



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

KROONILINE GRANULOMATOOSTÕBI

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Publikatsioon oli võimalik tänu CSL Behring üldisele koolitusprogrammile



KROONILINE GRANULOMATOOSTÕBI

See brošüür on ette nähtud patsientidele ja nende perekondadele ja ei asenda kliinilise immunoloogi nõuandeid.



TEISED BROSÜÜRID:

.ÜLDINE VARIAABEL IMMUUNPUUDULIKKUS

.X-LIITELINE AGAMMAGLOBULINEEMIA

.HÜPER IgM SÜNDROOM

.WISKOTT ALDRICH'I SÜNDROOM

.RASKE KOMBINEERITUD IMMUUNPUUDULIKKUS

Esimene väljaanne (2008) graafiline projekt ja trükkimine Graphic Project & Printing: TIP, ALA sns (Italia)
Teine väljaanne (2014) graafilise projekti uuendamine, Portugal



KROONILINE GRANULOMATOOSTÕBI

Krooniline granulomatoostõbi (chronic granulomatous disease – CGD) on geneetiliselt determineeritud (pärilik) haigus, mille puhul haige fagotsüüdid (õgirakud) ei ole võimelised moodustama vesinik peroksiidi ja teisi oksüdante, mis on vajalikud teatud mikroorganismide hävitamiseks.

DEFINITSIOON

Krooniline granulomatoostõbi on geneetiliselt determineeritud (pärilik) haigus, mille puhul haige fagotsüüdid (õgirakud) ei ole võimelised moodustama vesinik peroksiidi ja teisi oksüdante, mis on vajalikud teatud mikroorganismide hävitamiseks. Sellise fagotsüütide defektse mikroobi- de hävitamise tõttu on haigetel suurenenud vastuvõtlikkus teatud bakte- rite ja seente poolt põhjustatud infektsioonide suhtes. Sellega kaasneb immuunrakkude ülemäärane kogunemine granuloomidena (siit haiguse nimetus) infektsiooni ja põletiku piirkonnas.

Termin „fagotsüüt” (kreeka k. phagein „õgima”) on kõigi valgeliblede üldine termin, mis on võimelised ümbritsema ja haarama mikroorganismi rakumembraani väikestesse voltidesse. Need membraani moodustised (nimetatakse ka fagosoomid) sisaldavad seedeensüüme ja teisi mikroo- bivastaseid aineid. Veres on fagotsüütide kaks peamist tüüpi: neutrofiilid ja monotsüüdid. Neutrofiilid (nimetatakse ka granulotsüüdid või polümor- fonukleaarsed leukotsüüdid - PMN) moodustavad 50 -70% ringlevatest valgelibledest ja reageerivad esimesena bakteriaalsete ja seeninfekt- sioonide korral. Neutrofiilid on lühikese elueaga: ligikaudu 3 päeva ku- dedes pärast seda, kui nad on hävitanud mikroorganismid. Monotsüüdid on fagotsüütide teine tüüp, moodustades 1-5% veres ringlevatest valge- libledest. Pärast kudedesse tungimist võivad monotsüüdid elada pikka aega, diferentseerudes aeglaselt makrofaagideks või dendriitrakkudeks, mis osalevad infektsioonide kaitses.

Krooniline Granulomatoostõbi

Fagotsüüdid sarnanevad kujult amööbidele, kuna nad võivad kergesti muuta kuju ja tungida läbi veresoone kudedesse, liikudes kergesti rakkude vahel. Nad tunnevad ära bakterid või seened, mis on põhjustanud infektsiooni kudedes, ja tungivad kiiresti infektsioonikoldesse. Kui fagotsüüdid jõuavad infektsioonikoldesse, siis nad lähenevad mikroobile ja püüavad teda haarata ja tõmmata membraani sopistusse. Tekivad erilised moodustised, mis raku sees kannavad fagosoomi nimetust. Rakk aktiveerub ja eritab fagosoomi seedeensüüme ja teisi mikroobivastaseid aineid. Rakk produtseerib ka vesinik peroksiidi ja teisi toksilisi oksüdante, mis eraldatakse otse fagosoomi. Vesinik peroksiid toimib koos teiste ainetega, et hävitada ja eemaldada infektsiooni põhjustav mikroob.

