	●			103488145	T>G	Missense	c.260T>G; Ile87Ser
H	Familial	●	●		103501798	T>C	Splice donor	c.835+2T>C;?
I	Sporadic	●			103370996-103528207	—	Large deletion	—
J	Familial	●			103517415	delG	Frameshift	c.1423del; Ala475Profs*10
K	Sporadic	●	●	●	103436974-103652655	—	Large deletion	—
L	Familial	●	●		103459041	delG	Frameshift	c.187del; Glu63Lysfs*64
M	Sporadic	●	●		103501790	insA	Frameshift	c.830dup; Lys278Glufs*3
N	Sporadic	●	●	●	103504086	insT	Frameshift	c.904dup; Ser302Phefs*7
O	Sporadic	●			103488180	C>T	Nonsense	c.295C>T; Gln99*
P	Sporadic	●	●		103505914	delG	Frameshift	c.1005del; Arg336Glyfs*96

●, Presence of symptoms in index patient; ○, presence of symptoms in family member of index patient.



CVID

- Najczęściej cytopenie (5-8% po epizodzie ITP, AIHA, często razem jako zespół Evansa), czasami towarzyszy limfopenia i neutropenia
- w 54% mogą wyprzedzać rozpoznanie CVID o wiele lat
- U chorych z cytopenią większe ryzyko wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit, reumatoidalnego zapalenie stawów, zanikowego zapalenie błony śluzowej żołądka z anemią złośliwą,
- U 1% toczeń rumieniowaty układowy
- Nieswoiste zapalenia jelit u 30% chorych, u 10% ziarniniaki przewodu pokarmowego
- Opisy pojedynczych przypadków innych chorób z autoimmunizacji

CVID

2018: Pierwsza analiza oceniająca obciążenie pacjenta tą chorobą oparta o największy na świecie rejestr ESID

2700 chorych z **23** krajów leczonych w okresie **2004-2014**

Ocena standaryzowanej względem wieku średniej rocznej częstości:

- **YLL** (Years of Life Lost to premature death),
- **YLD** (Years Lost to Disability) oraz
- **DALY** (Disability Adjusted Life Years $DALY = YLL + YLD$).

Wyniki wyrażone jako:

- częstość na 10^5 populacji chorych na CVID (the individual disease burden), oraz
- częstości względem populacji ogólnej (the societal disease burden).

