

# Primarne imunodeficijencije

---

**Bellesi, Gaia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:875832>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Gaia Bellesi  
PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Gaia Bellesi  
PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je

dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_, pred

Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Srđan Banac, dr.med.
2. Prof.dr.sc. Igor Prpić, dr.med.
3. Izv.prof.dr.sc. Srećko Severinski, dr.med.

Rad sadrži 37 stranica, 2 slike, 26 literaturnih navoda.

## Zahvala

*Najveća zahvala pripada mojim najdražima, koji su ponekad i više od mene vjerovali u ovom akademskom putu i koji su mi svojom podrškom i svojim ponosom dali snagu da nastavim dalje kroz svaku poteškoću.*

*Hvala prijateljima s kojima sam dijelila ove godine, onima koji su me držali za ruku i olakšali teret brojnih obveza.*

*Hvala profesorima koji su svojom predanošću omogućili da se zaljubim u medicinu i hvala onim kliničarima koji su mi dali primjer liječnika kakav želim postati.*

*Posebna zahvala ide mentorici ovog rada, prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med., s kojom je bilo zadovoljstvo surađivati, koja je unatoč fizičkoj udaljenosti uvijek bila od velike pomoći i podrške.*

*Na kraju, hvala baki Rosi kojoj se nikad nisam dovoljno zahvalila za njenu bezuvjetnu ljubav koja će me pratiti kroz cijeli život.*

## Ringraziamento

*Il più grande ringraziamento va ai miei cari, che hanno creduto in questo percorso accademico a volte più di me e che con il loro orgoglio e supporto mi hanno dato la forza di andare avanti di fronte ad ogni difficoltà.*

*Grazie agli amici che hanno condiviso con me questi anni, a chi mi ha tenuto per mano ed ha alleggerito il peso di numerosi impegni.*

*Grazie ai professori che con la loro dedizione mi hanno fatta innamorare della medicina e grazie quei medici che mi hanno dato l'esempio del medico che voglio diventare.*

*Un ringraziamento speciale va alla relatrice di questa tesi, la professoressa Jelena Roganović, con la quale è stato un piacere collaborare e che nonostante la distanza fisica è stata sempre estremamente disponibile e di sostegno.*

*Infine, grazie a nonna Rosa, che non ho mai ringraziato abbastanza per il suo amore incondizionato che mi accompagnerà per tutta la vita.*

## Popis skraćenica i akronima

ADA - Adenosinska deaminaza

AIRE - Autoimuni regulator

ALPS - Autoimuni limfoproliferativni sindrom

BCG - Bacillus Calmette-Guerin

BTK- Bruton Tirozin Kinaza

BU - Busulfan

CGD - engl. *Chronic Granulomatous Disease*; Kronična granulomatozna bolest

CHS - Chediak-Higashijev sindrom

CH50 - 50% hemolitički komplement

CIDs - engl. *Combined Immunodeficiencies*; kombinirane imunodeficijencije

CMV - Citomegalovirus

CRISPR/Cas9 - engl. *Clustered regularly interspaced short palindromic repeat-associated protein 9*; niz međusobno razdvojenih kratkih, klasteriranih, palindromskih ponavljanja povezanih s proteinom 9

CRP - C-reaktivni protein

CTLA-4 - engl. *Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4*; antigen 4 povezan s citotoksičnim T-limfocitima

EBMT/ESID - engl. *European Society for Blood and Marrow*

*Transplantation/European Society for immunodeficiencies*; Europsko društvo za transplantaciju krvi i srži/Europsko društvo za imunodeficijencije

EBV - Epstein-Barr virus

ESID - engl. *European Society for Immunodeficiencies*; Europsko društvo za imunodeficijencije

FHL - engl. *Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*; obiteljska hemofagocitna limfohistiocitoza

Flu – Fludarabin

FOXN1- engl. *Forkhead box N1*; protein kutije glave vilice N1

GE - engl. *Gene Editing*; uređivanje gena

GOF - engl. *Gain Of Function*; dobitak funkcije

GT - Genska terapija

GvHD - engl. *Graft versus Host Disease*; bolest presatka protiv domaćina

HDR - engl. *Homology-Directed Repair*; homologno usmjereni popravak

HIV – engl. *Human Immunodeficiency Virus*; virus humane imunodeficijencije

HSC - engl. *Hematopoietic Stem Cells*; krvotvorne matične stanice

HSCT - engl. *Hematopoietic Stem Cells Transplantation*; transplantacija krvotvornih matičnih stanica

IEI - engl. *Inborn Errors of Immunity*; urođene greške imunosti

IUIS - engl. *International Union of Immunological Societies*; Međunarodni savez imunoloških društava

IVIG - Intravenozni Imunoglobulin

JAK - engl. *Janus Kinase*

KKS - Kompletna krvna slika

LRBA - engl. *Lipopolysaccharide Responsive and Beige-like Anchor protein*; Protein sidra koji reagira na lipopolisaharide i bež nalik

LYST- engl. *Lysosomal Trafficking regulator*; lizosomski regulator prometa

MEFV - engl. *Mediterranean Fever*; mediteranska vrućica

MMR - engl. *Measles, Mumps, Rubella*; ospice, zaušnjaci i rubeola

MMRD - engl. *Mismatched Related Donor*; nepodudarni srodni darivatelj



MRD/MSD- engl. *Matched Related/Sibling Donor*; podudarni srodni darivatelj

MUD - engl. *Matched Unrelated Donor*; podudarni nesrodni darivatelj

NHEJ - engl. *Non-Homologous End Joining*; nehomologno spajanje krajeva

NK - engl. *Natural Killer (cells)*; Prirodne stanice ubojice

PID - Primarne Imunodeficijencije

RIC - engl. *Reduced Intensity Conditioning*; kondicioniranje smanjenog intenziteta

SCID - engl. *Severe Combined Immunodeficiency*; teška kombinirana imunodeficijencija

SCIG - engl. *Subcutaneous Immunoglobulin*; subkutani imunoglobulin

SLE - Sistemski lupus eritematozus

SPUR - engl. *Serious, Persistent, Unusual, Recurrent (infection)*; ozbiljna, trajna, neuobičajena, rekurentna (infekcija)

STAT- engl. *Signal Transducer and Activator of Transcription*; Transduktor signala i aktivator transkripcije

TALEN - engl. *Transcript Activator Like Effector Nucleases*; efektorske nukleaze nalik aktivatoru transkripcije

TLR - Toll-Like receptori

TREC - engl. *T cell receptor excision circles*; krugovi ekscizije receptora T stanica

Treg - engl. *regulatory T cells*; regulatorne T stanice

VST- engl. *Virus Specific T-cells*; T-stanice specifične za virus

WAS - Wiskott-Aldrichov sindrom

WASP - Protein Wiskott-Aldrichovog sindroma

XLP - engl. *X-linked Lymphoproliferative disease*; X-vezana limfoproliferativna bolest

ZFN- engl. *Zinc Finger Nucleases*; nukleaze cinkovih prstiju

## Sadržaj

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Svrha rada .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Pregled literature.....</b>	<b>2</b>
<b>3.1 Klasifikacija.....</b>	<b>2</b>
3.1.1 Kategorija I (Kombinirane imunodeficijencije bez sindromskih značajki) .....	2
3.1.2 Kategorija II (Kombinirane imunodeficijencije sa sindromskim značajkama) .....	3
3.1.3 Kategorija III (Pretežno deficijencije protutijela) .....	4
3.1.4 Kategorija IV (Bolesti imunološke disregulacije) .....	4
3.1.5 Kategorija V (Defekti broja/funkcije fagocita) .....	5
3.1.6 Kategorija VI (Defekti unutarnje i urođene imunosti).....	5
3.1.7 Kategorija VII (Autoinflamatorni poremećaji).....	6
3.1.8 Kategorija VIII (Nedostaci komplementa).....	6
3.1.9 Kategorija IX (Defekti koji uzrokuju zatajenje koštane srži).....	7
3.1.10 Kategorija X (Fenokopije IEI-a) .....	7
<b>3.2 Dijagnoza kod djeteta s recidivirajućim infekcijama.....</b>	<b>8</b>
3.2.1 Anamneza i fizikalni pregled.....	8
3.2.2 Laboratorijska procjena .....	11
<b>3.3 Dijagnoza u novorođenačkoj dobi .....</b>	<b>13</b>
<b>3.4 Zbrinjavanje djeteta s rekurentnim infekcijama .....</b>	<b>15</b>
3.4.1. Zbrinjavanje djeteta tijekom evaluacije za PID.....	15
<b>3.5 Imunološka rekonstitucija .....</b>	<b>16</b>
3.5.1. Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica.....	16
3.5.2. Transplantacija timusa .....	18
3.5.3. Biološka terapija: fuzijski proteini i enzimaska nadomjesna terapija .....	19

3.5.4. Inhibitori malih molekula.....	20
3.5.5. Korištenje adoptivnog prijenosa T-stanica specifičnih za virus.....	21
3.5.6. Genska terapija .....	21
<b>4. Rasprava .....</b>	<b>23</b>
<b>5. Zaključci.....</b>	<b>26</b>
<b>6. Sažetak.....</b>	<b>26</b>
<b>7. Summary .....</b>	<b>28</b>
<b>8. Literatura.....</b>	<b>31</b>
<b>9. Životopis .....</b>	<b>37</b>