Kuigi kroonilise granulomatoostõvega haige fagotsüüdid võivad migreeruda normaalselt infektsiooni koldesse, haarata mikroobi ja isegi eraldada seedeensüüme ja mikroobivastaseid aineid fagosoomi, puudub neil ensüümide süsteem vesinik peroksiidi ja teiste oksüdantide moodustamiseks. Seetõttu kroonilise granulomatoostõvega haige fagotsüüdid võivad kaitsta ainult teatud infektsioonide korral, aga mitte infektsioonide puhul, mille kontrollimiseks on vajalik spetsiifiline vesinik peroksiid. Selline defekt kaitses infektsioonide vastu piirdub ainult teatud bakterite ja seentega. Haigetel kroonilise granulomatoostõvega on normaalne immuunvastus enamuse viiruste suhtes ja mõnede bakterite ja seente suhtes. Seetõttu haigetel kroonilise granulomatoostõvega ei esine nakkused pidevalt. Mõnikord ei ole neil nakkusi kuid või isegi aastaid, aga seejärel tuleb raske eluohtlik infektsioon, mis on põhjustatud mikroobide poolt, mille hävitamiseks on vajalik vesinik peroksiid. Haiged kroonilise granulomatoostõvega moodustavad normaalses hulgas ja spektris antikehi, mistõttu neil ei esine eriti suurenenud vastuvõtlikkust viiruste suhtes, nagu haigetel lümfotsüütide funktsiooni kaasasündinud defektiga.

Seega kroonilise granulomatoostõvega haigete fagotsüüdid ei ole võimalised produtseerima vesinik peroksiidi, aga teiselt poolt säilitavad

osaliselt mikroobivastase aktiivsuse. Nii on kroonilise granulomatoostõvega haiged ohustatud ainult teatud bakterite ja seente poolt esilekutsutud infektsioonidest. Neil haigetel on normaalne antikehade moodustumine, normaalne T-lümfotsüütide funktsioon ja normaalne komplemendi süsteem. Seega suur osa immuunsüsteemist funktsioneerib normaalselt.

KLIINILISED TUNNUSED

Lapsed kroonilise granulomatoostõvega (CGD) sünnivad tavaliselt tervetena. Seejärel esimestel elukuudel või eluaastatel võivad ilmuda korduvad bakteriaalsed või seeninfektsioonid. Imikutel on kõige sagedasemaks kroonilise granulomatoostõve ilminguks bakteri *Serratia marcescens* poolt põhjustatud naha- või luuinfektsioon. Iga imikut laialdase pehmete kudede või luuinfektsiooniga, mille tekitajaks on ülaltoodud bakter, kontrollitakse tavaliselt granulomatoostõve suhtes. Kui imikul põhjustab infektsiooni ebatavaline seen *Aspergillus*, siis tuleb samuti kontrollida granulomatoostõve suhtes.

Infektsioonid kroonilise granulomatoostõve korral võivad haarata iga elundsüsteemi või kude, aga nahk, kopsud, lümfisõlmed, maks, luud ja vahel aju on tavalisemad infektsioonide kohad. Infektsioonid on pikaldase kuluga, aeglase paranemisega ja jääknähtudega. Lümfisõlmede infektsioonid on tavaliseks probleemiks kroonilise granulomatoostõve korral, mis sageli nõuavad lümfisõlme avamist või kahjustatud lümfisõlme kirurgilist eemaldamist, et saavutada täielik paranemine.

Kopsupõletik on korduv ja tavaline probleem haigetel kroonilise granulomatoostõvega. Peaaegu 50% juhtudest on kopsupõletik põhjustatud seente poolt, eriti *Aspergillus* poolt. Teised tekitajad, nagu *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* ja *Nocardia* võivad ka põhjustada kopsupõletikku neil haigetel. Seentest põhjustatud kopsupõletikud võivad olla pikaldase kuluga, põhjustades alguses ainult üldise väsimuse ja alles hiljem köha või rinnavalgu. Sageli ei esine seentest

Krooniline Granulomatoostõbi

põhjustatud kopsupõletiku varajases faasis palavikku. Erinevalt sellest kulgeb bakteriaalne kopsupõletik ägedalt palaviku ja kõhaga. *Nocardia* põhjustab eriti kõrge temperatuuri ja võib esile kutsuda ka kopsuabstsessi, mis hävitab osaliselt kopsukude. Kuna kopsupõletikud võivad olla põhjustatud väga erinevate mikroobide poolt, nõuavad varajast avastamist ja aktiivset pikaajalist ravi, siis on oluline pöörduda varakult arstide poole. Ka väheväljendunud haigustunnuste korral tuleb teha röntgenuuring või isegi kompuutertomograafia (CAT) ja lisaks teisi diagnostilisi uuringuid. Raviks tuleb sageli kasutada mitut antibiootikumi ja efektiivne infektsiooni antibiootikumravi võib kesta mitu nädalat.