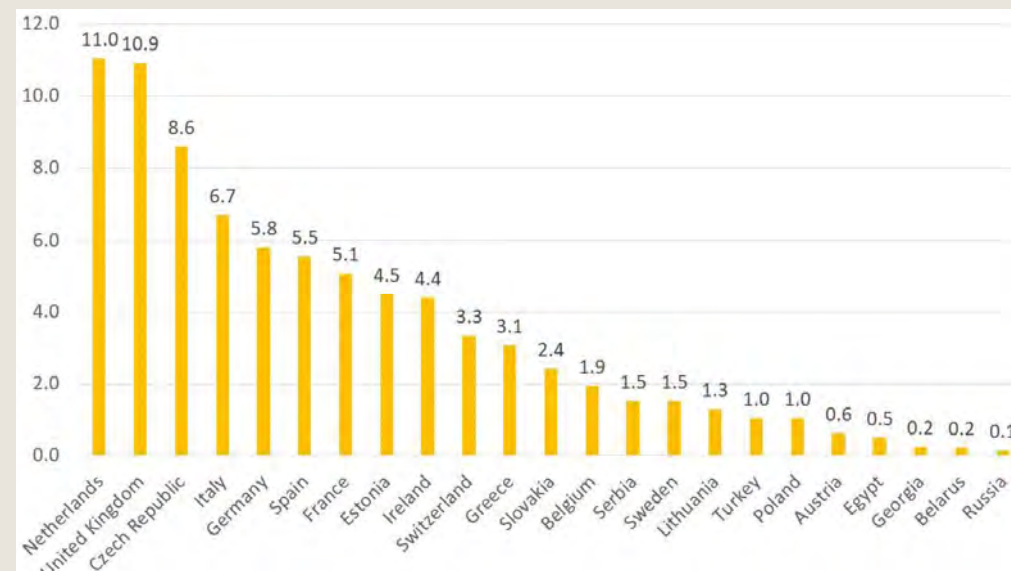
RESEARCH

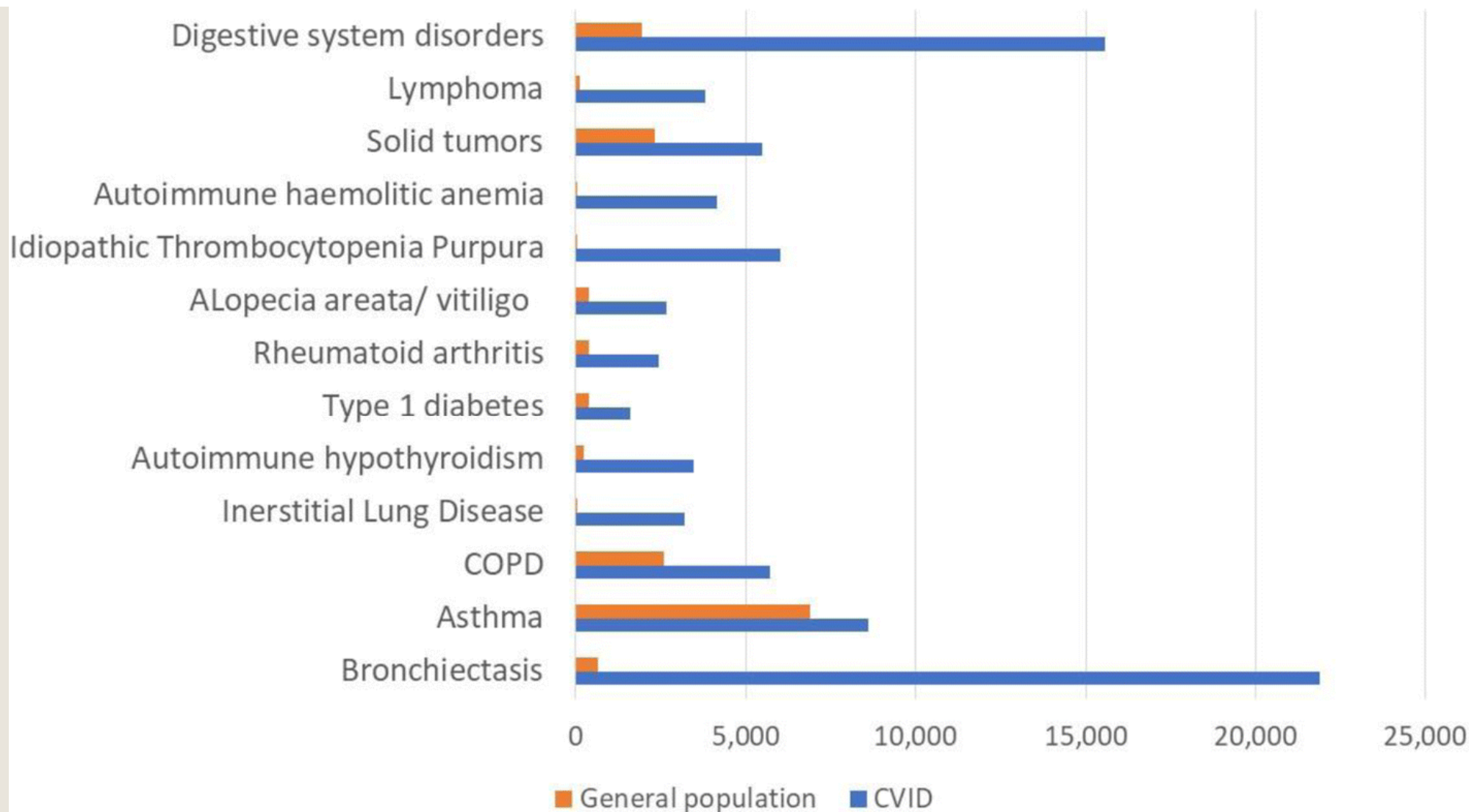
Open Access



The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data

Irina Odnoletkova^{1,2,11*}, Gerhard Kindle^{3,4}, Isabella Quinti^{5,6}, Bodo Grimbacher^{4,7}, Viviane Knerr^{3,4}, Benjamin Gathmann^{3,4}, Stephan Ehl^{3,4}, Nizar Mahlaoui^{8,9,10}, Philippe Van Wilder¹¹, Kris Bogaerts^{12,13}, Esther de Vries^{14,15} in collaboration with the Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) Taskforce





