

Polina Stepensky, prof.
Director of Bone Marrow Transplantation
Cancer Immunotherapy &
Immunobiology Research Center
Hadassah University Hospital, Ein Kerem
P.O.B 12000, Jerusalem 91120
Tel: 972-2-677-6561
Fax: 972-2-677-7540
Email: polina@hadassah.org.il



פרופסור פולינה סטפנסקי
המחלקה להשתלת מח עצם,
המרכז לאימונותרפיה ואימונולוגיה של הסרטן
בית החולים האוניברסיטאי
הדסה עין כרם
ת.ד. 12000, ירושלים 91120
טל: 02-677-6561
פקס: 02-677-7540
דוא"ל: polina@hadassah.org.il



27th March 2018

Dear doctors,

Re: Gabriel Sulkhanishvili
Date of birth: 7/04/2017
Hadassah Medical Center ID: 2430978

Gabriel Sulkhanishvili is an adorable 11 month old boy with suspected severe combined immune deficiency (SCID). He is from Georgia and has been referred to the Hadassah Medical Center Bone Marrow Transplantation Department for bone marrow transplant, the only possible cure for his disease.

His medical history is as follows:

- Third child to non-consanguineous parents, Irma and Achiko
 - First child: Maria, 11 years old, healthy and well
 - Second child was a boy who died at six months of age from a severe respiratory illness
 - No other family members are unwell, and there is no other history of early death in the extended family
- Gabriel was born at term following an uneventful pregnancy, birth weight: 3.70kg
- Vaccinated against BCG two month vaccines without problems
- He was well until 4 months of age when he developed respiratory distress
 - He was admitted to hospital for 3 weeks
 - Treated with antibiotics (mother is unsure which one), prednisolone and oxygen therapy for low saturations
- Following discharge home, Gabriel remained well until 8 months of age when he again developed respiratory distress
 - Admitted to hospital again
 - Suspected viral bronchiolitis so treated with steroids and oxygen for the first 20days

Prof. Polina Stepensky
Director, Department of Bone Marrow Transplantation
and Cancer Immunotherapy
Hadassah University Hospital Ein
Kerem, Jerusalem 91120 Israel
Office: +972-2-6776561

POLINA STEPENSKY, MD
Director, Department of Bone
Marrow Transplantation and
Cancer Immunotherapy
Hadassah Medical Organization
L.N. 31529

Polina Stepensky, prof.
Director of Bone Marrow Transplantation
Cancer Immunotherapy &
Immunobiology Research Center
Hadassah University Hospital, Ein Kerem
P.O.B 12000, Jerusalem 91120
Tel: 972-2-677-6561
Fax: 972-2-677-7540
Email: polina@hadassah.org.il



פרופסור פולינה סטפנסקי
המחלקה להשתלת מח עצם,
המרכז לאימונותרפיה ואימונולוגיה של הסרטן
בית החולים האוניברסיטאי
הדסה עין כרם
ת.ד. 12000, ירושלים 91120
טל: 02-677-6561
פקס: 02-677-7540
דוא"ל: polina@hadassah.org.il



- Condition continued to deteriorate (oxygen saturations to 80% in room air, 91% with non-invasive oxygen therapy), cyanotic and fatigued
- Due to persistent fever received several doses of meropenem and vancomycin
- Eventually transferred to a different hospital with pediatric ICU facilities
- Intubated for 13 days
- Eventually commenced on trimethoprim/sulfamethoxazole for suspected pneumocystis jarivici pneumonia (PJP) with significant improvement
- Discharged home after 1.5 months in hospital

Current status

Gabriel is currently stable and takes the following medication at home:

- Trimethoprim/Sulfamethoxazole (Biseptol): 400/70mg – half tablet daily
- Prednisolone: 5mg twice per day
- Azithromycin: 150mg weekly
- Vitamin D: two drops daily (mother unsure of dose)
- Iron: 2.5mg daily
- Omeprazole (has gastroscopy-confirmed reflux): half tablet daily (mother unsure of dose)

His birth weight was 3.7kg (50-75th %) and is currently 10.7kg (50th %). His only proper word at the moments is 'dada' for his father and he is able to sit unsupported (he is yet to stand on his own).