## 1. Uvod

Urođene greške imunosti (engl. *Inborn Errors of Immunity*; IEI ili hrv. *Primarne Imunodeficijencije*; PID) obuhvaćaju skupinu brojnih nasljednih poremećaja, često uzrokovanih mutacijama jednog gena, koji rezultiraju specifičnim oštećenjem normalnog imunološkog razvoja i funkcije. Ukupna prevalencija IEI-ova je 1 do 5 na 1000. (1) U posljednja dva desetljeća, genomska analiza, uz biokemijska i stanična ispitivanja preciznije definiraju sve veći broj novih genetskih poremećaja povezanih s PID-om. (2) Aktualno postoji 485 klasificiranih IEI-ova, (3) u usporedbi s približno 150 poremećaja u 2009. godini. (4) Napredak u otkrivanju genetičkih uzroka humanih imunoloških bolesti značajno pridonosi razumijevanju molekularnih, staničnih i imunoloških mehanizama patogeneze bolesti, čime se istovremeno poboljšava i imunološko razumijevanje bolesti i unaprjeđuju dijagnoza i zbrinjavanje pacijenata. (3) Mnogi IEI-ovi, uključujući tešku kombiniranu imunodeficijenciju (engl. *Severe Combined Immunodeficiency*; SCID) mogu se liječiti transplantacijom matičnih hematopoetskih stanica (engl. *Hematopoietic Stem Cells Transplantation*; HSCT), koji je terapijski standard već desetljećima, (4) ali kako razumijevanje mehanizama koji uzrokuju IEI-a unaprjeđuje, "precizna medicina" počinje se primjenjivati u liječenju nekih od tih bolesti, poput modulacije unutarstaničnih putova kad je funkcija istih povećana ili smanjena kao rezultat genetskih defekata. Nadalje, za neke se bolesti uvodi genska terapija (GT), korištenjem programiranih virusnih vektora za isporuku željenih korigiranih gena u autolognim krvotvornim matičnim stanicama (engl. *Hematopoietic Stem Cells*; HSC) koje se zatim transplantiraju u pacijenta. (5)

## 2. Svrha rada

Broj opisanih PID-ova i klasifikacija istih su se u posljednja dva desetljeća značajno promijenili. Klinička prezentacija PID-a može biti raznolika te ovisi o vrsti bolesti i dobi djeteta, što uz rijetkost bolesti otežava dijagnostički postupak, no ukupna prevalencija svih PID-ova je značajna i o ranom prepoznavanju i zbrinjavanju poremećaja često ovisi preživljavanje pacijenta.

Svrha ovog rada je ponuditi pregled ažurirane literature o PID-ovima, od suvremene klasifikacije do smjernica o zbrinjavanju pacijenata.

## 3. Pregled literature

### 3.1 Klasifikacija

U zadnjoj klasifikaciji je opisano gotovo 500 IEI-ova. Međunarodni savez imunoloških društava (engl. *International Union of Immunological Societies*; IUIS) klasificirao je ove poremećaje u devet kategorija na temelju segmenta imunološkog sustava koji je zahvaćen, uz desetu kategoriju koja obuhvaća IEI fenokopije. Svaku kategoriju karakteriziraju jedinstveni tipovi infekcija i kliničke značajke koje su korisne za odabir početne dijagnostičke laboratorijske evaluacije. (1)

#### 3.1.1 Kategorija I (Kombinirane imunodeficiencije bez sindromskih značajki)

Kategorija I IUIS klasifikacije uključuje imunodeficiencije koje utječu na staničnu i na humoralnu imunost (kombinirane imunodeficiencije, engl. *Combined*

*Immunodeficiencies*; CIDs), ali im nedostaju definirana sindromska obilježja poremećaja uključenih u kategoriju II. Pacijenti s defektima T-stanične loze prezentiraju često virusne, gljivične i/ili bakterijske infekcije, uključujući oportunističke infekcije (npr. pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*) i infekcije uzrokovane živim cjepivima (npr. ospice, zaušnjaci i rubeola [engl. *Measles, Mumps, Rubella*; MMR] i varičela). (1) Najteži primjer je SCID, koji se pojavljuje u djetinjstvu. (6) Najčešći oblik SCID-a je X-vezan, ali postoje i autosomno recesivni oblici. Bolest je uzrokovana mutacijama gena Janus kinaze 3 (*JAK3*), protein tirozin fosfataza, gena koji aktiviraju rekombinaciju 1 (*RAG1*) i 2 (*RAG2*) i mnogih drugih. (7)

### 3.1.2 Kategorija II (Kombinirane imunodeficijencije sa sindromskim značajkama)

Kategorija II je heterogena skupina CID-ova s jedinstvenim kliničkim značajkama i dobro karakteriziranim osnovnim imunološkim defektima. Chediak-Higashijev sindrom (CHS) je rijedak, autosomno recesivni poremećaj uzrokovan mutacijom gena *LYST* (engl. *Lysosomal Trafficking Regulator*) i povezan s djelomičnim okulokutanom albinizmom, imunodeficijencijom i blagom sklonošću krvarenju. Otprilike 85% oboljelih razvije po život opasnu ubranu fazu ili hemofagocitnu limfocitozu. (8) Petehije, sklonost krvarenju, ekcemi i recidivne infekcije simptomi su Wiskott-Aldrichovog sindroma (WAS), još jednog rijetkog stanja s X-vezanim recesivnim nasljeđivanjem, uzrokovanog mutacijama u genu koji kodira protein Wiskott-Aldrichovog sindroma (*WASP*), citoplazmatski protein neophodan za normalnu B- i T- staničnu signalizaciju. DiGeorgeov sindrom karakteriziraju kongenitalna srčana greška, zaostatak u razvoju i dismorfija lica s nisko položenim ušima, hipertelorizmom, očima okrenutima prema dolje i mikrognatijom. Sindrom je rezultat genetskih delecija u DiGeorgeovoj regiji na 22q11, mutacija gena na kromosomu 10p13 i u drugim nepoznatim genima, koji

uzrokuju disembriogenezu struktura koje se razvijaju iz ždrijelnih vrećica tijekom 8. tjedna gestacije, uključujući široki spektar abnormalnosti timusa, a time i T-stanica. Promjene na 22q11 nasljeđuju se autosomno dominantno, ali većina slučajeva rezultat je de novo mikrolelecija. (6)

### 3.1.3 Kategorija III (Pretežno deficijenције protutijela)

Kategorija III IUIS klasifikacije obuhvaća pretežno manjak protutijela, koji predstavlja najčešći tip imunodeficijenција. Pacijenti s manjkom protutijela obično imaju rekurentne bakterijske infekcije gornjih i donjih dišnih putova (infekcije uha, infekcije sinusa i pneumonije) uzrokovane inkapsuliranim bakterijama. Pacijenti s X-vezanom agamaglobulinemijom imaju nedostatak ili nisku razinu svih klasa imunoglobulina (Ig) i odsutnost plazmatskih B-stanica koje proizvode protutijela. Bolest je posljedica mutacije u genu na X kromosomu koji kodira Bruton tirozin kinazu (BTK). BTK je bitna za razvoj i sazrijevanje B-stanica: bez BTK sazrijevanje prestaje prije stadija B-stanica, što rezultira nedostatkom zrelih B-stanica, a time i protutijela. (9)

### 3.1.4 Kategorija IV (Bolesti imunološke disregulacije)

Kategoriju IV često je najteže klinički definirati i dijagnosticirati. Karakteriziraju ju defekti autotolerancije (centralne ili periferne) s posljedičnom autoimunom bolešću ili značajnom limfoproliferacijom koja može ali ne mora biti praćena ponavljajućim infekcijama. Autoimuni limfoproliferativni sindrom (ALPS) rijedak je poremećaj karakteriziran oštećenom homeostazom limfocita. Najčešće rane kliničke manifestacije su limfocitna ekspanzija s limfadenopatijom, splenomegalijom i hepatomegalijom te autoimuna bolest s citopenijama uključujući trombocitopeniju i hemolitičku anemiju, a kasna je komplikacija limfom. Stanje je uzrokovano

germinativnom linijom i somatskim varijantama ALPS-FAS i ALPS-sFAS u *FAS* genu, koje uzrokuju nemogućnost regulacije homeostaze limfocita zbog neispravne apoptoze posredovane Fas/Fas ligandom (FasL). (10)

### 3.1.5 Kategorija V (Defekti broja/funkcije fagocita)

Kategorija V uključuje urođene defekte broja i/ili funkcije fagocita. Neutrofilni djeluju kao prva linija obrane organizma od štetnih agenasa fagocitiranjem patogena posredstvom aktivacije proteolitičkih enzima. Bolesnici s oslabljenom fagocitozom prezentiraju se bakterijskim i gljivičnim infekcijama, apscesima kože, pluća i limfnih čvorova. Kronična granulomatozna bolest (engl. *Chronic Granulomatous Disease*; CGD) karakterizirana je limfocitima koji ne mogu proizvesti aktivirane spojeve kisika i defektima u mikrobicidnoj funkciji fagocitnih stanica. Manifestacije uključuju rekurentne infekcije, višestruke granulomatozne lezije pluća, jetre, limfnih čvorova te gastrointestinalnog i genitourinarnog trakta, apscese, limfadenitis, hipergamaglobulinemiju, povišenu sedimentaciju eritrocita i anemiju. Više od 50% slučajeva CGD-a nasljeđuje se X-vezano recesivno i stoga se pojavljuje samo kod muškaraca; u ostalim slučajevima nasljeđivanje je autosomno recesivno. Mutacije odgovorne za CGD utječu na gene *gp91phox* (X-vezani oblik), *p22phox*, *p47phox* i *p67phox*. (11)