Prevalence of non-communicable comorbidities. Average annual age-standardized prevalence rate per 100,000 over the period 2004–2014. CVID cohort versus general population*. All ages, both sexes. *Source: Global Burden of Disease Studies, Western Europe: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

CVID: NIEZAKAŻNE CHOROBY TOWARZYSZĄCE

Częstość autoimmunizacji (standaryzowana do wieku): **23,2%**

Jest **7,6 RAZY CZĘSTSZA** niż w populacji ogólnej.

Cytopenie:

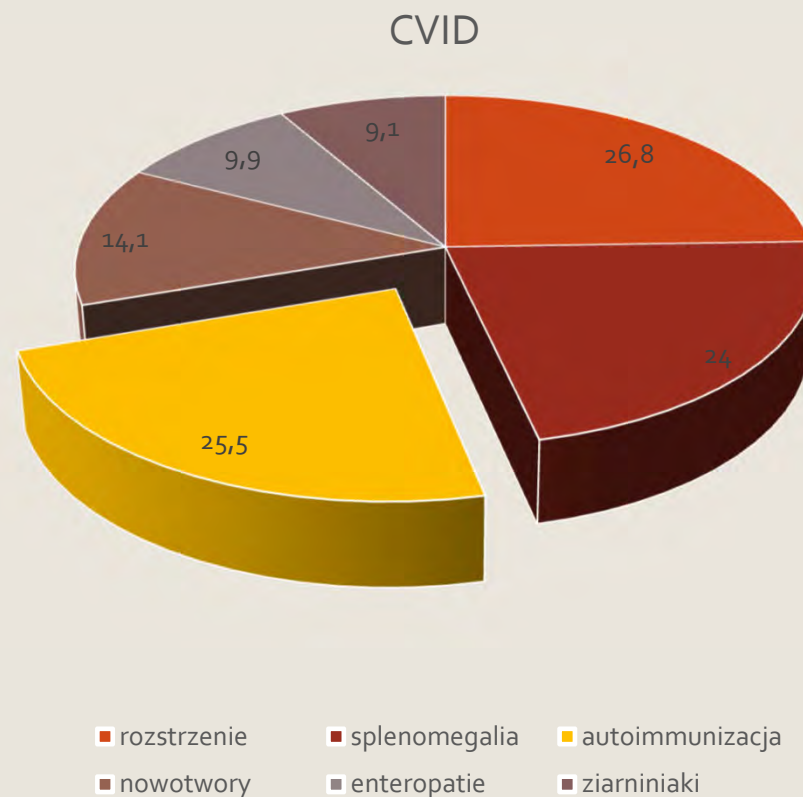
- dominacja ITP **6,0%** (5.3; 6.8) i
- anemii autoimmunohemolitycznej **4,1%** (3.7; 4.7).

