

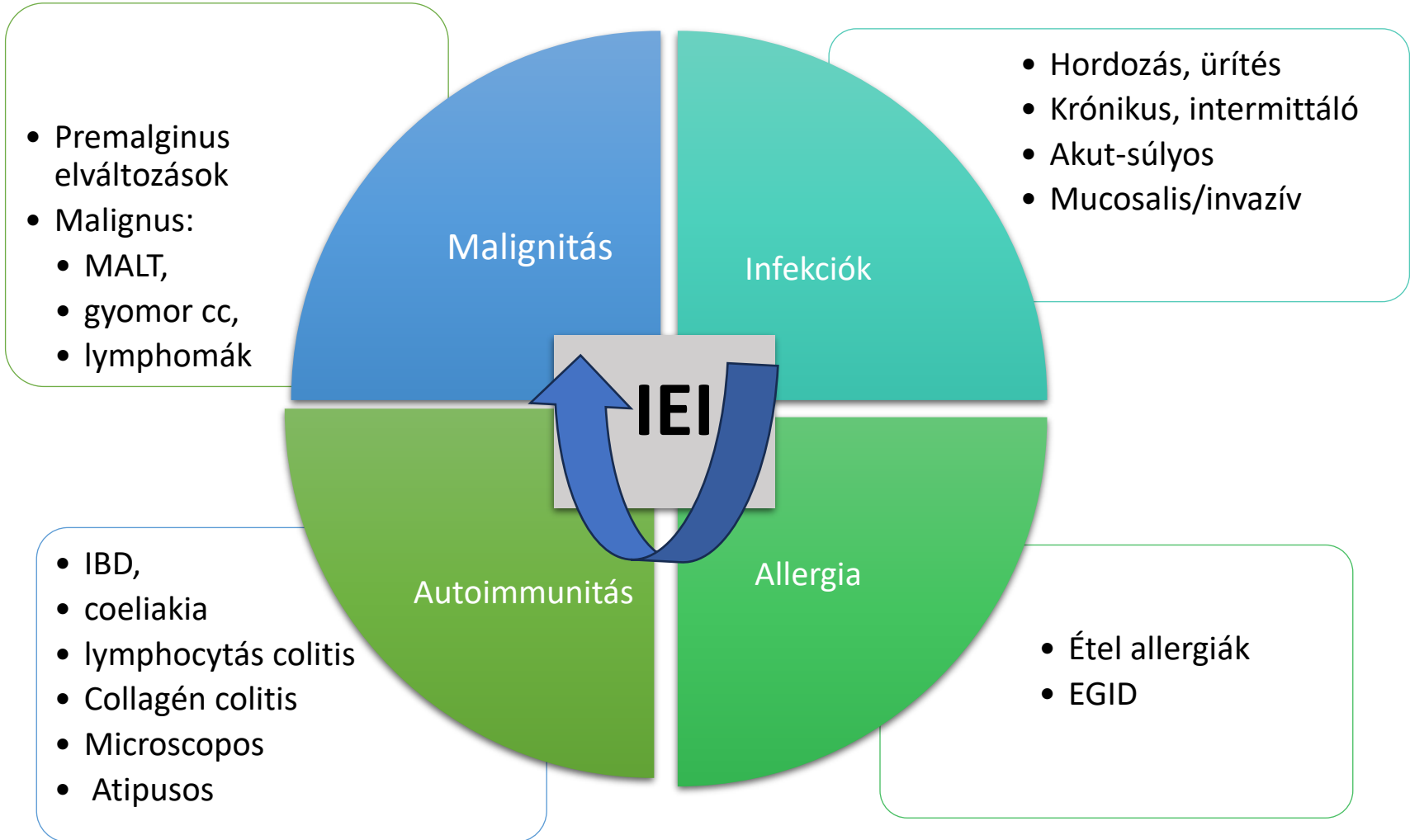
Primer immunhiányok gastrointesztinális érintettséggel

Dr Goda Vera

Délpesti Centrum Kórház, Országos Hematológiai és Infektológiai
Intézet

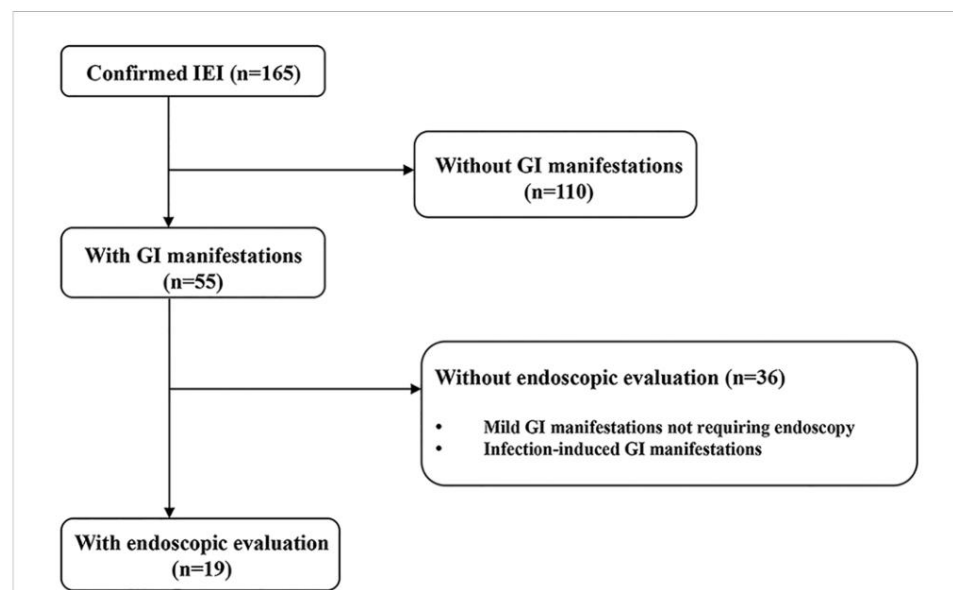
2026.02.07. Kecskemét

IEI gastrointestinális manifesztációk



IEI és gasztrointesztinális érintettség

- GI manifesztáció: 55/165 (33,3%)
- Súlyos 19/165 (11,5%)
 - Prez. tünet ~47%



PID gyermekek GI manifesztációi

Marmara Univ., Isztambul (2005–2016), 425 PID gyermek

- GI tünet 46% (195/425)
- 63,8% fiú; átlagéletkor 7,7 év
- A GI panasz volt az első tünet 51%-ban
- Leggyakoribb endoszkópia kapcsán: antitest-defektusok 44,6% (CVID, sIgA)