Maksaabstsess võib esineda samuti haigetel kroonilise granulomatoostõvega. See võib ilmnedä üldise haigustundena, kuid sageli kaasneb kerge kõhuvalu maksa piirkonnas. Diagnoosimiseks on vajalik piltdiagnostika ja biopsiamaterjalis saab kindlaks teha haigustekitaja. 90%-l juhtudest on maksaabstsessi põhjustajaks *Staphylococcus*. Sageli maksaabstsesside korral ei moodustu suurt dreneeritavat mädakollet, vaid selle asemel tekib maksas kõva tükk või granuloom ja mitu väikest abstsessi. Mõnikord on vajalik kirurgiliselt eemaldada kõva infektsioonikolle.

Osteomüeliit (luuinfektsioon) haarab sageli käte ja jalgade väikesi luid, aga võib kahjustada ka selgroogu, eriti juhtudel, kui infektsioon levib kopsudest, nagu võib olla seene *Aspergillus* korral.

Praegu on saadaval palju uusi antibakteriaalseid ja seentevastaseid antibiootikume, kusjuures mitmel neist on aktiivsed suukaudsed vormid, mida saab kasutada kroonilise granulomatoostõve korral esinevate infektsioonide raviks. Seetõttu on infektsioonide edukas ravi ilma elundi

püsiva kahjustuseta oluliselt suurenenud. See nõuab aga kiiret infektsiooni diagnoosimist ja pikaajast antibiootikumide manustamist.

Mõned infektsioonid võivad esile kutsuda infitseeritud koes eriliste paiksete kogumike tekkimise. Mõnikord võivad need moodustised põhjustada soole või kuseteede obstruktsiooni. Need kogumikud sisaldavad sageli rakkude gruppe, mida nimetatakse granuloomideks. Tegelikult just granuloomide moodustumine ongi haiguse nimetuse aluseks. Granuloomid võivad moodustuda ka ilma kindla infektsioonita ja põhjustada näiteks kuseteede ägeda blokaadi väikelastel. Ligikaudu 20 %-l kroonilise granulomatoostõve haigetest tekib teatud tüüpi põletikuline soolehaigus granuloomide tõttu ja mõnel juhul on neid raske diferentsida Crohni tõvest.

DIAGNOOSIMINE

Kuna kroonilise granulomatoostõve kõige sagedasem geneetiline vorm esineb ainult poistel, siis võib mõnikord ekslikult arvata, et haigus ei esi- negi tüdrukutel. Tegelikult on mitu geneetiliselt erinevat kroonilise granulomatoostõve vormi ja osa neist esineb ka tüdrukutel. Kõigist kroonilise granulomatoostõvega haigetest on 15% tüdrukud.

Krooniline granulomatoostõbi võib varieeruda haiguse raskuse poolest ja on teatud riski erinevused, millal kroonilise granulomatoosiga haigel tekivad rasked infektsioonid. Seetõttu on mõned kroonilise granulomatoostõvega haiged, kellel ei ole esinenud infektsiooni, mis viitaks haigusele, kuni teismeliseeani või isegi täiskasvanueani. Tavaliselt tekivad infektsioonid, mille alusel jõutakse diagnoosini, varases lapseas. Seejuures diagnoositakse krooniline granulomatoostõbi poistel keskmiselt vanuses