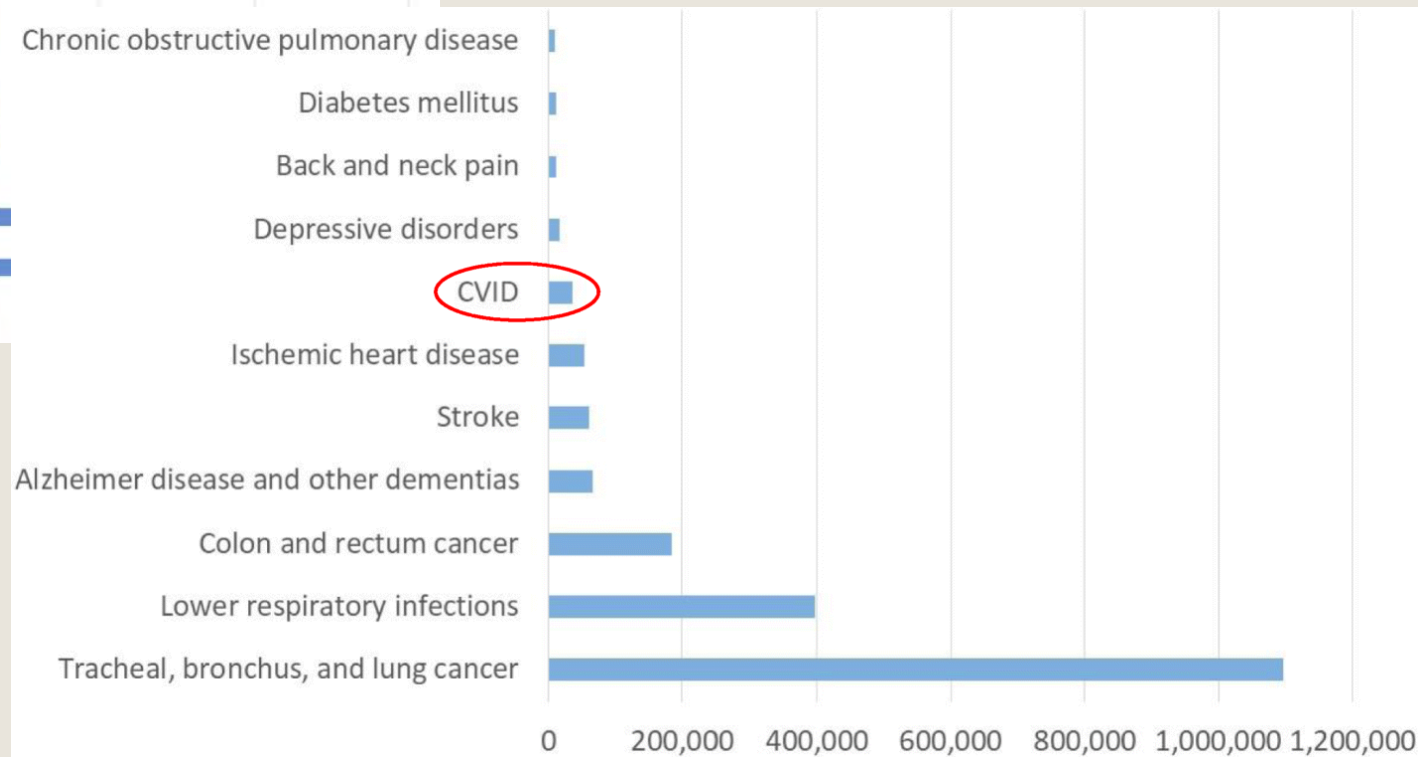
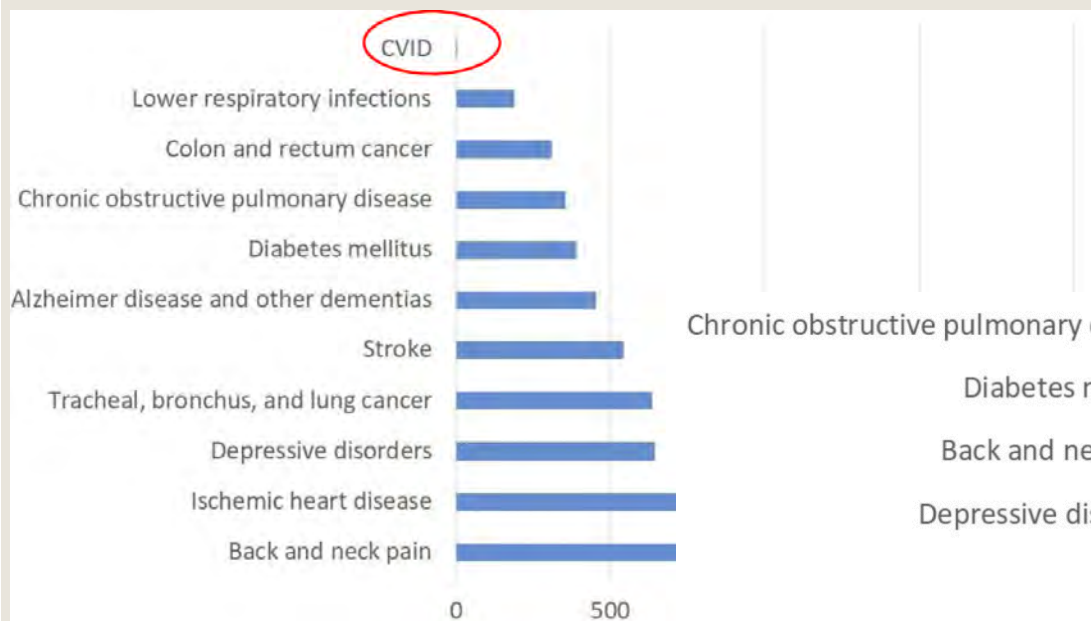
Częstość cytopenii u pacjentów z CVID jest **702,9 RAZY WIĘKSZA** niż w populacji ogólnej.