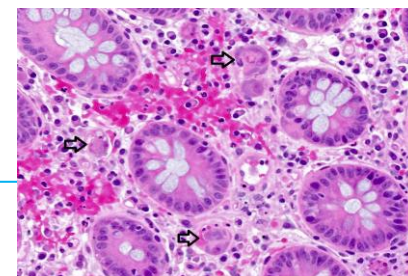
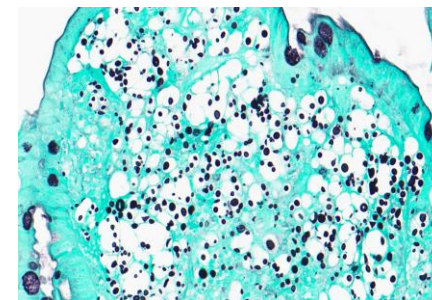
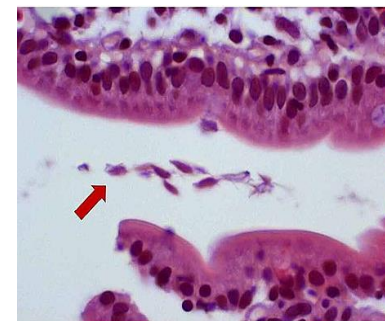
- Krónikus hasmenés 57,4%
- hasi fájdalom 53%
- Krónikus malnutríció 72%

Gastrointestinális infekciók IEI kórképekben

Immunhiányos kórkép	Leggyakoribb GI patogének
Common Variable Immunodeficiency (CVID)	Giardia lamblia, norovírus, Salmonella, Campylobacter, CMV, Helicobacter pylori
X-kapcsolt agammaglobulinémia (XLA)	Giardia lamblia, enterovírusok, Salmonella, Campylobacter
Súlyos kombinált immunhiány (SCID)	Rotavírus, norovírus, adenovírus, CMV, Candida, Cryptosporidium
Krónikus granulomatózus betegség (CGD)	Salmonella, Campylobacter, Candida, Aspergillus
IgA hiány	Giardia lamblia, enterovírusok
IPEX szindróma	Candida, enterovírusok
Hyper-IgM szindróma	Cryptosporidium, Giardia, CMV
Wiskott-Aldrich szindróma	Salmonella, Campylobacter, enterovírusok
IL-10 receptor defektus	Salmonella, Campylobacter, E. coli
Kostmann-betegség (súlyos neutropénia)	Candida, invazív bakteriális patogének

Infekciós jellemzők

Kórokozó	Leginkább érintett IEI	Jellemző hordozás
Giardia	CVID, XLA	Krónikus, intermittáló
Crypto	SCID, CID	Tartós, súlyos
Campylobacter	CVID	Krónikus bélhordozás
Salmonella	IFN- γ defektus	Epe/bél hordozás
Norovirus	CVID	Hosszan ürül
CMV	T-sejt defektus	Invazív
Candida	STAT1 GOF	Krónikus mucosalis



CDI

- **kockázata 2–6× magasabb**, mint az átlagpopulációban
- Gyakran **rekurrens, súlyosabb lefolyású**, fiatalabb életkorban jelentkezik
- CDI prevalencia 5-15% CVIDben., gyakoribb sel IgA, CID *Cunningham-Rundles et al., Agarwal et al.*

Probiotikumok?

KI: Súlyos IEI, CVK, súlyos infekciókban
Lacticaseibacillus / Bifidobacterium /
Saccharomyces törzsek kerülendők

