

# Vérképző őssejt-átültetés primer immunhiányos állapotokban 1992-2019

Dr Kriván Gergely

DPC- Országos Hematológiai és  
Infektológiai Intézet

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

## **Fatális lefolyású súlyos kombinált immundefektus (SCID)**

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

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

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

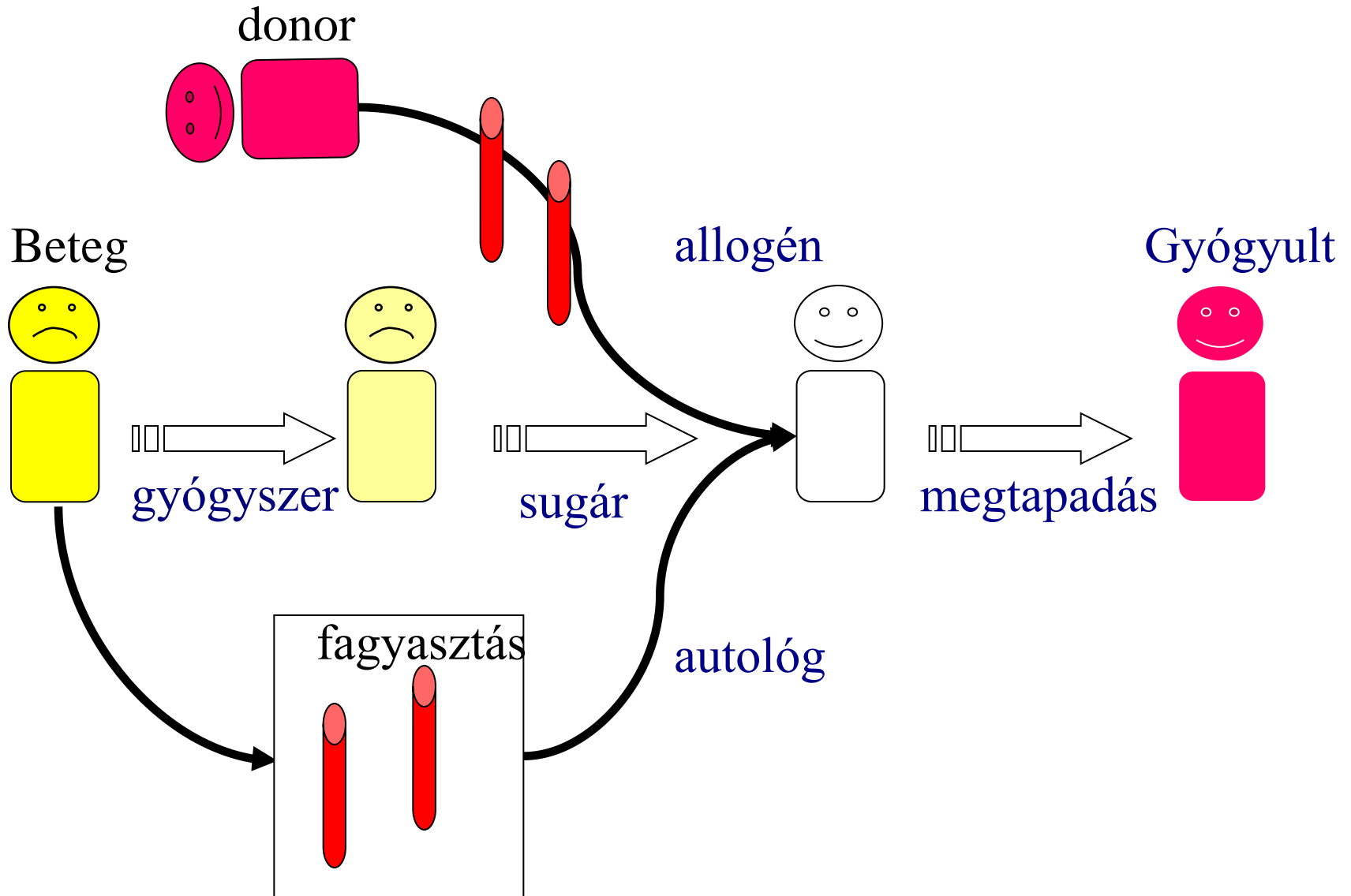
Szerencsére a klinikai kép egységesebb, a tünetek között előtérben állnak az ismétlődő, súlyos formában lezajló — gyakran fakultatív pathogének által okozott — fertőzések, hasmenések, kiterjedt gombás folyamatok, generalizált oltási betegségek. Hazánkban az élőben felismert súlyos kombinált immundefektusról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

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

# Mérföldkövek a transzplantáció történetében

- Gatti, 1968: első sikeres csvt (SCID)
- Keighly, 1975: magzati máj Txp (SCID)
- O'Reilly, 1977: MUD Txp (SCID)
- Reinherz, 1982: T sejt depletált, haploidentikus (SCID)
- Gluckman, 1989: kzs (Fanconi anaemia)

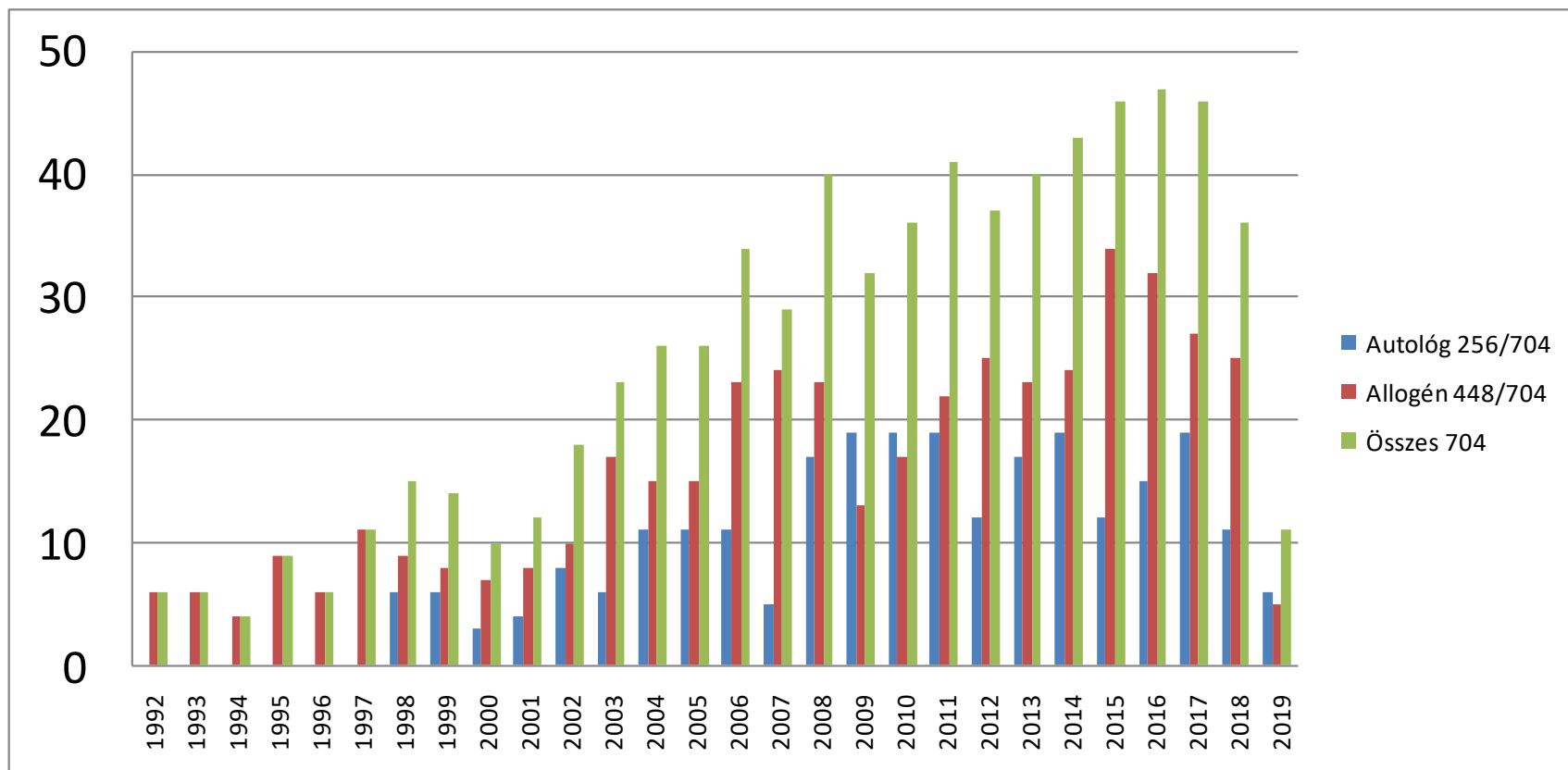
# Az őssejt-átültetés folyamata



# Transzplantációk száma

1992. 01. 01. - 2019. 03. 15.

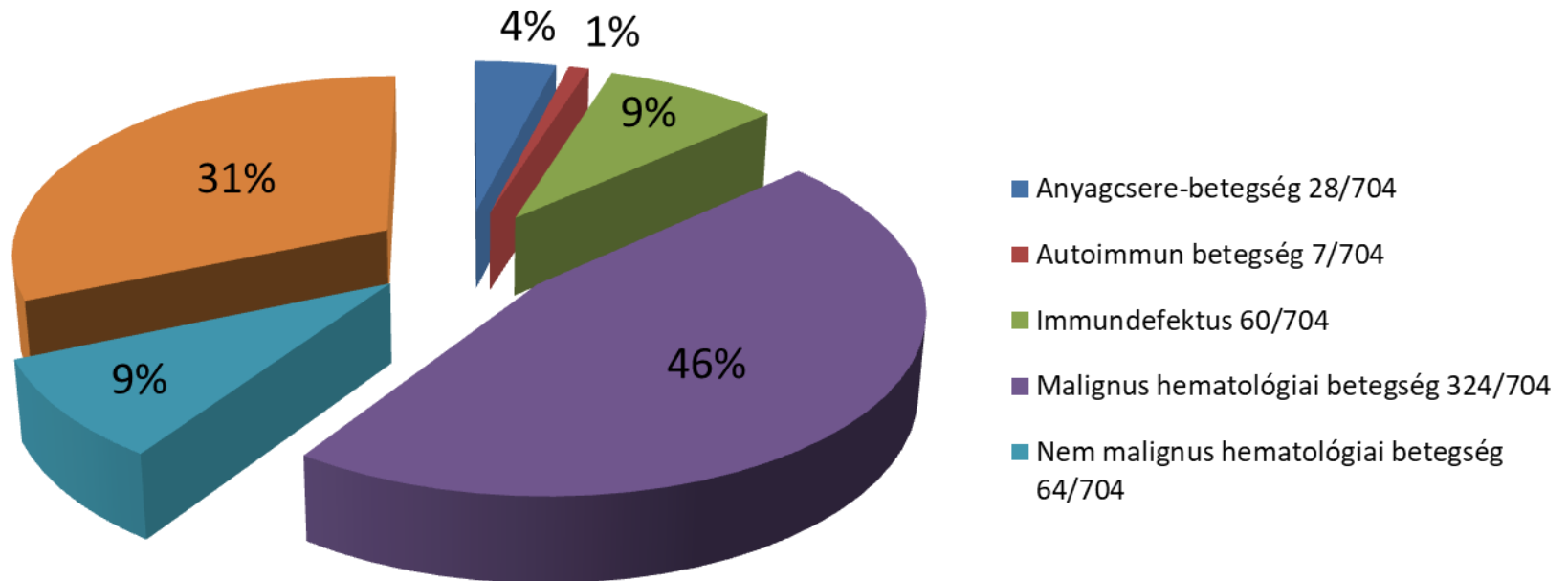
(n=704)



# Transzplantációk betegségcsoportok szerint

1992. 01. 01. - 2019. 03. 15.

n=704



# Transzplantációs indikáció

## Immundefektus (1992.01.01. - 2019.02.28.)

N=633

Immundefektus	Betegek száma	Összes eset %-a
Súlyos kombinált immundefektus (SCID)	19	3,0
Wiscott -Aldrich syndroma	7	1,10
X-hez kötött lymphoproliferatív betegség	6	0,95
Leukocyta adhéziós defektus	1	0,16
WHIM syndroma	1	0,16
Schwachman-Diamond szindróma	1	0,16
CD 40 ligand defektus	5	0,79
DOCK8 defektus	1	0,16
IPEX	1	0,16
Krónikus granulomatosis (CGD)	4	0,63
CVID	1	0,16
<b>Immundefektus összesen:</b>	<b>47</b>	<b>7,42</b>

# PID betegek

- **Vizsgálati időszak:** 1992. 01. 01. – 2019. 02. 28.
- **Transzplantációk száma:** 61
- **Betegek száma:** 47
- **Betegek:**
  - SCID 19
  - Wiscott-Aldrich syndroma 7
  - X-hez kötött lymphoproliferatív betegség 6
  - Leukocyta adhéziós defektus 1
  - WHIM syndroma 1
  - Schwachman-Diamond szindróma 1
  - CD 40 ligand defektus 5
  - DOCK8 defektus 1
  - Krónikus granulomatosis (CGD) 4
  - IPEX 1
  - CVID 1
- **Fiú/lány arány:** 37/10
- **Medián életkor:** 1,01 (0,03-18,0) év
- **Medián követés:** 3,74 (0,06 – 27,16) év



# Betegségjellemezők

Betegség	Genetika	Klinikai-immunológiai jellemzők
Wiskott-Aldrich szindróma	WAS gén (Xp.11.22-23)	Thrombocytopenia és thrombocytopathia, ekcéma, Fokozott hajlam a bakteriális fertőzésekre, Autoimmun betegségek, malignus lymphoreticularis tumorok, humorális és sejtes immunitás komplex zavara, memóriasejt képződés és izotípus váltás zavara, csökkent monocyta, neutrophil kemotaxis, fagocitózis, dendritikus sejtek működése csökkent
Krónikus granulomatosis (CGD)	NADPH oxidáz CYBB (Xp21,1)	Granulocyták működészavara (superoxid anion termelés defektusa) → csökkent intracelluláris killing → a kataláz pozitív kórokozók intracellulárisan továbbélnek; krónikus és visszatérő tályog-, granuloma képződés; gomba (Aspergillus, Candida) és bakteriális (S aureus, Klebsiella, E coli, Salmonella, Shigella, Pseudomonas) fertőzések
X-hez kötött lymphoproliferatív szindróma (XLP)	SH2D1A gén (Xq24-25)	Fatális mononucleosis infectiosa (50%); lymphoma (25%); hypo- és dysgammaglobulinaemia (30%); egyéb (<10%): aplasticus anaemia, pure red cell aplasia, lymphocytás vasculitis, ALL
Leukocyta adhéziós defektus (LAD)	CD 18 (ITGB2) gén (AR)	Visszatérő súlyos bakteriális fertőzések, késői köldökcsonk leválás, sebgyógyulási zavar

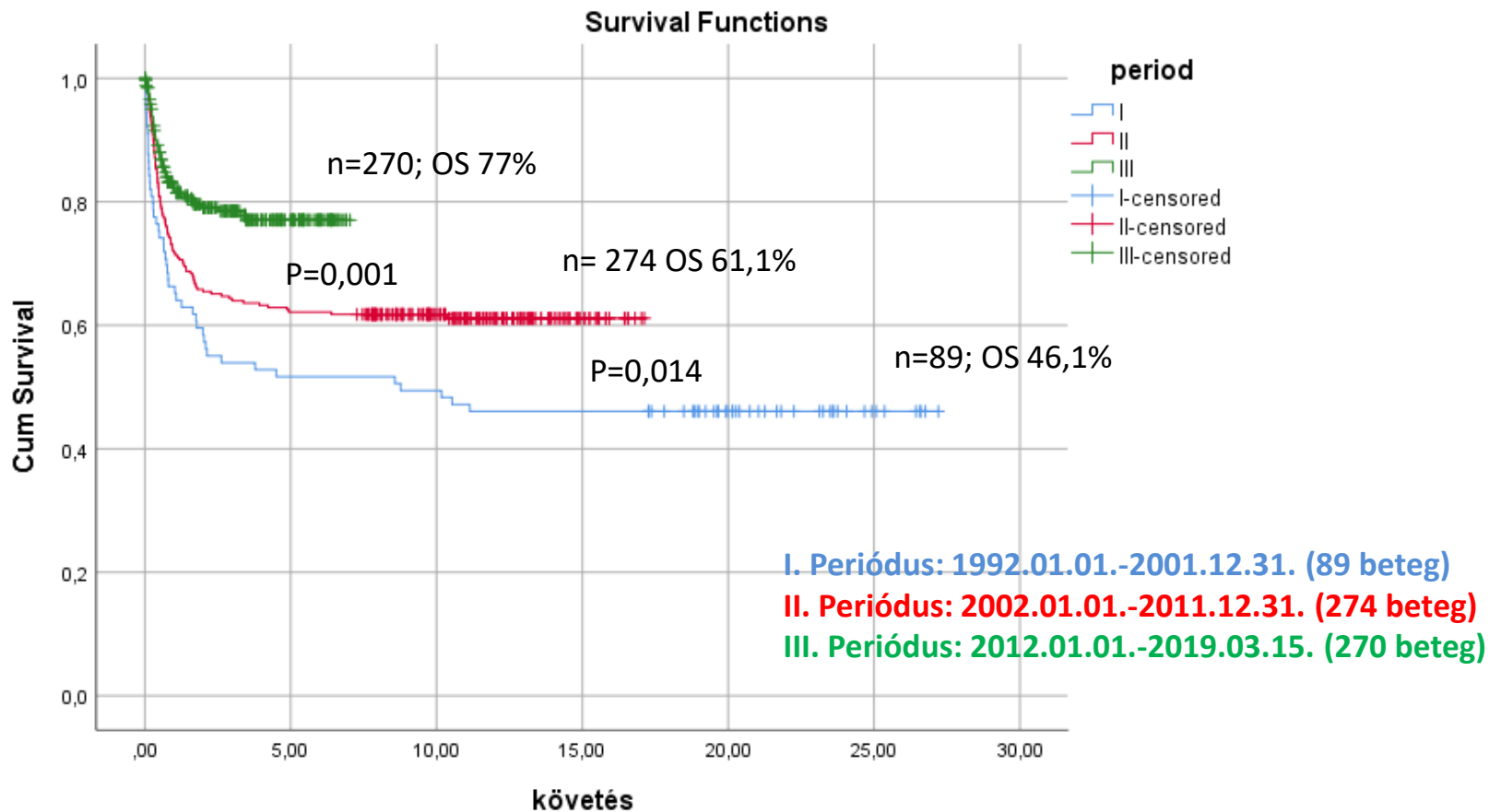
# Betegségjellemezők

Betegség	Genetika	Klinikai-immunológiai jellemzők
Schwachman-Diamond szindróma	SBDS gén (AR)	Csontvelő és exocrin pancreas elégtelenség, csontrendellenességek, máj és szívbetegség
WHIM szindróma	CXCR4 gén (AD)	Warts (szemölcsök); Hypogammaglobulinaemia Infekciók; Myelokathexis - fulmináns EBV fertőzés, lymphoma, terápia rezisztens szemölcsök, T sejt rendellenesség (funkcionális és numerikus)
CD40 ligand defektus	CD40LG (XL)	Bakteriális és oportunist fertőzések, malignus betegségek (hepatocell. cc., lymphoma) T sejt defektus, Ig osztályváltás és a szomatikus hypermutáció defektusa
DOCK8 defektus	DOCK8 gén (AR)	Visszatérő bakteriális fertőzések, kiterjedt vírusos bőrbetegségek, atópiás betegségek, vasculitis, daganatos betegségek. Alacsony ly szám, T-, B-, NK. CD8 funkció csökkent, magas IgE, eosinophilia.

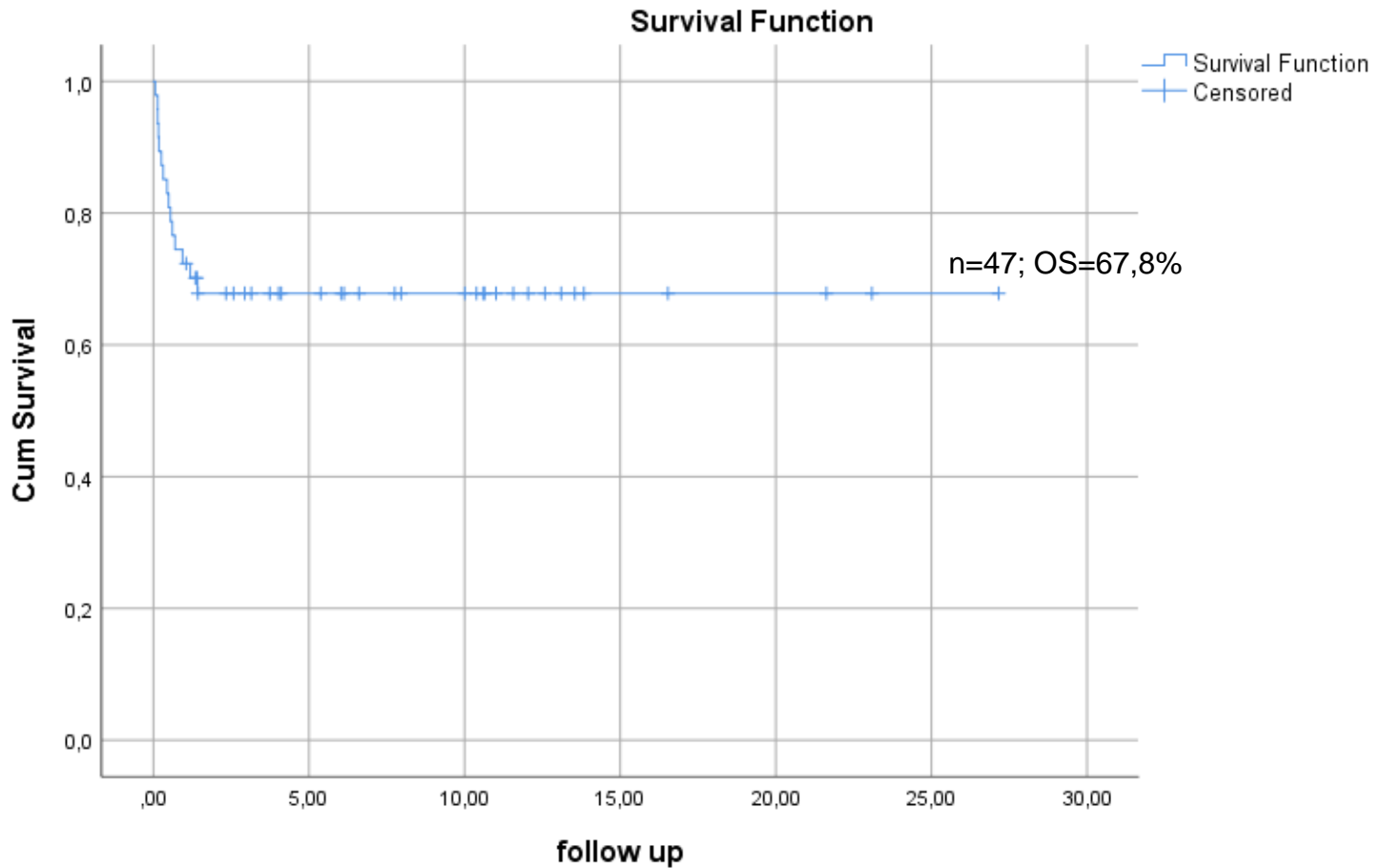
# Összesített túlélés 3 periódusban

1992. 01. 01. - 2019. 03. 15.