### 3.1.6 Kategorija VI (Defekti unutarnje i urođene imunosti)

Kategorija VI je heterogena skupina poremećaja uzrokovanih defektima intrinzične i urođene imunosti, uključujući prirodne stanice ubojice (engl. *Natural Killer*; NK), Toll-like receptore (TLR), razne citokine i druge signalne molekule. Kronična mukokutana kandidijaza je perzistentna ili rekurentna infekcija Candidom uzrokovana nasljednim defektima T-stanica. Nasljeđivanje može biti autosomno dominantno, što uključuje



mutaciju u transduktoru signala i aktivatoru transkripcije 1 gena (*STAT1*) i autosomno recesivno, što uključuje mutaciju u autoimunom regulatornom genu (*AIRE*). (12)

### 3.1.7 Kategorija VII (Autoinflamatorni poremećaji)

Kategorija VII uključuje autoinflamatorne poremećaje koji nastaju prekomjernom aktivacijom urođenih upalnih putova s prekomjernim otpuštanjem proupalnih citokina koji uzrokuju oštećenje tkiva. Na ovu kategoriju poremećaja ukazuje anamneza o rekurentnim upalama u nedostatku drugih prepoznatljivih poremećaja ili infekcija. Obiteljska mediteranska groznica je autosomno recesivni poremećaj uzrokovan mutacijama u genu *MEFV*, koji kodira pirin, protein izražen u cirkulirajućim neutrofilima. Bolest je karakterizirana ponavljajućim napadima groznice i peritonitisa, ponekad s pleuritisom, kožnim lezijama, artritisom i, rijetko, perikarditisom. Može se razviti amiloidoza bubrega, koja ponekad progredira do zatajenja. (13)

### 3.1.8 Kategorija VIII (Nedostaci komplementa)

Kategorija VIII uključuje nedostatke komplementa. Rani nedostaci klasične komponente komplementa (C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3), prisutni u sistemskom eritematoznom lupusu (SLE), uzrokuju osjetljivost na infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama. Terminalni nedostaci klasične komponente komplementa (C5, C6, C7, C8, C9) prezentiraju se rekurentnim meningitisom s jedinstvenom osjetljivošću na *Neisseriu*. Defekti alternativnog puta komplementa koji nastaju zbog defekata properdina ili faktora D također se prezentiraju rekurentnim meningitisom. Manjak faktora H i faktora I (regulatorni proteini komplementa) mogu uzrokovati fenotip rekurentnog atipičnog hemolitičkog uremičkog sindroma ili osjetljivost na *Neisseriu*, ovisno o mutaciji. Nasljedni angioedem uzrokovan je nedostatkom ili disfunkcijom

inhibitora komplementa 1 (C1), proteina koji je uključen u regulaciju klasičnih i lektinskih putova aktivacije komplementa, te kininskih, prokoagulacijskih i fibrinolitičkih putova. Glavni simptom je oticanje lica, usta i gornjih dišnih putova. (14)

### 3.1.9 Kategorija IX (Defekti koji uzrokuju zatajenje koštane srži)

Kategorija IX uključuje genetske defekte koji uzrokuju zatajenje koštane srži. U ovoj kategoriji nalaze se defekti telomera, Fanconijeva anemija i nekoliko stanja sa zatajenjem koštane srži povezanim s jasnom imunološkom disfunkcijom. Većina bolesnika s Fanconijevom anemijom prezentira koštane abnormalnosti ili druge kongenitalne malformacije. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno i prepoznato je više od 23 FA komplementacijskih gena (*FANC*), koji su svi uključeni u popravak DNK. Zatajenje koštane srži prosječno se javlja u dobi od sedam godina, a do 40. godine je prisutno kod gotovo svih pacijenata. Česta je pojava akutne mijeloične leukemije i solidnih tumora. (15)

### 3.1.10 Kategorija X (Fenokopije IEI-a)

Kategorija X uključuje poremećaje koji oponašaju IEI-ove. Ti su poremećaji povezani sa somatskim mutacijama (ne s mutacijama germinativne linije) ili su povezani s autoantitijelima. (16)

**Table 1.** Summary of IUIS classification groups

IUIS classification groups	Primary Immunodeficiency Disease category	Number of genetic defects	New genetic defects <sup>a</sup>	Number of diseases	New diseases <sup>b</sup>
I	Cellular and humoral immunodeficiencies	60	9	52	8
II	Syndromic combined immunodeficiencies	65	15	61	13
III	Antibody deficiencies	43	13	50	11
IV	Immune dysregulatory diseases	47	9	46	9
V	Phagocytic diseases	42	4	35	2
VI	Innate immunodeficiencies	71	20	59	17
VII	Autoinflammatory diseases	49	15	50	12
VIII	Complement deficiencies	36	2	30	2
IX	Diseases due to bone marrow failure	43		43	
X	Phenocopies of PIDs	13 <sup>c</sup>	1	13	1
Total	All IEI	469	88	439	75

Table I summarizes the major IEI classification groups in the 2019 IUIS report and the 2020 IUIS update.

<sup>a</sup>New genetic defects added to classification since 2017.

<sup>b</sup>New diseases added to classification since 2017.

<sup>c</sup>Genetic defect or pathogenesis is presumed.

### Slika 1: sažetak IUIS klasifikacijskih skupina. (16)

## 3.2 Dijagnoza kod djeteta s recidivirajućim infekcijama

Većina djece koja imaju rekurentne infekcije, posebno ograničene na jedan organski sustav, ima povećanu izloženost, alergiju ili anatomske probleme, a ne defekt imunološkog odgovora. Međutim, mnogi slučajevi PID-a ostaju nedijagnosticirani, a postoje i mnogi slučajevi netočne dijagnoze koji rezultiraju godinama neprikladnog i neuspješnog liječenja. Rano prepoznavanje PID-a i postavljanje točne dijagnoze ključni su za povoljan ishod. (17)

### 3.2.1 Anamneza i fizikalni pregled

Kod djece kod koje se sumnja na PID-a, pažljiva anamneza i detaljan fizikalni pregled obično mogu uvrstiti poremećaj na jednu od četiri komponente imunološkog sustava.

Različite skupine razvile su modele koji omogućuju razlikovanje pacijenata s PID-om od onih kod kojih su drugi uzroci rekurentnih infekcija. Modeli se uglavnom temelje na pretpostavci da djeca s PID-om imaju veću vjerojatnost za ozbiljnu (engl. Serious) infekciju (npr. meningitis, peritonzilarni apsces) i/ili trajnu (engl. Persistent) infekciju i /ili neuobičajenu (engl. Unusual) infekciju (npr. *Burkholderia cepacia* ili *Pneumocystis jirovecii*) i/ili Rekurentnu infekciju (ponovno se pojavljuje). Točnu povijest 'SPUR' infekcija može biti teško utvrditi u praksi, ali može biti koristan alat za postavljanje sumnje na PID-a koji bi trebao potaknuti detaljniju i fokusiranu anamnezu, te razmatranje prve linije pretraživanja za PID-ove. (18)

O'Sullivan i Cant su predložili posebne znakove upozorenja unutar prve godine života koji zahtijevaju brzo početno zbrinjavanje i konzultaciju imunologa: (I) oralni soor, kronični proljev ili zastoj u rastu i razvoju u prvim mjesecima života; (II) rekurentne infekcije bakterijskim patogenima, oportunističkim organizmima i virusima; (III) pneumonitis koji ne odgovara na terapiju; (IV) opsežne kožne lezije, poput osipa s eritrodermijom ili ekcema koji se ne povlače jednostavnim terapijama; (V) odgođeno otpadanje pupkovine (više od 30 dana); (VI) hepatosplenomegalija i limfadenopatija; (VII) urođene srčane mane, osobito konotrunkalne anomalije; (VIII) obiteljska povijest PID-a ili smrti u djetinjstvu; (IX) laboratorijski nalazi limfopenije (broj limfocita <3400 stanica/mL), druge citopenije ili leukocitoza bez infekcije, imunoglobulin IgM manji od 0,2 g/L, IgA manji od 0,05 g/L ili hipokalcijemija; (X) odsutnost sjene timusa na radiografiji. (19)

Europsko društvo za imunodeficiencije (engl. *European Society for Immunodeficiencies*; ESID) izradilo je smjernice za procjenu pacijenata s mogućim

PID-om, ažurirane 2011. godine, grupirajući ih u sedam klinički prepoznatljivih obrazaca prezentacije:

Presentation	Possible further clues (adapted from 17)	Possible immune deficiency	Differential
Recurrent ENT and airway infection (majority of cases)	Bronchiectasis particularly associated with antibody deficiency. <sup>18</sup> Single isolated episodes of bacterial rhinosinusitis in children do not require screening for PID. <sup>19</sup>	Antibody deficiency Phagocyte deficiency HIV Wiskott-Aldrich Syndrome Complement deficiency	Normal child (majority of cases) Asthma, allergy Adenoidal hypertrophy Gastro-oesophageal reflux Inhaled foreign body Cystic fibrosis Ciliary dyskinesias
Failure to thrive from early infancy Recurrent pyogenic infections	Particularly when associated with chronic diarrhoea, rash, Candida Including granulomatous inflammation and poor wound healing Invasive Aspergillus or Burkholderia raises possibility of chronic granulomatous disease (CGD) May be associated with inflammatory bowel disease (CGD)	T-lymphocyte deficiency (SCID) HIV Neutrophil defects	Wide variety Skin barrier breach, for example, eczema Staph aureus carriage, especially if PVL toxin positive Neutropenia Malignancy
Unusual infections or unusually severe course of infections	Invasive pneumococcal disease when isolated from CSF or a serotype covered by the vaccine A single episode of Herpes Simplex Encephalitis in a child should be investigated for innate immune defect (TLR3) <sup>20</sup>	T-lymphocyte deficiency (SCID) HIV Wiskott-Aldrich Syndrome Defects of innate immunity	Secondary immunodeficiency Malignancy, malnutrition, chronic disease, immunosuppressive disease
Recurrent infections with the same type of pathogen	Recurrent episodes meningococci or other encapsulated bacteria or infection with uncommon serotype (W135 or Y in UK).	Encapsulated—antibody deficiency or complement deficiency Candida—T-lymphocyte deficiency Mycobacteria—macrophage—T-cell interaction problem	Increased exposure Inadequate first-line treatment or drug resistance Anatomical defects, for example, recurrent aspiration, blocked Eustachian tube or CSF fistula
Autoimmune or chronic inflammatory disease	Increasingly recognised as a feature of PID	Common variable immunodeficiency (CVID) Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	Other auto-immune disease Systemic Lupus erythematosus
Syndrome characteristic combinations of clinical features	PID is increasingly being diagnosed in more genetically determined diseases	DNA repair defects Hyper IgE syndrome Microdeletion 22q11 (DiGeorge)	

CSF, cerebrospinal fluid; ENT, ear, nose and throat; PIDs, primary immune deficiencies; PVL, Panton-Valentine leukocidin; SCID, severe combined immune deficiency; SLE, systemic Lupus erythematosus.