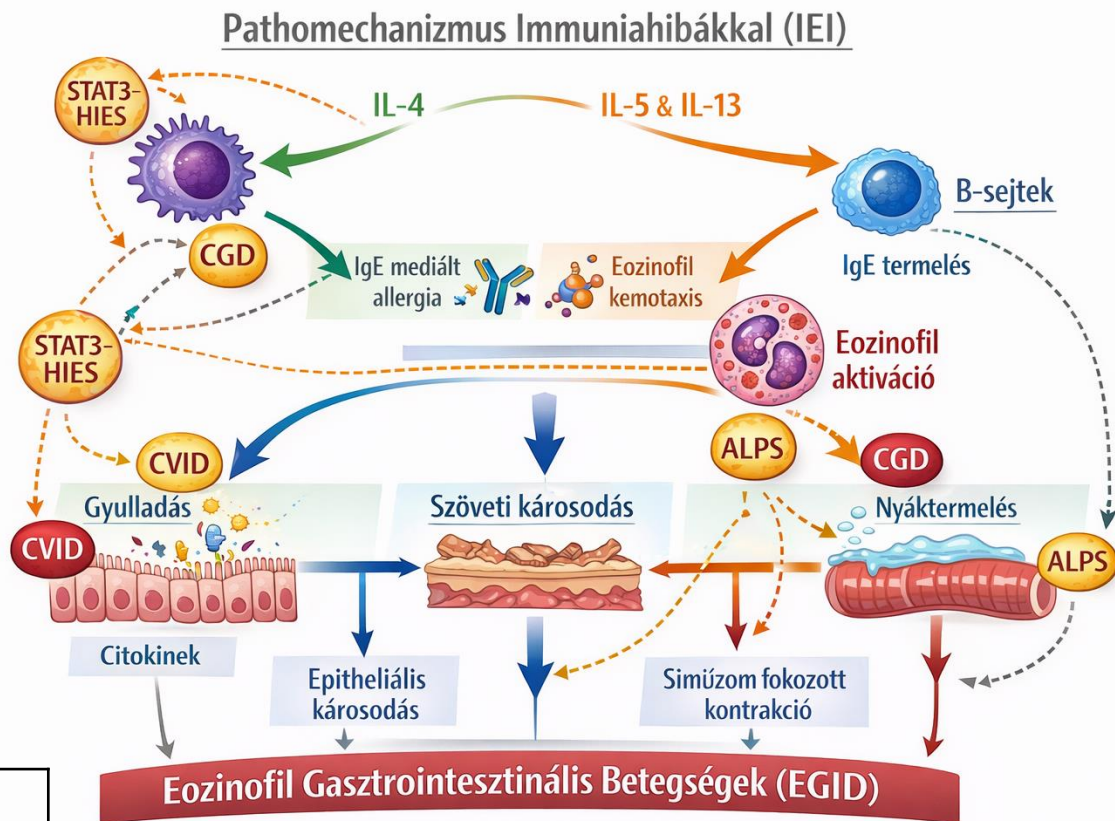
FMT nem része rutinszerűen ajánlott PID-ben: klinikai vizsgálat, egyedi mérlegelés

- Többszörös infekciók(CMV, HHV5)
- Infekciós kockázat, kis esetszámok

ALLERGIA: EGID+ IEI

USIDNET regiszter: 74 beteg

EoE: 82,5% (61/74)



IEI	Génhiba eredménye	Lehetséges patomechanizmus
CGD	ROS hiány	Krónikus gyulladás
CVID	B-sejt/tolerancia	Antigénexpozíció
ALPS	Apoptózis	Immunreguláció
STAT3-HIES	Th17 ↓, Th2 ↑	Barrier + Th2

IEI kórképek és társuló EGID

- **CVID** –ben leggyakoribb, IEI+EGID betegek ~38–44%-a
 - EoE, ritkábban EoG/EoC
- **Kombinált immundeficienciák, CGD, ALPS**
 - EoE
- Hyper-IgE szindrómák (HIES):

STAT3 mutáció (AD)



DOCK8, PGM3, ZNF341 stb. (AR)

Eosinophil GI manifesztációk :

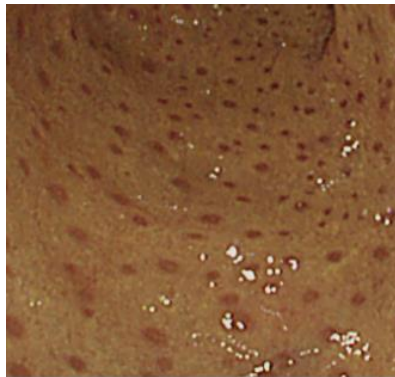
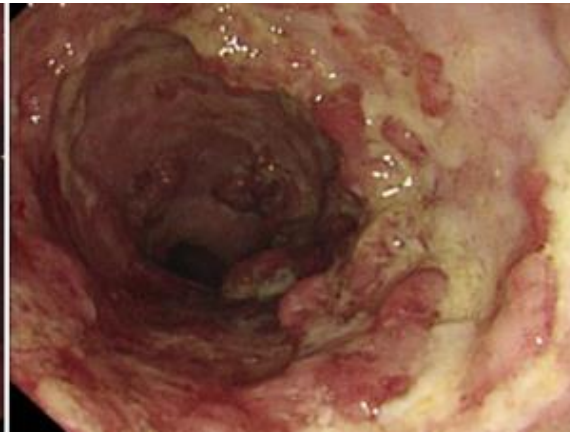
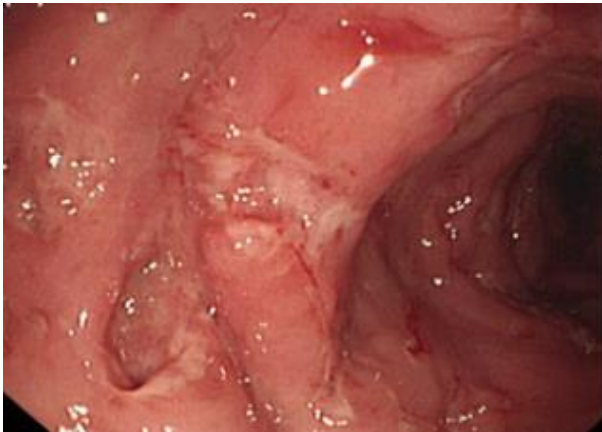
- EoE a leggyakoribb: STAT3-HIES betegek ~65%-ában EoE (Arora et al., 2017)
- Dysphagia, hasi fájdalom, reflux, súlyos lefolyás
- Gyermekkorban és serdülőkorban domináns
- Dupilumab hatékony EoE + atópiás tünetek esetén

Votto et al., 2023

Autoimmunitás

IBD-szerű colitis (CVID)

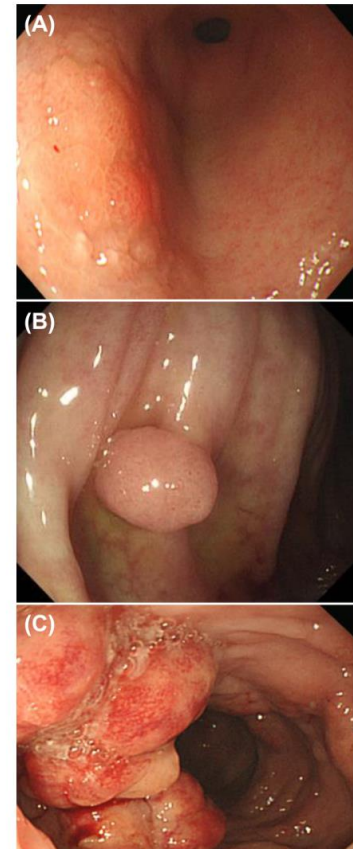
Mély fekélyek (apoptózis def.)