n=633

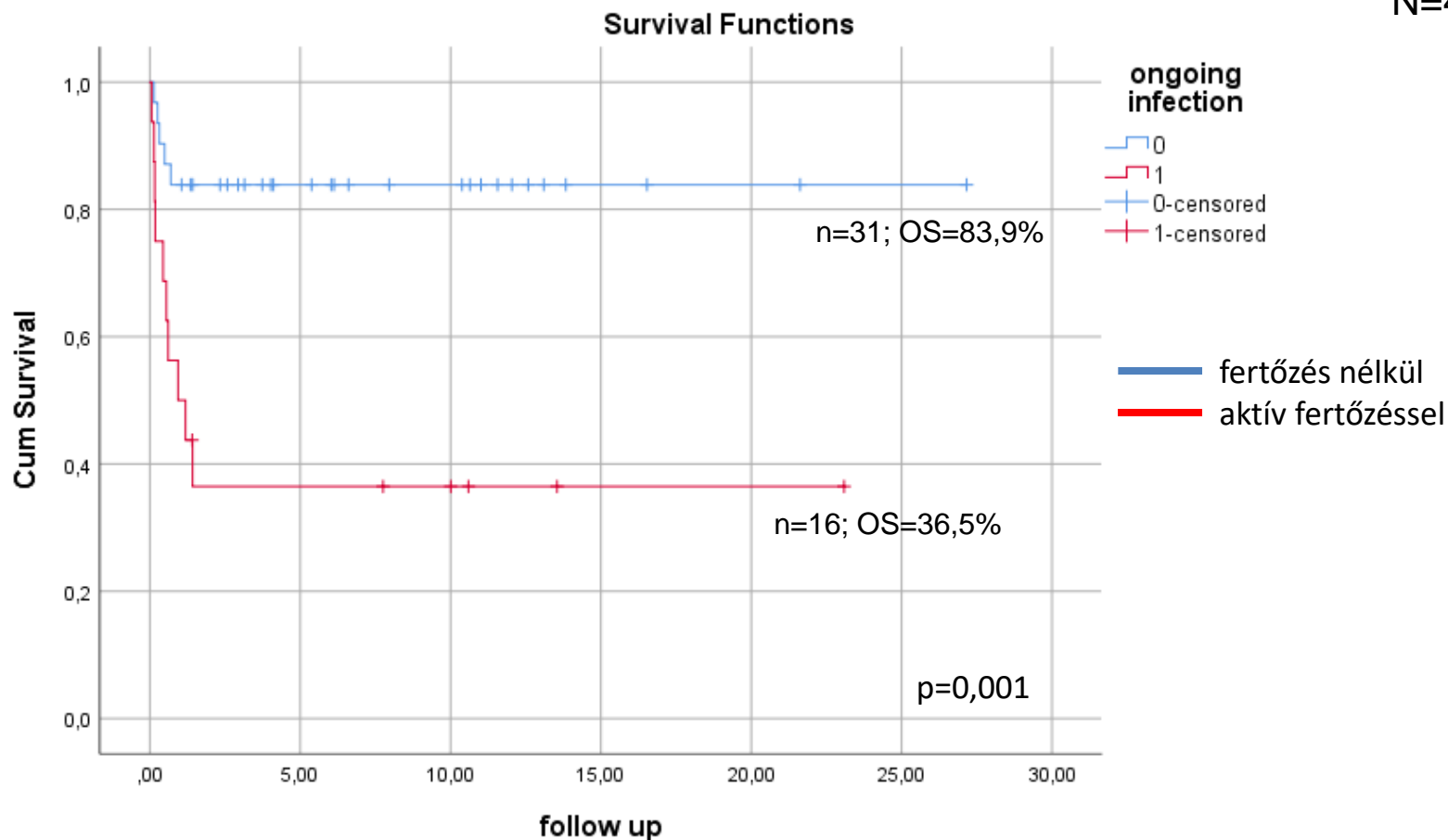


# Összesített túlélés PID betegeknél



# Túlélés a Txp idején zajló fertőzés szerint

N=47

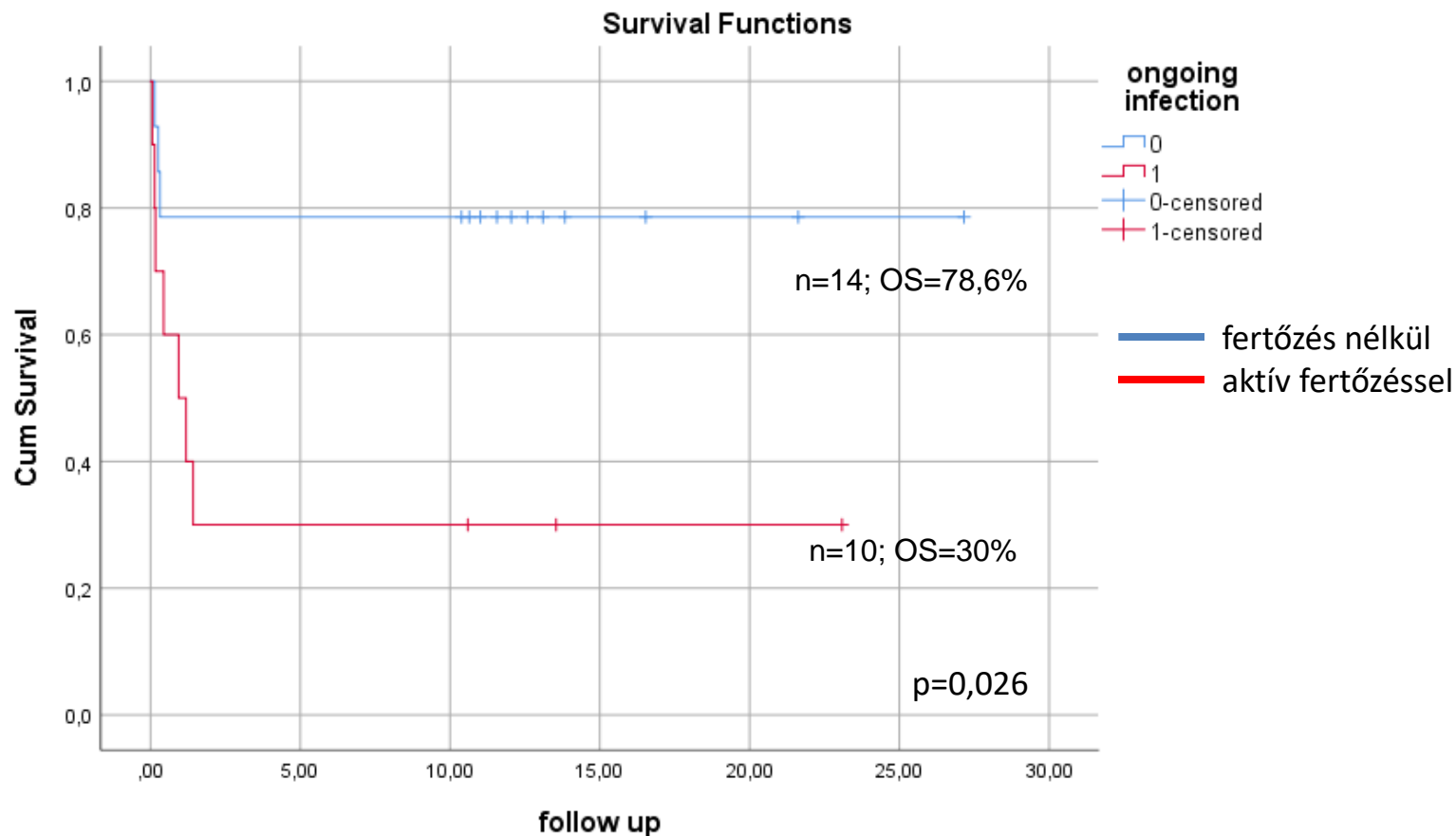


Medián nyomon követés: 3,74 év (0,06–27,16)

# Túlélés a Txp idején zajló fertőzés szerint

1992. 01. 01. – 2008. 12. 31.

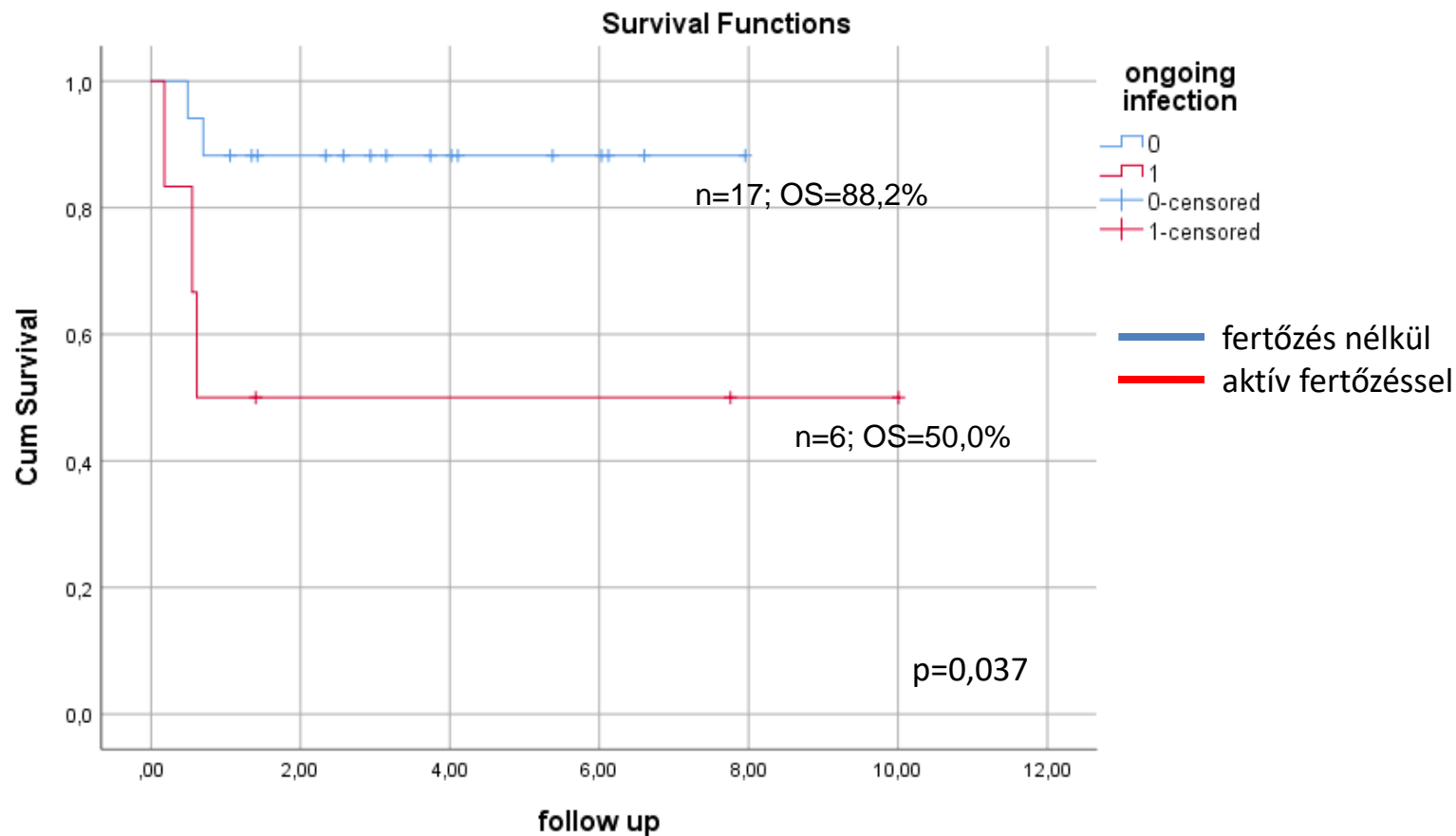
N=24



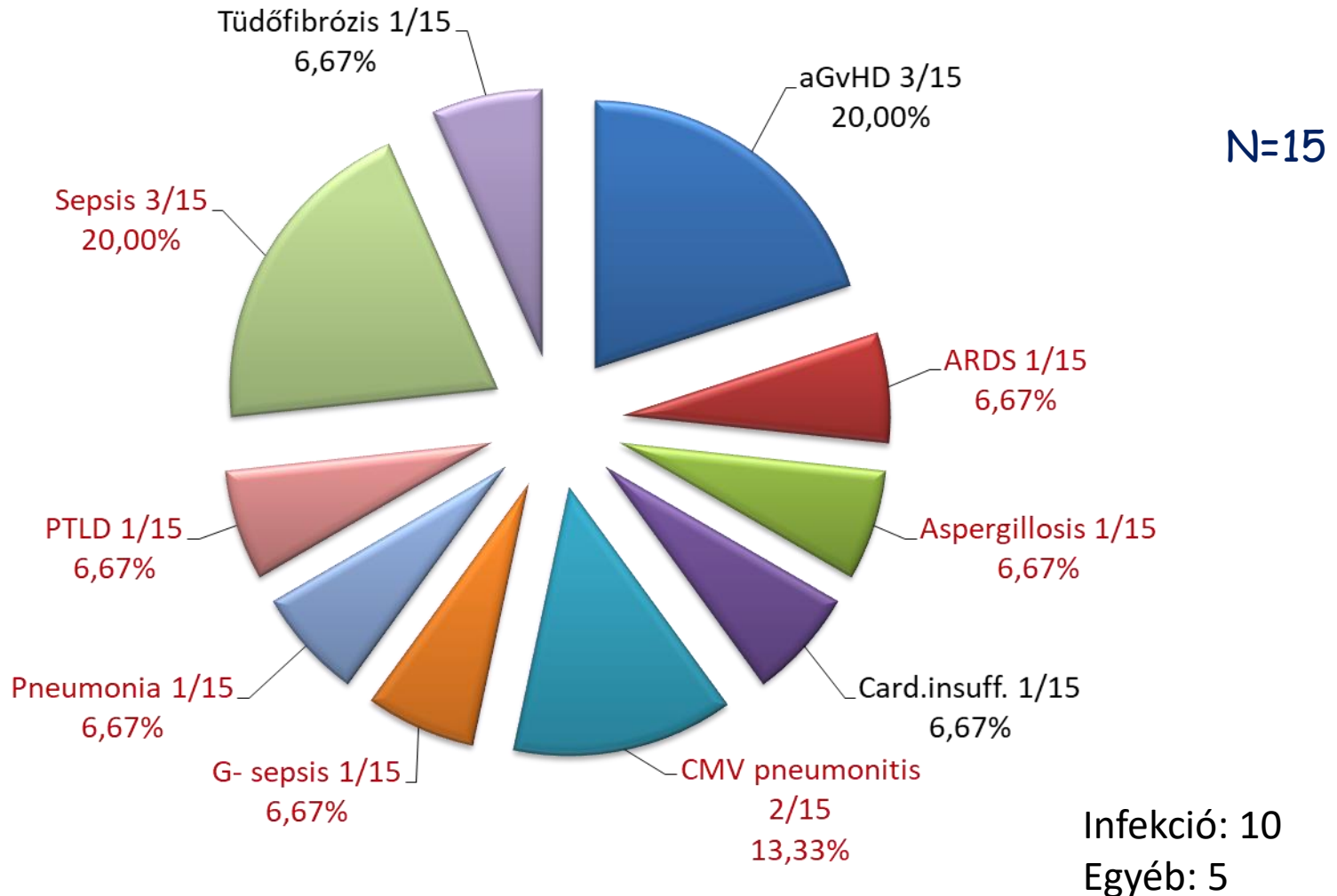
# Túlélés a Txp idején zajló fertőzés szerint

2009. 01. 01. – 2019. 02. 28.

N=23

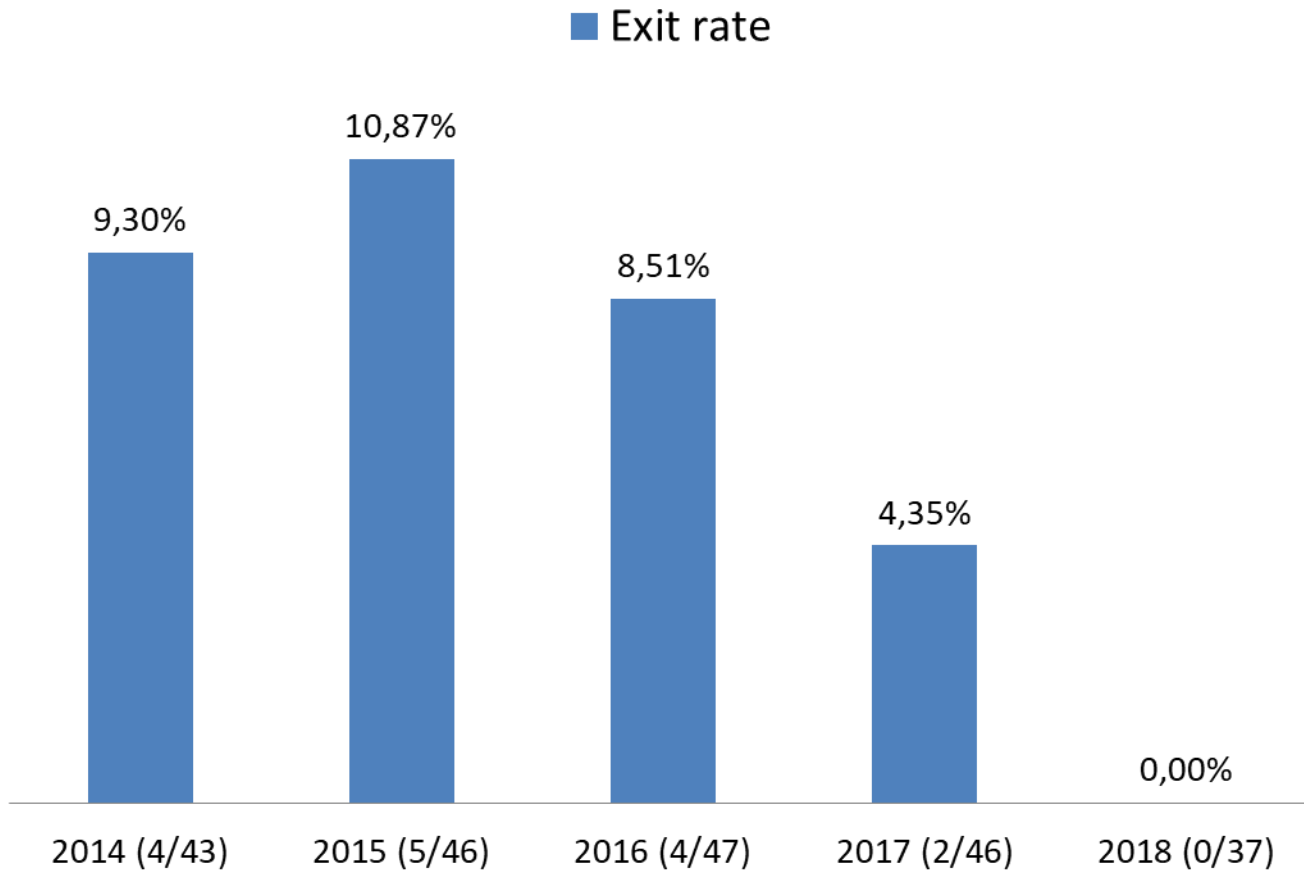


# Halálok PID miatt transzplantált betegekben



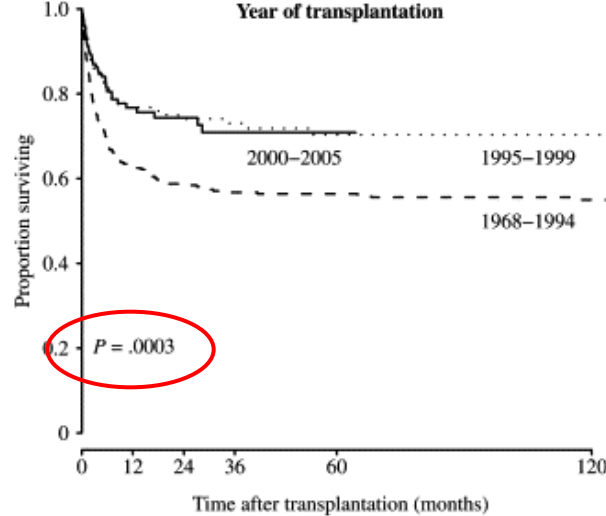


# Transzplantációval összefüggő halálozás 2014-2018

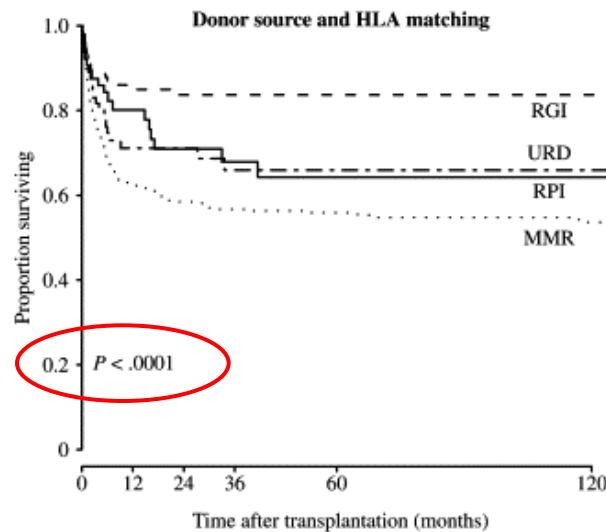


# PID - HSCT

- Gennery AR.: EBMT (1968-2005) J. Allergy Clin Immunol 2010
- 37 központ: 699 SCID, 783 non-SCID
- 3 szakasz <1995; 1995-1999; 2000-2005
- Javulás okai:
  - HLA tipizálás
  - Gyorsan elérhető új őssejt források (CBU), 24 millió MUD
  - Új CD34 szelekciós eljárások (negatív szelekció)
  - Kevésbé toxikus előkészítő kezelések
  - Jobb szupportív eljárások, korai vírus és egyéb diagnosztika
  - Korai felismerés
  - Több „centrum” tapasztalat



Months	0	6	12	24	36	60	120
<b>Number at risk</b>							
1968-1994	361	245	187	172	166	151	88
1995-1999	157	113	95	78	66	40	3
2000-2005	181	111	74	49	26	4	0



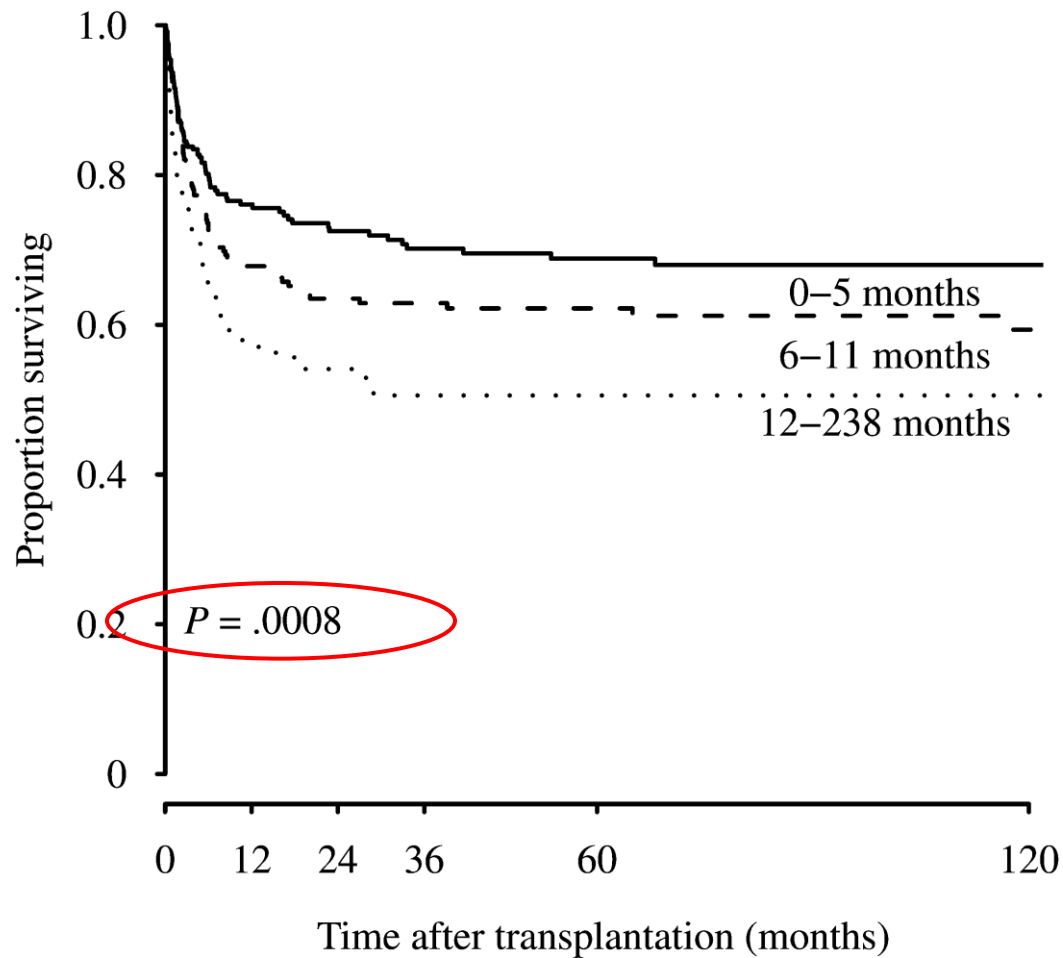
Months	0	6	12	24	36	60	120
<b>Number at risk</b>							
RGI	135	111	77	64	60	50	31
RPI	68	46	36	27	21	16	8
URD	81	53	36	33	23	18	6
MMR	415	259	207	175	154	111	46

## SCID betegek túlélése

1. a transzplantáció ideje alapján

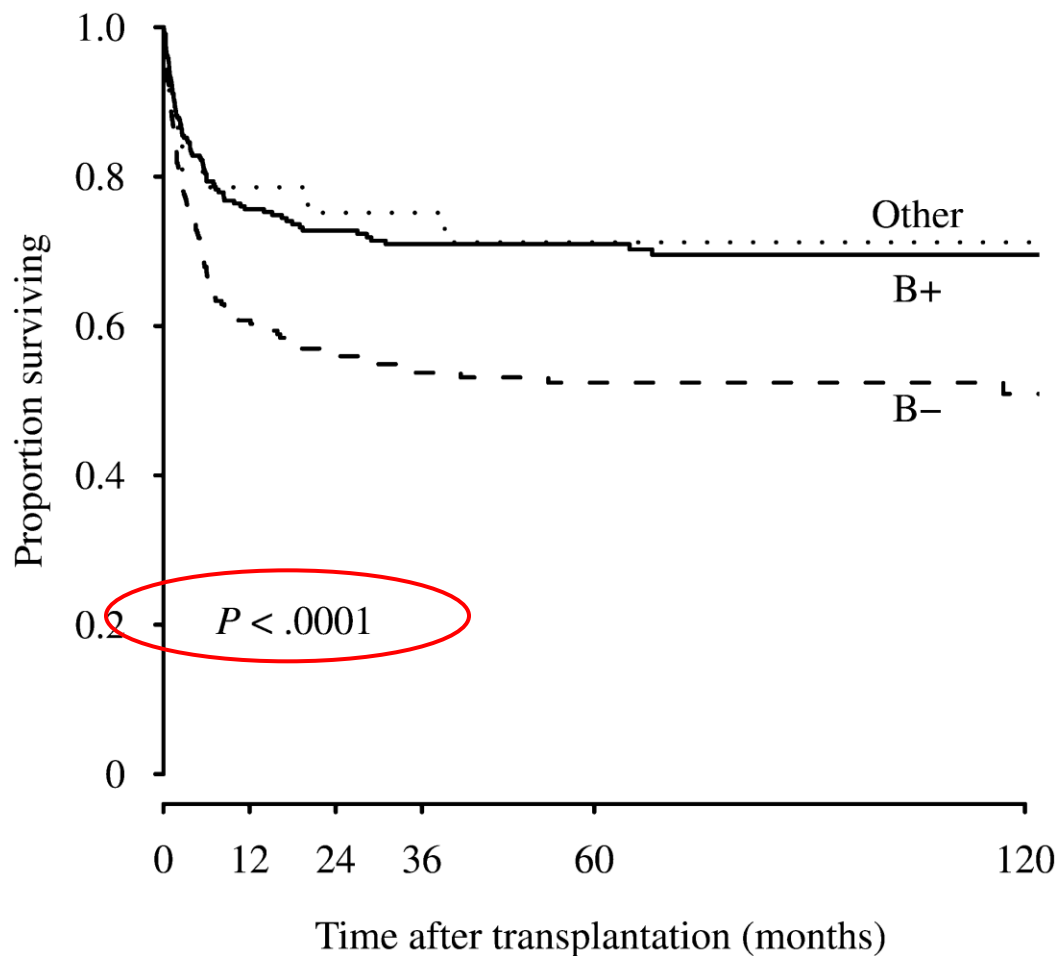
2. a donor forrás és a HLA egyezés alapján