Slika 2: klinički obrasci prezentacije PID-ova prema ESID-u (18)

Nalazi fizikalnog pregleda koje bi trebao prepoznati pedijatar i koji bi trebali upućivati na PID-a obuhvaćaju: (I) opći izgled djeteta (slab prirast tjelesne mase, nizak rast, dismorfizam); (II) uho, nos, grlo i usta (kronični iscjedak iz uha, perforirana membrana bubnjića, teški gingivostomatitis, ulceracije, rekurentna ili opsežna kandidijaza, poremećena denticija; (III) limfatično tkivo (limfadenopatija, odsutnost limfnih čvorova

ili tonzila, organomegalija); (IV) kožu (teški ekcem, neonatalna eritrodermija, teška BCG [Bacillus Calmette-Guerin] reakcija, opsežne bradavice, albinizam, teleangiektazije, inkontinencija pigmenti); (V) oči (lezije mrežnice, teleangiektazije) i (VI) dišni trakt (respiratorne infekcije). (18)

### 3.2.2 Laboratorijska procjena

Procjena PID-a se treba usredotočiti na komponentu imunološkog sustava koja je najvjerojatniji uzrok bolesti na temelju početne procjene. B-stanice i kombinirane abnormalnosti B- i T-stanica čine gotovo tri četvrtine PID-ova i treba ih uzeti u obzir u početnoj procjeni, dok su izolirani defekti T- stanica, fagocita i komplementa rijetki. Početna laboratorijska procjena uključuje kompletnu krvnu sliku (KKS) s diferencijalnom krvnom slikom (DKS); biokemijski panel, uključujući elektrolite, glukozu, ureju, kreatinin i albumin; sedimentaciju eritrocita i/ili C-reaktivni protein (CRP); razine IgG, IgM, IgA i IgE; analizu urina. (6)

U KKS posebnu pozornost treba obratiti na apsolutni broj limfocita. Limfopenija se definira kao <1500 limfocita/mikroL za djecu stariju od pet godina i <2500 limfocita/mikroL za mlađe pacijente. Treba ispitati prisutnost anemije, trombocitopenije, trombocitoze, leukocitoze ili leukopenije. Povišen broj trombocita ukazuje na kroničnu upalu.

Biokemijski panel može ukazivati na bolest jetre i bubrega, hemolizu, dijabetes i hipoalbuminemiju zbog gubitka proteina ili pothranjenosti. Analiza urina s proteinurijom, cilindurijom i/ili eritrociturijom može uputiti na nefritis.

Povišeni sedimentacija i/ili CRP ukazuju na kroničnu infekciju ili autoimunu bolest. Nakon toga trebaju uslijediti odgovarajuće mikrobiološke kulture i dodatne

laboratorijske i/ili slikovne pretrage na temelju anamneze i fizikalnog pregleda. Pluća i sinusi su najčešće mjesto kronične infekcije.

Rendgenska snimka prsnog koša malog djeteta treba uključiti sjenu timusa. Odsutnost timusne sjene je čest nalaz kod teških nedostataka T- stanica. Sva djeca s pneumonitisom trebaju napraviti test klorida u znoju na cističnu fibrozu.

Razine imunoglobulina treba usporediti s vrijednostima koje odgovaraju dobi djeteta budući da se fiziološke razine protutijela mijenjaju tijekom djetinjstva. Niske razine imunoglobulina sugeriraju deficit protutijela ili kombinirane imunodeficijencije. Razina IgG <300 mg/dL (podklase IgG ne mjere se kao dio evaluacije probira), ukupni Ig (IgG + IgM + IgA) manji od 500 mg/dL ili potpuno odsustvo IgA i/ili IgM u djeteta starijeg od šest mjeseci ukazuje na deficijenciju u protutijelima. Povišena razina IgE (>100 IJ/mL) ukazuje na alergiju, ekcem ili kronične infekcije kože. Izrazito povišena razina IgE (>2000 IJ/mL) nije rijetka u bolesnika s aktivnim ekcemom, ali može upućivati na monogeni poremećaj atopije ili jedan od sindroma hiper-IgE imunodeficijencije. IgD se također ne mjeri kao dio evaluacije probira. Poremećaji u stvaranju funkcionalnih protutijela mogu se pojaviti unatoč normalnim razinama IgG, stoga normalne razine imunoglobulina ne isključuju bolest.

Dodatni testovi uključuju mjerenje ukupnog komplementa (CH50) za pacijente s anamnezom sepse ili infekcije *Neisseriom*; testove na virus humane imunodeficijencije (HIV) za djecu s odgođenim početkom teške infekcije ili s neobjašnjivom limfopenijom; analizu limfocita protočnom citometrijom za procjenu T-, B- i NK stanica titar antitijela na antigene cjepiva uključujući tetanus, difteriju i pneumokok. Kod dojenčadi mogu biti korisni i izohemaglutinini (antitijela IgM i IgG protiv antigena krvne grupe). (20)

### 3.3 Dijagnoza u novorođenačkoj dobi

Mnogi PID-ovi se manifestiraju u novorođenačkom razdoblju, a njihovo dijagnosticiranje i optimalno liječenje su izazovni. Poteškoće djelomično proizlaze iz prirodne nezrelosti imunološkog sustava novorođenčeta što može prikriti imunološke nedostatke i/ili komplicirati tumačenje kliničkih nalaza i laboratorijskih testova. (21)

Normalan imunološki sustav novorođenčeta je anatomski zreo, ali antigenski naivan i funkcionalno različit, sa slabijim odgovorom upalnih stanica i T- pomoćnih stanica tipa 1 u usporedbi sa starijom dobi, zbog čega je novorođenče potencijalno osjetljivije na infekcije. Međutim, većina novorođenčadi je zdrava zahvaljujući urođenoj imunosti, drugim adaptivnim obrambenim mehanizmima i majčinih IgG prenesenim kroz placentu. (22) Identifikacija PID-ova u novorođenčadi iznimno je složena, ali ih je ključno dijagnosticirati prije pojave teške infekcije i oštećenja organa. Fizikalni pregled je normalan, osim kod nekih sindromskih poremećaja. Obiteljska anamneza može biti neupadna jer se mnogi poremećaji nasljeđuju autosomno recesivno ili X-vezano, ali anamneza ranih/neobjašnjivih smrti, višestrukih pobačaja, atipičnih infekcija ili imunološke disregulacije treba pobuditi sumnju na PID. Mnoge imunodeficijencije u starije djece prepoznaju se po anamnezi čestih, teških i/ili atipičnih infekcija. Međutim, u novorođenačkoj dobi nema dovoljno izloženosti pa ponavljajuće infekcije ne mogu biti vodeće načelo za pretrage. (21)

Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost imunodeficijencije u novorođenčeta uključuju genetske čimbenike, krvno srodstvo i brojne druge čimbenike koji uzrokuju sekundarnu imunodeficijenciju (nezrelost, pothranjenost, infekcija, bolest majke, lijekovi). Značajke koje upućuju na imunodeficijenciju u novorođenačkoj dobi uključuju: (I) pozitivnu obiteljsku anamnezu; (II) postnatalnu infekciju koja je neuobičajena s



obzirom na uzročnika infekcije, trajanje, komplikacije, odgovor na liječenje; (III) bolesti srca ili pluća; (IV) hepatosplenomegaliju; (V) deskvamirajući osip; (VI) kronični proljev; (VII) nenapredovanje; (VIII) sindromski izgled i/ili (IX) distenziju abdomena.