Leopárd jel

Krónikus
granulomatosis

GI neoplázia, premalignus elv.
3/19 (15,8%)



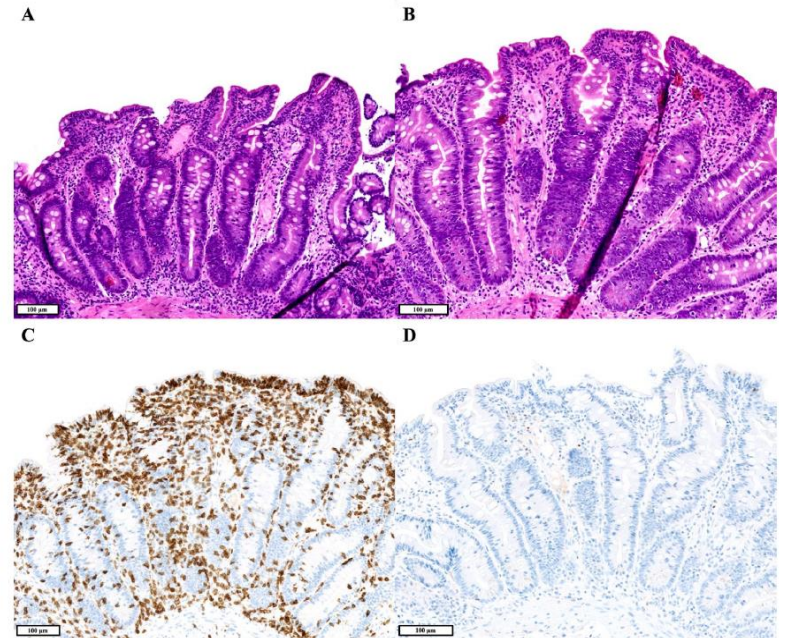
CVID gastrointesztinális megjelenései

Velthof és mtsai., J Clin Med, 2025

- CVID aluldiagnosztizáltság
- GI érintettség az esetek 20–60%:

„CVID-hez társuló enterocolitis spektrum”

- Klinikai és szövettani **átfedés:**
 - IBD-szerű,
 - coeliakia-szerű
 - Lymphocytás és kollagénes colitis-szerű
 - GVHD-szerű, akut colitis-szerű
- **Időben változó** szövettani képek
- Gyakori **intraepithelialis lymphocytosis, boholyatrófia**
- Jellemző, de gyakran fokális a **plazmasejtek hiánya** (nem kizárólagos)



A patológus felé jelezni kell a feltételezett primer immunhiányt!!

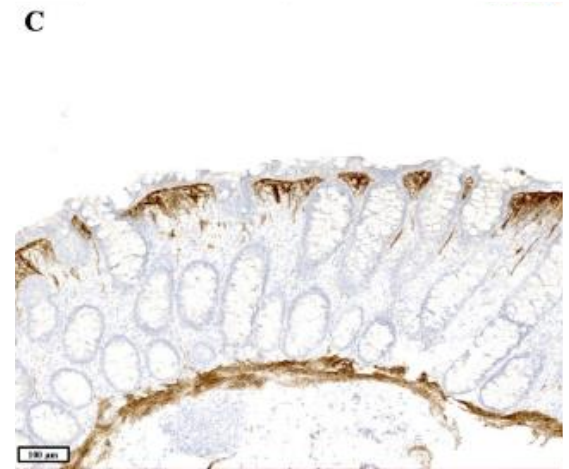
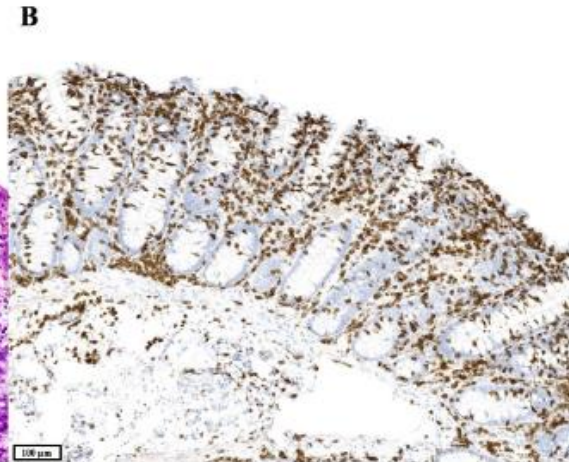
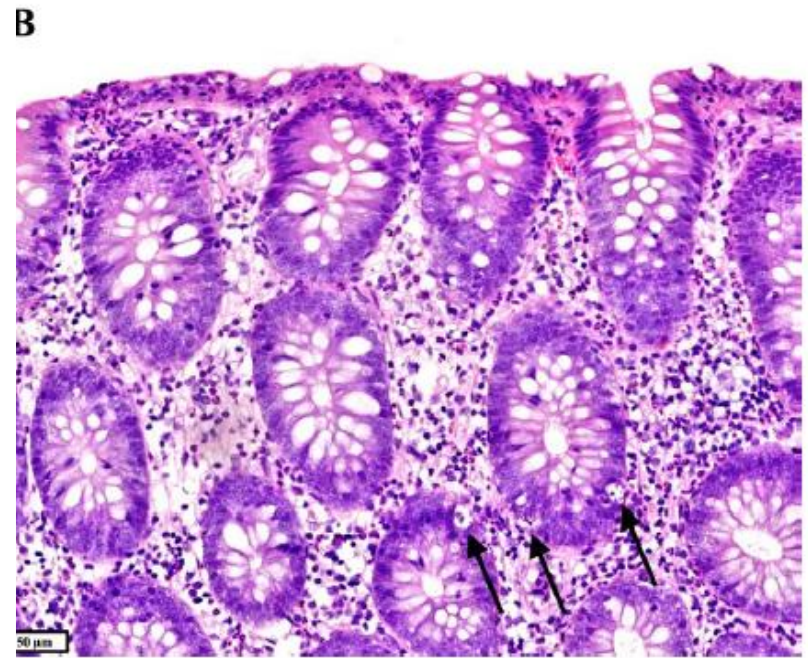
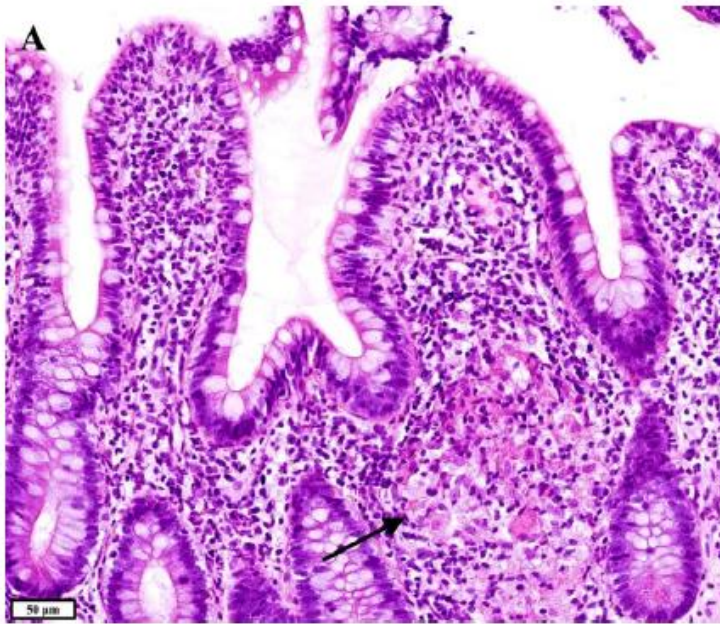