# SCID betegek túlélése a transzplantációs életkor alapján

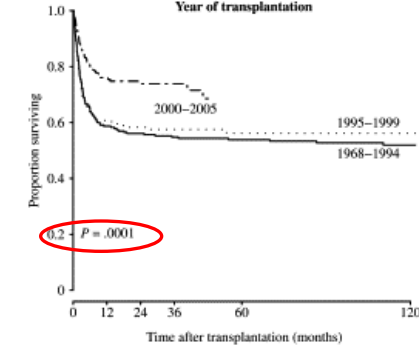


Months	0	6	12	24	36	60	120
<b>Number at risk</b>							
0–5 months	289	210	158	135	118	92	47
6–11 months	253	170	134	110	94	70	32
12–238 months	145	80	56	48	40	28	12

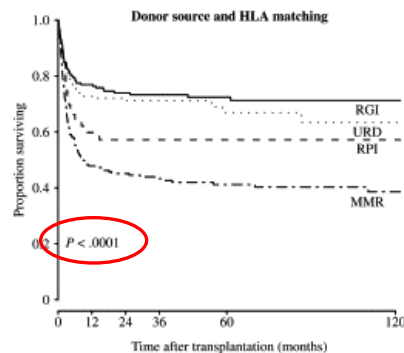
# A T-B- és a T-B+ SCID-ek túlélése



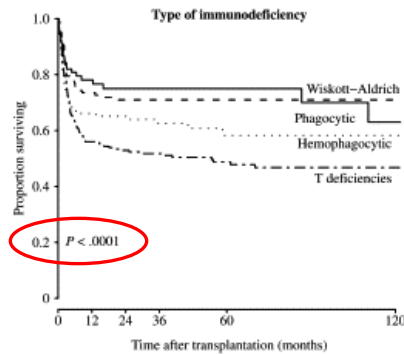
Months	0	6	12	24	36	60	120
<b>Number at risk</b>							
B+	345	247	195	168	147	111	55
B-	300	184	135	109	91	69	33
Other	54	38	26	22	20	15	3



Months	0	6	12	24	36	60	120
<b>Number at risk</b>							
1968-1994	278	179	135	129	125	114	52
1995-1999	238	137	109	79	61	36	5
2000-2005	267	185	123	79	44	0	0



Months	0	6	12	24	36	60	120
<b>Number at risk</b>							
RGI	251	186	138	110	90	67	29
RPI	65	36	25	18	13	9	2
URD	224	151	110	81	60	31	9
MMR	243	128	94	78	67	51	17



Months	0	6	12	24	36	60	120
<b>Number at risk</b>							
T deficiencies	326	181	140	103	82	54	19
Phagocytic disorders	92	71	54	39	30	25	8
Hemophagocytic syndromes	159	98	69	57	45	22	7
Wiskott-Aldrich syndrome	168	124	91	79	70	55	23

## Non-SCID betegek túlélése

1. a transzplantáció ideje alapján
2. a donor forrás és a HLA egyezés alapján
3. az immundefektus típusa alapján

# A javuló eredmények háttere

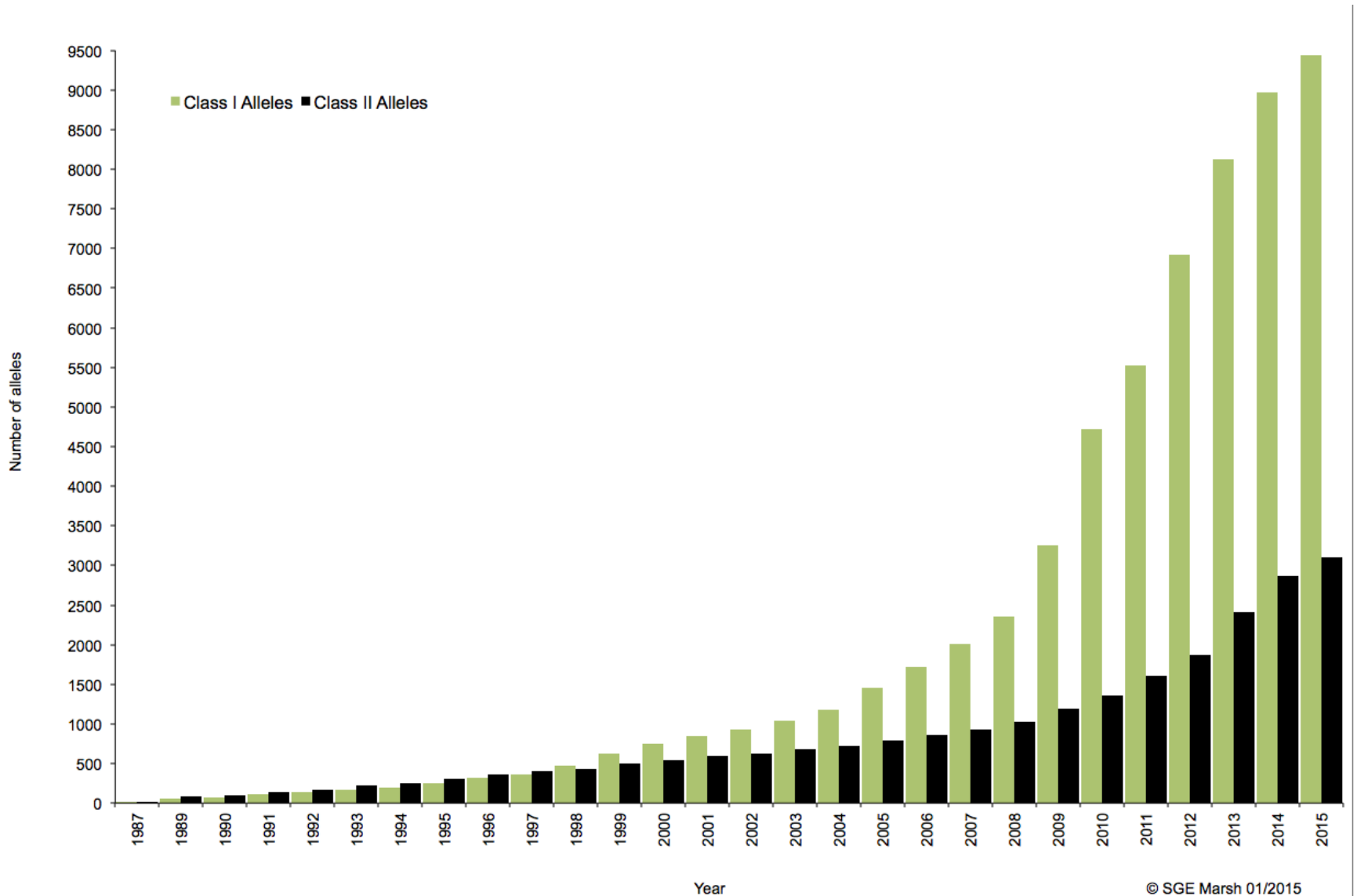
- Pontosabb és megbízhatóbb HLA tipizálási módszerek
- Gyorsan elérhető, új őssejt források (CBU), > 30 millió MUD
- Új haplo szelekciós módszerek (CD3alfa/béta-CD19 sejt depléció)
- Kevésbé toxikus kondicionáló regimenek
- Javuló szupportív terápia, a vírus és gombafertőzések korai diagnózisa és hatékonyabb kezelése
- Korai PID diagnózis, genetikai háttér felderítése, újszülöttkori szűrés
- Több „centrum” tapasztalat, nemzetközi tanulmányokhoz való csatlakozás

# Össejt-transzplantációs beterjesztések

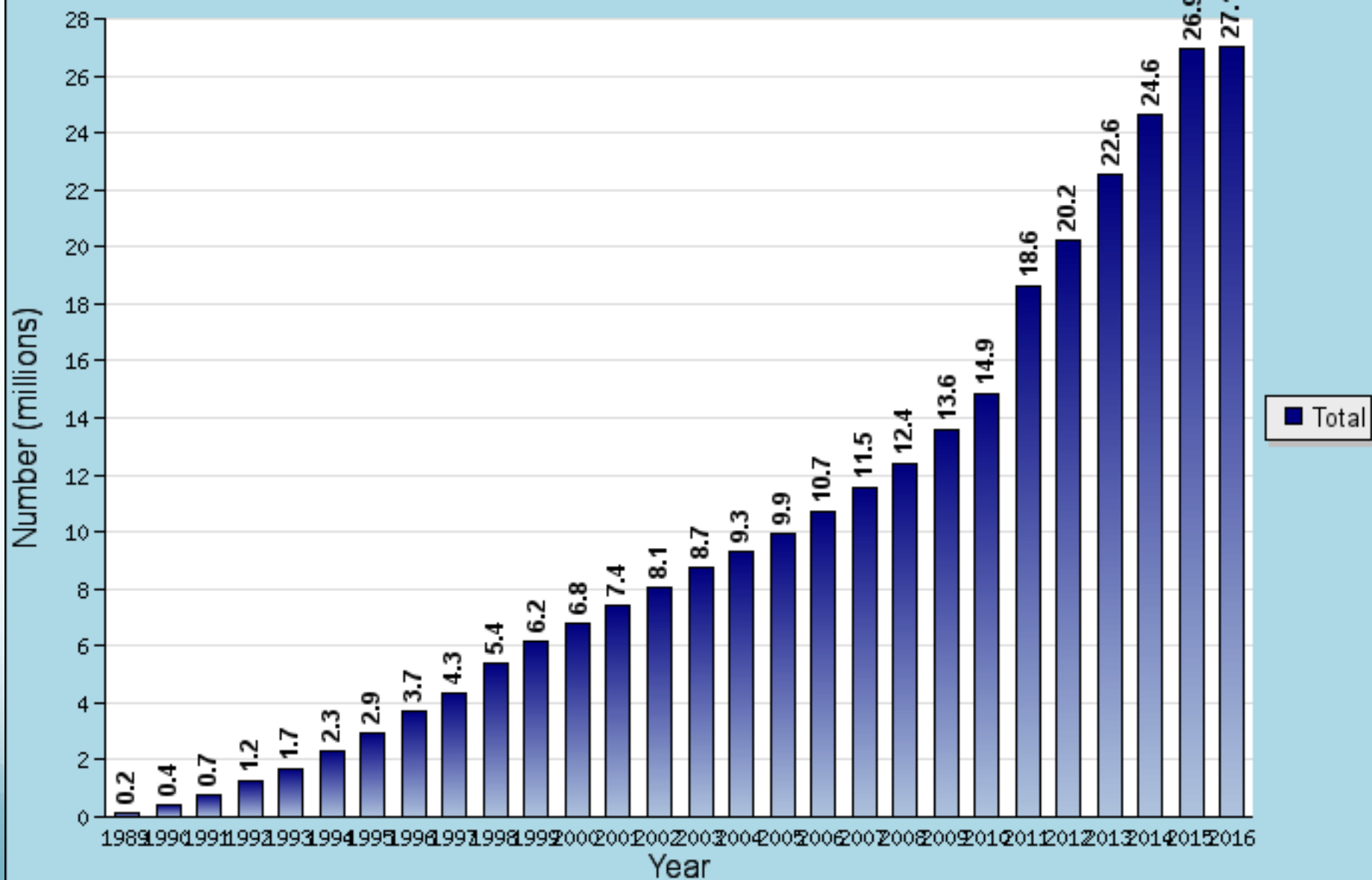
Év	Autológ	Allogén	Idegen donor keresés
2004	33	46	26 (56%)
2006	20	29	19 (66%)
2008	36	41	29 (71%)
2010	35	42	38 (90%)
2015	37	67	45 (67%)



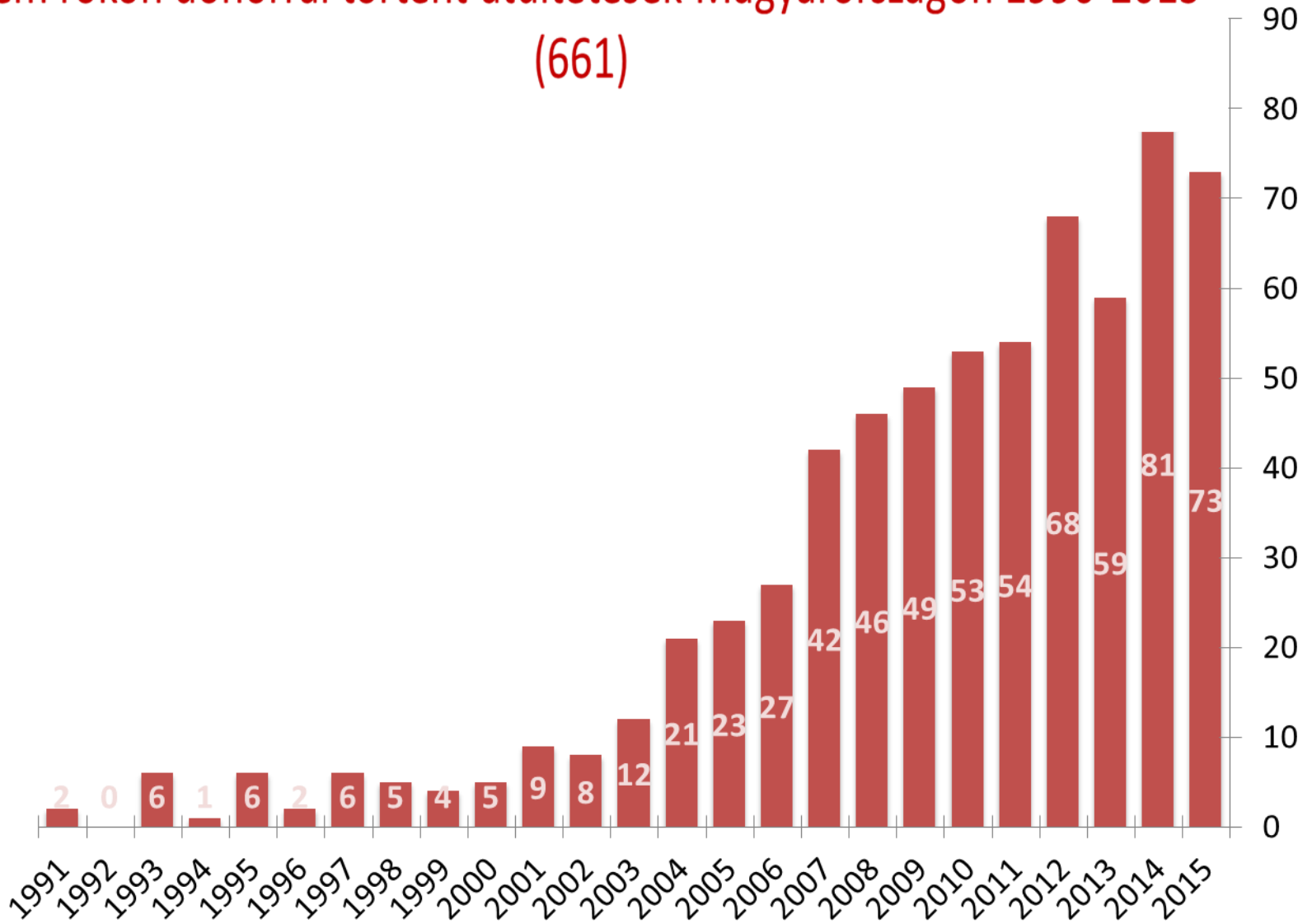
# Felismert új allélok



## Total number of stem cell donors



# Nem rokon donorral történt átültetések Magyarországon 1990-2015 (661)



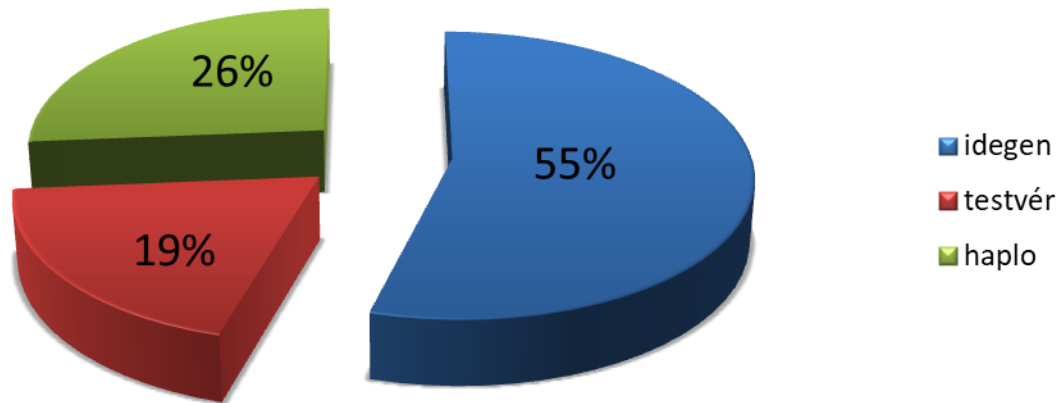
# Nem rokon donorok megoszlása

Donor	Nemzet (n)	%
német	176	68,22%
angol	17	6,59%
USA	14	5,43%
francia	9	3,49%
olasz	7	2,71%
holland	5	1,94%
magyar	5	1,94%
spanyol	5	1,94%
belga	4	1,55%
cseh	4	1,55%
izraeli	3	1,16%
ciprusi	3	0.4
lengyel	2	0.8
finn	1	0.4
kanadai	1	0.4
osztrák	1	0.4
portugál	1	0.4

# Immundefektusos betegek transzplantációinak donor szerinti megoszlása

1992.01.01.-2019.02.28.

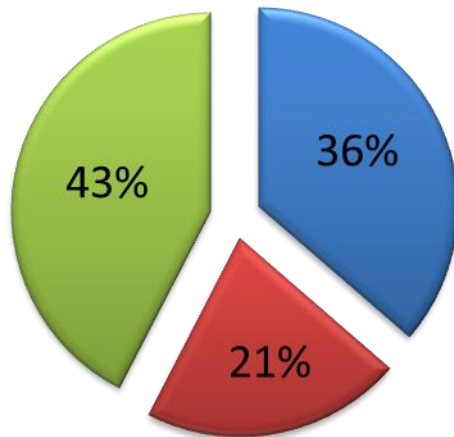
N=61



# Immundefektusos betegek transzplantációinak donor szerinti megoszlás változása

1992. 01. 01. - 2008. 12. 31.

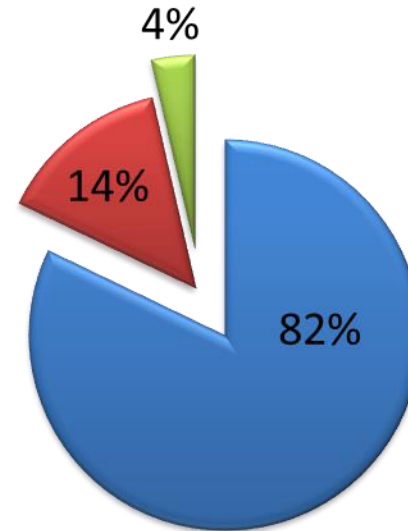
■ idegen ■ testvér ■ haplo



n = 33

2009. 01. 01. - 2019. 02. 28.

■ idegen ■ testvér ■ haplo



n = 28

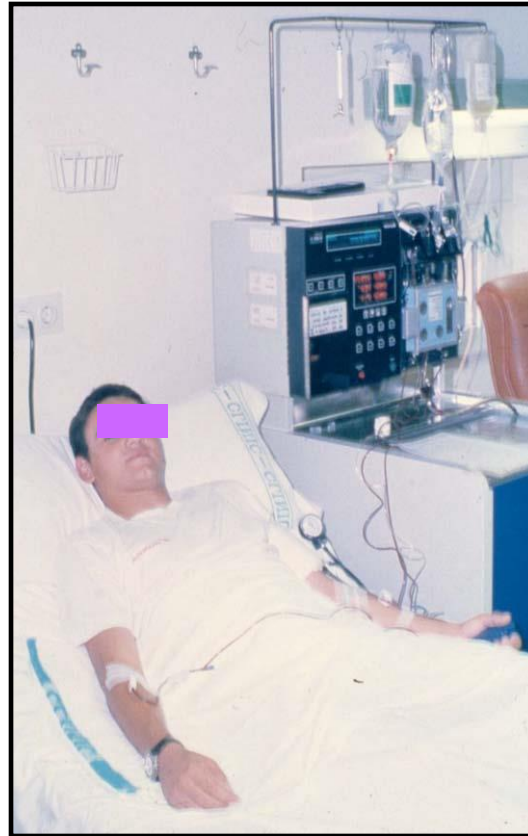
N=61

# Össejt források

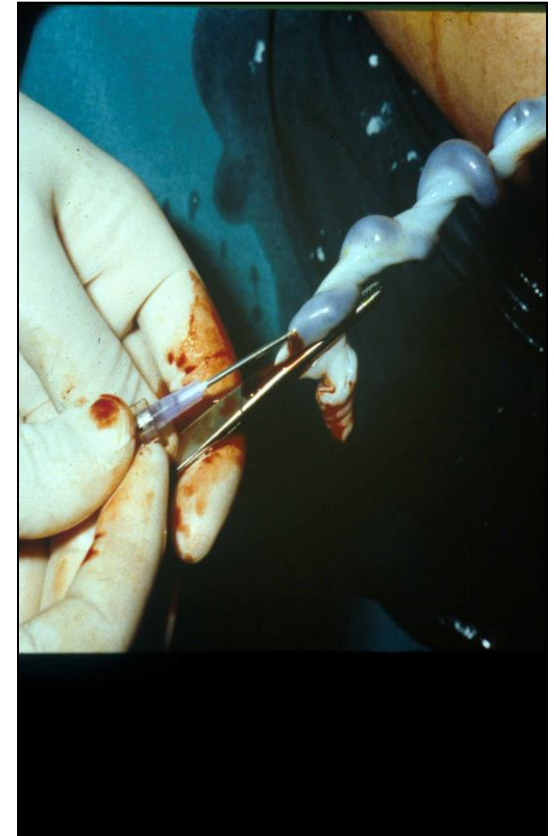
**Csontvelő**



**Perifériás vér**



**Köldökvér**



# Köldökvér őssejtek előnyei és hátrányai

## Előnyök:

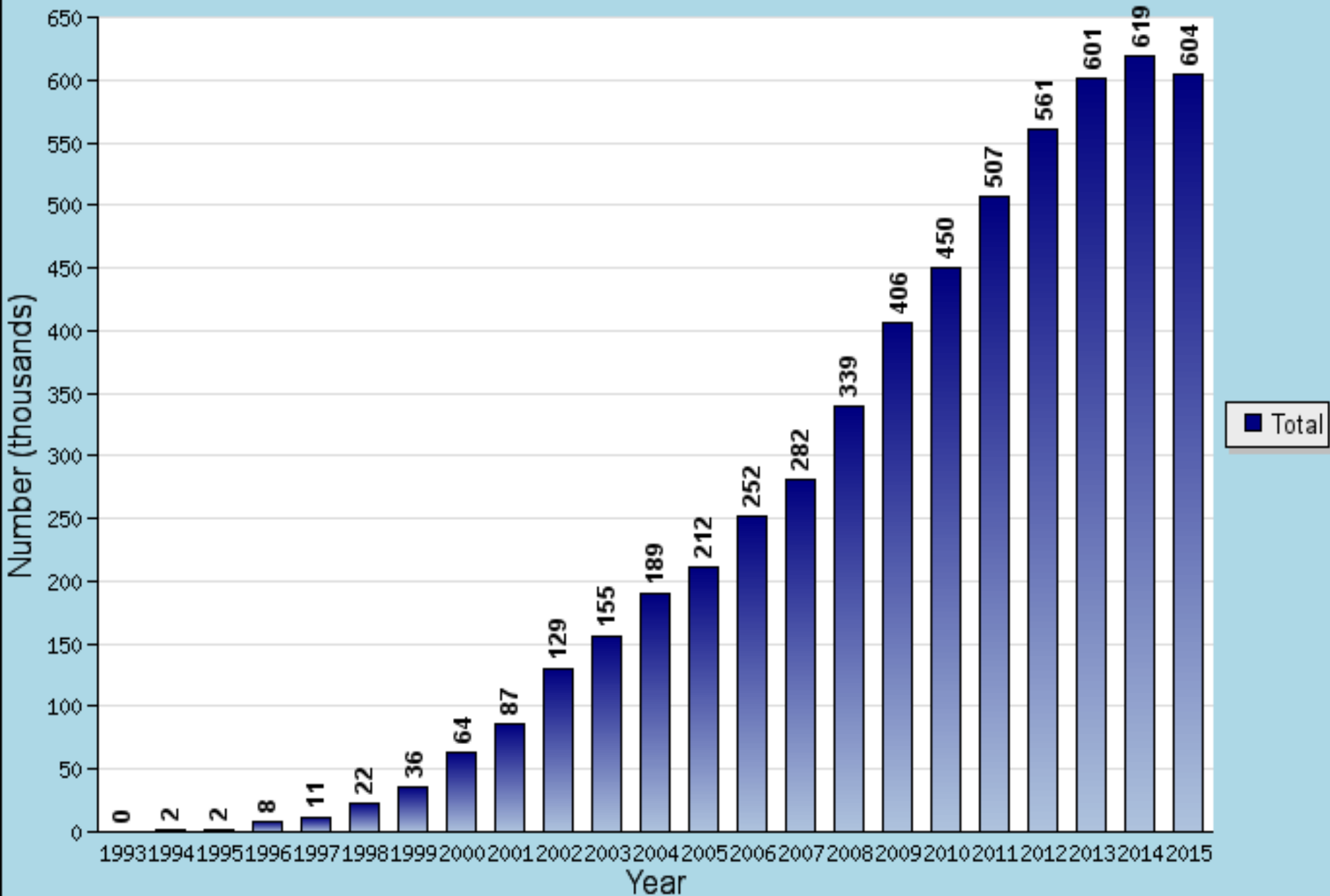
- könnyen, biztonságosan nyerhető és gyorsan felhasználható
- több éretlenebb őssejtet tartalmaz, jobb proliferációs kapacitás
- lymphocytái kevésbé alloreaktívak (↓ aGvH és cGvH))
- kisebb eséllyel közvetít fertőzést (pl. CMV)
- csekély toxicitás
- nem szükséges teljes HLA egyezés (az eredmények 1 antigén különbség és teljes HLA egyezés mellett azonosak), ezért nagyobb valószínűséggel találni alkalmas donort