His immunological investigations from Georgia demonstrate the following (normal ranges are those of the laboratory in Georgia):

- Hb: 10.2g/dL (normal: 11.0-14.5)
- Platelets: $271 \times 10^9/L$ (normal: 160-390)
- WBC $12.0 \times 10^9/L$ (normal: 4.5-10)
- Lymphocytes: 57% (normal: 26-60%)
- Lymphocytes absolute count: $6.84 \times 10^9/L$ (normal 1.17-6.0)
- CD3: 58% (normal: 59-85%)
- **CD4: 9% (normal: 29-58%)**

Prof. Polina Stepensky

Director, Department of Bone Marrow Transplantation
and Cancer Immunotherapy

Hadassah University Hospital Ein

Kerem, Jerusalem 91120 Israel

Office: +972-2-6776561

POLINA STEPENSKY, MD
Director, Department of Bone
Marrow Transplantation and
Cancer Immunotherapy
Hadassah Medical Organization
L.N. 51529

Polina Stepensky, prof.
Director of Bone Marrow Transplantation
Cancer Immunotherapy &
Immunobiology Research Center
Hadassah University Hospital, Ein Kerem
P.O.B 12000, Jerusalem 91120
Tel: 972-2-677-6561
Fax: 972-2-677-7540
Email: polina@hadassah.org.il



פרופסור פולינה סטפנסקי
המחלקה להשתלת מח עצם,
המרכז לאימונותרפיה ואימונולוגיה של הסרטן
בית החולים האוניברסיטאי
הדסה עין כרם
ת.ד. 12000, ירושלים 91120
טל: 02-677-6561
פקס: 02-677-7540
דוא"ל: polina@hadassah.org.il

- **CD4 absolute number: 0 (normal: 404-1612)**
- CD8: 38% (normal: 11-38%)
- CD4:CD8 = 0.24 (normal: 1-3.6)
- B cells: 11% (normal: 6-23%)
- NK cells: 25% (normal 6-31%)
- Immunoglobulins:
 - IgG 2.83 (normal: 6.98-15.6)
 - IgA < 0.6 (normal: 0.53 – 2.04)
 - IgM < 0.4 (normal: 0.31 – 1.79)
- HIV test performed three times in Gabriel and his parents: negative

He has received only one dose of IVIg in his life (2.5g, 17/1/2018), despite his hypogammaglobulinemia.

Gabriel's immunological work-up is interesting in that he has a specific deficiency of CD4 lymphocytes (in the absence of HIV infection). Whilst he has B cells, the absence of immunoglobulins indicates that they are not functioning. This cellular deficiency, combined with his history of PJP and an elder brother who died following a chest infection, is highly suggestive of a genetic mutation leading to SCID.

We are currently performing whole exome sequencing to confirm the precise type of SCID Gabriel has developed. Strong candidate genes are MHC Class II and LCK (both autosomal recessive), and UNC119 (dominant negative). **We, and the family, are also currently in the process of requesting funding from various charitable health funds to enable Gabriel to undergo bone marrow transplantation in Israel. This is his only hope of cure.**

In the meantime, your ongoing care of Gabriel is most appreciated. We concur with your current treatment plan, and make only the following suggestions:

- Monthly IVIg therapy to maintain his IgG levels
 - Usually dosed at 0.5g/kg/month

Prof. Polina Stepensky

Director, Department of Bone Marrow Transplantation
and Cancer Immunotherapy

Hadassah University Hospital Ein
Kerem, Jerusalem 91120 Israel

Office: +972-2-6776561



POLINA STEPENSKY, MD
Director, Department of Bone
Marrow Transplantation and
Cancer Immunotherapy
Hadassah Medical Organization
I.N. 21529

Polina Stepensky, prof.
Director of Bone Marrow Transplantation
Cancer Immunotherapy &
Immunobiology Research Center
Hadassah University Hospital, Ein Kerem
P.O.B 12000, Jerusalem 91120
Tel: 972-2-677-6561
Fax: 972-2-677-7540
Email: polina@hadassah.org.il



פרופסור פולינה סטפנסקי
המחלקה להשתלת מח עצם,
המרכז לאימונותרפיה ואימונולוגיה של הסרטן
בית החולים האוניברסיטאי
הדסה עין כרם
ת.ד. 12000, ירושלים 91120
טל: 02-677-6561
פקס: 02-677-7540
דוא"ל: polina@hadassah.org.il

- Please check his IgG levels prior to each dose to ensure they are therapeutic (or two weeks after a dose)
- Prophylactic dosing of acyclovir and fluconazole, to prevent development of viral and fungal infections.