Krooniline Granulomatoostõbi

3 aastat, aga tüdrukutel vanuses 7 aastat. Oluline on, et pediatrid ja terapeutid, kes tegelevad teismeliste ja nooremate täiskasvanutega, ei välistaks täielikult kroonilise granulomatoosi võimalust noorematel täiskasvanutel kopsupõletikuga, mille tekitajaks on ebatavaliselt *Aspergillus*. Igal haigel ükskõik millises eas, kellel esineb *Aspergilluse*, *Nocardia* või *Burkholderia cepacia* poolt põhjustatud kopsupõletik, stafülokokiline maksaabstsess või *Serratia marcescens* poolt põhjustatud luuinfektsioon tuleb teha testid, et välja lülitada krooniline granulomatoos. Need on tavalisemad mikroorganismi ja infektsiooni lokaliseerimise kombinatsioonid, mis viitavad kroonilise granulomatoosi võimalusele. Erinevalt sellest ainult juhuslikult esinev naha stafülokokiline infektsioon või korduvad keskkõrvapõletikud ei ole spetsiifiliseks kroonilise granulomatoostõve tunnuseks, kuigi ka haigetel kroonilise granulomatoostõvega võivad esineda need probleemid.

Kroonilise granulomatoostõve kõige täpsem test määrab vesinik peroksiidi produktsiooni fagotsüütides. Normaalse fagotsüüti poolt produtseeritav vesinik peroksiid oksüdeerib keemilise ühendi dihidrorodamiini, muutes selle fluorestseeruvaks ja spetsiaalse aparadi abil saab määrata fluorestsentsi. Erinevalt sellest kroonilise granulomatoosiga haige fagotsüüdid ei ole võimelised moodustama küllaldaselt vesinik peroksiidi, et muuta dihidrorodamiin fluorestseeruvaks. Selle kõrval kasutatakse ka teisi teste kroonilise granulomatoostõve diagnostikas, nagu nitrosiivse tetrazooliumi test (NBT) esemeklaasidel. NBT on test, mille puhul fagotsüüdid muutuvad oksüdantide toimel siniseks ja neid hinnatakse mikroskoobi abil. Sellel testil on hindamisel subjektiivne moment, mis võivad põhjustada ka valenegatiivse tulemuse, jättes diagnoosimata haiged



kroonilise granulomatoosi kergete vormidega, mille korral rakud muutuvad kergelt siniseks, aga tegelikult pole normaalsed.

Kui krooniline granulomatoostõbi on diagnoositud, siis on mõned spetsialiseeritud laborid, kus saab määrata kroonilise granulomatoostõve geneetilise alatüübi.

PÄRILIKKUS

Krooniline granulomatoostõbi on geneetiliselt determineeritud haigus ja võib üle kanduda perekonnas. Ülekanne võib toimuda kahel erineval viisil. Haiguse üks vorm esineb ligikaudu 75%-l juhtudest ja on X-liiteline retsessiivne: s o kantakse üle X kromosoomi abil. Haiguse teised kolm vormi kanduvad üle autosomaal-retsessiivsel teel. Need kantakse üle teiste kromosoomide, mitte X kromosoomi vahendusel. Oluline on selgitada pärilikkuse tüüp, et perekond saaks aru, miks laps on haige, milline on haiguse risk järgmistel lastel ja milline on seos perekonna teiste liikmetega.

RAVI

Kroonilise granulomatoostõve ravis on oluline infektsioonide varajane diagnoosimine ja nende intensiivne ravi sobivate antibiootikumidega. Enne mikroobide külvide vastuse saamist võib olla vajalik rakendada antibiootikume tekitajate suhtes, mis põhjustavad kõige sagedamini infektsioone neil haigetel. Oluline on hoolikalt selgitada infektsiooni tekitaja, et saaks määrata mikroorganismi tundlikkuse antibiootikumi suhtes. Enamasti on vajalik kasutada intravenooset antibiootikumravi kroonilise

Krooniline Granulomatoostõbi

granulomatoostõvega haigel raskete infektsioonide puhul ja kliiniline paranemine ei pruugi olla ilmne sõltumata mitmest ravipäevast sobiva antibiootikumiga. Mõnel kroonilise granulomatoostõvega haigel on kasutatud granulotsüütide transfusiooni, kui intensiivne antibiootikumravi ei ole edukas ja infektsioon on eluohtlik. Õnneks ei ole seda tavaliselt vaja rakendada, sest praegu on saadaval mitmed uued efektiivsed antibakteriaalsed ja seentevastased antibiootikumid.