Choroby narządowe/układowe:

- niedoczynność tarczycy jest najczęstsza: **3,5%** (3.1; 3.9),
- alopecia areata i vitiligo: **2,7%** (2.4; 2.9),
- RZS: **2,4%** (2.2; 2.7)
- Cukrzyca typu 1: **1,6%** (1.4; 1.7).

Inne autoimmunizacja u 26% chorych (niesprecyzowane).





Burden of disease to individual patient: CVID versus top-ten health problems in Europe. Annual age-standardized DALY rate per 100,000 of diagnosed population*. *Calculated as DALY per 100,000 general population X 100,000/ disease prevalence per 100,000 general population

NIEZAKAŻNE OBJAWY PID

- Ocena objawów autoimmunologicznych u pacjentów z PID (CEREDIH; narodowy rejestr)

TABLE III. The relative risk of autoimmune disease

Cytopenia

Autoimmune hemolytic anemia (children, France)[†]

Immune thrombocytopenia (France)[‡]

Rheumatologic disorders*

Rheumatoid arthritis (children, France)[§]

Inflammatory bowel disease (adults, France)||

Inflammatory bowel disease (children, France)||

Skin*

Endocrine disorders*

Eye*

Kidney*

Vasculitis and other systemic disorders*

Neurologic disorders*

Items in brackets refer to the control population.

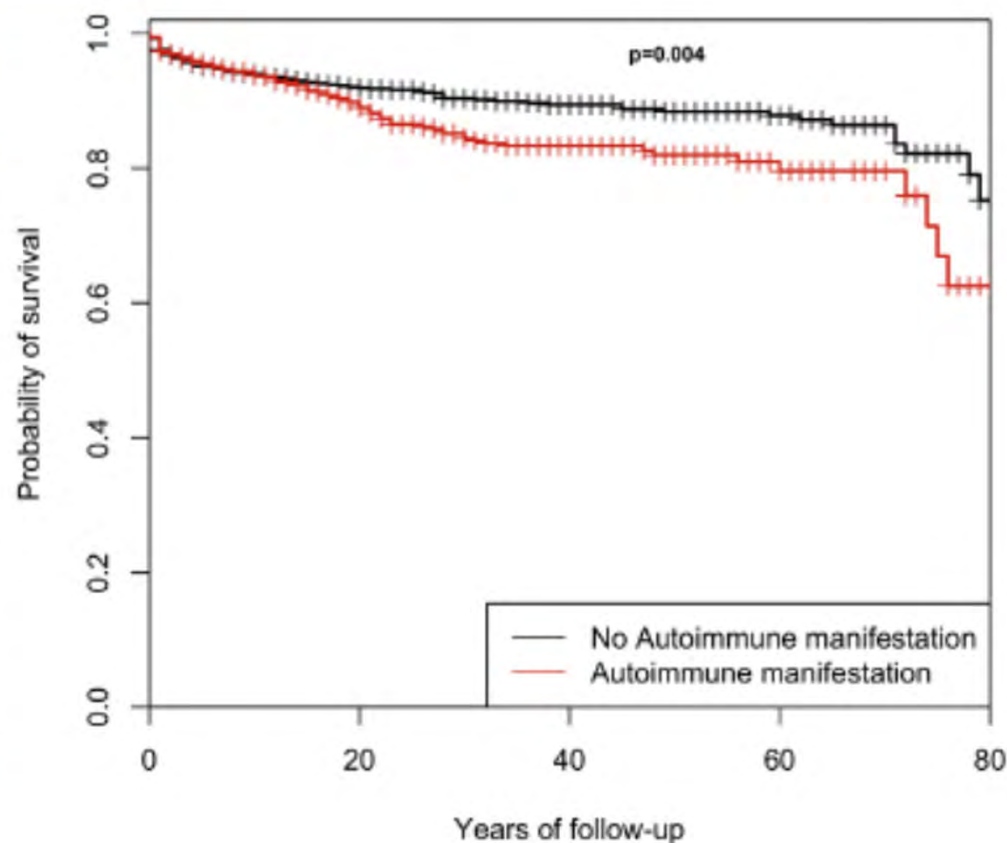
*Hayter and Cook,¹⁹ Cooper and Stroehla BC,²⁰ Cooper et al.²¹