Neonatolog treba učiniti laboratorijske pretrage probira ako je prisutan jedan ili više čimbenika rizika za imunodeficijenciju. Inicijalni probir u novorođenčeta uključuje KKS s DKS i razine imunoglobulina. Limfopenija u novorođenčeta se definira kao apsolutni broj limfocita  $<2500$  /mikrol. Neutropenija može biti uzrokovana sepsom, nekrotizirajućim enterokolitisom, majčnim autoimunim poremećajima ili lijekovima ili primarnim poremećajima fagocita. Benigna neutropenija koja nije povezana s infekcijom ili drugom bolešću česta je u novorođenčadi. Trombocitopenija može biti izravno uzrokovana PID-om (npr. kod WAS) ili povezana s infekcijom (npr. gljivičnom ili citomegalovirusnom [CMV] infekcijom). Abnormalnosti u jednoj ili više imunoloških studija probira zahtijevaju dodatnu procjenu. DKS, imunofenotipizacija limfocita protočnom citometrijom i druga ispitivanja mogu isključiti ili sugerirati dijagnozu imunodeficijencije ili odrediti koju skupinu poremećaja treba istražiti za konačnu dijagnozu. (22)

Treba posebno spomenuti test krugova ekscizije receptora T-stanica (engl. *T-cell Receptor Excision Circles*; TREC) jer je njegovo uključivanje u probir novorođenčadi velik napredak u ranoj dijagnozi PID-a. TREC, kružni fragmenti DNK koji nastaju tijekom razvoja T-stanica, mogu se otkriti lančanom reakcijom polimeraze iz osušene kapi krvi na Guthriejevim karticama. Odsutnost TREC-ova ukazuje na defekte sazrijevanja T-stanica. (21)

Mnoge imunodeficijencije koje se pojavljuju u ranom djetinjstvu potencijalno su opasne po život. Raspon PID-ova raste, a dijagnoza i liječenje su sve složeniji. Kategorije PID-

ova koji mogu biti prisutni pri rođenju ili tijekom prva tri mjeseca života uključuju: nedostatke urođene imunosti; defekte fagocita; nedostatke komplementa i defekte receptora za prepoznavanje uzoraka (npr. Toll-like receptor [TLR] put); deficijencije protutijela; T-stanične nedostatke i imunoregulacijske poremećaje. (22)

### **3.4 Zbrinjavanje djeteta s rekurentnim infekcijama**

Liječenje PID-a ovisi o temeljnoj dijagnozi. Rano prepoznavanje/identifikacija djeteta s PID-om ključ je liječenja. Mnogi PID-ovi su relativno podmukli i povremeno uzrokuju simptome, dok drugi mogu brzo biti letalni. Nепреpoznati SCID, na primjer, ima smrtnost od gotovo 100% unutar prve godine života, a prognoza ovisi o brznoj i točnoj dijagnozi i liječenju. (18)

#### **3.4.1. Zbrinjavanje djeteta tijekom evaluacije za PID**

Djeca koja imaju ponavljane infekcije zahtijevaju pažljivu evaluaciju. Infekcije se moraju rano i agresivno liječiti: potrebno je uvesti empirijsku antibiotsku terapiju do rezultata kulture. (6) Djeci sa SCID-om, kombiniranim nedostatkom T- i B-stanica i drugim oblicima imunodeficijencije potrebno je profilaktički davati antibiotike, antivirusne lijekove i antimikotike, a interkurentne infekcije moraju se liječiti agresivno. (18)

Djecu s ponavljanim ili kroničnim bakterijskim infekcijama (npr. otitis, sinusitis, bronhitis, pneumonija) treba liječiti šestotjednom antibiotskom terapijom, nakon čega slijedi profilaksa (npr. azitromicin 5 mg/kg oralno dva puta ili tri puta tjedno, maksimalna doza 250 mg/dan) dok je u tijeku imunološka procjena.

Živa virusna cjepiva (npr. oralno cjepivo za poliomijelitis, za rotavirus, cjepivo za varičelu, MMR, male boginje, žutu groznicu, intranazalno cjepivo za influencu) i živo

cjepivo (BCG) ne smiju se primijeniti. Članovi obitelji mogu primiti cjepiva protiv varičele, MMR-a i herpesa, ali ne i oralna cjepiva protiv dječje paralize ili malih boginja. Neaktivno cjepivo protiv influence može biti pogodno za kućne kontakte nekih imunokompromitiranih pojedinaca, a postekspozicijska profilaksa može biti potrebna nakon izlaganja varičeli.

Ako su potrebne transfuzije eritrocita ili trombocita, trebaju se koristiti samo ozračeni, filtrirani pripravci inaktivirani virusom. Intravenozni imunoglobulin (IVIG) ili subkutani imunoglobulin (SCIG) ne smiju se davati dok se ne izvrši temeljita procjena imunološkog sustava pacijenta. IVIG i SCIG onemogućuju ispitivanje protutijela na nekoliko mjeseci, imaju potencijalne štetne učinke i visoku cijenu. Tromjesečno do šestomjesečno ispitivanje IVIG ili SCIG može biti indicirano za dokumentirani teški kronični sinusitis, mastoiditis, upalu pluća ili bronhitis, čak i ako nema očitih dokaza imunodeficijencije, u rijetkom slučaju izostanka odgovora na antibiotsku terapiju. (6)

### **3.5 Imunološka rekonstitucija**

Imunološka rekonstitucija može biti moguća u nekoliko IEI-ova putem HSCT, zamjene enzima, transplantacije timusa ili GT. (23) Dostupne terapije proširene su na inhibitore malih molekula, biološke lijekove i korištenje adoptivnog prijenosa T-stanica specifičnih za virus u borbi protiv virusnih infekcija kod pacijenata s oslabljenom imunosti. (5)

#### **3.5.1. Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica**

HSCT se koristi kao terapija izbora za teške IEI-ove više od 50 godina. Indikacije su se proširile sa SCID-a na WAS, hiper-IgM sindrom, obiteljsku hemofagocitnu limfohistiocitozu (engl. *Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*; FHL), X-

vezanu limfoproliferativnu bolest (engl. *X-linked Lymphoproliferative disease*; XLP), CGD, tešku kongenitalnu neutropeniju i druge kombinirane imunodeficijencije. Općenito, indikacija HSCT za IEI-ove se razlikuje od one za hematološke zloćudne bolesti po tome što cilj nije iskorijeniti određene imunološke stanice, već postići rekonstrukciju imunološkog sustava. (24)

Međutim, postoje mnoge po život opasne komplikacije alogene HSCT. Rizici uključuju: smrtnost povezanu s liječenjem; kroničnu bolest presatka protiv domaćina (engl. *Graft versus Host Disease*; GvHD), koja može značajno narušiti funkciju imunološkog sustava i kvalitetu života nakon transplantacije i organsku disfunkciju, uključujući oštećenje gonada i neplodnost. Rizici i dobrobiti od transplantacije moraju biti uspoređeni s rizikom od bolesti, a pacijenti, njihove obitelji i liječnici u odabiru HSCT kao terapije izbora moraju smatrati da su rizici veći od rizika IEI-a. (4)

Višestruka pitanja moraju se razmotriti pri procjeni rizika modaliteta liječenja bilo farmakoterapijskim ili transplantacijskim metodama, posebice: (I) može li se bolest liječiti konzervativno ili stanje zahtijeva transplantaciju za preživljavanje; (II) reagiraju li genotip i fenotip osnovne bolesti bolje na transplantaciju ili farmakoterapiju i (III) je li zloćudna bolest rizik ako se defekt gena liječi ili definitivno ispravi; (IV) za stanja koja zahtijevaju transplantaciju, je li donor dostupan; (V) koji su rizici za pacijenta u vezi s prijetransplantacijskom terapijom kondicioniranja; (VI) koji komorbiditeti povećavaju rizik od transplantacije; (VII) je li transplantacijski centar iskusan u određenom IEI-u i (VIII) jesu li ekonomske posljedice transplantacije razmotrene i (IX) postoji li pristup poslijetransplantacijskoj skrbi. (5) U svim ne-SCID IEI-ovima, postoji ostatna imunost domaćina, stoga je za uspješnu transplantaciju uvijek potrebna neka vrsta prethodnog kondicioniranja. Smjernice Europskog društva za transplantaciju krvi i srži/Europskog

društva za imunodeficijencije (EBMT/ESID) preporučuju kondicioniranje smanjenog intenziteta (engl. *Reduced Intensity Conditioning*; RIC), koje se temelji na terapiju busulfanom (BU) u kombinaciji s fludarabinom (Flu). Za svaki IEI treba razmotriti optimalni režim kondicioniranja. (24)

Kao i kod svih alogenih HSCT-a, optimalni izbor je podudarni srodni darivatelj (engl. *Matched Related/Sibling Donor*; MRD/MSD). Međutim, poboljšanja u obradi presatka, režimima kondicioniranja i prevenciji poslijetransplantacijskih komplikacija učinili su HSCT od podudarnog nesrodnog darivatelja (engl. *Matched Unrelated Donor*; MUD) i nepodudarnog srodnog darivatelja (engl. *Mismatched Related Donor*; MMRD) dobrim opcijama.

Stope preživljenja nakon alogene HSCT za većinu ne-SCID IEI-ova su približno 70% ili više, a povoljni čimbenici su mlađa dob i bolji zdravstveni status (osobito odsutnost teških infekcija i/ili autoimunih bolesti) u vrijeme transplantacije. Specifični genotipovi mogu zahtijevati različite pristupe HSCT-u i imati različite komplikacije i ishode. (25)

### 3.5.2. Transplantacija timusa

Unatoč napretku tehnika HSCT i značajnom poboljšanju preživljenja, ova metoda liječenja još uvijek ima relativno visoku stopu komplikacija. Treba razmotriti alternativno liječenje ako je ono dostupno, učinkovito i omogućuje dobru kvalitetu života. HSCT se također ne bi trebala razmatrati u onim IEI-ovima u kojima temeljni uzrok neće biti ispravljen zamjenom hematopoetskog odjeljka, kao što su poremećaji uzrokovani disfunkcijom timusa ili mnogi poremećaji nedostatka komplementa.