Table 5. Histopathological findings in patients with combined immunodeficiency

	Increased intraepithelial T lymphocytes	Villous atrophy	Apoptosis	Lymphoid hyperplasia
SCID (patient number 1: RAG 2 deficiency)				
Upper GI tract endoscopy	+	+	+	-
Colonoscopy	+	-	+	-
SCID (patient number 2: RAG 2 deficiency)				
Upper GI tract endoscopy	+	-	-	-
CSR defect (patient number 3)				
Upper GI tract endoscopy	+	-	+	-
LRBA deficiency (patient number 4)				
Upper GI tract endoscopy	+	+	-	-
Colonoscopy	+	-	-	-
LRBA deficiency (patient number 5)				
Upper GI tract endoscopy	+	-	-	+

SCID, severe combined immunodeficiency; RAG 2, recombination activating gene 2; CSR, class switch recombination defect; LRBA, lipopolysaccharide responsive beige-like anchor.

Kim et al., *Frontiers in Immunology* (2021) Volume 12, Article 698721.

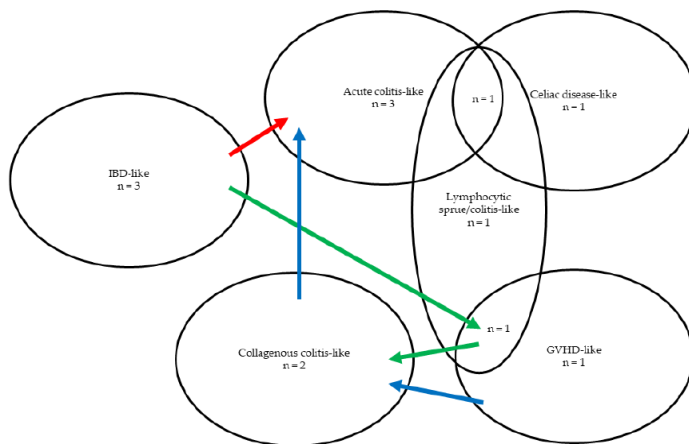
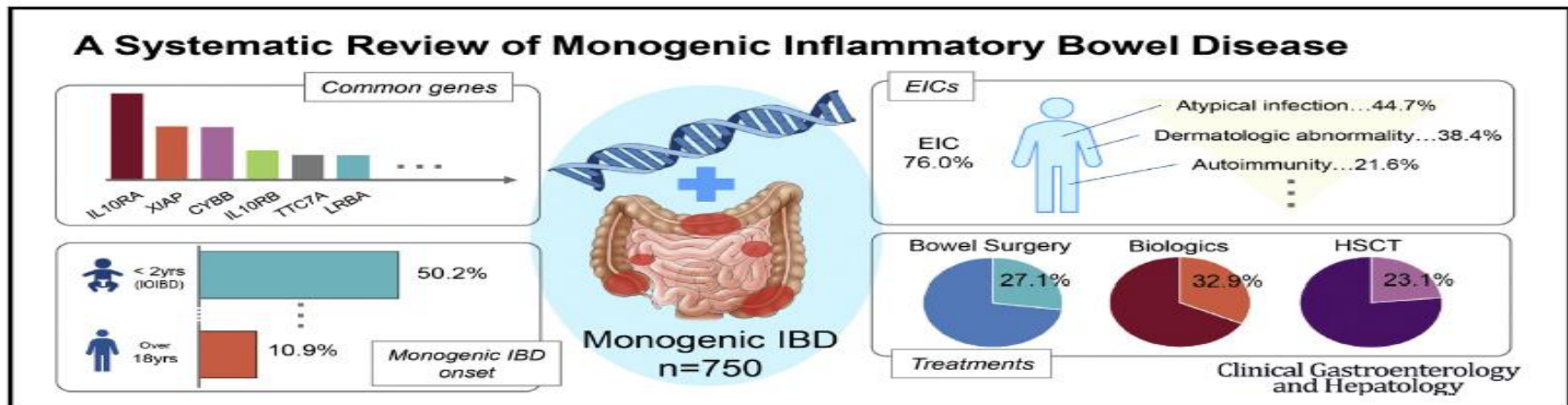


Figure 4. Venn diagram showing overlapping histological patterns (n = the number of patients with a certain pattern). The arrows show evolution of patterns over time, each color of arrow representing a different patient.