Mõnel kroonilise granulomatoostõvega haigel sageli esinevate infektsioonidega, eriti väikelastel soovitatakse iga päev võtta suu kaudu antibiootikume profülaktiliselt. Sellise profülaktilise antibiootikumide manustamise korral võivad olla infektsioonide vabad perioodid ja pikad intervallid raskete infektsioonide põdemisel. Kõige efektiivsemaks antibiootikumiks vältimaks bakteriaalseid infektsioone kroonilise granulomatoostõve korral on trimethoprimi ja sulfamethoxasoli kombinatsioon, mis on tuntud nimetuse all co-trimazole, Bactrim või Septra. See ravi vähendab bakteriaalsete infektsioonide sagedust peaaegu 70%. See on ohutu ja efektiivne ravi kroonilise granulomatoostõvega haigetel, kuna tal on valikuline toime enamuse bakterite suhtes, mis põhjustavad infektsioone kroonilise granulomatoostõve korral, aga samal ajal ei mõjuta oluliselt soole normaalset mikrofloorat, jättes muutumatuks soole normaalse bakteriaalse kaitsevõime. Co-trimazoli profülaktilisel kasutamisel on oluline, et tema efektiivsus ei vähene pikaajasel kasutamisel. See on seotud asjaoluga, et bakterid, mille eest preparaat kaitseb kroonilise granulomatoostõvega haigeid, ei esine normaalselt haigetel, vaid ainult ägedate infektsioonide korral. Seega see antibiootik ei põhjusta resistentsust mikroorganismidel, mille suhtes ta haiget kaitseb.

Immuunsüsteemi loomulikku produkti – gamma-interferooni - kasutatakse ka kroonilise granulomatoostõvega haigete ravis, et aktiveerida nende immuunsüsteemi. Haigetel, keda on ravitud gamma-interferooniga,

on leitud 70% vähem infektsioone ja infektsioonide esinemisel on nende kulg olnud kergem. Kroonilise granulomatoostõvega haigetel ei puudu gamma-interferoon ja nii ei ole gamma-interferoon kroonilise granulomatoostõve ravimiseks. See ravim intensiivistab immuunsust üldiselt ja nii kompenseerib osaliselt vesinik peroksiidi produktsiooni defekti. Gamma-interferoonil võivad olla kõrvaltoimed, nagu palavik, luupainajad, väsimus ja kontsentreerumishäired. Palavikualandajad Motrin või Advil võivad aidata. Mõned haiged ei soovi gamma-interferoonravi, kuna nad ei taha süstimisi, ravimi hind on kõrge või esinevad soovimatud kõrvaltoimed. On andmeid, et isegi gamma-interferooni soovitatavast madalamad annused võivad anda teatud kaitse infektsioonide suhtes. Seetõttu mitmed eksperdid on seisukohal, et patsiendid, kes mingil eelpool toodud põhjusel loobuvad ravist gamma-interferooniga, peaksid vähemalt katsetama madalamate annustega või harvema manustamisega. Kõrvaltoimed on tavaliselt doosist sõltuvad ja võivad väheneda või mööduda gamma-interferooni doosi langetamisel, mis aga toimib ikkagi teatud infektsioonide profülaktikana isegi madalamate dooside või harvema manustamise korral.

Hiljuti on näidatud, et regulaarselt kasutatav suukaudne seentevastane ravim itraconazole võib vähendada seennakkuste sagedust kroonilise granulomatoostõve korral. Maksimaalne infektsioonide profülaktika kroonilise granulomatoostõve korral koosneb igapäevasest suukaudsest co-trimazole ja itraconazole ning lisaks gamma-interferooni süstimised kolm korda nädalas. Sellise profülaktika korral langeb infektsioonide sagedus kroonilise granulomatoosiga haigel ühele raskele infektsioonile iga nelja aasta kohta. Muidugi avaldavad mõju ka geneetilised tegurid ja juhuslikud põhjused, mistõttu mõned kroonilise granulomatoosiga haiged põevad sagedamini infektsioone, samal ajal kui teistel ei pruugi olla ühtegi rasket infektsiooni isegi nelja aasta vältel.