Should you have any questions, please do not hesitate to contact our team. We would very much appreciate if you could keep us informed as to Gabriel's progress via email. Please contact myself or Professor Polina Stepensky at:

- bellash@hadassah.org.il
- polina@hadassah.org.il

Thank you for your assistance,

Dr Bella Shadur
Department of Bone Marrow Transplant and Cancer Immunotherapy
Hadassah Medical Center
Jerusalem

POLINA STEPENSKY, MD
Director, Department of Bone
Marrow Transplantation and
Cancer Immunotherapy
Hadassah Medical Organization
L.N. 31529

Prof. Polina Stepensky
Director, Department of Bone Marrow Transplantation
and Cancer Immunotherapy
Hadassah University Hospital Ein
Kerem, Jerusalem 91120 Israel
Office: +972-2-6776561

Полина Степенски
Директор исследовательского Центра трансплантации
костного мозга и иммунотерапии Рака и иммунобиологии
Университетский Госпиталь Хадассах, Еин Керем
П. Я. 120006 Иерусалим, 91120
Тел.: 972-2-677-6561
Факс: 972 -2-677-7540
E-mail: polina@hadassah.org.il

27 марта 2018 года

Дорогие врачи,

Re: ГАБРИЕЛЬ СУЛХАНИШВИЛИ
Дата рождения: 7/04/2017
Медицинский Центр Хадассах IDL 2430978

Габриель Сулханишвили прелестный мальчик 1 месяцев с подозрением на иммунный дефицит (SCID). Он из Грузии и был переведен в Департамент пересадки костного мозга в Медицинского Центра Хадассах для трансплантации костного мозга, единственного возможного способа его лечения от этой болезни.

Его медицинская история следующая:

- Он третий ребенок не единокровных родителей, Ирма и Ачико
 - Первый ребенок: Мариа, 11 лет, здоровая и чувствует себя хорошо
 - Второй ребенок был мальчик, который умер в возрасте шести месяцев от тяжелого респираторного заболевания
 - Другие члены семьи не являются нездоровыми и не имеется история о ранних смертях в расширенном семействе.
- Габриель был рожден в срок после неосложненной беременности, вес при рождении: 3.70 кг
- Был вакцинирован против BCG двухмесячной вакциной без проблем
- В возрасте до 4 месяцев у него развилась дыхательная недостаточность
 - Он был госпитализирован на 3 месяца
 - Лечился антибиотиками (мать не уверена, именно какими), преднизолоном и кислородной терапией для низкой сатурации
- Затем он был выписан домой, Габриель чувствовал себя хорошо до 8 месяцев, когда у него опять развилась дыхательная недостаточность
 - Был вновь помещен в госпиталь с подозрением на вирусный бронхиолит и лечился стероидами и кислородной терапией в течение 20 дней

Проф. Полина Степенски
Директор, Департамент трансплантации
костного мозга и Иммунотерапии Рака
Университетский Госпиталь Хадассах,
Еин Керем, Иерусалим, Израиль

Полина Степенски
Директор исследовательского Центра трансплантации
костного мозга и иммунотерапии Рака и иммунобиологии
Университетский Госпиталь Хадассах, Еин Керем
П. Я. 120006 Иерусалим, 91120
Тел.: 972-2-677-6561
Факс: 972 -2-677-7540
E-mail: polina@hadassah.org.il

- Состояние продолжалось ухудшаться (сатурация кислорода около 80% комнатном воздухе, 91% без инвазивной кислородной терапии), были выражены синюшность и утомление.
- из-за постоянной лихорадки им были приняты несколько доз Меропенема и Ванкомицина
- В конечном итоге он был переведен в другой госпиталь в отделение детской интенсивной терапии
- Был интубирован в течение 13 дней
- в конечном итоге началось лечение Триметопримом / Сульфаметоксазолом при подозрении на пневмоцистическую *javivici* пневмонию (PJP) со значительными улучшениями
- Был выписан на дом из госпиталя через 1,5 месяца.

Сегодняшнее состояние

Состояние Габриела в настоящее время стабильное и принимает дома следующие медикаменты:

- Триметоприм / Сульфаметоксазол (Бисептол) – 400/70 мг – половина таблетки в день
- ПреднизолонЖ 5 мг два раза в день
- Азитромицин: 150 мг в неделю
- Витамин DL две капли в день (мать не уверена в дозе)
- Железо: 2.5 мг в день
- Омепразол (гастроскопия подтвердила рефлюкс): половина таблетки в день (мать не уверена в дозе)

Его вес при рождении был 3.70 кг (50-75th %) и на сегодня он весит 10.7 кг (50th %). На данный момент его единственное правильное слово «Дада» к своему отцу и он способен сидеть без поддержки (он еще не встал на ноги самостоятельно)

Его иммунологические исследования в Грузии показали следующие результаты (нормальные диапазоны таковые в лабораториях в Грузии):