IBD, VEOIBD Epidemiológia



5-10% indul gyermekkorban



VEO IBD: 6-15 % a gyermekeken belül



Infantilís IBD (< 2 é) **3 év alatt 44%-ban pozitív családi anamnézis!!**



Adatok az alábbi cikkekből kiemelve:

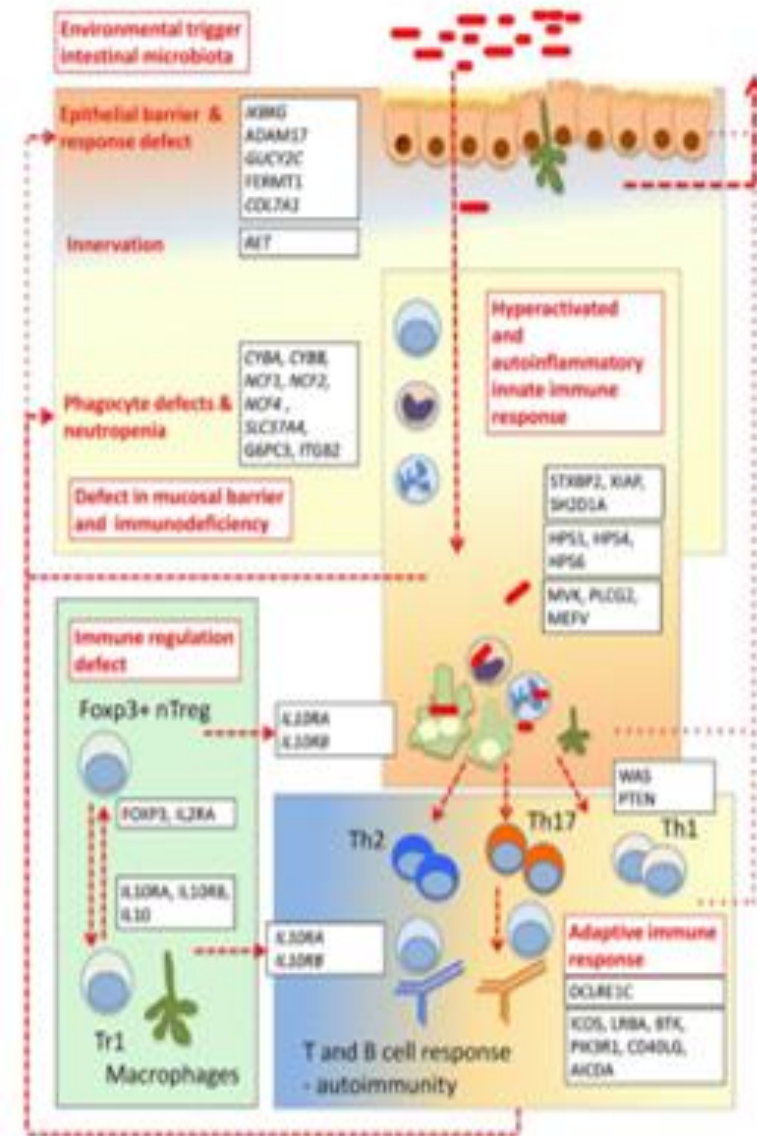
What is the peak age of onset for IBD? Johnston RD et al: Inflamm Bowel Dis 2008

Childrens with early-onset IBD : Analysis of a pediatric IBD consortium registry Heiman MN et al: Pediatr 2005