## Hátrányok:

- őssejt tartalma korlátozott
- megtapadás lassabb, elhúzódó immunrekonstitúció, több fertőzés
- DLI (donor lymphocyta infúzió) adása nem lehetséges
- genetikai betegségek átvitele



# Total number of cord blood units



# Esetismertetés (1)

- Leány, szül.: 1999. 03. 29., eseménytelen szülés, szoptatás 11 hónapig
- Családi anamnézis: negatív
- Csecsemőkora óta gyakori sino-pulmonalis fertőzések
- 1-6 éves kor között 6 pneumonia
- Immunológiai kivizsgálás - 2005

# Immunológiai és hematológiai vizsgálatok a Txp előtt és után

Teszt	Txp előtt		Txp után		Normálérték	
<b>Betegségmentes időszak</b>						
Fvs (G/l)	0,6-2,1		3,4-3,6		4,5-10,8	
ANC (G/l)	0,1-0,96		1,18-1,77		1,9-7,7	
<b>Fertőzések alatt</b>						
Fvs (G/l)	0,7-11,8		-		-	
ANC (G/l)	0,43-5,3		-		-	
Lymho (G/l)	1,15		1,27		0,9-3,1	
<b>Ly altípus</b>	<b>μl</b>	<b>%</b>	<b>μl</b>	<b>%</b>	<b>μl</b>	<b>%</b>
B ly (CD19)	26,45	2,3	317	25	100-700	10-31
CD3	931	81	750	59	1300-3700	55-78
CD4	506	44	457	36	500-2200	27-53
CD8	138	12	254	20	220-1300	19-34
NK	92	8	139	11	100-720	4-26
<b>Ig szint (g/l)</b>						
IgG	4,02		11,5		5,4-15,1	
IgA	0,43		0,64		0,52-3,25	
IgM	0,45		0,74		0,52-1,5	
<b>Specifikus antitest szintek (IU/ml)</b>						
Tetanusz	2,35		0,27*		>0,1	
Diftéria	1,4		0,3*		>0,1	

# Esetismertetés (2)

- Enyhe lymphopenia, súlyos neutropenia, hypogammaglobulinaemia
- Csontvelővizsgálat: hypercelluláris velő, emelkedett M:E arány, morfológiai eltérés nélkül, kiérő myelopoiesis - **myelokathexis**

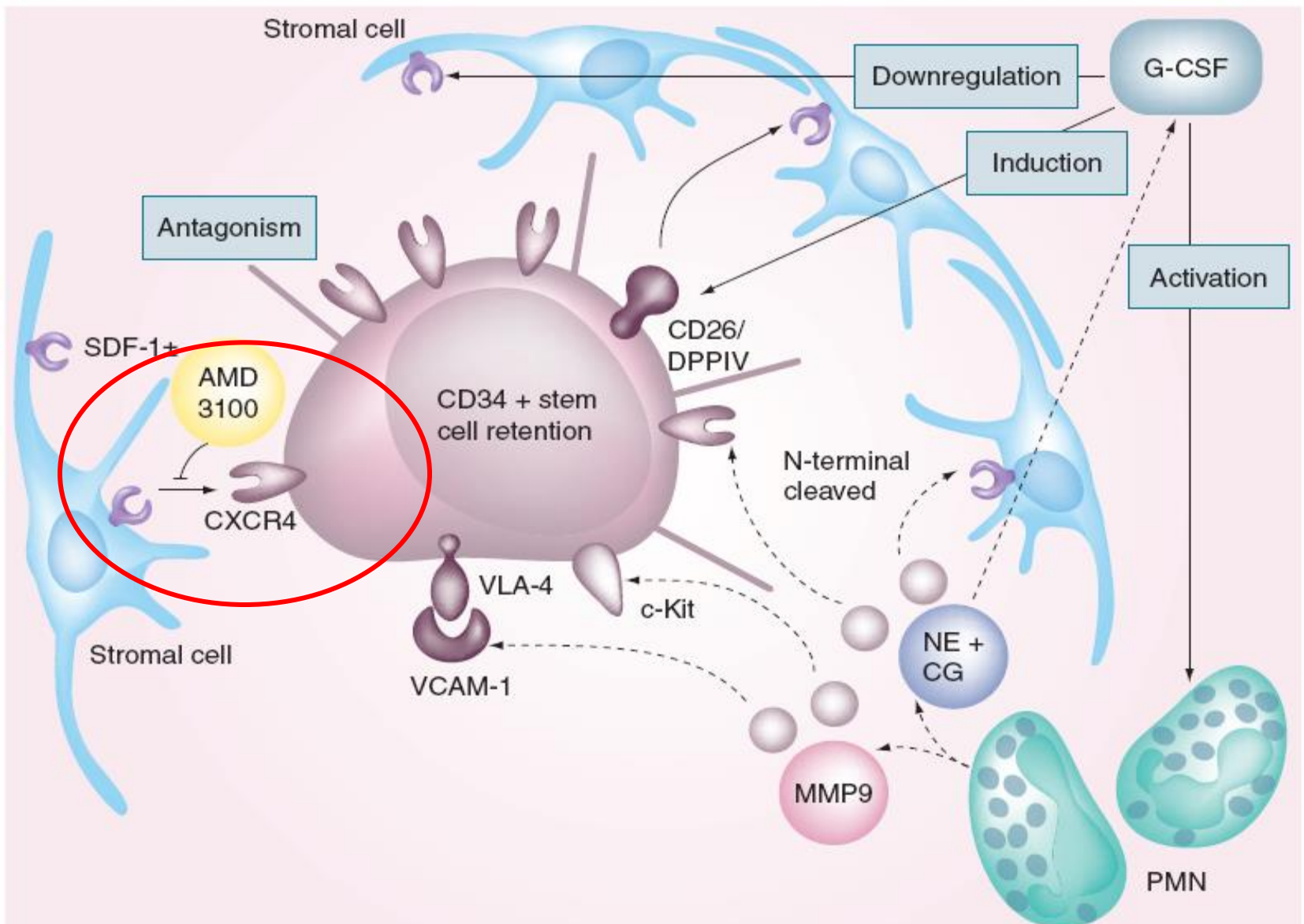
# Diagnózis

- **W**arts (szemölcsök)
- **H**ypogammaglobulinaemia
- **I**nfekciók
- **M**yelokathexis
  
- **Genetikai vizsgálat:** CXCR4 gén heterozigóta 2q21 c.103C>G mutáció → a CR4 carboxy-terminális korai terminálása

# WHIM szindróma

- 40 éve ismert (<40 eset)
- CXCR4 - CXCL12 (vagy SDF1)
- Klinikai heterogenitás
- Humán papilloma fertőzés
- Korai halálozás (fulmináns EBV fertőzés, lymphoma, terápia rezisztens szemölcsök)
- T sejt rendellenesség társul (funkcionális és numerikus)

# Current understanding of the physiology of PBPC mobilization and of pharmacological interventions



# Terápia

- Rendszeres IVIG (400 mg/kg/hó)
- G-CSF (Neupogen (5  $\mu$ g/kg/nap sc.)
- De: változatlanul alsó és felső légúti fertőzések  $\rightarrow$  krónikus progresszív obstruktív tüdőbetegség; súlyos submandibularis lymphadenitis



# Terhesség

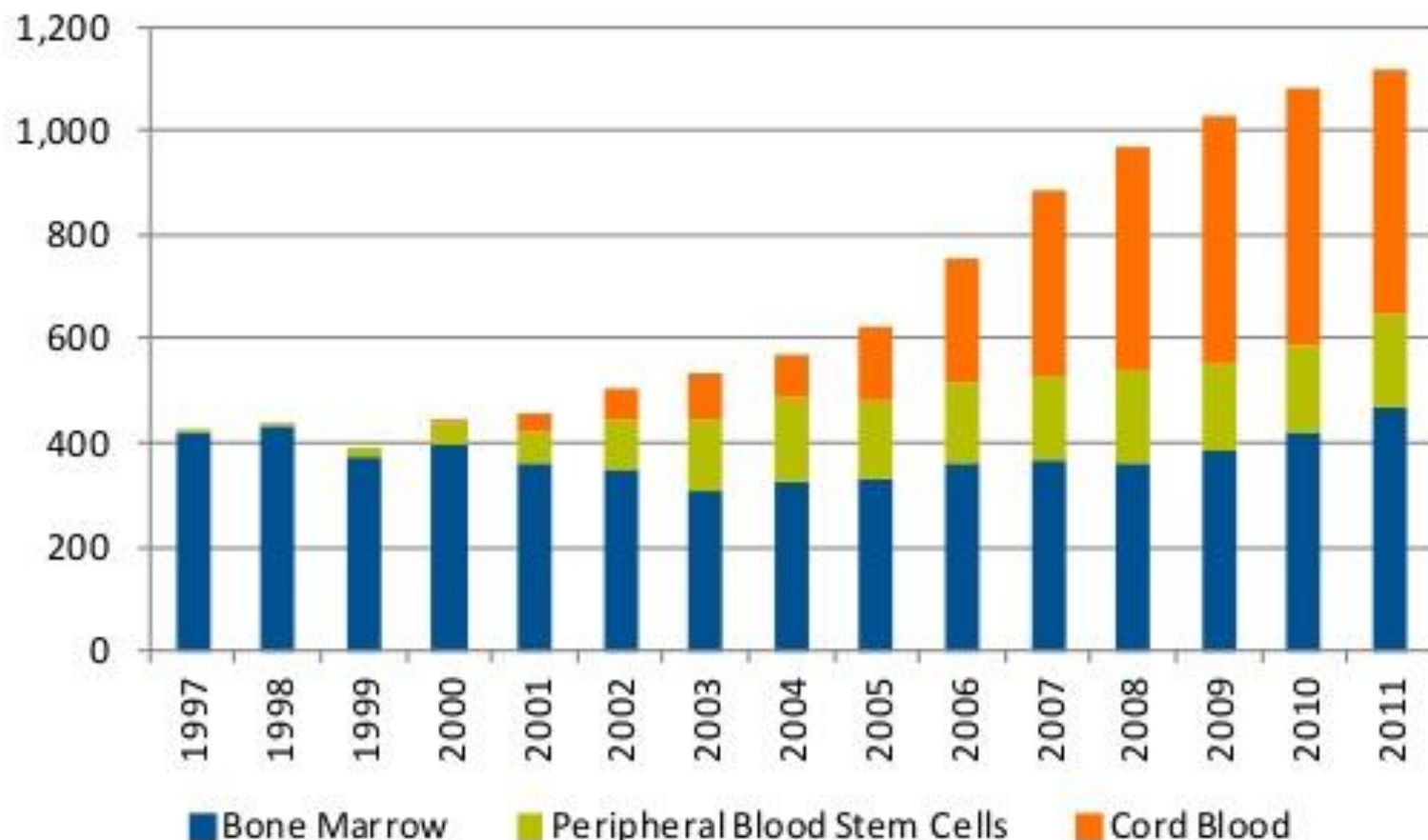
- Chorionboholy biopszia
- Vad típusú CXCR4
- HLA tipizálás - identikus
- Köldökvér legyűjtés és fagyasztás

# Immunológiai és hematológiai vizsgálatok a Txp előtt és után

Teszt	Txp előtt		Txp után		Normálérték	
<b>Betegségmentes időszak</b>						
Fvs (G/l)	0,6-2,1		3,4-3,6		4,5-10,8	
ANC (G/l)	0,1-0,96		1,18-1,77		1,9-7,7	
<b>Fertőzések alatt</b>						
Fvs (G/l)	0,7-11,8		-		-	
ANC (G/l)	0,43-5,3		-		-	
Lymho (G/l)	1,15		1,27		0,9-3,1	
<b>Ly altípus</b>	<b>μl</b>	<b>%</b>	<b>μl</b>	<b>%</b>	<b>μl</b>	<b>%</b>
B ly (CD19)	26,45	2,3	317	25	100-700	10-31
CD3	931	81	750	59	1300-3700	55-78
CD4	506	44	457	36	500-2200	27-53
CD8	138	12	254	20	220-1300	19.34
NK	92	8	139	11	100-720	4-26
<b>Ig szint (g/l)</b>						
IgG	4,02		11,5		5,4-15,1	
IgA	0,43		0,64		0,52-3,25	
IgM	0,45		0,74		0,52-1,5	
<b>Specifikus antitest szintek (IU/ml)</b>						
Tetanusz	2,35		0,27*		>0,1	
Diftéria	1,4		0,3*		>0,1	

# NMDP Transplants by Cell Source

## Pediatric Recipients (Age Younger than 18 Years)

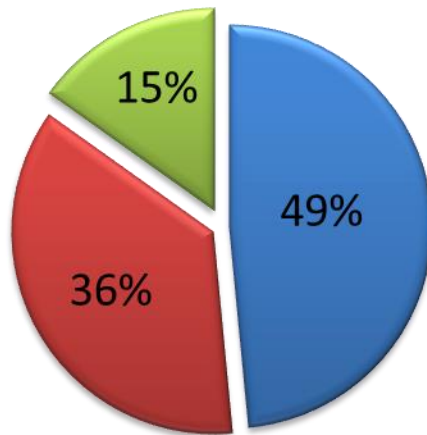


# Immundefektusos betegek transzplantációinak graft szerinti megoszlás változása

N=61

1992. 01. 01. - 2008. 12. 31.

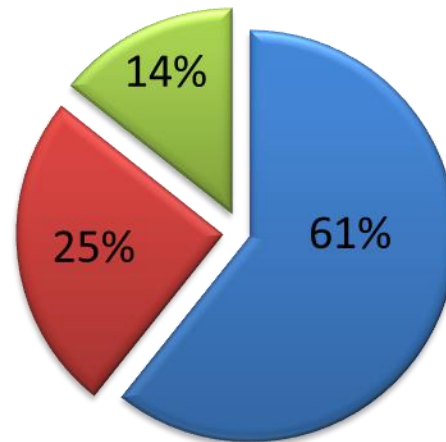
■ BM ■ PBSC ■ CBU



n = 33

2009. 01. 01. - 2019. 02. 28.

■ BM ■ PBSC ■ CBU

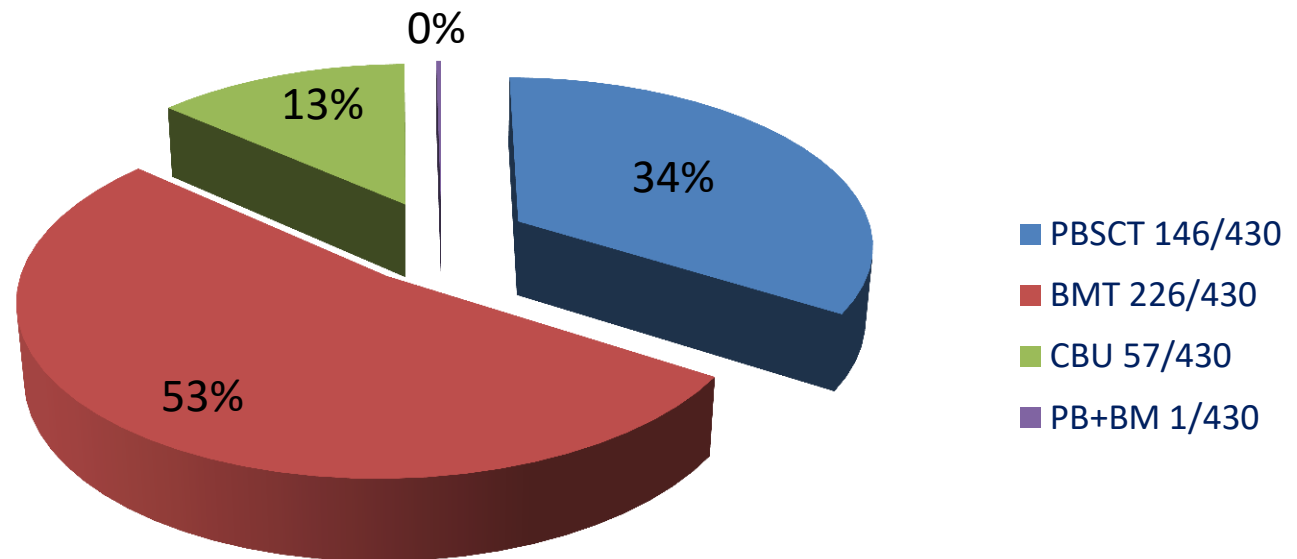


n = 28

# Allogén transzplantációk graft forrás szerinti megoszlása

1992.01.01.-2018.05.15.

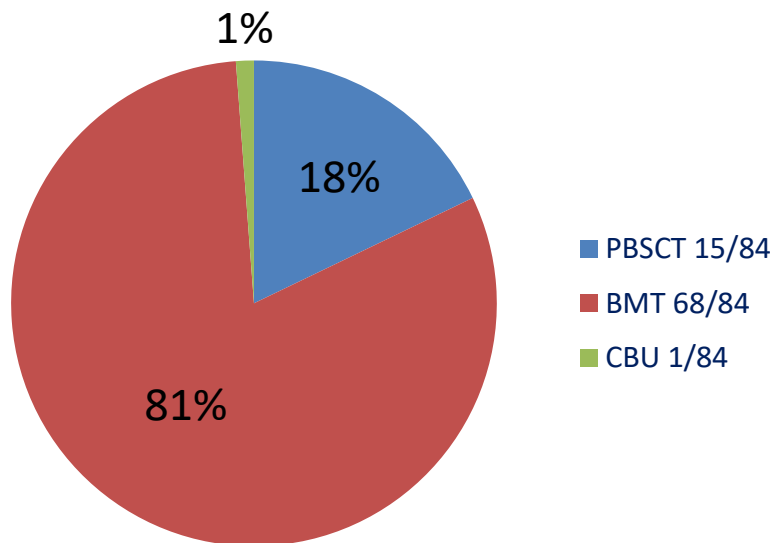
N=430



# Allogén transzplantációk graft forrás szerinti megoszlásának változása

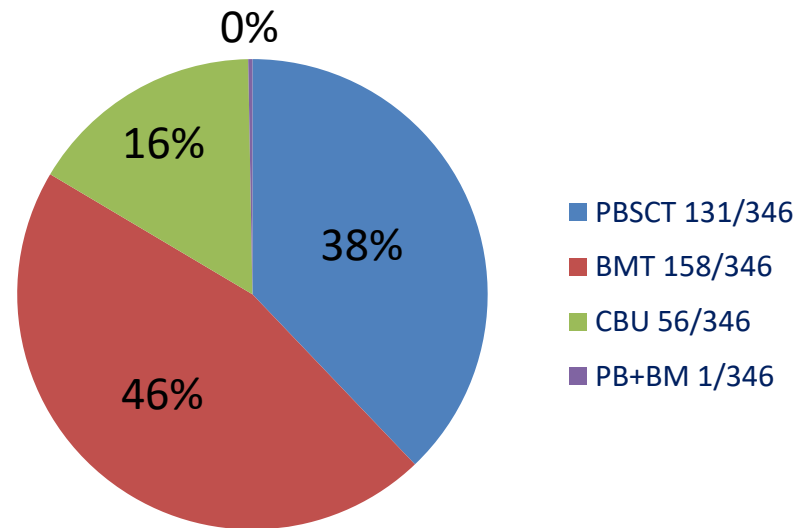
N=430

1992.01.01.-2002.12.31



n=84

2003.01.01.-2018.05.15.