[†]Aladjidi et al.²⁶

[‡]Moulis et al.²⁷

[§]Danner et al.²⁸

||Peneau et al.²⁹ and Gower-Rousseau et al.³⁰

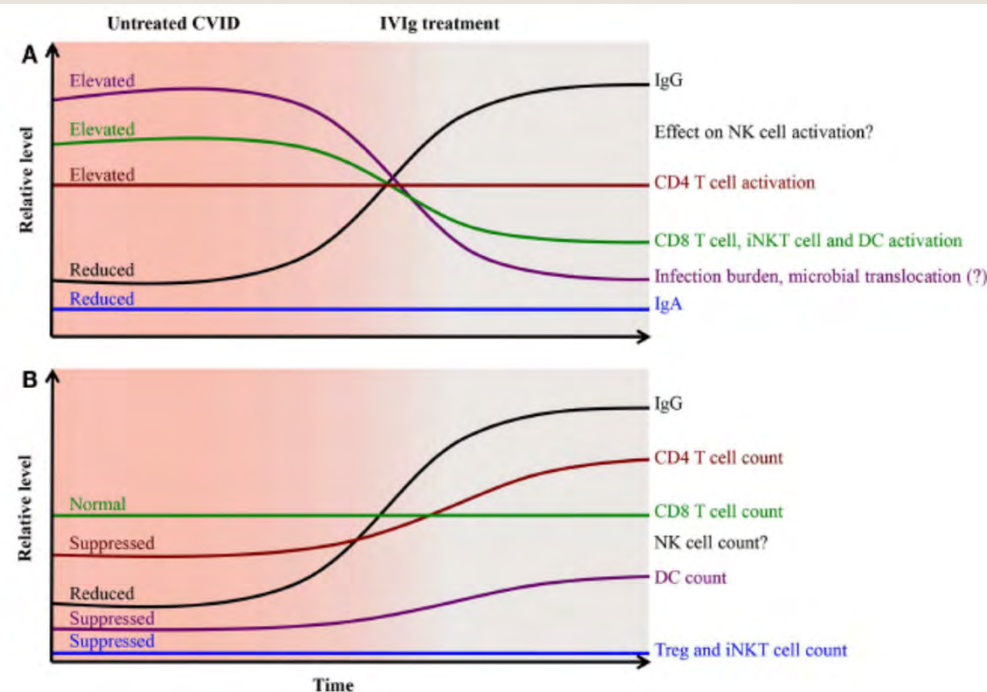
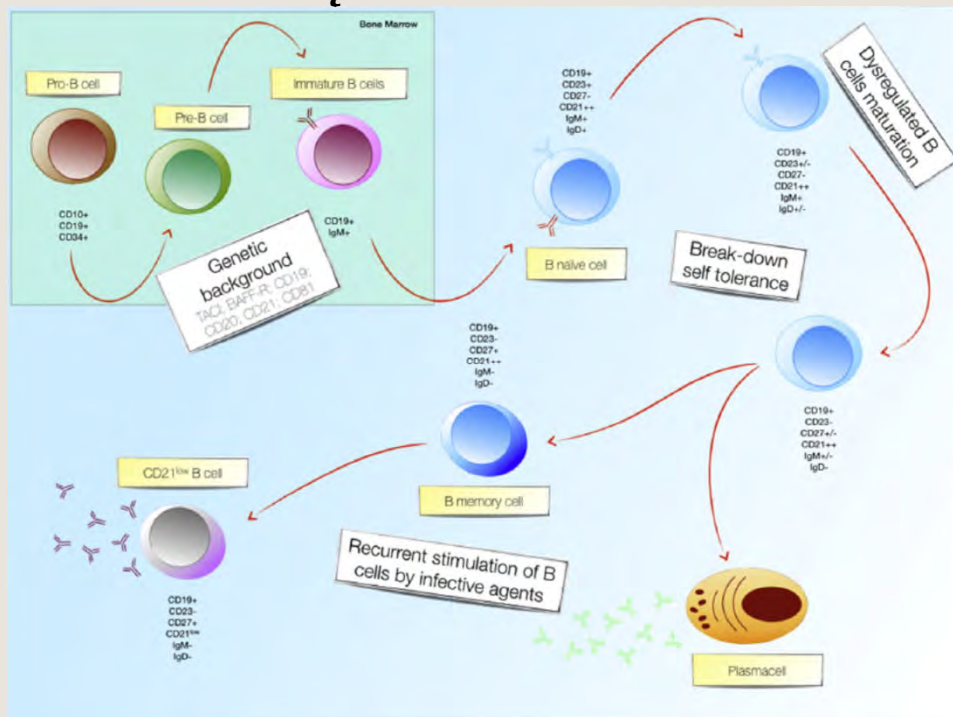