Patomechanizmusok

Genetika + első 3 év expozíciói + immunérés + környezeti hatások

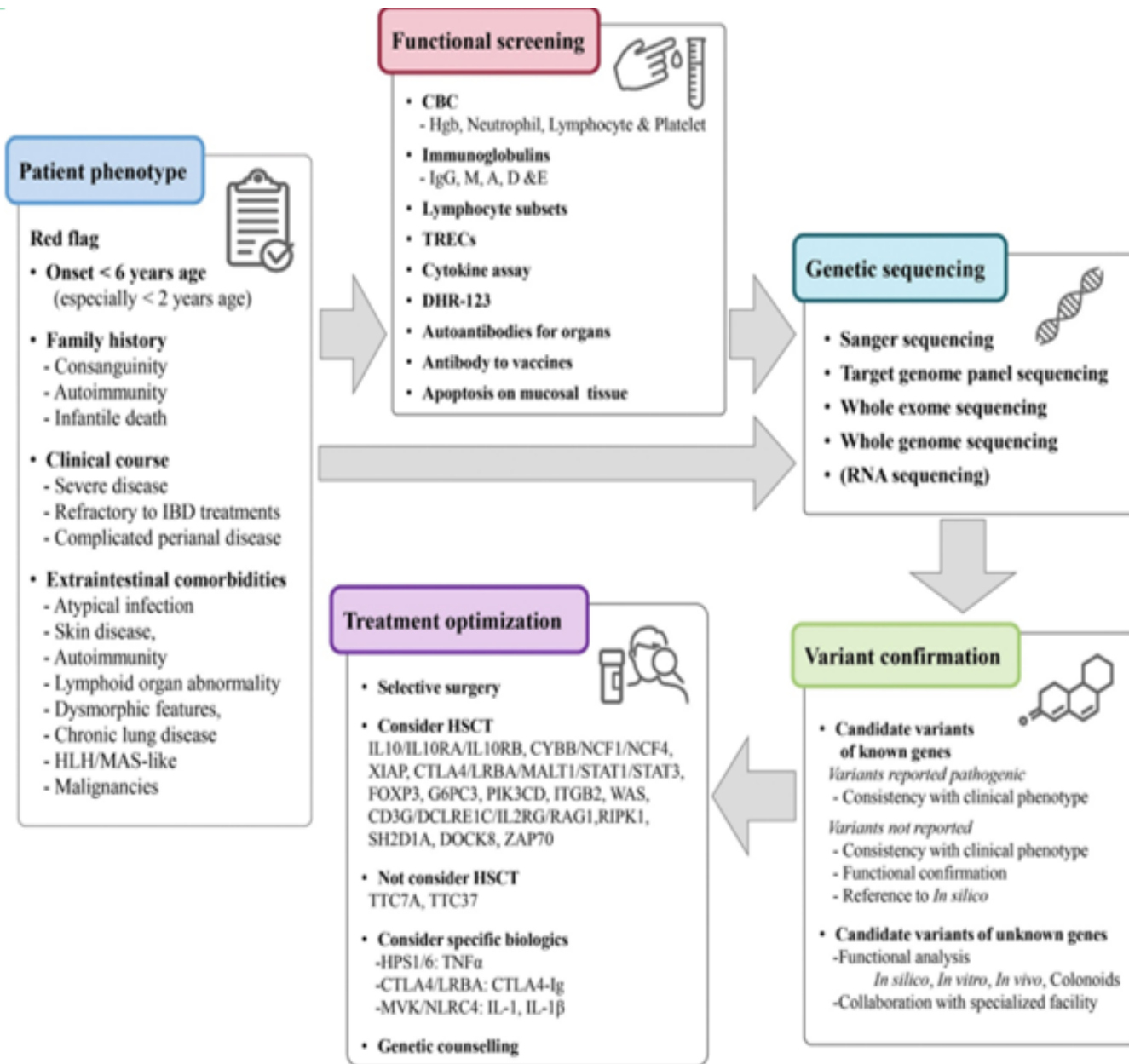
1. Epithel barrier funkció zavar (pl TTC7a)
2. Hyperinflammációval járó betegség (pl. inflammoszóma betegség)
3. Neutrofil diszfunkció (pl. CGD)
4. T sejtes tolerancia csökkenése (pl IPEX, IPEX-like, CTLA4 haplo)
5. IL-10 jelátviteli zavar (IL-10)
6. Humoralis immunhiány (BTK, TACI)



(Uhig et al 2014)

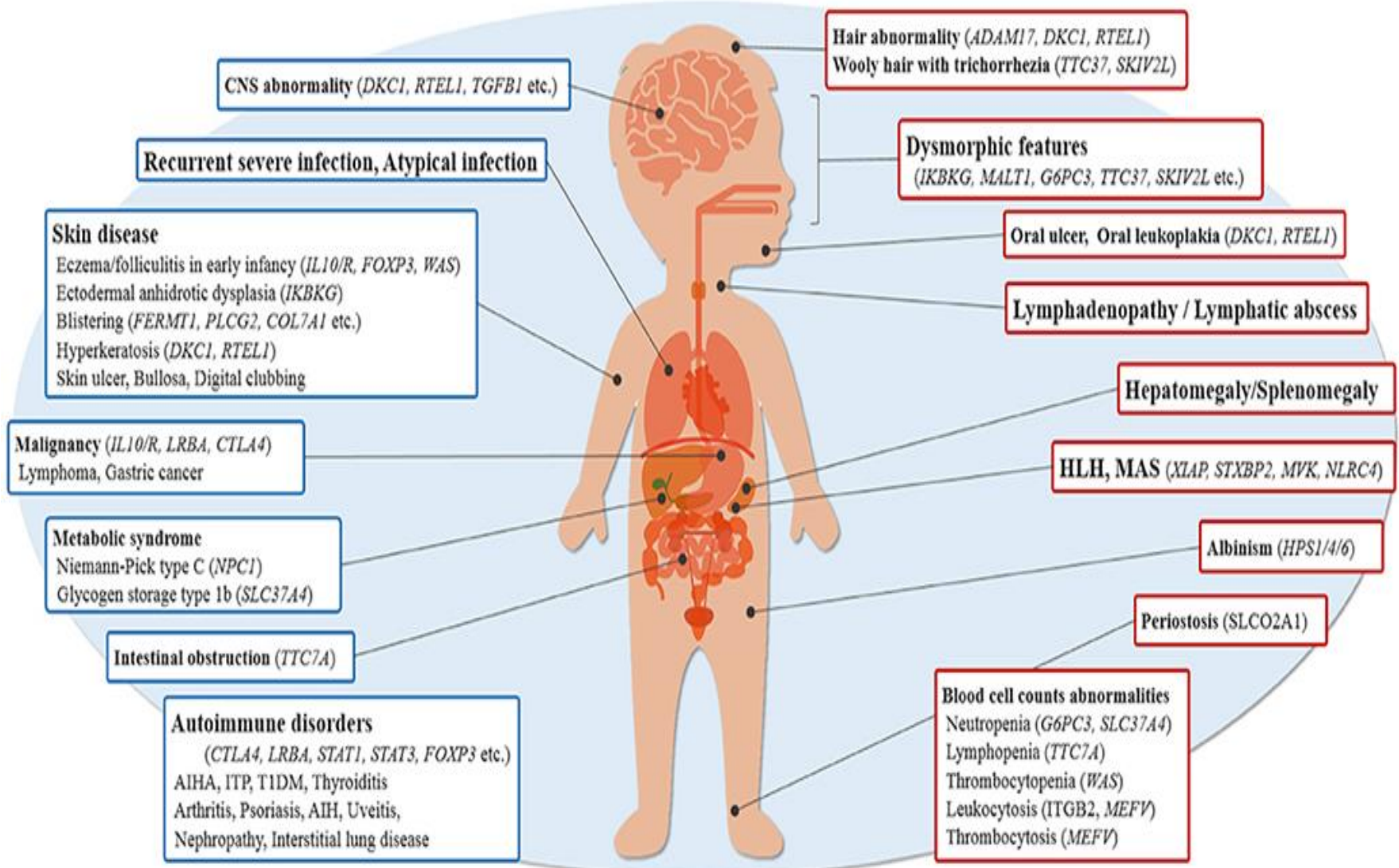
Targeted functional analysis (recommended)