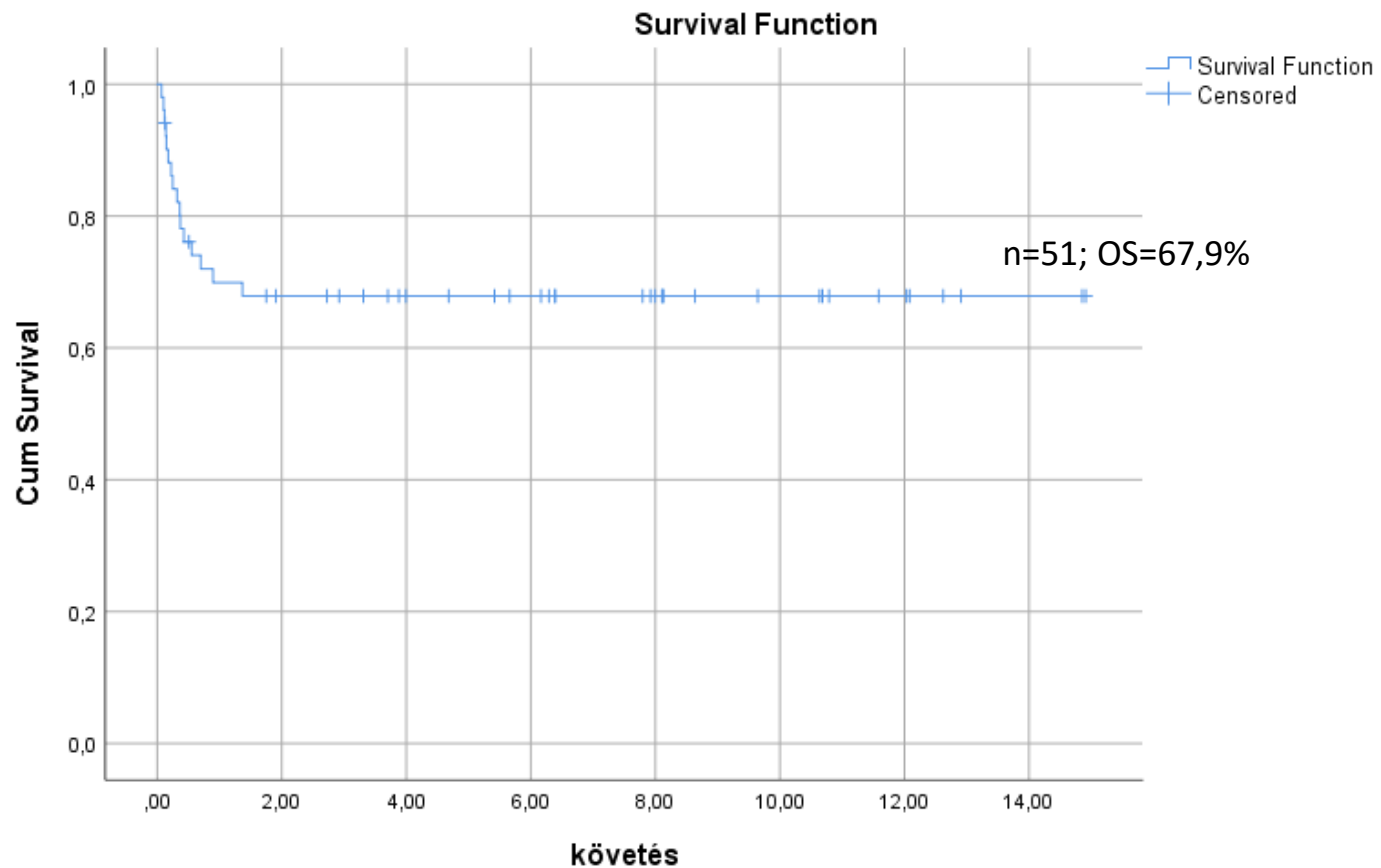


n=346

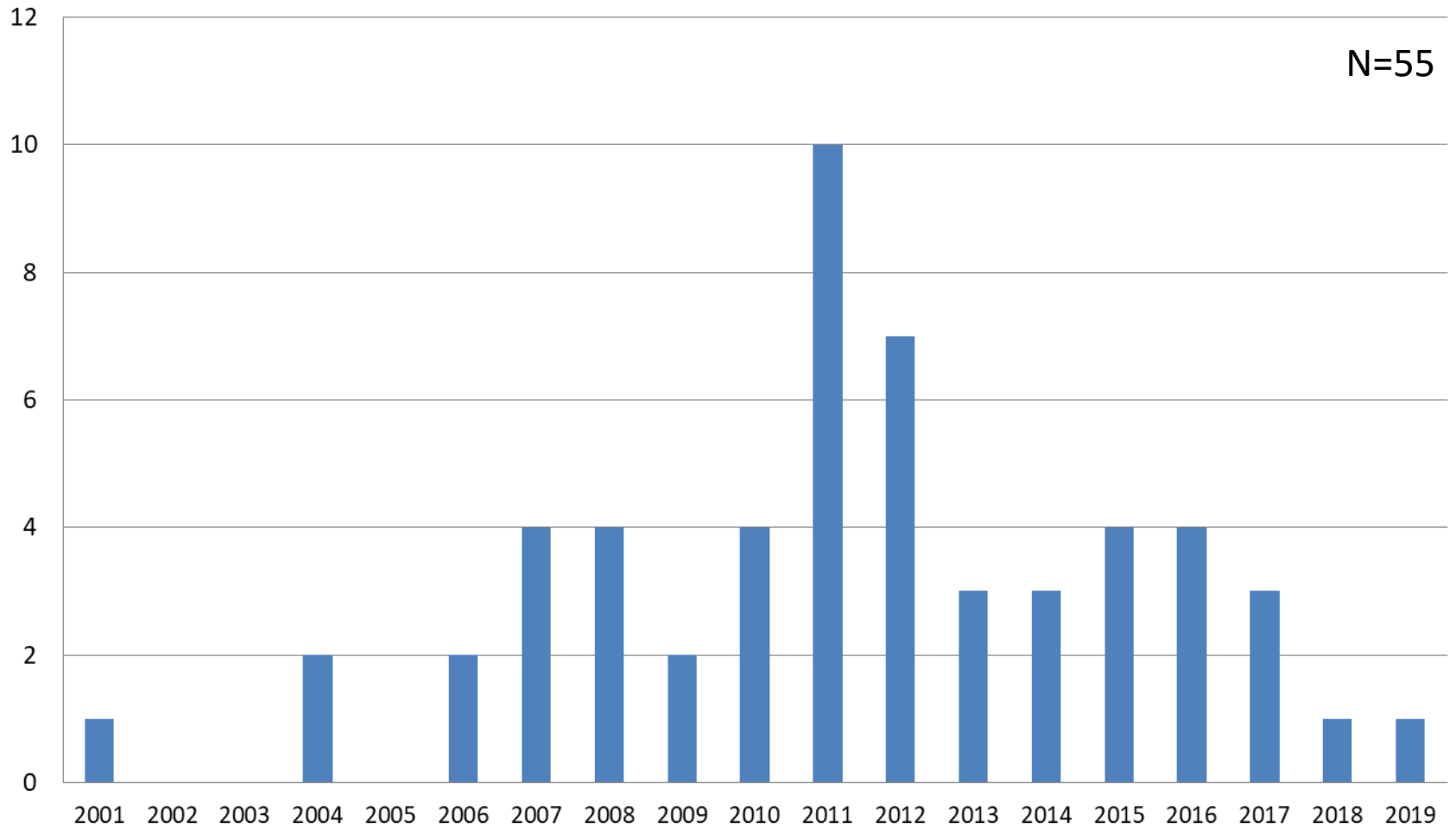
# Túlélés

## CBU-s transzplantációk esetében

N=51

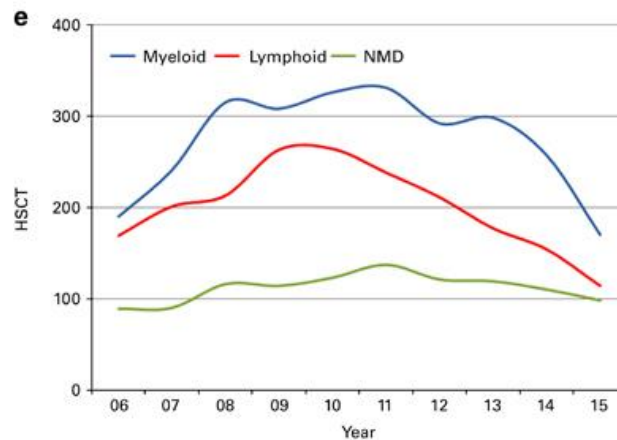
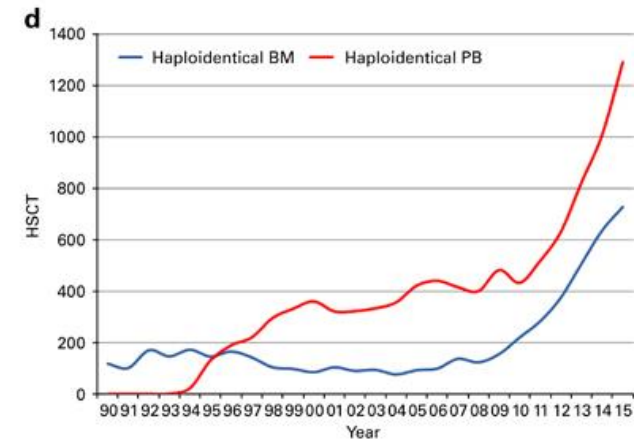
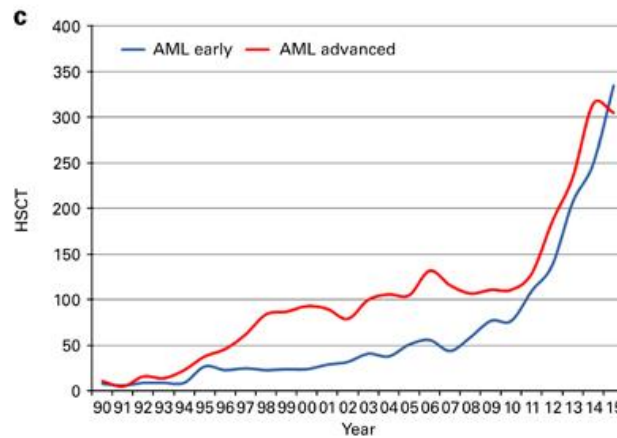
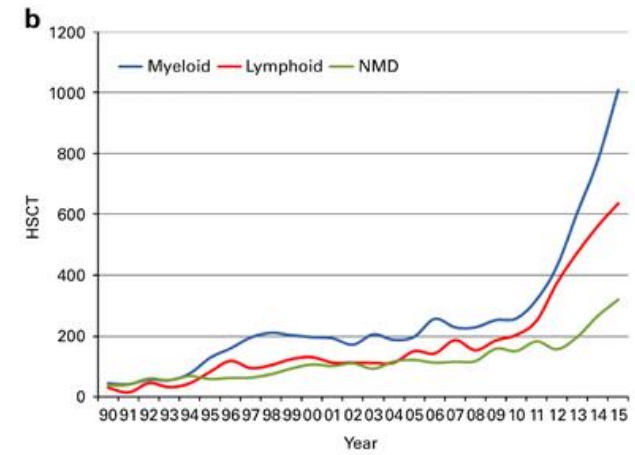
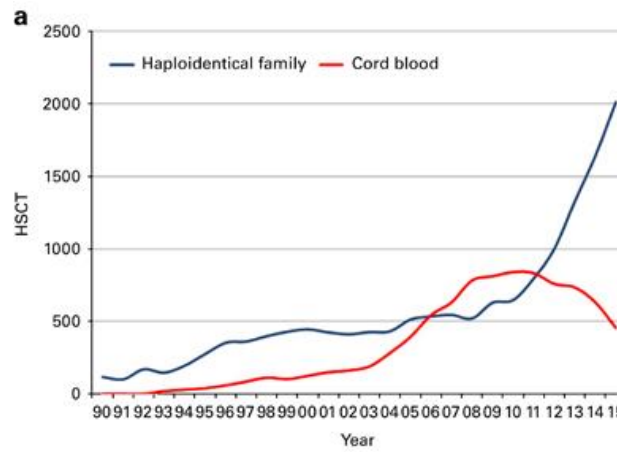


# CBU transzplantációk a Szent László Kórházban





# Txp trendek Európában



Passweg et al. BMT 2017

# A javuló eredmények háttere

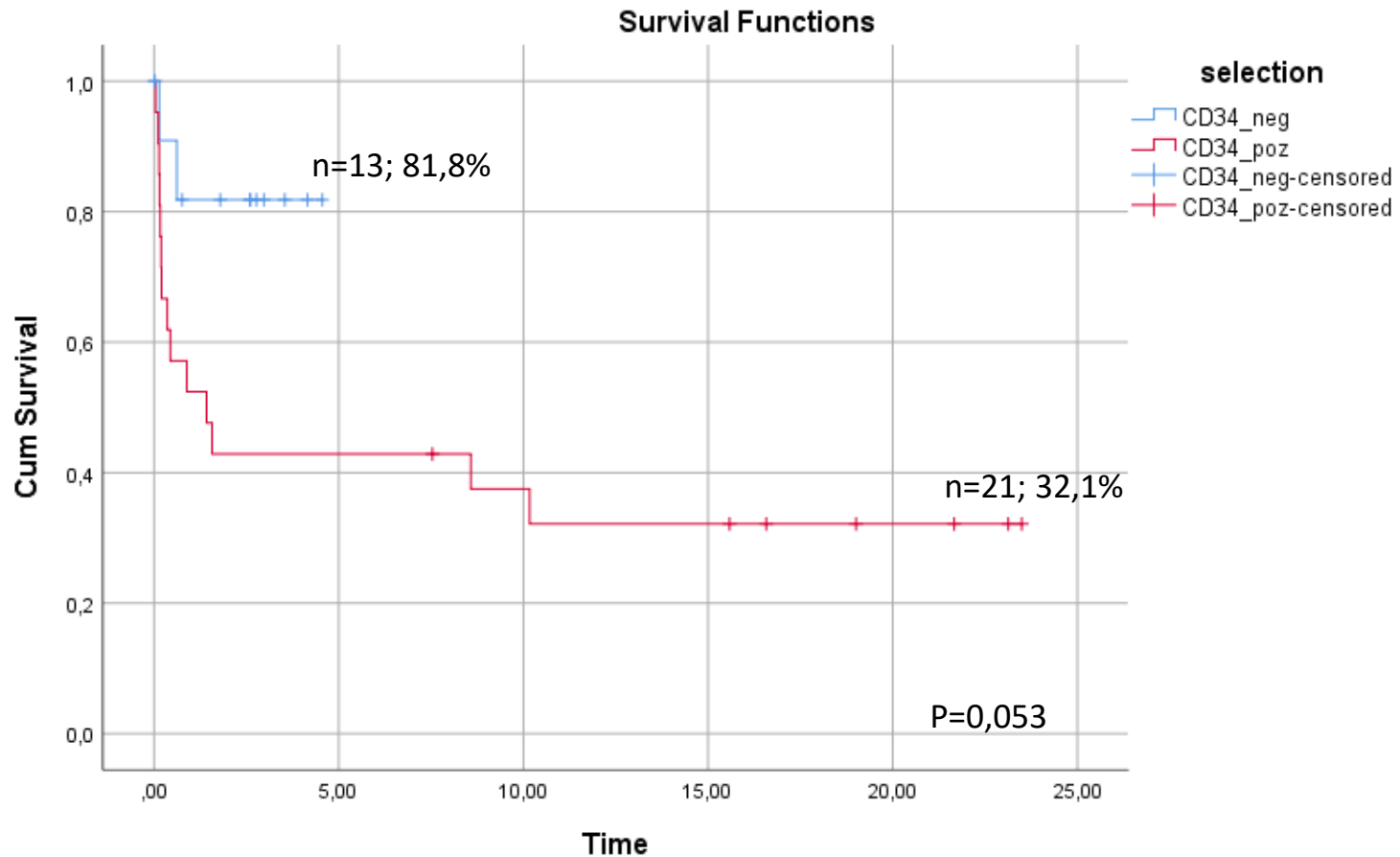
- Pontosabb és megbízhatóbb HLA tipizálási módszerek
- Gyorsan elérhető, új őssejt források (CBU), > 28 millió MUD
- Új haplo szelekciós módszerek (CD3alfa/béta-CD19 sejt depléció)
- Kevésbé toxikus kondicionáló regimenek
- Javuló szupportív terápia, a vírus és gombafertőzések korai diagnózisa és hatékonyabb kezelése
- Korai PID diagnózis, genetikai háttér felderítése, újszülöttkori szűrés
- Több „centrum” tapasztalat, nemzetközi tanulmányokhoz való csatlakozás

# HAPLO: CD3(alfa/béta)/CD19 sejt depléció vagy CD34+ szelekció

- CD34 szelektált graft
  - Csak CD34<sup>+</sup> őssejteket tartalmaz
  
- TcR $\alpha\beta$ /CD19 depletált graft tartalmaz:
  - CD34<sup>+</sup> őssejtek
  - CD34<sup>-</sup> őssejtek
  - Immunkompetens sejtek (pl. NK sejtek)
  - Monocyták
  - Elkötelezett progenitorok (pl. myeloid sejtvonala)
  - Megtapadást elősegítő sejtek
  - Citokin termelő sejtek
  
- GvHD és poszt-transzplantációs lymphoproliferatív betegség (PT-LPD) megelőzése, engraftment elősegítése, megrövidült immunhiányos állapot

# Túlélés CD34 pozitív és CD34 negatív szelekció esetében

N=34

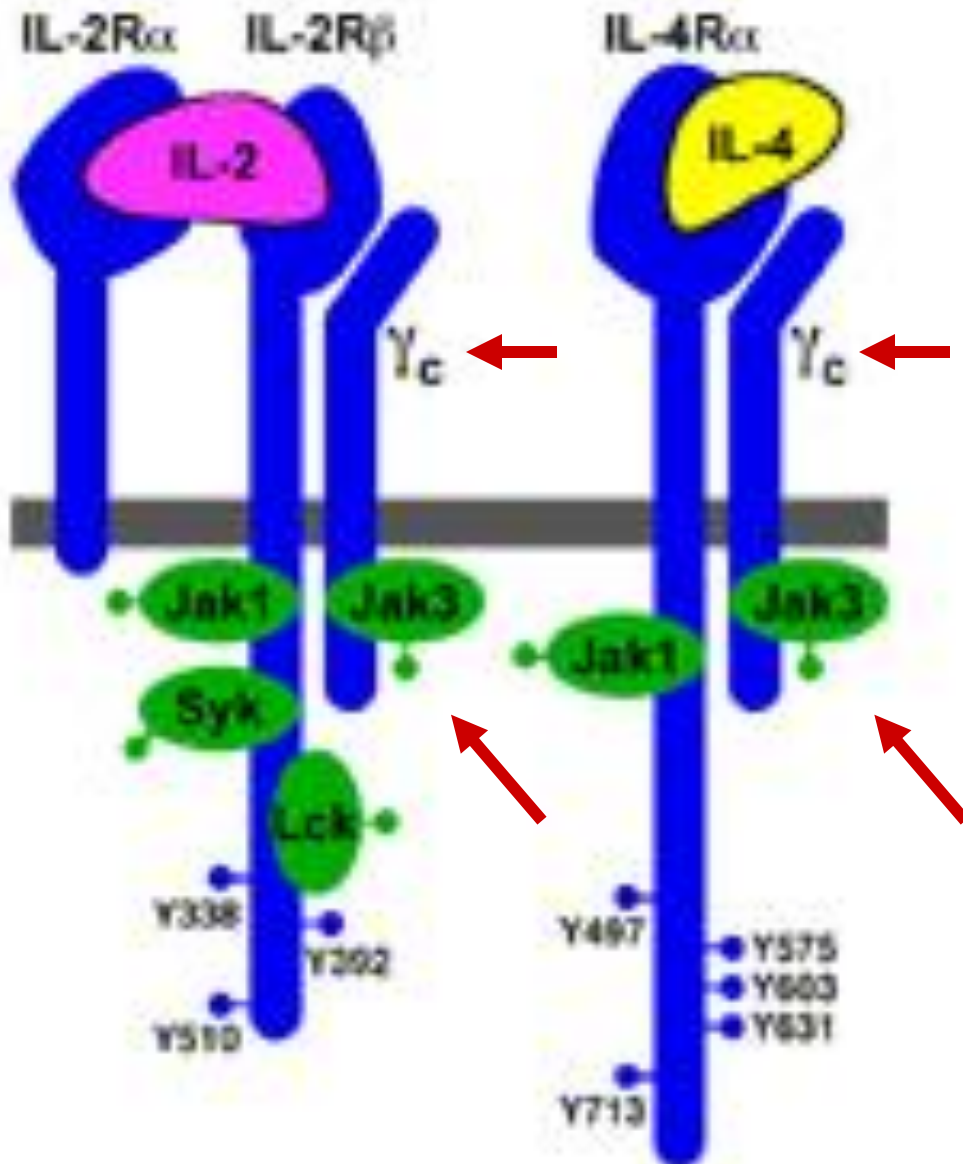


# CBU és haplo összehasonlítása

	CBU	Haplo
Költség	20-30 ezer USD/egység	Alacsony donorkeresési költség
Donorkeresés nehézségei	Kisebbségek, kevert rasszok esetében nehéz	Majdnem mindenkinek van donora
GvHD	Kevésbé súlyos	Súlyos lehet, nem megfelelő T sejt mentesítés esetén
Infekciós kockázat	Igen, elsősorban vírus	Igen
DLI lehetséges	Nem	Igen

# Esetismertetés 1.

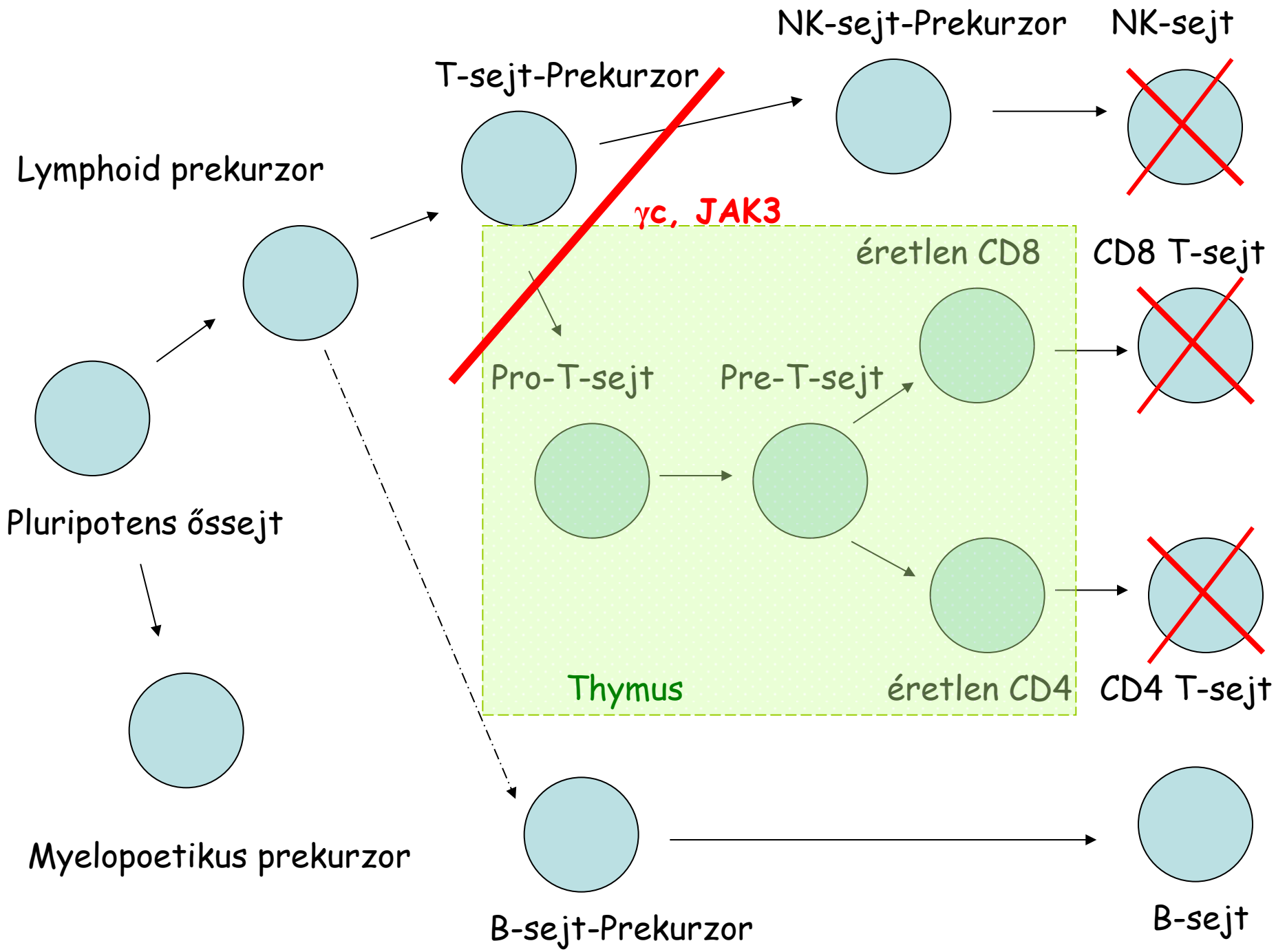
- 6 hónapos fiúcssecsemő
- Súlyos infekció miatt intenzív osztályon kezelik
- FACS: T-sejt -, NK-sejt -, B-sejt +
- X-SCID?
- Genetika: IL2RG génen c.295insA mutáció
- *Pneumocystis jirovecii* fertőzés miatt hunyt el



**IL-2 Receptor  
Common gamma chain**

**IL-2,4,7,9,15,21**

**JAK3 def.**





# Gyermekvállalás

- A szülők szeretnének gyermeket
- Diagnosztikai és terápiás lehetőségek?
- Újabb terhesség – prenatalis diagnosztika
- Beteg fiú magzat
- HLA-vizsgálat
- Ki legyen a donor?



## 2. gyermek

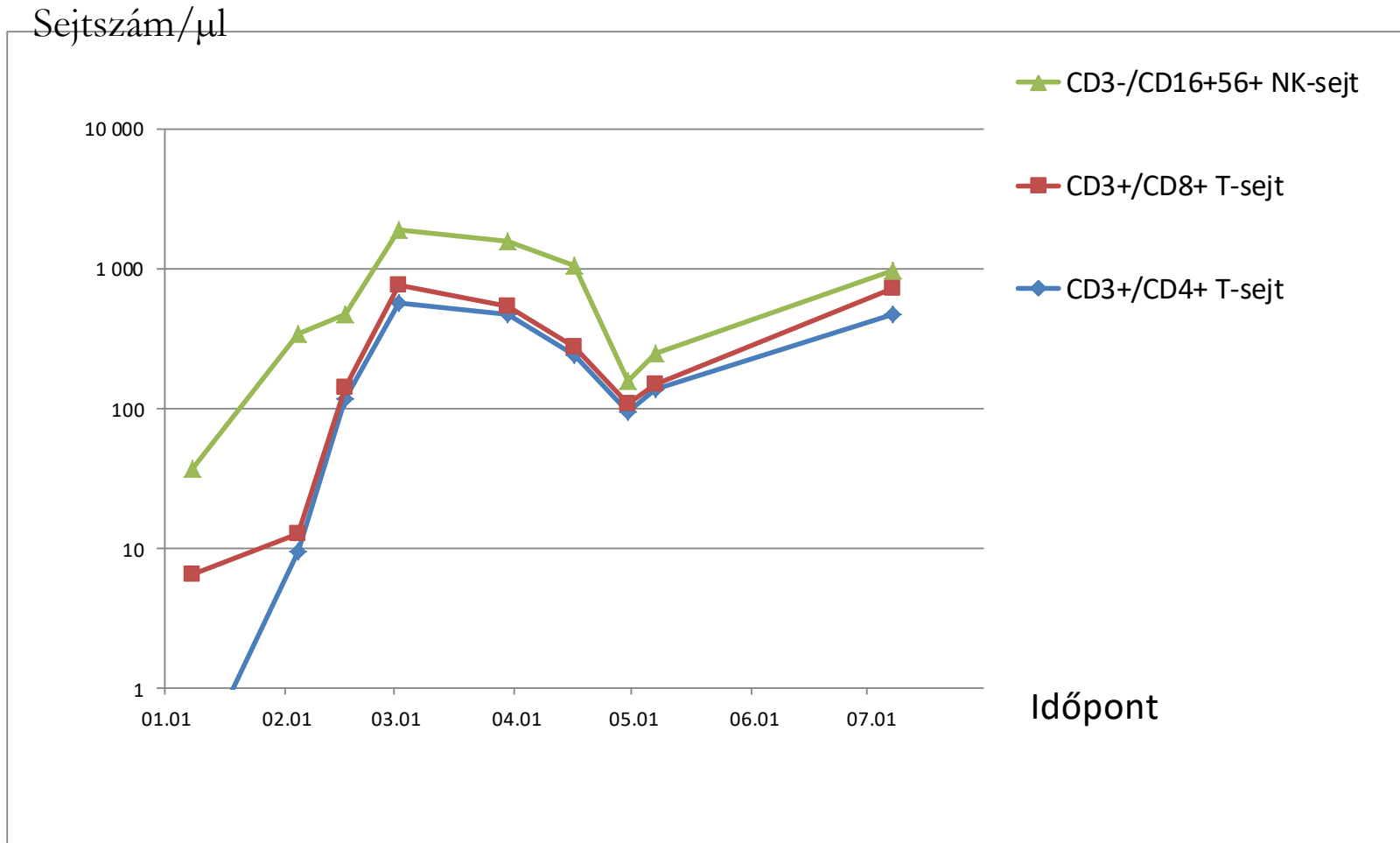
- Prenatális diagnózis - X-SCID, HLA tipizálás
- 39. gest. hét, pvn, 3600g
- BCG nem, anya CMV negatív - anyatej  
Prophylaxis: acyclovir, cotrimoxazol

	%	Ref. values %	Abs. counts (cell/ul)	Ref. values (cell/ul)
CD3+ T cell	<b>0.82</b>	28-76	<b>9.17</b>	600-5000
CD3+/CD8+ T cell	<b>0.52</b>	10-41	<b>6.28</b>	200-1900
CD3+/CD4+ T cell	<b>0.02</b>	17-52	<b>0.24</b>	400-3500
CD3-/CD16+56+ NK cell	<b>2.68</b>	6-58	<b>29.93</b>	100-1900
CD19+ B cell	<b>90.55</b>	5-22	<b>1011.04</b>	40-1100
CD4/CD8 ratio	<b>0.04</b>	1,0-2,6		