- Hb гемоглобин 10.2 g/dL (normal: 11.0 – 14.5)
- Platelets (тромбоциты): 271 x 10⁹/L (normal 160-390)
- WBC (лейкоциты): 12 x 10⁹/L (normal: 4.5 -10)
- Lymphocytes – Лимфоциты: 57% (normal: 26-60%)
- Абсолютное число лимфоцитов: 6.84 x 10⁹/L (normal 1.17-6.0)
- CD3: 58% (normal 59 – 85%)
- CD4: 9% (normal: 29-58%)

Проф. Полина Степенски
Директор, Департамент трансплантации
костного мозга и Иммуноterapiи Рака
Университетский Госпиталь Хадассах,
Еин Керем, Иерусалим, Израиль

Полина Степенски

Директор исследовательского Центра трансплантации
костного мозга и иммунотерапии Рака и иммунобиологии
Университетский Госпиталь Хадассах, Еин Керем
П. Я. 120006 Иерусалим, 91120
Тел.: 972-2-677-6561
Факс: 972 -2-677-7540
E-mail: polina@hadassah.org.il

- CD4 абсолютное число: 0 (normal: 404-1612)
- CD8: 38% (normal: 11-38%)
- CD4:CD8 = 0.24 (normal: 1-3,6)
- В клетки: 11% (normal: 6-23)
- NK клетки: 25% (normal 6-31%)
- Иммуноглобулины:
 - IgG 2.83 (normal: 6.98-15.6)
 - IgA < 0.6 (normal: 0.53-2.04)
 - IgM < 0.4 (normal: 0.31-1.79)
- HIV тест был сделан три раза Габриэлю и его родителям: отрицательный

Он получил только одну дозу IVIg в своей жизни (2.5 г, 17/1/2018), несмотря на его гипогаммаглобулинемию.

Иммунологическое обследование Габриэля представляет интерес, что у него есть специфический недостаток CD4 лимфоцитов (при отсутствии HIV – ВИЧ инфекции). Пока у него есть В клетки, отсутствие иммуноглобулинов указывает на то, что они не функционируют. Этот клеточный недостаток, в совокупности с историей PJP и со старшим братом, умершим после инфекции в грудной клетке, сильно наводит на мысль о генетической мутации, ведущей к SCID.

В настоящее время мы выполняем целую последовательность экзоба (exome) для уточнения типа SCID, развитого у Габриэля. Сильные генами-кандидатами представляются MHC Class II и LCK (обе аутосомно рецессивные), и UNC119 (доминантно негативные). **Мы и семья, в настоящее время также находимся в процессе запроса финансирования из различных благотворительных фондов здравоохранения, дать возможность Габриэлю сделать трансплантацию костного мозга в Израиле. Это его единственная надежда на исцеление.**

Тем временем, вашу постоянную заботу о Габриэле мы оцениваем очень высоко. Мы согласны с вашим планом лечения и можем только дать следующие предложения:

- Ежемесячная IVIg терапия для поддержки его IgG уровней\$
- Обычная дозировка 0.5 г/кг в месяц.

*Проф. Полина Степенски
Директор, Департамент трансплантации
костного мозга и Иммунотерапии Рака
Университетский Госпиталь Хадассах,
Еин Керем, Иерусалим, Израиль*

Полина Степенски

Директор исследовательского Центра трансплантации
костного мозга и иммунотерапии Рака и иммунобиологии
Университетский Госпиталь Хадассах, Еин Керем
П. Я. 120006 Иерусалим, 91120
Тел.: 972-2-677-6561
Факс: 972 -2-677-7540
E-mail: polina@hadassah.org.il

- Пожалуйста, проверяйте уровни его IgG до каждой дозы, чтобы убедиться, что они являются терапевтическими.
- Профилактические дозировка Ацикловира и Флуконазола, для предотвращения вирусной и грибковой инфекций.

Если у вас возникнут какие-либо вопросы, пожалуйста, обращайтесь к нашей команде. Мы были бы очень признательны, если бы вы могли держать нас в курсе о прогрессе Габриэла посредством эл. почты. Пожалуйста, свяжитесь со мной или профессором Полиной Степенски:

- bellash@hadassah.org.il
- polina@hadassah.org.il

Благодарим Вас за содействие

Д-р Белла Шадур
Департамент трансплантации
костного мозга и Иммунотерапии Рака
Медицинский Центр Хадассах,
Иерусалим,

Проф. Полина Степенски
Директор, Департамент трансплантации
костного мозга и Иммунотерапии Рака
Университетский Госпиталь Хадассах,
Еин Керем, Иерусалим, 91120 Израиль
Офис: +972-2-6776561

(подпись)