Pacijenti s defektom timusa nisu kandidati za HSCT, jer kondicioniranje i transplantacija mogu dovesti do teže imunodeficijencije. Za pacijente s atimijom zbog

potpunog DiGeorgeovog sindroma ili drugih uzroka, alogena transplantacija timusa pokazala se uspješnom, a kultivirani organoidi timusa obećavajućom terapijom. Transplantacija timusa uspješno je provedena u djece s potpunim DiGeorgeovim sindromom i nedostatkom Forkhead box N1 (FOXP1). (4)

### 3.5.3. Biološka terapija: fuzijski proteini i enzimski nadomjesna terapija

Biološki lijekovi su molekule koje ciljano djeluju na citokine ili na njihove receptore i uključuju monoklonska protutijela i rekombinante proteine. Monoklonska protutijela su revolucionirala ciljanu terapiju i smanjila su potrebu za širokom upotrebom immunosupresivne terapije u liječenju sistemskih upala i autoimunih bolesti. Uz mogućnost utvrđivanja molekularne dijagnoze za pacijente s IEI-om, raste interes za ciljane terapije koje mogu zamijeniti, povećati ili modulirati odgovore pacijenata. Primjeri su enzimski nadomjesna terapija za SCID s nedostatkom ADA (adenozinska deaminaza) i rijetki nedostaci u metabolizmu B12/folata. Jedan od najvećih izazova u određivanju učinkovitosti i sigurnosti takvih terapija u IEI-ovima je relativno mali broj pacijenata i njihova fenotipska heterogenost, čak i s istim genetskim varijantama. Za većinu IEI-ova ne postoje dostupne odobrene terapije; koriste se „off-label“ terapije koje se temelje na prikazima slučajeva ili retrospektivnim studijama. Odluku o započinjanju „off-label“ terapije treba donijeti s pacijentom i obitelji, a također treba uzeti u obzir dostupnost lijeka, potencijalnu učinkovitost, utjecaj na kvalitetu života i cijenu. Konačno, ova terapija može biti most do definitivne terapije HSCT-om. (4)

Fuzijski receptori su značajno povećali sposobnost modulacije imunološkog sustava povezivanjem izvanstaničnih domena različitih transmembranskih proteina s drugim molekulama. CTLA-4 (engl. *Cytotoxic T-Lymphocyte–Associated Antigen 4*) i LRBA (engl. *Lipopolysaccharide Responsive and Beige-like Anchor protein*) deficijencije

primjeri su kako je liječenje IEI-ova imalo koristi od boljeg razumijevanja gena uključenih u imunološkom odgovoru, kao i od razvoja novijih tvari za modulaciju imunosti. Terapija abataceptom djeluje na CTLA-4 i LRBA deficijencije, s obzirom na njihovu ulogu u signalizaciji T-stanica i u imunološkoj regulaciji. Abatacept je topljivi fuzijski protein koji se sastoji od izvanstanične domene ljudskog citotoksičnog antigena 4 povezanog s T-limfocitima (CTLA-4). CTLA-4 inhibira aktivaciju T-stanica i sprječava autoimune reakcije posredovane Treg stanicama (engl. *regulatory T cells*). (5)

#### 3.5.4. Inhibitori malih molekula

Inhibitori malih molekula su ciljani spojevi niske molekularne težine koji mogu lako ući u stanice i modulirati druge proteine. U liječenju IEI-a su korišteni u kontekstu mutacija *STAT1* i *STAT3* GOF (engl. *Gain Of Function*). JAK/STAT put prenosi signale nizvodno od više citokina. Jedna posljedica nereguliranih JAK/STAT puteva je autoimunost, budući da citokini uključeni u patogenezi autoimunih i upalnih bolesti koriste JAK i STAT za transdukciju unutarstaničnih signala. Mutacije u *JAK/STAT* genima uzrokuju brojne sindrome imunodeficijencije, a polimorfizmi u tim genima povezani su s autoimunim bolestima. Prva dva mala molekulska Jak inhibitora (ruksolitinib i tofacitinib) odobreni su za liječenje mijeloproliferativnih neoplazmi i reumatoidnog artritisa. Tofacitinib inhibira Jak1 i Jak3, dok ruksolitinib blokira Jak1 i Jak2. Primjena ovih Jakiniba u pacijenata sa *STAT1* GOF ili *STAT3* GOF pokazala je simptomatsko poboljšanje u 14 od 17 liječenih pacijenata. Nuspojave su uključivale trombocitopeniju, hiperbilirubinemiju, povišenje transaminaza, virusne respiratorne infekcije i herpes zoster. Usprkos tome, pri dugotrajnom liječenju primijećena su značajna poboljšanja u imunološkoj disregulaciji. (5)

### 3.5.5. Korištenje adoptivnog prijenosa T-stanica specifičnih za virus

Zdrav odgovor T-stanica važan je za obranu od virusnih infekcija, koje kod pacijenata s oslabljenom imunosti mogu biti fatalne. T-stanice specifične za virus (VST, engl. *Virus Specific T-cells*) razvijene su za upotrebu protiv virusnih infekcija uključujući *CMV*, *EBV* i *adenovirus*, i korištene su u raznim kliničkim ispitivanjima na pacijentima s transplantiranim matičnim stanicama. Ovi stanični proizvodi potječu od darivatelja matičnih stanica ili od HLA-djelomično podudarnih darivatelja kao "gotova" terapija. VST su primijenjeni u borbi protiv virusnih infekcija u razdoblju prije i nakon transplantacije. Većina pacijenata u kliničkim ispitivanjima imala je povoljne ishode u kontroli infekcija, iako su zabilježeni neki smrtni slučajevi. Razvoj VST-a "treće strane" (od darivatelja koji se djelomično podudaraju s HLA pacijenta) iz specijalnih banaka T-stanica povećava dostupnost ove terapije zbog manje vremena potrebnog za proizvodnju i potrebe za samo djelomičnom HLA-podudarnosti. (5)

### 3.5.6. Genska terapija

GT je izvediva i učinkovita u nekoliko teških poremećaja imunodeficijencije koji su ograničeni na loze krvotvornih stanica, transdukcijom autolognih krvotvornih matičnih stanica s vektorom koji sadrži ispravljeni genski produkt, koji se zatim daje pacijentu kao autologni transplantat koštane srži.

Tradicionalna GT (dodavanje gena) koristi jedinstvenu sposobnost određenih virusa da se integriraju u genom domaćina. Modificirani virusi u koje su uneseni geni PID-a uz oduzimanje sposobnosti samoumnožavanja omogućili su *ex vivo* korekciju određenih PID genotipova. Rana faza I ispitivanja genske terapije korištenjem gama-retrovirusnih vektora za liječenje SCID-a, WAS-a i CGD pokazala su imunološku



rekonstituciju nakon usađivanja, ali su bila komplicirana višestrukim slučajevima leukemije i mijelodisplastičnog sindroma koji proizlaze iz insercijske mutageneze. Napredak u inženjeringu vektora naizgled je minimizirao ovaj rizik, a trenutni samoinaktivirajući lentivirusni vektori uspješno su korišteni za liječenje pacijenata s X-vezanim i ADA SCID, WAS i CGD u ispitivanjima faze I bez prijavljene leukemije. (26)

Upotreba samoinaktivirajućih lentivirusnih vektora općenito se pokazala sigurnijom i učinkovitijom. Nedavni napredak u GT uključuje poboljšanje sigurnosti vektora, protokole za proizvodnju visokokvalitetnog virusa i automatizirano pročišćavanje CD34 stanica. Lentivirusni vektori mogu primiti velike gene (do 8 kb) i učinkovito transducirati krvotvorne matične i progenitorske stanice. Profili integracije lentivirusnih vektora sigurniji su od retrovirusnih vektora, a nakon dvanaest godina od početka prvog kliničkog ispitivanja lentirusa nisu zabilježene ozbiljne nuspojave.

Koncept GT razvio se s retrovirusnom ili lentivirusnom dostavom gena do stvarnog uređivanja gena (engl. *Gene Editing*; GE) kako bi se ispravili geni koji uzrokuju bolest korištenjem tehnika koje uključuju ZFN (engl. *Zinc Finger Nucleases*), TALEN (engl. *Transcript Activator Like Effector Nucleases*) ili CRISPR/Cas9 (engl. *CRISPR-associated protein 9*). GE eliminira potrebu za integracijom i ekspresijom virusnog vektora, a umjesto toga temelji se na stvaranju dvolančanog prekida DNK specifičnog za mjesto pomoću projektiranih nukleaza, koje zatim pokreću mehanizme popravka endogene DNK za uređivanje genoma na trajan način i specifičan za mjesto putem mehanizama nehomolognog spajanja krajeva (engl. *Non-Homologous End Joining*; NHEJ) i homologno usmjerenog popravka (engl. *Homology-Directed Repair*; HDR). (5) GE je istraživačka terapija koja uključuje ciljanu gensku korekciju patogene varijante uz održavanje upotrebe endogenog promotora gena i drugih regulatornih

elemenata. Budući da se mutirani gen ispravlja na svom endogenom lokusu i ostaje pod fiziološkom kontrolom u svom normalnom kromosomskom kontekstu, očekuje se terapijska korist bez povezanih komplikacija insercijske mutageneze, nesavršene regulacije gena i utišavanja transgena. GE može biti osobito korisno za nedostatke u genima s blisko reguliranom ekspresijom, a ograničenja uključuju smanjenje stope korekcije gena od *in vitro* do *in vivo* testova. Nadalje, razvoj pristupa GE za svaku metu gena/bolest s trenutnom metodologijom, nije moguć za široku kliničku upotrebu i relativno visoke stope korekcije gena su potrebne za potpuno izlječenje nekih bolesti.