## 2. gyermek

- 2 héten belül: Txp
- Apa: haploidentikus transzplant
  - negatív TCR  $\alpha\beta$  és CD19 szelekció
  - graft: CD34<sup>+</sup>:  $5,41 \times 10^6$  /kg, TCR  $\alpha\beta$ :  $0,9 \times 10^4$  /kg
- **Nincs** kondicionálás/GvHD prophylaxis/centrális kanül
- Otthon
- 1 hó: akut II-III bél GvHD, szteroidra reagál
- 2,5 év: kiváló állapot, VNTR 22% donor

# FACS

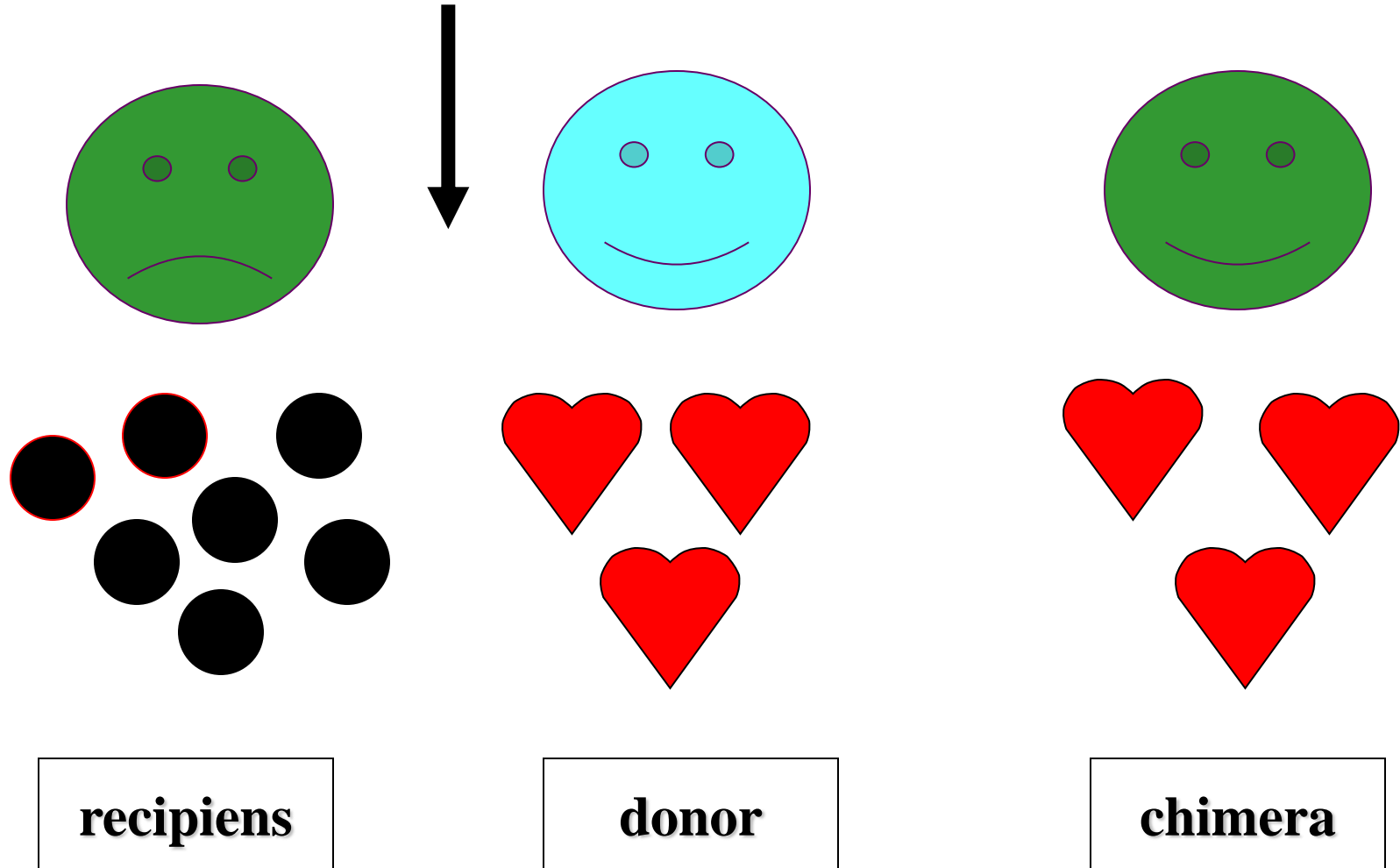


# A javuló eredmények háttere

- Pontosabb és megbízhatóbb HLA tipizálási módszerek
- Gyorsan elérhető, új őssejt források (CBU), > 28 millió MUD
- Új haplo szelekciós módszerek (CD3alfa/béta-CD19 sejt depléción)
- **Kevésbé toxikus kondicionáló regimenek**
- Javuló szupportív terápia, a vírus és gombafertőzések korai diagnózisa és hatékonyabb kezelése
- Korai PID diagnózis, genetikai háttér felderítése, újszülöttkori szűrés
- Több „centrum” tapasztalat, nemzetközi tanulmányokhoz való csatlakozás

# Myeloablatív allogén őssejt-átültetés

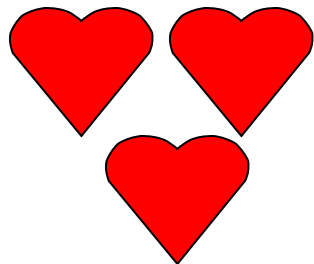
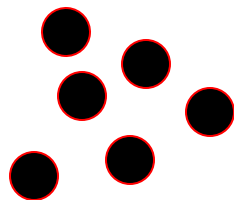
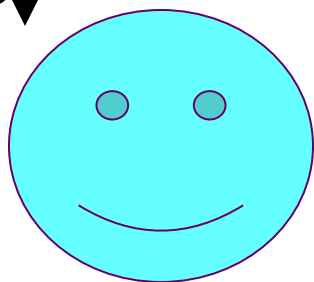
Kondicionálás



# Non-myeloablative őssejtátültetés

Őssejtátültetés

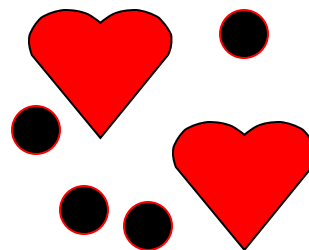
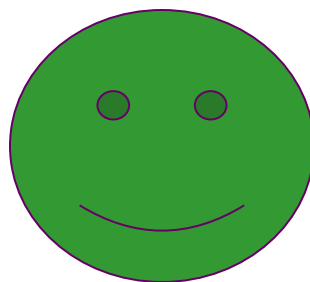
(kondicionálás) ↓



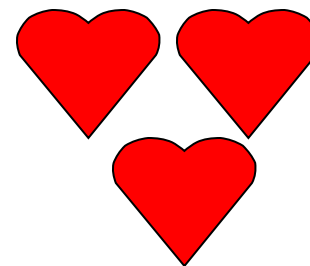
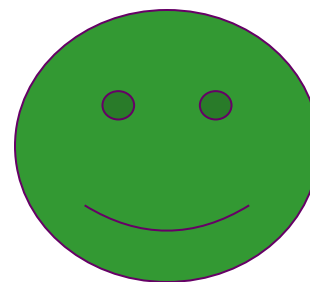
**Recipiens**

**Donor**

**DLI**

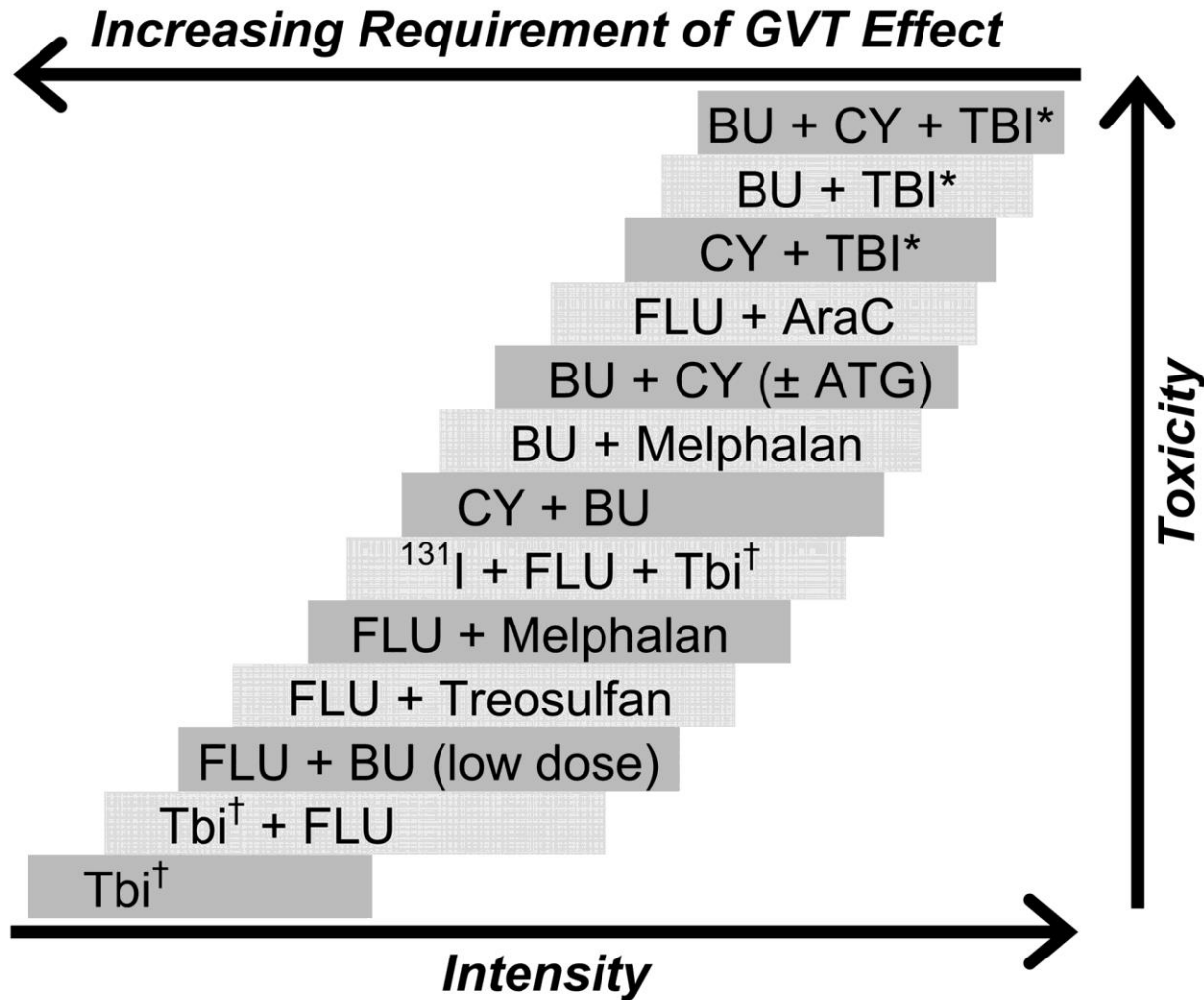


**Kevert chimera**



**Teljes chimera**

# Különböző intenzitású előkészítő kezelések





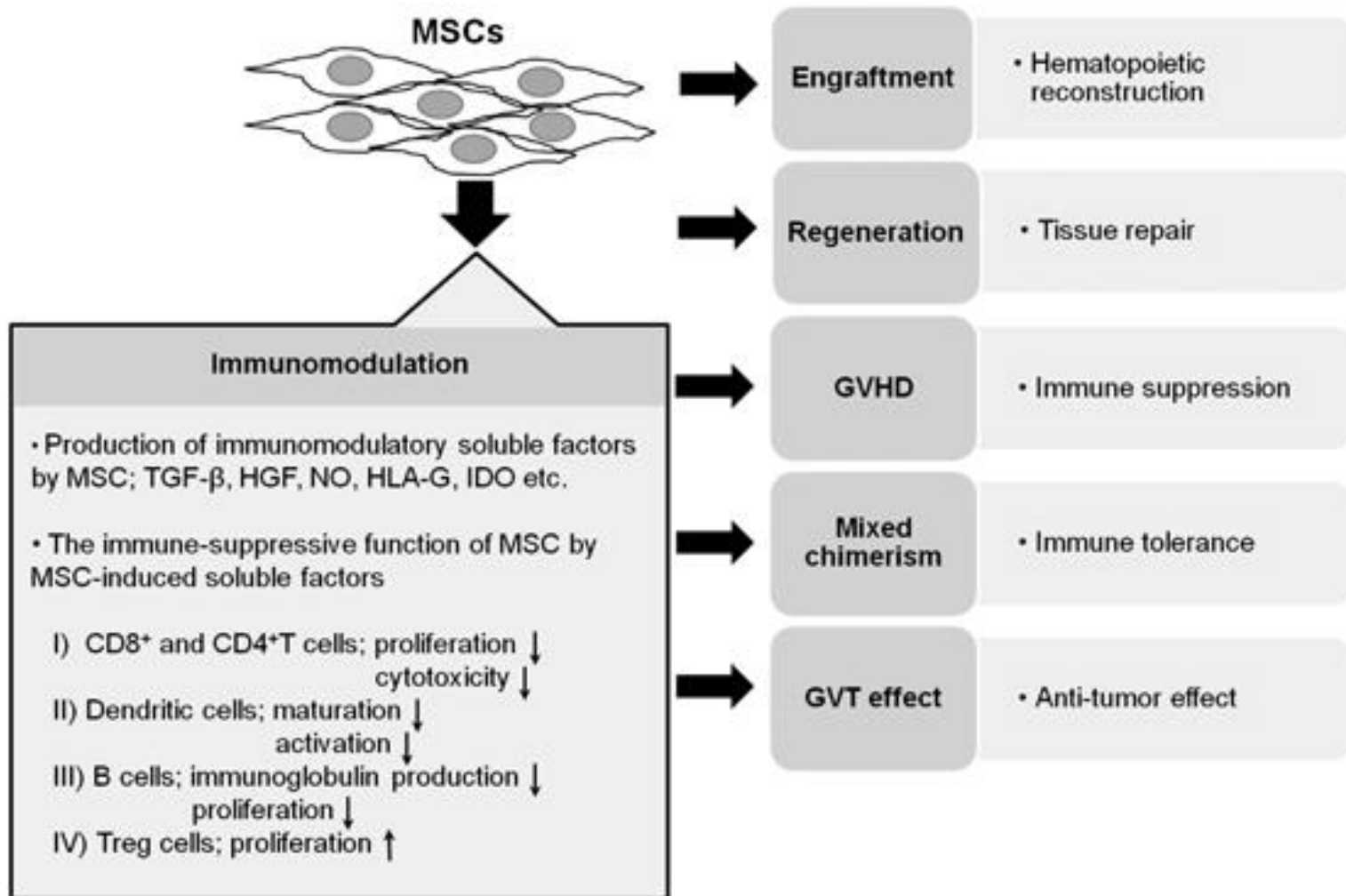
# Teljes vagy részleges chimerismus?

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

# A javuló eredmények háttere

- Pontosabb és megbízhatóbb HLA tipizálási módszerek
- Gyorsan elérhető, új őssejt források (CBU), > 28 millió MUD
- Új haplo szelekciós módszerek (CD3alfa/béta-CD19 sejt depléció)
- Kevésbé toxikus kondicionáló regimenek
- **Javuló szupportív terápia, a GvH, illetve a vírus és gombafertőzések korai diagnózisa és hatékonyabb kezelése**
- Korai PID diagnózis, genetikai háttér felderítése, újszülöttkori szűrés
- Több „centrum” tapasztalat, nemzetközi tanulmányokhoz való csatlakozás

# A mesenchymális őssejtek potenciális felhasználása vértképző őssejtátültetésben



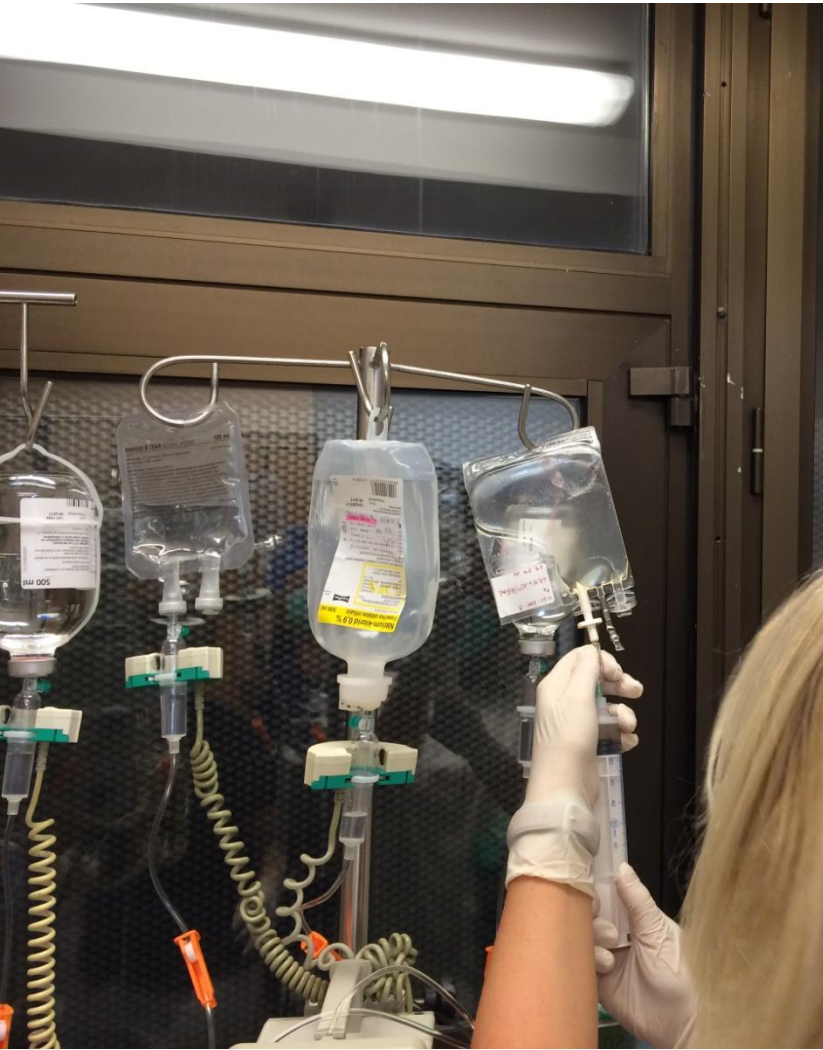
# MSC

- Köldökvér vagy csontvelő eredetű
- Sejtbankban szaporított
- MSC nem hordozza a HLA-rendszert
- Third-party donor („off the shelf“)
- Folyékony nitrogénes szállítás (dry shipper)
- Fagyasztva tárolás, -190 C
- Olvasztás ágy mellett
- Azonnal adható, ha van „készlet“






# Saját tapasztalatok

- Első MSC Th: 2015. október 9.

	R.M. (17 év)	B.L. ( 3 év)	C.Y. (7 év)	B.V. (16 év)	B.J. (8 év)
Dg.	MDS	XLP	B-thalassemia	AML	CD40L hiány
Kond.	Flu-Thio-ATG	Treo-Flu-Alemt	Flu-Mel-Thio-Alemt-Hydroxiu	Bu-Flu-ATG	Treo-Flu-Campath
Donor	MUD BM nő	Testvér BM	MUD BM	MUD PBSC AMM	MUD BM 10/10
aGVHD	Bél	Bőr, máj, bél	Máj, bél, Bőr	Bőr, bél	Bőr, máj, bél
Grade	IV	IV	IV	IV	IV.
	+48. nap	+29, +36, +47. nap	+30. nap	+18, +20. nap	+60



# MSC terápia, komplett remisszió

R.M.	<i>GvHD +48.nap</i> 1. MSC +58. nap 2. MSC +65. nap	
B.L.	<i>GvHD +36. nap</i> 1. MSC +55. nap 2. MSC +63. nap 3. MSC +69. nap	
C.Y.	<i>GvHD +30. nap</i> 1. MSC +44. napon 2. MSC +51. napon	
B.V.	<i>GvHD +20. nap</i> 1. MSC +35. nap 2. MSC +43. nap	
B.J.	<i>GVHD +60. nap</i> 1. MSC +66. nap 2. MSC +72. nap 3. MSC +80. nap	