Krooniline Granulomatoostõbi

Kroonilist granulomatoostõbe saab edukalt ravida luuüdi transplantatsiooni abil, aga enamus haigeid kroonilise granulomatoostõvega ei taha kasutada seda võimalust. Selle põhjuseks võib olla asjaolu, et haigel puudub koosobivuselt täielikult vastav terve sugulane või haige seisund on küllalt hea tavapärase raviga, mistõttu ei ole mõtet minna riskile, mis kaasneb transplantatsiooniga. Oluline on, et see osa haigeid kroonilise granulomatoostõvega, kellel on pidevalt probleemid eluohtlike infektsioonidega, teaksid, et on ka luuüdi transplantatsiooni võimalus. Geeniravi ei ole veel kroonilise granulomatoostõve ravis. Mõned laboratooriumid tegelevad selle uue raviga ja nii võib geeniravi olla tulevikus üheks ravimeetodiks.

Paljud arstid soovitavad haigetel ujuda ainult hästi kloreeritud basseinites. Ujumisel järvedes, aga ka soolases merevees võib haige kokku puutuda mikroorganismidega, mis ei ole virulentsed (haigustekitavad) tervele ujujale, aga võivad põhjustada infektsioone haigel kroonilise granulomatoostõvega. Aspergillust on leitud mariohuana mitmes partiis; nii kätkeb mariohuana suitsetamine haigetele kroonilise granulomatoostõvega mitmeid ohte. Suur risk kroonilise granulomatoostõvega haigetele on tegelemine aia multsiga (kõdunenud puukoore tükikesed), millega kokku puutudes võib tekkida raske eluohtlik kogu kopsu haarav äge Aspergillus pneumoonia. Majapidamistes kroonilise granulomatoostõve haigetega ei või kasutada mingil juhul aia multsi ja haiged kroonilise granulomatoostõvega peaksid jääma tuppa, kui naaberaedades seda parajasti pannakse. Kui mults on tugevalt maapinnal ja teda ei laotata ega rehitseta, siis ta on tunduvalt vähem ohtlik haigetele. Haiged peavad ka vältima sõnniku laotamist või komposteerimist, taimede istutamist, keldrite ja garaazide koristamist, vanade hoonete lammutamist, tolmu, hallitanud rohtu ja heina (ka söitu heinakoorma otsas). Kuna infektsioonide varane ravi on väga oluline, siis peavad haiged pöörduma arsti poole ka kergete infektsioonide korral.



KULG

Paljude kroonilise granulomatoostõvega haigete elukvaliteet on oluliselt paranenud, kui neile selgitati fagotsüütide defekt ja vajadus rakendada varakult intensiivset antibiootikumravi infektsioonide korral. Oluline paranemine haigestumuses ja suremuses on toimunud viimase 20 aasta vältel. Enamus lapsi kroonilise granulomatoostõvega elab täiskasvanueani ja paljud täiskasvanud kroonilise granulomatoostõvega töötavad vastutavatel kohtadel, abielluvad ja neil on lapsed. Siiski jääb enamusel haigetest kroonilise granulomatoostõvega suurenenud risk infektsioonide suhtes ja nad peavad tegema infektsioonide profülaktikat ning olema valvsad, et infektsioonid diagnoositaks ja ravi alustataks varakult. Mõnikord on vajalik kroonilise granulomatoostõvega haige korduv hospitaliseerimine, kuna sageli tuleb teha mitmeid uuringuid infektsiooni lokaliseerimise ja põhjuse selgitamiseks ning rakendada intravenoosselt antibiootikume raskete infektsioonide raviks. Infektsioonide vabad perioodid pikenevad profülaktilisel antibiootikumide manustamisel ja ravil gamma-interferooniga. Raskest infektsioonid esinevad harvem, kui haiged jõuavad teismelise ikka. Tuleb veel kord rõhutada, et paljud haiged kroonilise granulomatoostõvega lõpetavad kõrgkooli või kolledzi ja elavad suhteliselt normaalset elu.

Rahvusvaheline organisatsioon tegutseb,
selleks et parandada primaarse immuunpuudulikkusega
patsientide elukvaliteeti

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI on heategevuslik mittetulundusühing,
registreeritud Ühendkuningriigis, registreerimisnumber 1058005



Copyright 2007 Immune Deficiency Foundation, USA

Patsiendi & perekonna käsiraamat primaarse immuunpuudulikkusega haigustest,
millest pärineb lubatud materjal, töötas välja Immune Deficiency Foundation ja toetas
Baxter Healthcare Corporation