(26)

#### 4. Rasprava

Ukupna prevalencija svih PID-ova je značajna, bitno je rano prepoznavanje i zbrinjavanje poremećaja, o čemu ovisi preživljavanje pacijenta. Ovoj svrsi služi ponuđeni pregled ažurirane klasifikacije, smjernica o prepoznavanju i zbrinjavanju pacijenata i najnovijih terapijskih mogućnosti. Iako su pojedinačno rijetki, 1 do 5 djece na 1000 boluje od nekog oblika PID-a. (1) Mnogi PID-ovi su relativno podmukli i povremeno uzrokuju simptome, dok drugi mogu brzo biti letalni. (18) Svaku kategoriju PID-ova karakteriziraju jedinstveni tipovi infekcija i specifične kliničke značajke koje su korisne za odabir početne dijagnostičke laboratorijske evaluacije. (1) Mnogi se manifestiraju u novorođenačkom razdoblju, a njihovo dijagnosticiranje i optimalno liječenje su izazovni. (21) Zbog poteškoća u ranoj identifikaciji PID-a, različite skupine stručnjaka razvile su modele koji omogućuju razlikovanje pacijenata s PID-om od onih kod kojih su uzroci rekurentnih infekcija drugi, poput modela 'SPUR' infekcija, (18)

znakova upozorenja unutar prve godine života od O'Sullivanova i Canta (19) i smjernica Europskog društva za imunodeficijencije. (18)

Prema svim modelima, djeca koja boluju od ponavljanih infekcija zahtijevaju pažljivu evaluaciju. Infekcije se moraju rano i agresivno liječiti empirijskom antibiotskom terapijom prije rezultata kulture i šestotjednom antibiotskom ciljanom terapijom, nakon čega slijedi profilaksa koja je potrebna dok je u tijeku imunološka procjena. U tom razdoblju, živa virusna cjepiva ne smiju se primijeniti djetetu. Ako su potrebne transfuzije eritrocita ili trombocita, trebaju se koristiti samo ozračeni, filtrirani pripravci inaktivirani virusom (IVIG ili SCIG se ne smiju davati dok se ne izvrši temeljita procjena imunološkog sustava pacijenta). (6) Nakon postavljanja konačne dijagnoze, slijedi izazovna imunološka rekonstrukcija, koja se donedavno temeljila na nadomjestku gamaglobulina i HSCT. Aktualne mogućnosti obuhvaćaju zamjene enzima, transplantaciju timusa ili GT. (23) Dostupne terapije proširene su na inhibitore malih molekula, biološke lijekove i korištenje adoptivnog prijenosa T-stanica specifičnih za virus u borbi protiv virusnih infekcija kod pacijenata s oslabljenom imunosti. (5)

Broj klasificiranih PID-ova raste eksponencijalno. Danas su dostupne brojne tehnologije koje omogućavaju klasifikaciju PID-a, što objašnjava rast incidencije, te drugi tehnološki napreci koji olakšavaju dijagnozu, poput specifičnih laboratorijskih nalaza koji su ključni za postavljanje dijagnoze PID-a. Zahvaljujući novim saznanjima o genetici, o biokemijskim i staničnim procesima, smjernice za dijagnosticiranje PID-a se konstantno ažuriraju i umnažaju. Antibiotska terapija ostaje temelj suzbijanja čestih infekcija prisutnih u pacijenata s PID-om. Danas se s novim terapijama može djelovati na sam uzrok bolesti i izliječiti pacijente definitivno, što je prije deset godina bio rijedak uspjeh HSCT kao jedine dostupne definitivne terapije.

Klasifikacija PID-ova je multidisciplinarna, zahtjeva dobro razumijevanje imunologije, genetike i patofiziologije kako bi se razumjela etiologija pojedinog poremećaja, ordinirale specifične pretrage i naposljetku definirala optimalna terapija za pojedinca. Klinička slika koja može ukazati na PID-a kod iskusnog kliničara pokreće sumnju na imunodeficijenciju, pa se isti oslanja na smjernice i na specijaliste. Smjernice su brojne, potrebno je odabrati one koje su optimalne za određenog pacijenta, što ostavlja prostor za interpretaciju liječniku koji prvi stupi u kontakt s bolesnikom. U vidu brzog prepoznavanja PID-a najbitnije je da liječnik rano zapazi prve simptome i znakove bolesti i da usmjeri dijagnostičku sumnju na PID-a, pa je u ovom kontekstu edukacija i ažuriranje liječnika pedijatra primarne zdravstvene zaštite ključno.

Unatoč velikim tehnološkim naprecima, imunološka rekonstrukcija je uvijek izazovna. Potrebno je definirati idealnu terapiju za specifičnu deficijenciju i za pojedinog pacijenta te uvažiti rizike postupka. Najnovije tehnologije nisu dostupne svim centrima i cijena takvih terapija je značajno visoka. S vremenom i iskustvom, nove će terapije nadomjestiti starije, smanjit će se rizici i cijena postupaka, čime će biti široko dostupni.

Bitno je ponuditi pregled ovog multidisciplinarnog područja koji se intenzivno i eksponencijalno razvija i koji nudi nove vrste definitivne terapije za bolesti s velikim morbiditetom i mortalitetom, kako bi se iste na vrijeme dijagnosticirale, kontrolirale i da bi se u konačnici identificirao optimalan način liječenja.

## 5. Zaključci

Unatoč velikoj ukupnoj prevalenciji, ažuriranju klasifikacije i razvitku tehnologija za dijagnozu i liječenje PID-ova, često ovi poremećaji ostaju dugo neprepoznati što značajno ugrožava kvalitetu života bolesnika i preživljenje. Kako bi se omogućilo rano prepoznavanje PID-a kao ključnog čimbenika za uspješno liječenje, bitno je poznavati podatke o prevalenciji bolesti i prepoznati njihovu prezentaciju te nakon postavljanja sumnje na PID-a, pratiti najnovije dijagnostičke smjernice za potvrdu dijagnoze. Sljedeći je korak usmjeriti pacijenta specijalistu koji pregledom ažuriranih terapijskih mogućnosti procjenjuje najuspješniju dostupnu metodu liječenja uvažavajući zdravstveno stanje bolesnika, socijalni i obiteljski kontekst istog te uspješnost, duljinu i cijenu liječenja. Stalnom edukacijom liječnika o brzom postavljanju dijagnoze i terapijskim mogućnostima, dramatično se smanjuju komplikacije i smrtni ishodi PID-a.

## 6. Sažetak

Broj i klasifikacija primarnih imunodeficijencija (PID) su se u posljednja dva desetljeća značajno povećali. Klinička prezentacija PID-a može biti raznolika i ovisi o vrsti bolesti i dobi djeteta, što otežava dijagnostički postupak. Ukupna prevalencija svih PID-ova je značajna i o ranom prepoznavanju i zbrinjavanju poremećaja često ovisi preživljavanje pacijenta. Međunarodni savez imunoloških društava (IUIS) klasificirao je ove poremećaje u deset kategorija, koje obuhvaćaju 500 urođenih grešaka imunosti, na temelju zahvaćenog segmenta imunološkog sustava. Različite

skupine razvile su modele koji omogućuju razlikovanje pacijenata s PID-om od onih kod kojih su uzroci rekurentnih infekcija drugi. Modeli se uglavnom temelje na pretpostavci da djeca s PID-om imaju veću vjerojatnost za ozbiljnu infekciju. Većina djece koja imaju rekurentne infekcije, posebno ograničene na jedan organski sustav, ima povećanu izloženost, alergiju ili anatomske probleme, a ne defekt imunološkog odgovora. Međutim, mnogi slučajevi PID-a ostaju nedijagnosticirani ili pogrešno dijagnosticirani te posljedično neprikladno i neuspješno liječeni. Procjena PID-a se treba usredotočiti na komponentu imunološkog sustava koja je najvjerojatniji uzrok bolesti na temelju početne procjene. Mnogi PID-ovi se manifestiraju u novorođenačkom razdoblju, a njihovo dijagnosticiranje i optimalno liječenje su izazovni. Međutim, ključno je dijagnosticirati te poremećaje prije pojave teških infekcija i oštećenja organa. Sukladno svim modelima, djeca koja imaju ponavljane infekcije zahtijevaju pažljivu evaluaciju i zbrinjavanje. Za izlječenje je neophodna imunološka rekonstitucija, koja se može postići u nekoliko PID poremećaja putem HSCT (engl. *Hematopoietic Stem Cells Transplantation*), zamjene enzima, transplantacije timusa ili genske terapije (GT). Novije su terapije inhibitori malih molekula, biološki lijekovi i korištenje adoptivnog prijenosa T-stanica specifičnih za viruse. HSCT se koristi kao terapija izbora za teške PID-ove više od 50 godina, ali je udružena s po život opasnim komplikacijama. Pacijenti s defektom timusa su kandidati za transplantaciju timusa, a ne za HSCT, jer kondicioniranje i transplantacija mogu dovesti do teže imunodeficijencije. Uz mogućnost postavljanja molekularne dijagnoze za pacijente s PID-ovima, raste interes za ciljane terapije koje mogu zamijeniti, pojačati ili modulirati imunološki odgovor pacijenata. Monoklonska protutijela su revolucionirala ciljanu terapiju i smanjila potrebu za širokom upotrebom imunosupresivne terapije. Inhibitori malih molekula su ciljani spojevi niske

molekularne težine koje mogu lako ući u stanice i modulirati druge proteine, i time značajno poboljšati imunološku disregulaciju. T-stanice specifične za virus razvijene su za upotrebu u borbi protiv virusnih infekcija u razdoblju prije i nakon transplantacije. Kada je riječ o nizu teških poremećaja imunodeficiencije koji su ograničeni na loze krvotvornih stanica, GT je i izvediva i učinkovita. Iz tradicionalne GT razvila se GE (engl. *Gene Editing*) metoda koja uključuje ciljanu gensku korekciju patogene varijante uz održavanje upotrebe endogenog promotora gena i drugih regulatornih elemenata. Uz postojeću metodologiju, ova se tehnologija još ne može široko upotrijebiti u kliničkim uvjetima.