Medián sejttartalom/zsák:  $1,86 \times 10^6$ /ttkg

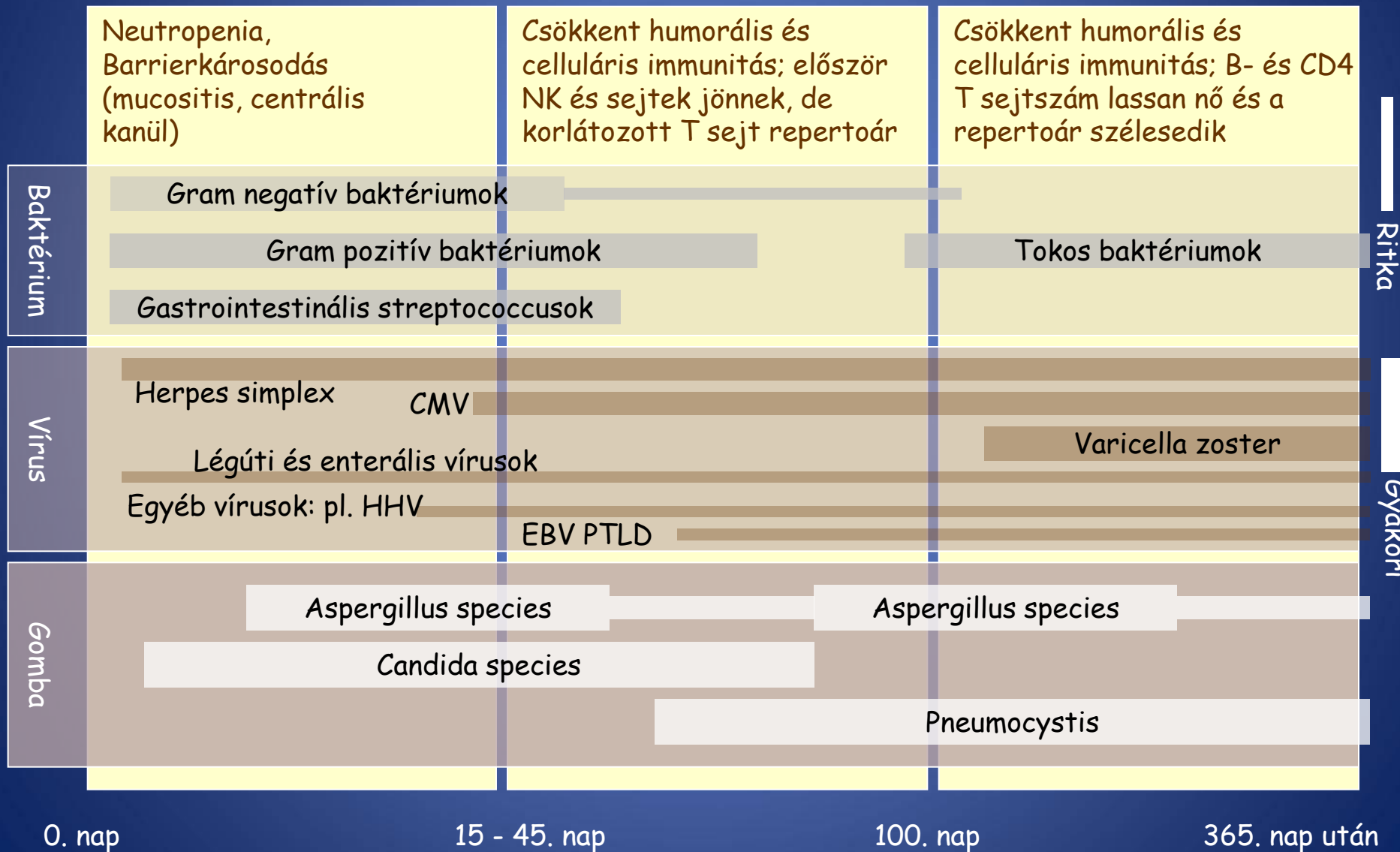
1. fázis: megtapadás előtt

2. fázis: megtapadás után

3. fázis: késői

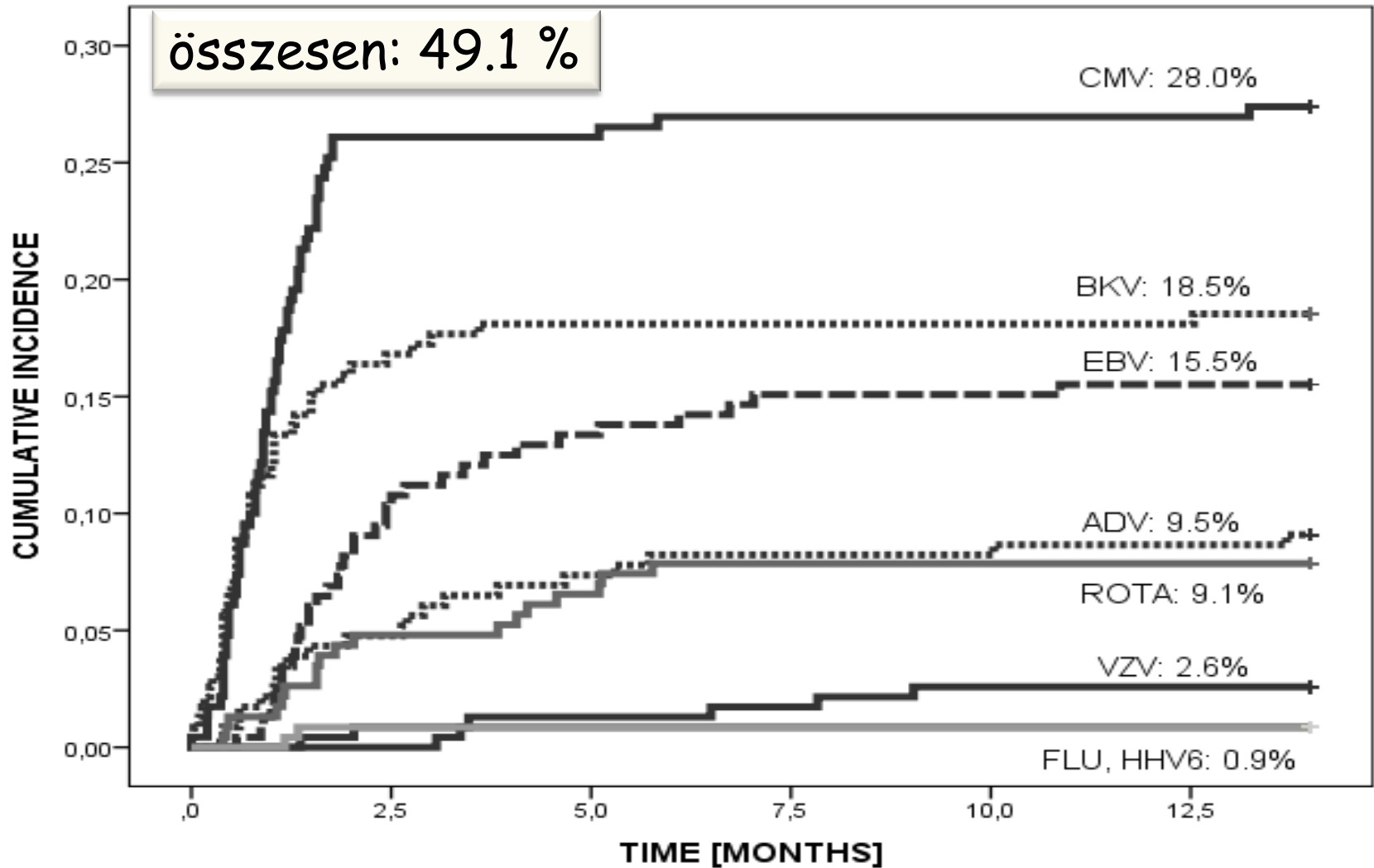
Graft versus host betegség: akut

krónikus





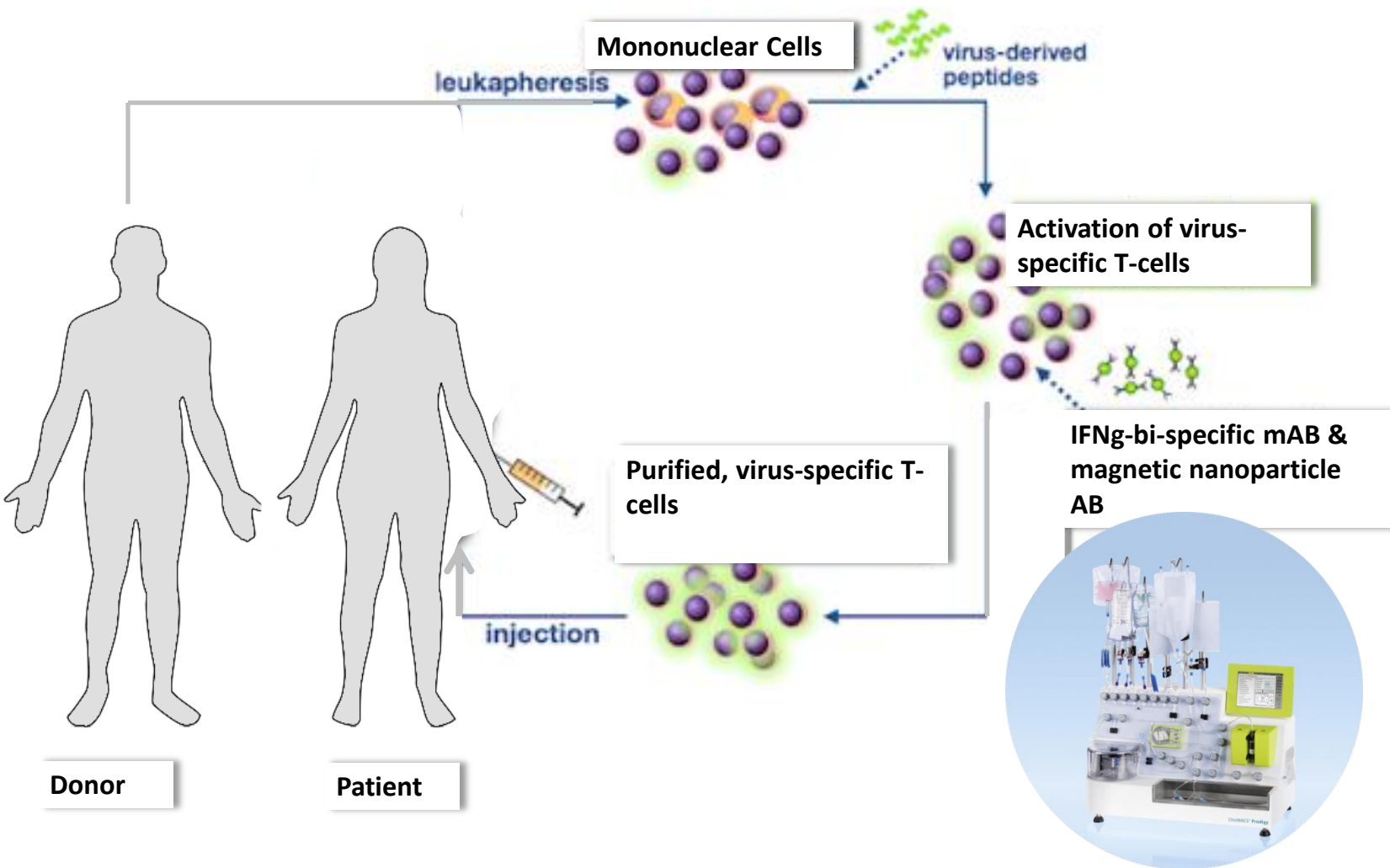
# A vírusfertőzések kumulatív incidenciája gyermek alloH SCT után



# Magas rizikójú betegek

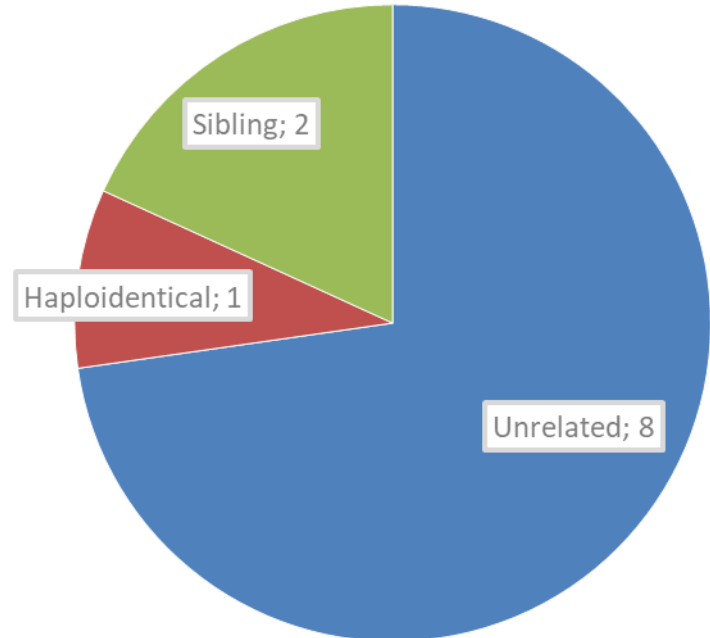
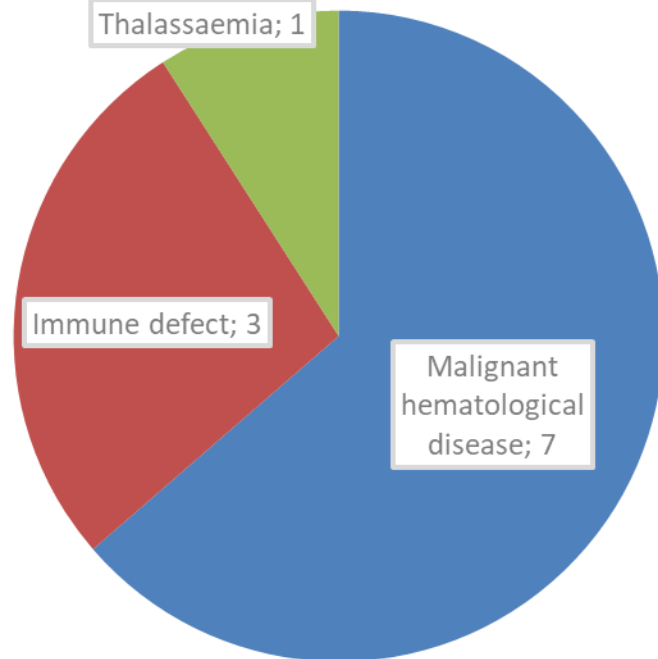
- Idegen donor
- CBU
- T-sejt depléció (in vivo vagy ex vivo)
- Súlyos GvHD (Grade III-IV)
- Súlyos lymphopenia

# Adoptív T sejt terápia antigén-specifikus T sejtekkel - CliniMACS Prodigy



# Eredmények...

- 11 gyermek esett át citotoxikus T-sejt terápián
  - 7 fiú, 4 lány
  - Medián életkor: 8 év (1 - 16)



# Indikációk

	Vírus 1.	Legmagasabb kópiaszám	Betegség/ szerv	Vírus 2.	Legmagasabb kópiaszám	Betegség/ szerv	GvHD/ immun-szuppresszió
1	CMV	212 000	Pneumonitis	-	-	-	No
2	CMV	10 800	-	AdV	501 000	Nephritis	Gr II GvHD + IS
3	EBV	11 800	PTLD	-	-	-	No
4	CMV	5 370	Colitis	-	-	-	Gr IV GvHD + IS
5	AdV	2 850	-	-	-	-	Gr IV GvHD + IS
6	CMV	2 875 506	Pneumonitis	-	-	-	No
7	CMV	6 146 094	Colitis	EBV	18 040	-	Gr IV GvHD + IS
8	EBV	1 342	PTLD, Izolált CNS DLBCL	-	-	-	No
9	CMV	20 522	-	AdV	1 350	enteritis	Gr IV GvHD + IS
10	AdV	95100	-	-	-	-	No
11	AdV	875253	Enteritis	-	-	-	No

# Kimenetel

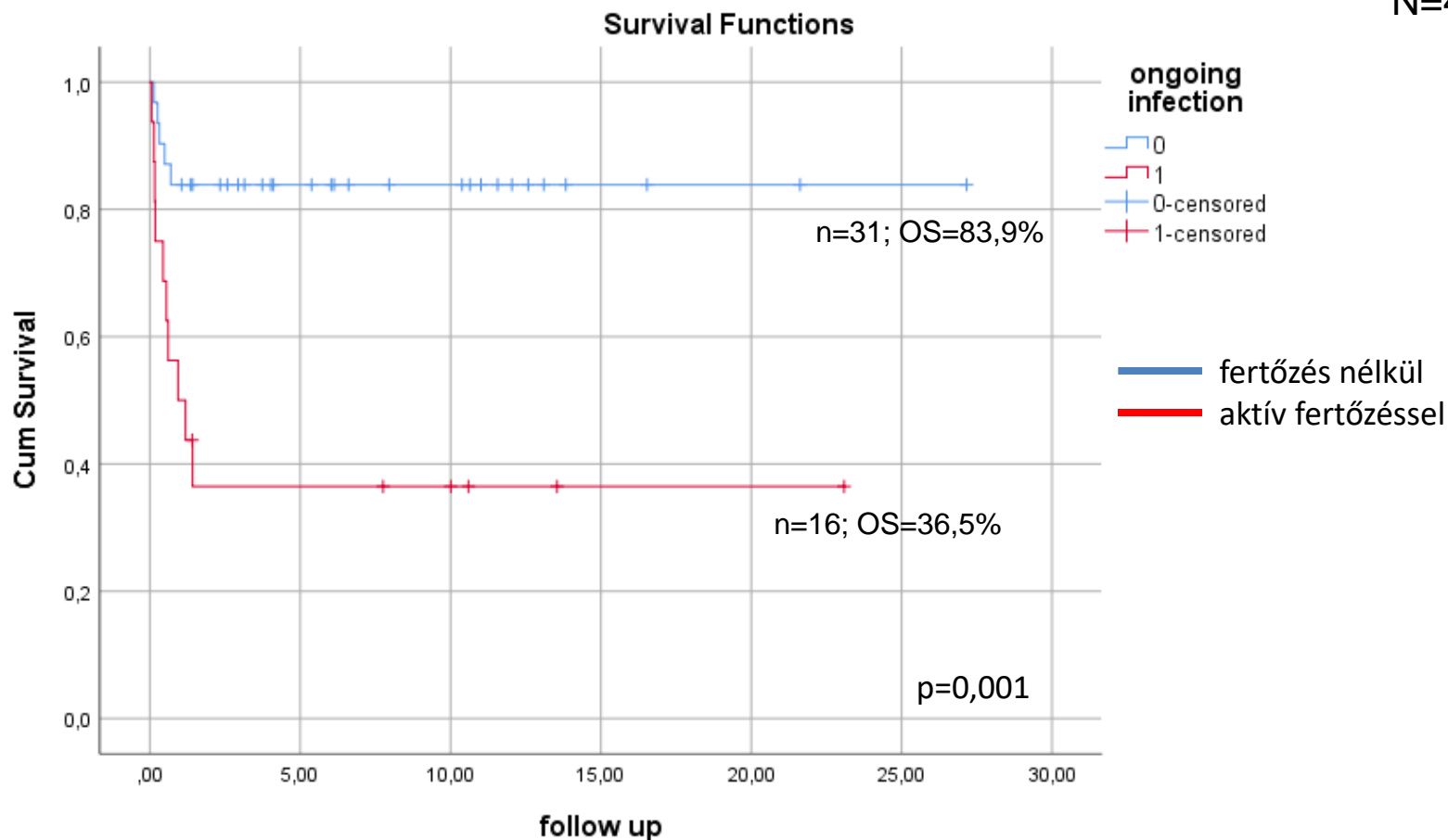
- Beadáskor szövődményt nem észleltünk
- Az első negatív PCR a Tx után: medián +13. napon
- 9/11 beteg tünetmentessé vált (8/11 mikrobiológiailag negatív)
- aGvHD nem lángolt fel
- Medián follow up idő: 873 nap (34-1101)
- 1 beteg: limitált cGvHD
- 8/11 beteg életben; 3 meghalt:
  - **2 invazív aspergillosis**
  - 1 CMV pneumonitis

# A javuló eredmények háttere

- Pontosabb és megbízhatóbb HLA tipizálási módszerek
- Gyorsan elérhető, új őssejt források (CBU), > 28 millió MUD
- Új haplo szelekciós módszerek (CD3alfa/béta-CD19 sejt depléción)
- Kevésbé toxikus kondicionáló regimenek
- Javuló szupportív terápia, a vírus és gombafertőzések korai diagnózisa és hatékonyabb kezelése
- **Korai diagnózis, genetikai háttér felderítése, újszülöttkori szűrés...**
- Több „centrum” tapasztalat, nemzetközi tanulmányokhoz való csatlakozás

# Túlélés a Txp idején zajló fertőzés szerint

N=47



Medián nyomon követés: 3,74 év (0,06–27,16)



# A javuló eredmények háttere

- Pontosabb és megbízhatóbb HLA tipizálási módszerek
- Gyorsan elérhető, új őssejt források (CBU), > 28 millió MUD
- Új haplo szelekciós módszerek (CD3alfa/béta-CD19 sejt depléció)
- Kevésbé toxikus kondicionáló regimenek
- Javuló szupportív terápia, a vírus és gombafertőzések korai diagnózisa és hatékonyabb kezelése
- Korai PID diagnózis, genetikai háttér felderítése, újszülöttkori szűrés
- **Több „centrum” tapasztalat, nemzetközi tanulmányokhoz való csatlakozás**



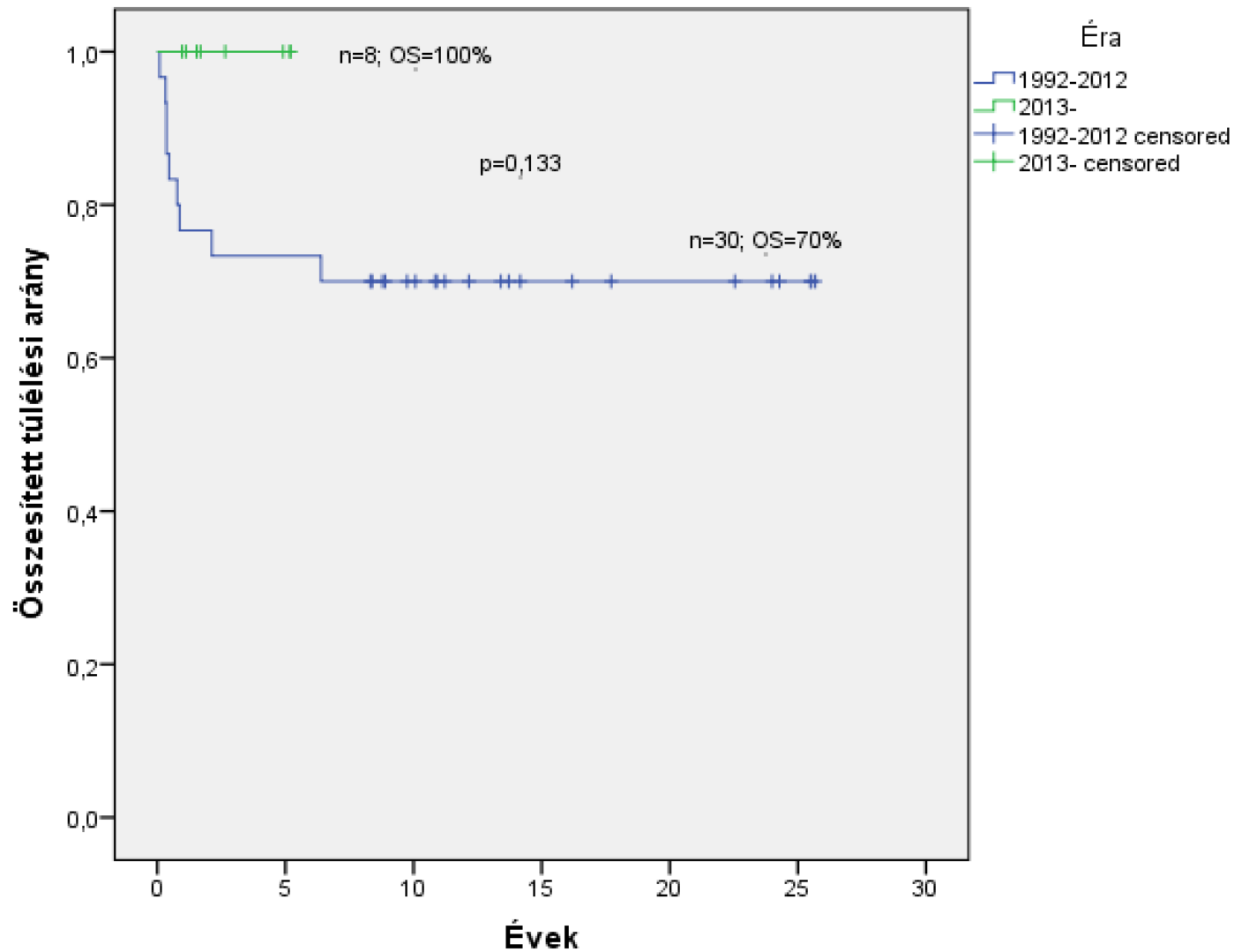
# **EWOG-SAA 2010**

Genetic and Immunological Characterization of  
Acquired Severe Aplastic Anemia (SAA) in Children and  
Adolescents

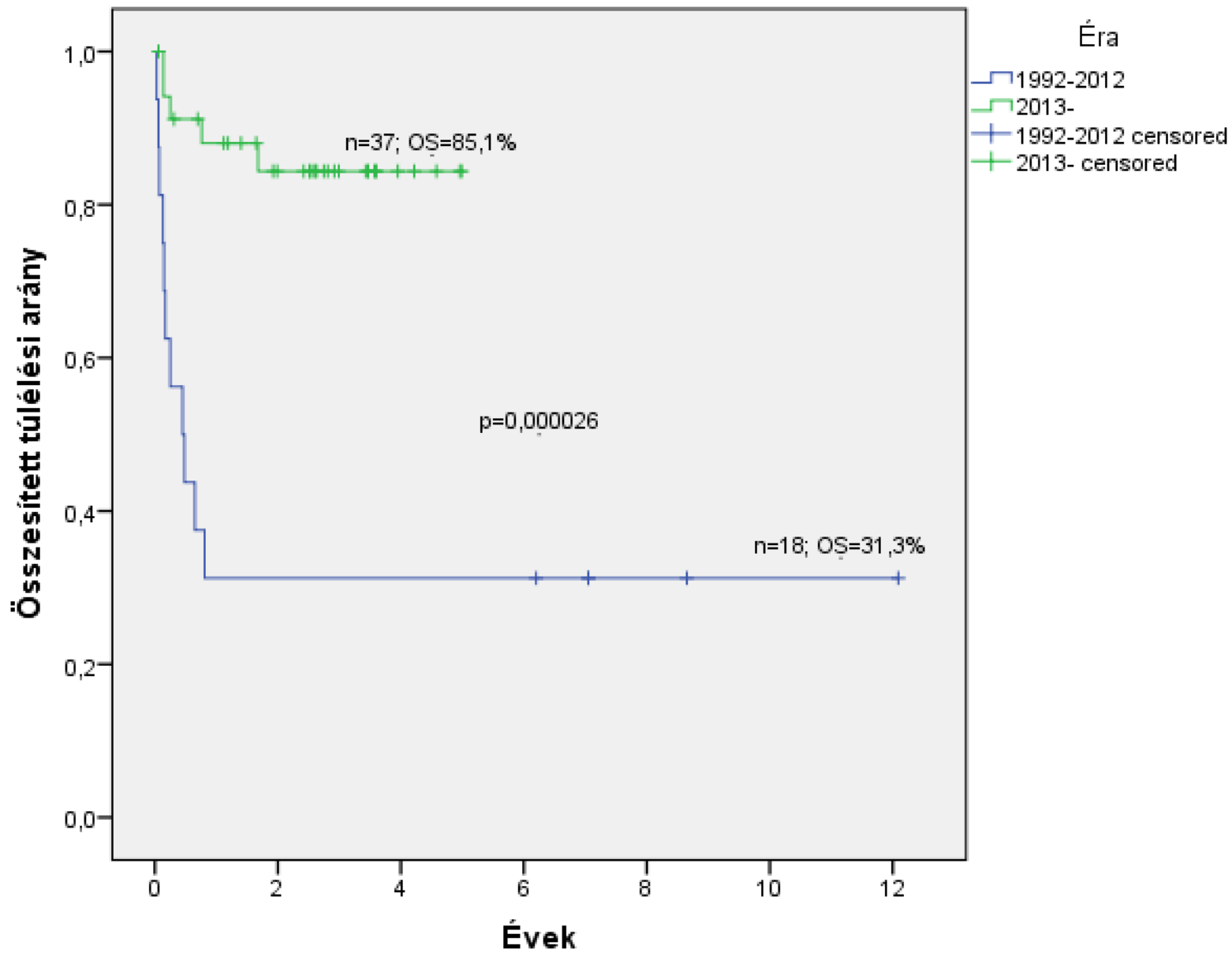
An open non-randomized multi-center prospective study

Amended Version  
April 24<sup>th</sup>, 2012

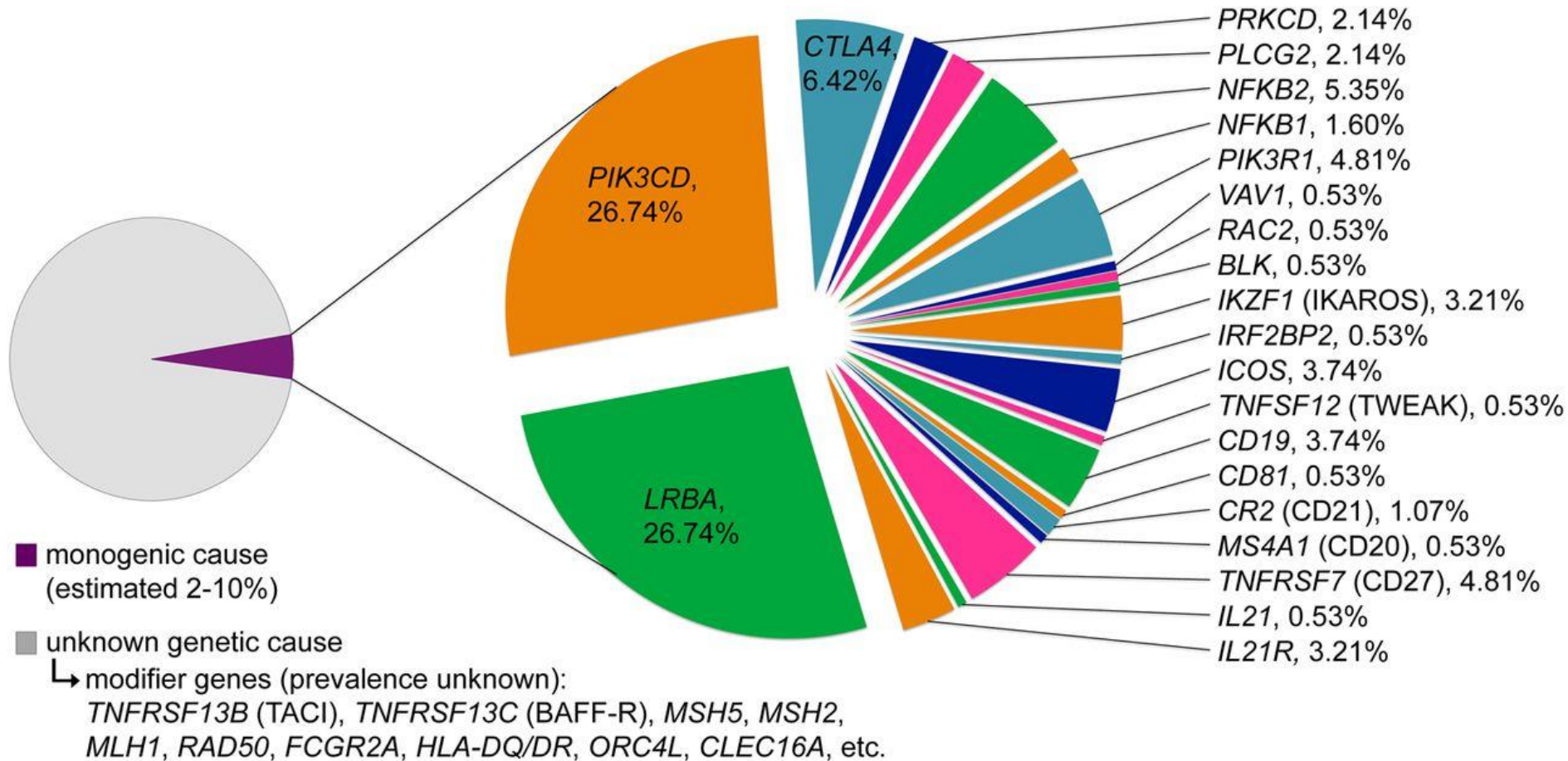
### Összesített túlélés két érában SAA esetén