Gene	Functional analysis
<i>IL10RA</i>	IL10-induced STAT3 phosphorylation by flow cytometry or immunoblotting
<i>IL10RB</i>	
<i>NCF1</i>	Neutrophil oxidative burst study, DHR-123 test
<i>NCF2</i>	
<i>CYBA</i>	
<i>CYBB</i>	
<i>NCF4*</i>	Neutrophil oxidative burst study
<i>CYBC1</i>	
<i>TTC7A</i>	Immunohistochemistry-TTC7A, apoptosis
<i>WAS</i>	WASP expression by flow cytometry
<i>XIAP</i>	XIAP expression by flow cytometry TNF, IL-8, and MCP-1 expression in response to MDP stimulation
<i>SLCO2A1</i>	Immunohistochemistry-SLCO2A1
<i>NPC1</i>	Filipin staining of cultured skin fibroblasts
<i>SLC37A4</i>	G6Pase enzyme activity in Liver tissue (non-frozen)
<i>MVK</i>	Increased urine mevalonic acid when fever
<i>TNFAIP3</i>	A20 expression by immunoblotting RT-PCR using total RNA
<i>CTLA4</i>	CTLA-4 expression within stimulated Treg cells by flow cytometry
<i>LRBA</i>	LRBA expression in response to PHA stimulation by flow cytometry
<i>FOXP3</i>	FOXP3 expression by flow cytometry
<i>STAT1(GOF)</i>	CD25 expression by flow cytometry
<i>STAT3(GOF)</i>	STAT3 reporter luciferase assay under basal or stimulated condition (IL-6/growth hormone) in cell lines SOCS3 expression levels under basal or stimulated condition * <i>STAT3(GOF)</i> is a constitutively active mutant cell line



Comorbidities

Specific Physical findings



“A CSIRIBIS beteg”: immunhiány gyanú

Atípusos jelek: dysmorfiás jelek, bőr/nyh tünetek, endokrinopathiák,

Családi anamnézis pozitívítás: IBD-re v PID-re

Igen korai kezdet

Rezisztens a kezelésre: sebészi/ biol terapiák/H SCT igény

Immundiszreguláció jelei: autoimmun társbetegségek

Besorolási nehézségek: IBD -U akár 30%-ban, később csak 4-10%

Infekciók, tisztázatlan lázas állapotok, szokatlan kórokozók

Súlyos lefolyás : pancolitis 40%!, súlyos perianális érintettség



Immunológiai kivizsgálás VEOIBD-ben

- Vércép, IgGAM,,
- IgE, IgG alosztályok
- FACS: T/B/NK/Treg
- Specifikus antitest titerek
- DHR (CSAK KEDDEN!!)
- Systemás autoimmun jelenség:
AI panel kieg.
- Cytopenia dg. (Coombs, anti neutrofil at, sz. e. csv.)
- WES PID/VEOIBD panel, ritkán célzottan Sanger szekvenálás

- NK sejt aktivitás
- Mevalonsav ürítés, IgD
- TNF-alfa, IFN-gamma szintek
- WASP expresszió (UK)
- Osztt. váltott mem B arány
- Follicularis helper T arány
- CTLA4 expresszió
- Sol CD25 expresszió
- CD55 expr
- SCID panel
- TH17 expresszió
- LBT
- TCR repertoár
- IL-10 indukálta STAT-3 foszforiláció
- NFkappaB foszforiláci, APDS funkció

Allogén HSCT VEO-IBD-ben

Autológ HSCT= reset, TCR újragenerálása

TABLE 3. Efficacy of Healing Intestinal Disease With Stem Cell Transplantation in Some Cases of VEO-IBD

Condition	HSCT May Be Efficacious for Intestinal Disease	HSCT Not Efficacious for Intestinal Disease
	IL-10RA, IL-10RB, IL-10 deficiency	TTC7A
	IPEX	STXBP2
	WAS	IKBKG (NEMO)
	Many forms of SCID	
	CD40L	
	XIAP	
	CGD	
	LRBA	
	CTLA4	
	DOCK8	

Take home messages

- **Infekciók: elhúzódó, recidív, széles kórokozó spektrummal**
- **Autoimmunitás („A CSIRIBIS” beteg)**
- **Allergiák : CVID, CGD, ALPS, HyperIgE-STAT3**
- **Malignitások- fiatal felnőttkorban**
- Atipusos vagy terápia refrakter esetben : IEL irányú kivizsgálás + endoszkópia/biopszia → célzott terápia lehetősége
- Neoplázia vagy premalignus eltérés gyakorisága miatt szoros követés

Expect the unexpected!

Köszönöm a figyelmet!

Berg Judit: Panka és Csiribí



Gyermek-immunologia.reservio.com (normál)
veragoda70@gmail.com, 4558100/8258 m(sürgősségi)