Ključne riječi: primarne imunodeficiencije, smjernice, transplantacija koštane srži, genska terapija, biološka terapija

## **7. Summary**

The number of described primary immunodeficiencies (PIDs) and their classification have increased significantly in the last two decades. The clinical presentation of PIDs can be diverse and depends on the type of disease and the age of the child, which complicates the diagnostic procedure. The overall prevalence of all PIDs is significant and the patient's survival often depends on early recognition and treatment of the disorder. The International Union of Immunological Societies (IUIS) has classified these disorders into ten categories, comprising 500 inborn errors of immunity, based on the affected segment of the immune system. Various groups have developed models to distinguish patients with PIDs from those with other causes of recurrent infections. The models are mostly based on the assumption that children with PIDs

are more likely to suffer from a serious infection. Most children who present recurrent infections, especially localized to one organ system, have an increased exposure, an allergy, or an anatomic problem rather than a defect in the immune response. However, many cases of PID remain undiagnosed or misdiagnosed and consequently inappropriately and unsuccessfully treated. The evaluation of PID should focus on the component of the immune system that is the most likely cause of the disease based on the initial evaluation. Many PIDs manifest in the neonatal period, and their diagnosis and optimal treatment are challenging. However, it is crucial to diagnose these disorders before severe infections and subsequent organ damage occur. According to all models, children who have recurrent infections require careful evaluation and management. Cure requires immune reconstitution, which can be achieved in several PID disorders through HSCT (Hematopoietic Stem Cells Transplantation), enzyme replacement, thymus transplantation, or gene therapy (GT). Newer therapies include small molecule inhibitors, biologic therapy, and the use of adoptive transfer of virus-specific T-cells. HSCT has been used as the therapy of choice for severe PIDs for more than 50 years, however it is associated with life-threatening complications. Patients with a thymic defect are candidates for thymic transplantation rather than HSCT, as conditioning and transplantation can lead to more severe immunodeficiency. Monoclonal antibodies have revolutionized targeted therapy and reduced the need for widespread use of immunosuppressive therapy. With the possibility of establishing a molecular diagnosis for patients with PIDs, there is growing interest in targeted therapies that can replace, augment, or modulate patients' immunologic response. Small molecule inhibitors are targeted low molecular weight compounds that can easily enter cells and modulate other proteins, thereby significantly improving immune dysregulation. Virus-specific T-cells have been developed for use in the fight against



viral infections in the pre- and post-transplant period. When it comes to a number of severe immunodeficiency diseases that only affect hematopoietic cell lineages, GT is both feasible and effective. The GE (Gene Editing) method has evolved from traditional GT, which includes targeted gene correction of a pathogenic variant while maintaining the use of the endogenous gene promoter and other regulatory elements. With the existing methodology, this technology cannot yet be widely used in clinical settings.

Key words: inborn errors of immunity, guidelines, bone marrow transplantation, gene therapy, biological therapy

## 8. Literatura

(1) Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Classification - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na:

[https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-immunity-primary-immunodeficiencies-classification?search=primary%20immunodeficiency%20children&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H967786500](https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-immunity-primary-immunodeficiencies-classification?search=primary%20immunodeficiency%20children&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H967786500)

(2) Leonardi L, Rivalta B, Cancrini C, Chiappini E, Cravidi C, Caffarelli C, et al. Update in Primary Immunodeficiencies. *Acta Biomed.* 2020 Sep 15;91(11-S):e2020010.

(3) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022 Oct 1;42(7):1473–507.

(4) Cooper MA, Zimmerman O, Nataraj R, Wynn RF. Lifelong Immune Modulation Versus Hematopoietic Cell Therapy for Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Feb;9(2):628–39.

(5) Perez E. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Aug;63(1):75–89.

(6) Approach to the child with recurrent infections - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections?search=primary%20immunodeficiency%20children&topicRef=3948&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections?search=primary%20immunodeficiency%20children&topicRef=3948&source=see_link)

(7) Severe Combined Immunodeficiency (SCID) - Immunology; Allergic Disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/severe-combined-immunodeficiency-scid?query=scid%20>

(8) Toro C, Nicoli ER, Malicdan MC, Adams DR, Introne WJ. Chediak-Higashi Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/>

(9) X-linked Agammaglobulinemia - Immunology; Allergic Disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/x-linked-agammaglobulinemia?query=agammaglobulinemia>

(10) Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-lymphoproliferative-syndrome-alps-clinical-features-and-diagnosis/print?sectionName=LRBA%20deficiency%20disease&search=primary%20immunodeficiency%20children&topicRef=5949&anchor=H4197481127&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-lymphoproliferative-syndrome-alps-clinical-features-and-diagnosis/print?sectionName=LRBA%20deficiency%20disease&search=primary%20immunodeficiency%20children&topicRef=5949&anchor=H4197481127&source=see_link)

(11) Chronic Granulomatous Disease (CGD) - Immunology; Allergic Disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/chronic-granulomatous-disease-cgd>

(12) Chronic Mucocutaneous Candidiasis - Immunology; Allergic Disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/chronic-mucocutaneous-candidiasis>

(13) Familial Mediterranean Fever - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/hereditary-periodic-fever-syndromes/familial-mediterranean-fever?query=familial%20Mediterranean%20fever%20>

- (14) Hereditary and Acquired Angioedema - Immunology; Allergic Disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/allergic,-autoimmune,-and-other-hypersensitivity-disorders/hereditary-and-acquired-angioedema?query=hereditary%20angioedema>
- (15) Moreno OM, Paredes AC, Suarez-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). Biomedical Reports. 2021 Sep 1;15(3):1–10.
- (16) Demirdag Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. Curr Opin Pediatr. 2021 Dec 1;33(6):657–75.
- (17) Buckley RH. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 2006 Apr;117(4):756–8.
- (18) Jyothi S, Lissauer S, Welch S, Hackett S. Immune deficiencies in children: an overview. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Oct;98(5):186–96.
- (19) O’Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;12(6):588–94.
- (20) Laboratory evaluation of the immune system - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/laboratory-evaluation-of-the-immune->

[system?search=primary%20immunodeficiency%20children&topicRef=3948&source=](https://www.uptodate.com/contents/primary-immunodeficiency-in-children?search=primary%20immunodeficiency%20children&topicRef=3948&source=see_link)  
[see link](#)

(21) Walkovich K, Connelly JA. Primary immunodeficiency in the neonate: Early diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb;21(1):35–43.

(22) Recognition of immunodeficiency in the first three months of life - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/recognition-of-immunodeficiency-in-the-first-three-months-of-life?search=primary%20immunodeficiency%20children&topicRef=3948&source=see](https://www.uptodate.com/contents/recognition-of-immunodeficiency-in-the-first-three-months-of-life?search=primary%20immunodeficiency%20children&topicRef=3948&source=see_link)  
[link](#)

(23) Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Overview of management - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-immunity-primary-immunodeficiencies-overview-of-management>

(24) Nishimura A, Miyamoto S, Imai K, Morio T. Conditioning regimens for inborn errors of immunity: current perspectives and future strategies. *Int J Hematol.* 2022 Jul;116(1):7–15.

(25) Hematopoietic cell transplantation for non-SCID inborn errors of immunity - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na:

<https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-cell-transplantation-for-non-scid-inborn-errors-of-immunity>

(26) Overview of gene therapy for primary immunodeficiency - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gene-therapy-for-primary-immunodeficiency?search=primary%20immunodeficiency%20children&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gene-therapy-for-primary-immunodeficiency?search=primary%20immunodeficiency%20children&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6)

## 9. Životopis

Gaia Bellesi rođena je 5. listopada 1996. godine u Rijeci. Završila je Osnovnu školu *Convitto Nazionale Giacomo Leopardi* u Macerati (Italija) i klasičnu gimnaziju *Liceo classico Carlo Rinaldini* u Anconi (Italija) iznimnim uspjehom. Godine 2017. upisala je studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom šestogodišnjeg obrazovanja istaknula se svojim angažmanom u više studentskih udruga, posebno u studentskoj udruzi *CroMSIC - Međunarodna udruga studenata medicine Hrvatska*. Kao voditeljica riječke podružnice udruge najprije, te kao predsjednica udruge na državnoj razini kasnije, organizirala je mnoge lokalne, nacionalne i međunarodne projekte te je sudjelovala na sastancima i radionicama *IFMSA - Međunarodna federacija udruga studenata medicine*, u Turskoj i u Maroku. Bila je također aktivna članica Studentskog zbora i Fakultetskog vijeća, a svoje slobodno vrijeme je posvećivala odbojci, koju trenira od osme godine. Iskoristila je svoje fakultetsko obrazovanje za dodatno usavršavanje kliničkim praksama u Portugalu i u Španjolskoj. Zadnju godinu studija je provela na Medicinskom fakultetu u Valenciji (Španjolska), na studentskoj razmjeni, gdje je položila i certifikat razine B2 znanja španjolskog jezika. Tijekom cijelog studija održavala je visok prosjek ocjena, a kao priznanje za šestogodišnji aktivni rad tijekom posljednje godine studija, dodijeljene su joj Dekanova nagrada za studentski aktivizam i Rektorova nagrada za volontiranje.