# Összesített túlélés két érában MDS esetén



# CVID - Az egyes betegségkókozó gének előfordulása az ismert esetek alapján



# CVID fenotípus – klinikai vizsgálatokban

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

# Innovatív th - Kórtörténet 1.

- Szül.: 2003, Fiú
- Kisdedkorától gyakori felső légúti betegségek, 5x pneumonia
- 2010: ITP, Evans sy – szteroid
- 2011: progresszív varicella, IgG: 9,49, IgA: 0,21, IgM: 1,11g/l  
– LTT: PHA csökkent, ConA és PWM normális
- 2012: IgG2 és IgG4 csökkenés, - CVID? - IVIG

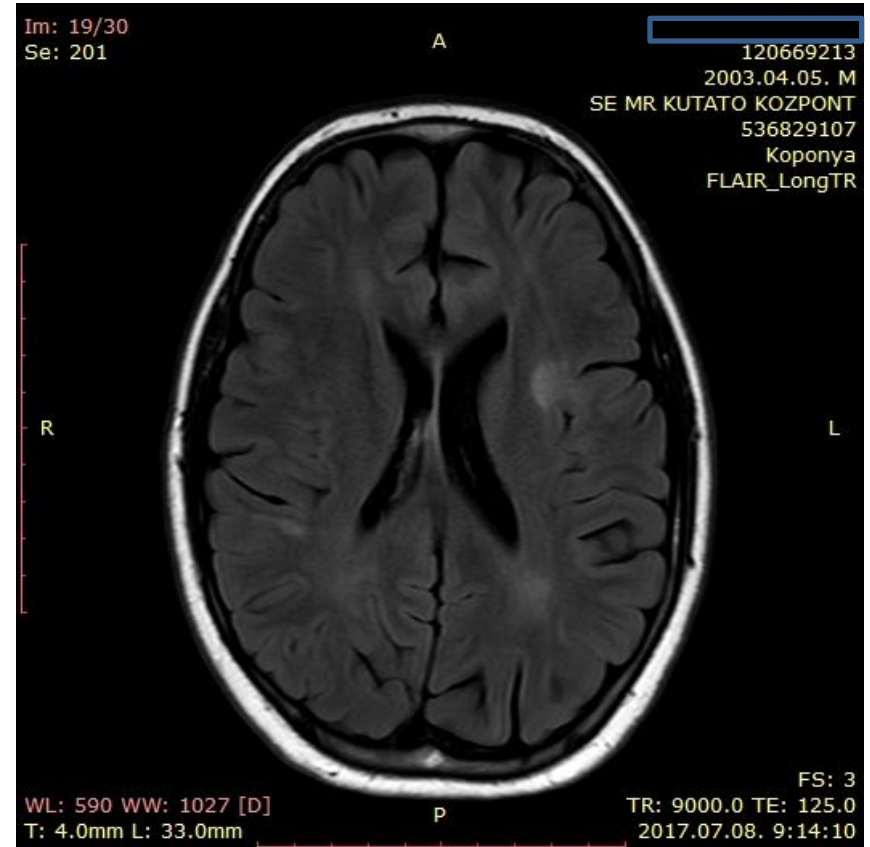
	%	Ref tart. %	Abs. szám sejt/ $\mu$ l	Ref tart sejt/ $\mu$ l
CD3+ T sejt	79,99 (+)	52-78	1158,65	800-3500
CD3+/CD8+ T sejt	47,53 (+)	9-35	388,49	200-1200
CD3+/CD4+ T sejt	27,50	25-48	398,32 (-)	400-2100
CD3-/CD16+56+ NK sejt	12,64	6-27	183,10	70-1200
CD19+ B sejt	6,47 (-)	8-24	93,74 (-)	200-600
CD4/CD8 arány	0,58 (-)	0,9-3,4		
Dupla negatív T sejt	4,96	<8		
Dupla pozitív T sejt	0,09	<2		
CD27+/IgD-/IgM- B sejt	0,00 (-)	3,3-9,6		

## Kórtörténet 2.

- 2013: ITP shub – szteroid, azatrioprin, IgA: 0
- 2016: splenomegália, krónikus ITP, hypertónia, kreatinin és húgysav emelkedés
- 2017:
  - Szteroid rezisztens ITP – eltrombopag
  - Visszatérő hasmenések: Campylobacter
  - Parotis duzzanat. Szövettan - AI sialadenitis
  - Grand mal - Orbitális és CNS granulomák – nagy dózis szteroid, levetiracetam - regresszió



# Orbita és agykoponya MRI 2017



# Kórtörténet 3.

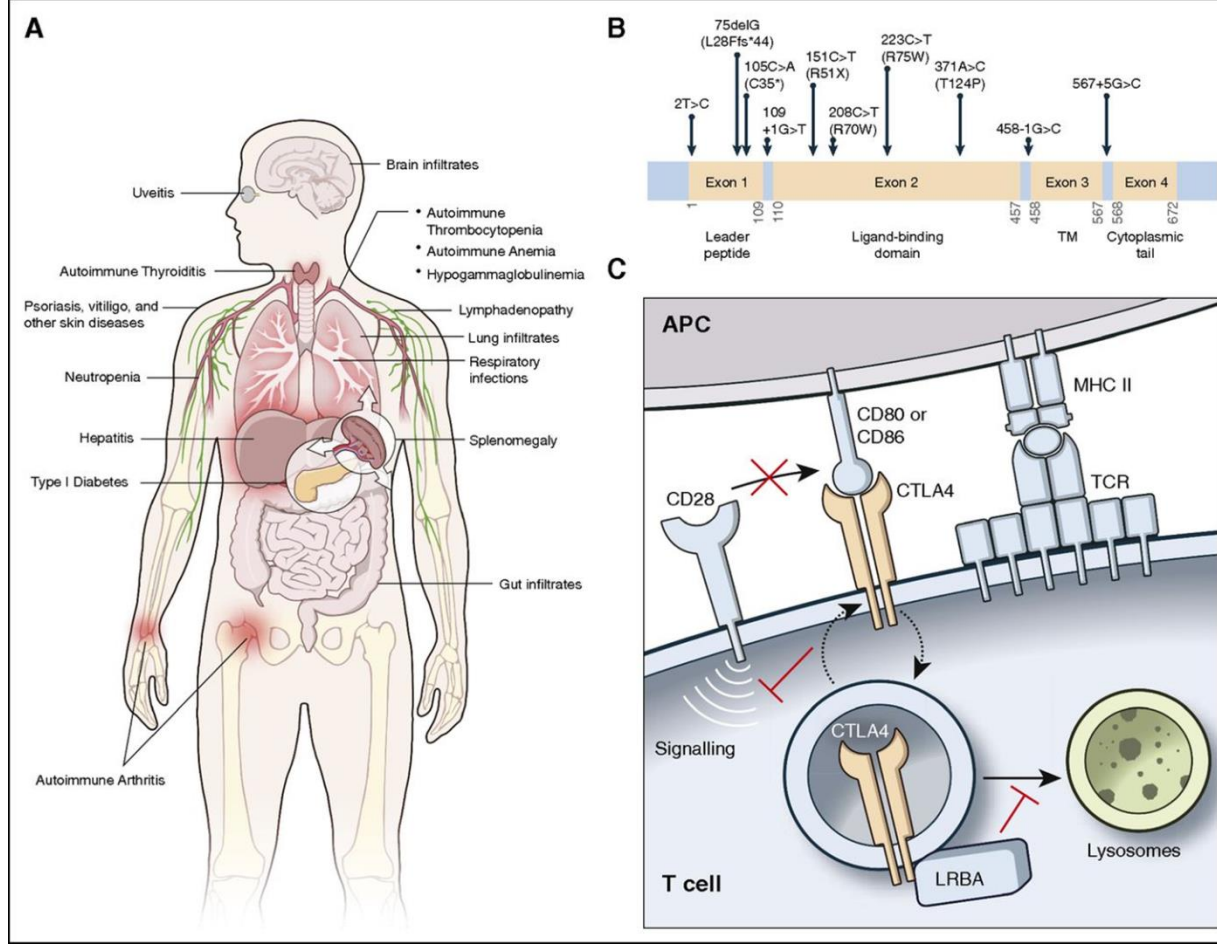
- 2017: genetika CEMM (Boztug)

Gén	CHR	POS	R	A	Impact	AA
CTLA4	2	204735635	G	A	missense	G146R

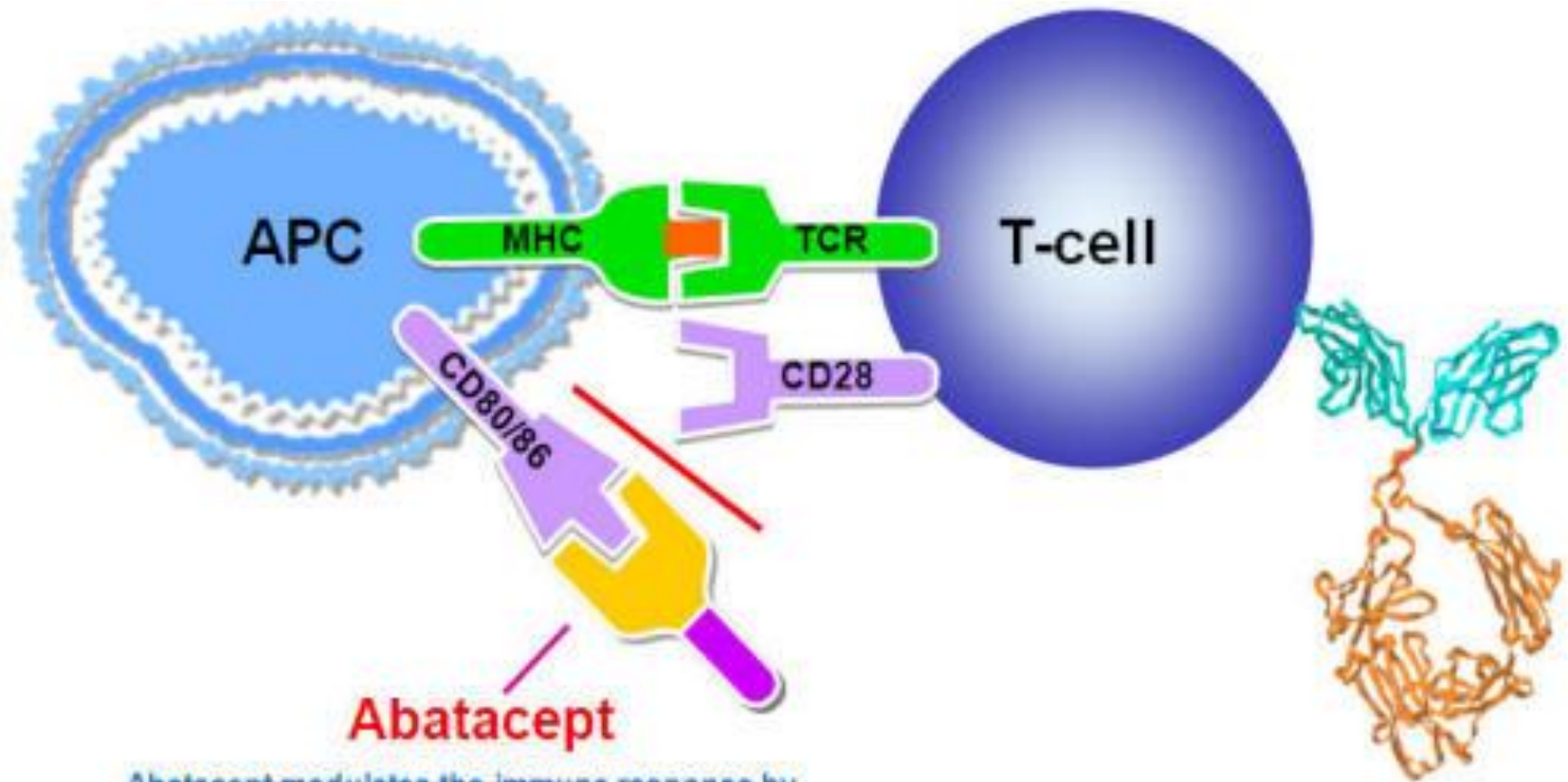
- **CTLA-4 defektus**
- Mater: egyező genetika
- Donorkeresés
- 2018: abatacept  
(fúziós protein: IgG Fc + CTLA-4 EC domain)

# Cytotoxicus T lymphocyta antigén-4 (CTLA-4)

- Kuehn HS. et al.: Science 26;345(6204):1623-1627. 2014. (4 család, 9 érintett, 6 beteg)
- Schubert D. et al.: Nature Med. 20(12):1410-1416. 2014 (6 család, 19 érintett, 12 beteg)
- CD28-CD80/86: T sejt aktiváció, citokin termelés, memória T sejt diff.



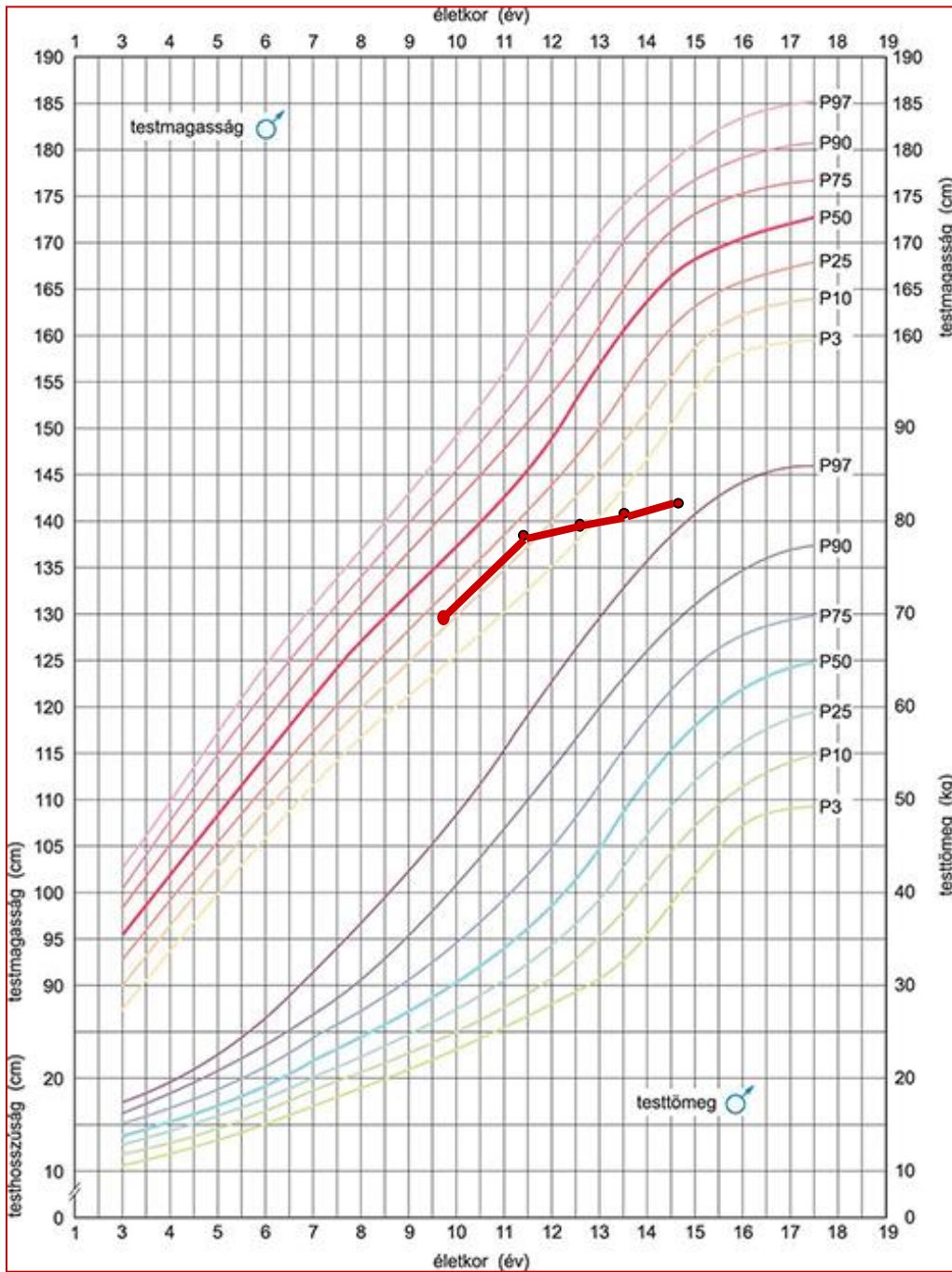
# Abatacept CTLA-4 mutációban



Abatacept modulates the immune response by binding to CD80/CD86 on an antigen-presenting cell (APC), such as a dendritic cell, thus preventing costimulatory binding of CD28 on naive T cells and attenuating T-cell activation.

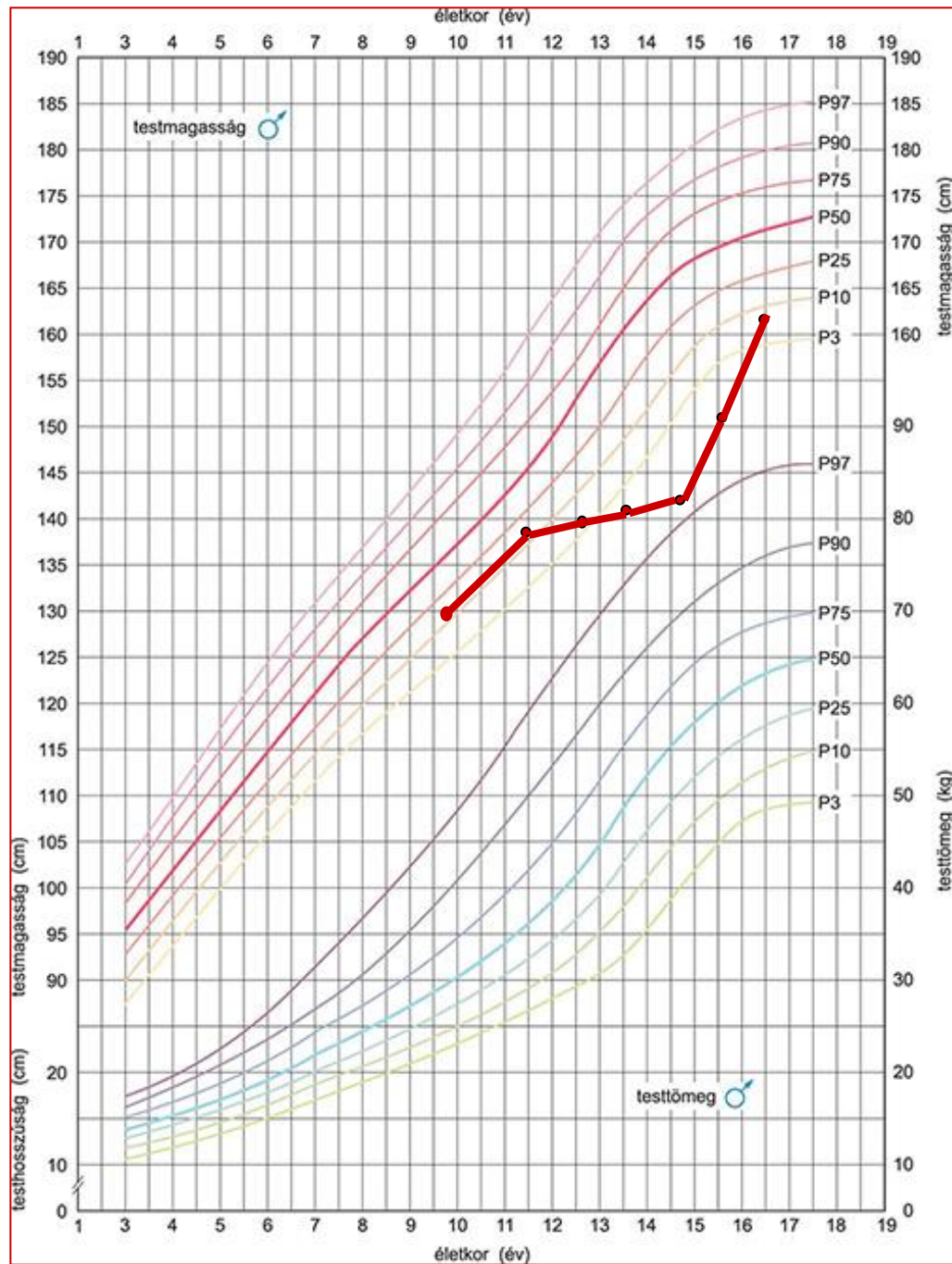
# Esetismertetés

- D.M. 1999, fiú
- 8 éves: recidiváló felső és alsó légúti betegségek (otitisek, pneumoniák) IgG: 3,1 g/l, IgA: 0,01 g/l, IgM: 0,01 g/l, polysaccharida antigénekre nem válaszol, neutropenia (ANC 0,4 G/l), hepatosplenomegalia, afták, lázak)
- **CVID** - IVIG (scIg), G-CSF, 4-24 mg Medrol, MMF, Rapamune
- Cushingizálódás, növekedési elmaradás - GH terápia
- Izületi panaszok, afták, súlyos neutropenia
- Csontvelőbiopszia: refrakter cytopenia multilineáris dysplasiával, kifejezett T sejtes infiltrációval, mérsékelt hypoplasiával
- Allo-Txp: 2015. 02. 20., idegen donor
- 100% donor vérképzés, normális perifériás sejtszámok, infekciómentes, normális Ig szintek, teljesen panasz és tünetmentes növekedés



# Esetismertetés

- D.M. 1999, fiú
- 8 éves: recidiváló felső és alsó légúti betegségek (otitisek, pneumoniák) IgG: 3,1 g/l, IgA: 0,01 g/l, IgM: 0,01 g/l, polysaccharida antigénekre nem válaszol, neutropenia (ANC 0,4 G/l), hepatosplenomegalia, afták, lázak)
- CVID - IVIG (scIg), G-CSF, 4-24 mg Medrol, MMF, Rapamune
- Cushingizálódás, növekedési elmaradás - GH terápia
- Izületi panaszok, afták, súlyos neutropenia
- Csontvelőbiopszia: refrakter cytopenia multilineráris dysplasiával, kifejezett T sejtes infiltrációval, mérsékelt hypoplasiával
- Allo-Txp: 2015. 02. 20., idegen donor
- 100% donor vérképzés, normális perifériás sejtszámok, infekciómentes, normális Ig szintek, teljesen panasz és tünetmentes növekedés





# Összefoglalás

- Javuló HSCT eredmények, kevesebb TRM
- Növekvő számú alternatív donor
- Transzplantáció aktív fertőzéssel: kedvezőtlen kórjóslat
- SCID: újszülöttkori szűrés (TREC)
- A klinikai, immunológiai és genetikai tényezők együttes figyelembevételével pontosabb kórjóslat adható
- HSCT újabb PID formák esetében is, különösen felnőttekben késői kezdetű vagy későn diagnosztizált betegségben
- Első vonalbeli transzplantáció egyes nem-SCID immundefektusokban
- HSCT a súlyos fertőzések és egyéb társbetegségek által okozott irreverzibilis szervkárosodások előtt végzendő el

# Köszönetnyilvánítás

- Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály

- Kállay Krisztián           Tímár László
- Benyó Gábor               Goda Vera
- Kassa Csaba               Stréhn Anita
- Csordás Katalin           Kertész Gabriella
- Horváth Orsolya           Andreovszki Ilona
- Csomor Judit

- Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály

- Masszi Tamás              Sinkó János
- Reményi Péter             Réti Marienn
- Karászi Éva                Gopcsa László
- Bártai Árpád               Torbágyi Éva
- Lengyel Lilla              Barta Anikó
- Fekete Sándor             Lueff Sándor

- Asszisztensek, ápolók, pszichológusok, pedagógusok, dietetikusok, szociális munkások, gyógytornászok, önkéntesek, data managerek, transzplantációs koordinátorok

- Magyar Gyermekonkológiai Hálózat
- OVSZ
- DPC - Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet dolgozói
- Alapítványi munkatársak
- Betegek és szüleik