Zakażenia

- Zatoki i płuca zajęte u **>90% chorych na CVID**
- **59% ma objawowe zapalenia płuc a 47% rozstrzenie**
- **Większe ryzyko, gdy IgG <4 g/l, IgA <0,2 g/l (Quinti I, 2011)**
- Dalszego pogorszenia funkcji płuc (**dwukrotnie szybszego niż u zdrowych, niepalących osób**) – terapia IG nie uchroni pacjenta...,
- **Kolejnych infekcji płucnych**, nawet pomimo agresywnego leczenia antybiotykami.
- Zaostrzeń astmy/POChP
- Choroby śródmiąższowej płuc
- Małoprawdopodobny jest pierwotny npl płuca
- GLILD raczej mu nie grozi (**czynniki predykcyjne** to m.in. młodszy wiek, splenomegalia, cytopenie immunologiczne (ITP., AIHA), niski poziom IgA, wyższy IgM, przewaga procentowa kom. B CD21^{low}; Hartono S, 2017).
- Zgonu (powikłania płucne i npl to główna przyczyna)

Dlaczego tak się dzieje? Czego się jeszcze spodziewać?

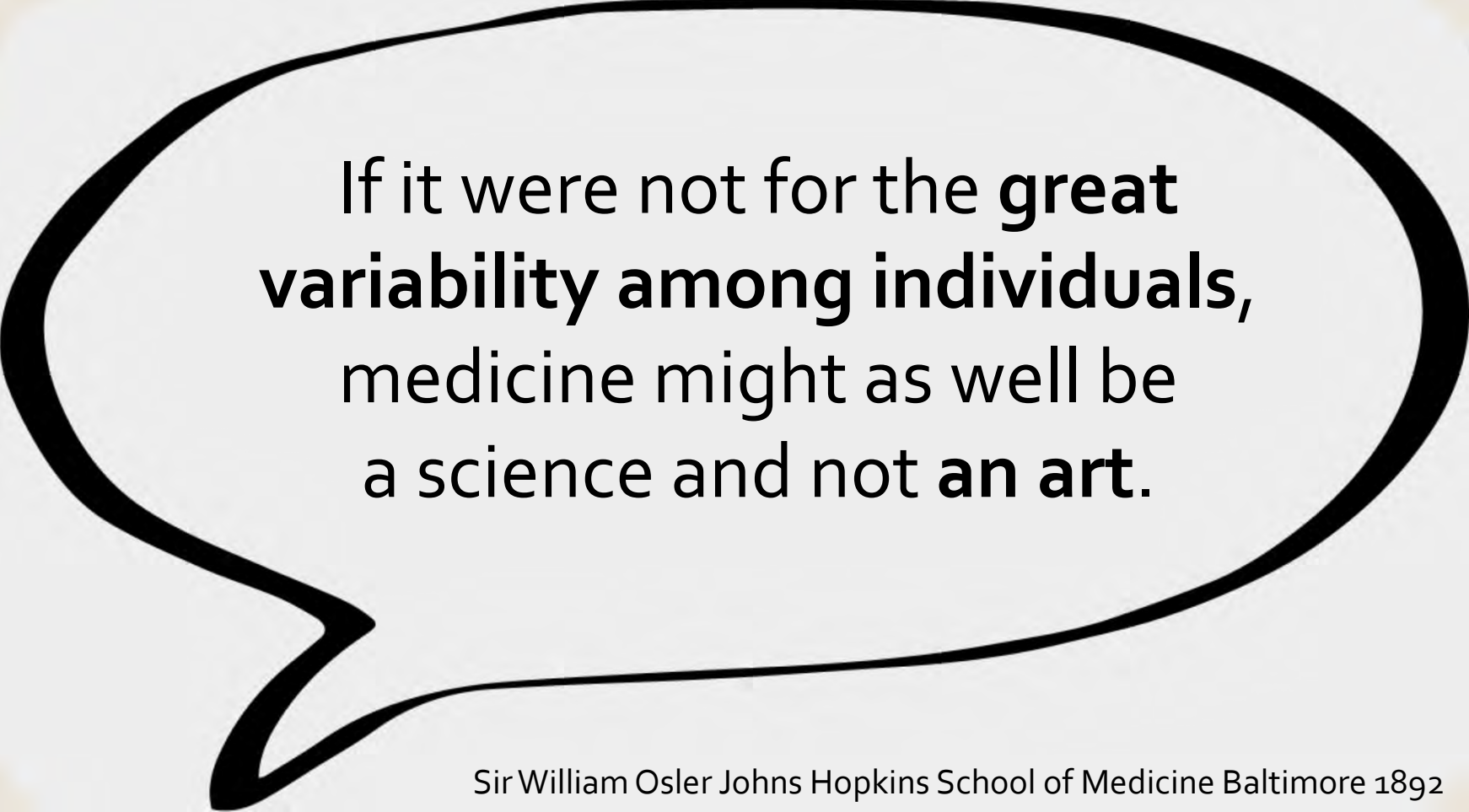
- Nadmierna aktywacja układu immunologicznego (przez czynnik zakaźny? CMV? ERV?)
- Choroby limfoproliferacyjnej (NHL), innych npl: rak żołądka, rak skóry
- Autoimmunizacji (ITP, cytopenie) – częstsze u pacjentów ze splenomegalią i zwiększoną liczbą kom. B CD21^{low}.





Podsumowanie

- Dysregulacja układu immunologicznego prowadzi do pojawienia się objawów autoimmunizacji w wielu pierwotnych niedoborach odporności
 - Mutacje w różnych genach mogą zarówno powodować niedobór odporności jak i autoimmunizację
 - Pojawienie się zaburzeń autoimmunizacyjnych pogarsza rokowanie pacjenta
 - Znajomość zaburzeń genetycznych PID oraz ich konsekwencji patofizjologicznych pomoże w opracowaniu nowych metod leczenia
 - Może także pozwolić na lepsze zrozumienie potencjalnych niepożądanych efektów terapii biologicznych w chorobach reumatologicznych
- 



If it were not for the **great variability among individuals**,
medicine might as well be
a science and not **an art**.

Sir William Osler Johns Hopkins School of Medicine Baltimore 1892