



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

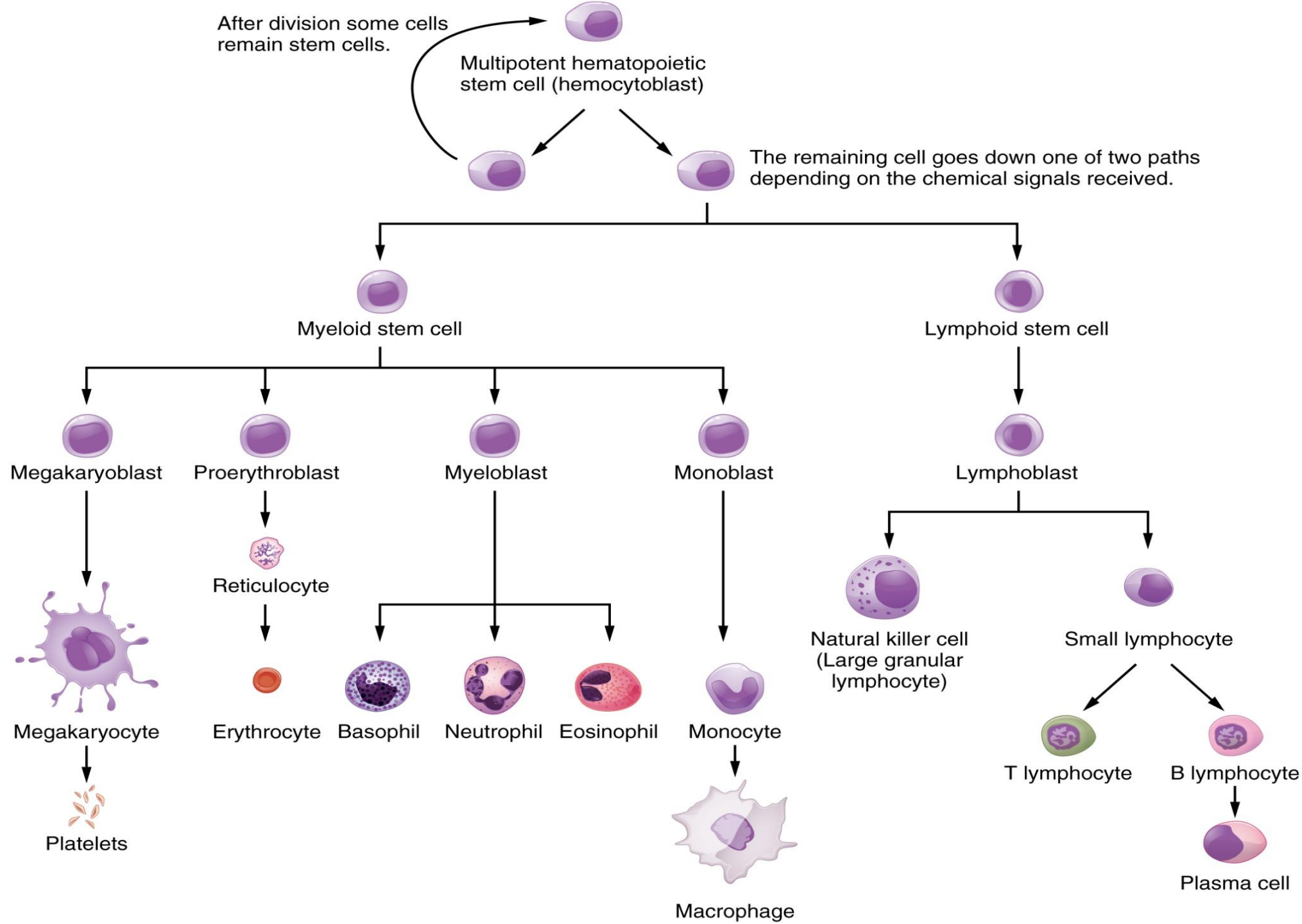


ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ
HELLENIC INSTITUTE FOR THE STUDY OF SEPSIS

ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ι. ΑΝΤΩΝΑΚΟΣ, ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ – ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ

Δ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ





ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

Διαταραχές κυττάρων ειδικής ανοσίας



Ανεπάρκειες
B-Λεμφοκυττάρων



Ανεπάρκειες
T-Λεμφοκυττάρων

Διαταραχές
φαγοκυττάρων

Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος

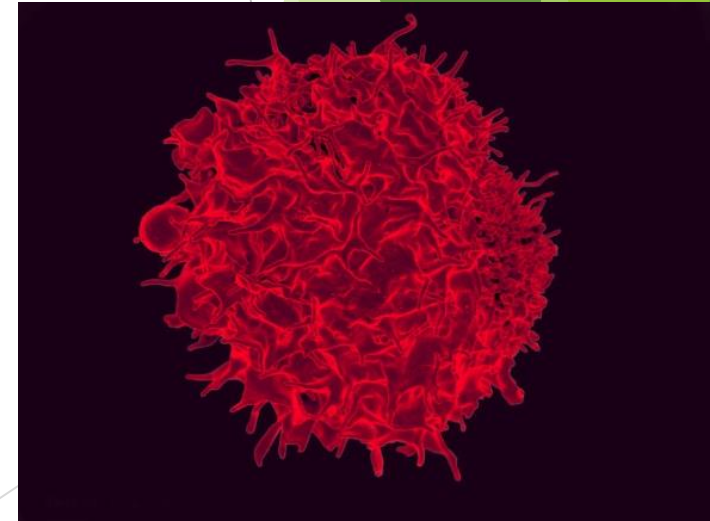
Ανεπάρκεια προσκόλλησης
λευκοκυττάρων

Ανεπάρκειες πρωτεϊνών συμπληρώματος



Ανεπάρκειες Τ-Λεμφοκυττάρων

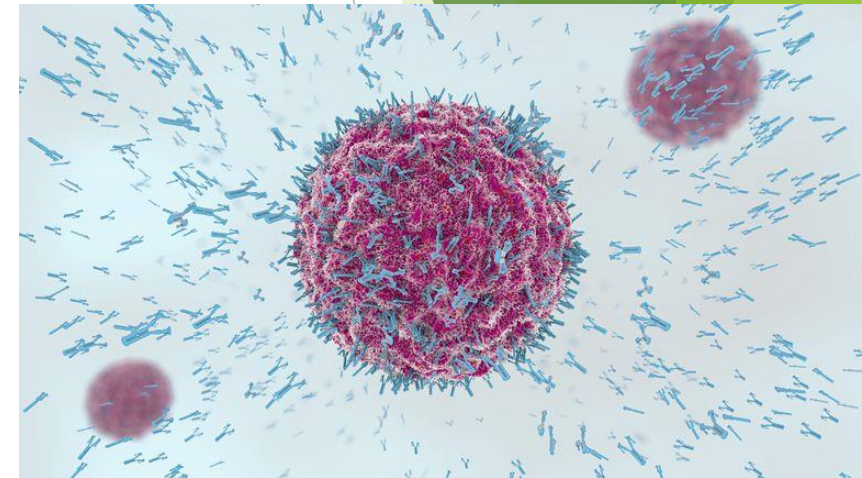
- ▶ Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)
- ▶ Ανεπάρκεια απαμινάσης αδενοσίνης
- ▶ Ανεπάρκεια φωσφορυλάσης νουκλεοσιδίων πουρίνης
- ▶ Ανεπάρκεια MHC τάξης II
- ▶ Σύνδρομο DiGeorge
- ▶ Κληρονομική αταξία-τηλεαγγεκτασία
- ▶ Σύνδρομο Wiskott-Aldrich





Ανεπάρκειες Β-Λεμφοκυττάρων

- ▶ Φυλοσύνδετη α-γαμμα-σφαιριναιμία (X-LA)
- ▶ Ανεπάρκεια IgA
- ▶ Ανεπάρκεια υποτάξεων IgG
- ▶ Ανοσοανεπάρκεια με αυξημένη IgM (HIgM)
- ▶ Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID)
- ▶ Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία της βρεφικής ηλικίας
- ▶ Σύνδρομο Good (θύμωμα & υπογαμμασφαιριναιμία)





ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- ▶ Πρωτοπαθής διαταραχή χυμικής ανοσίας
- ▶ Κύριο χαρακτηριστικό: υπογαμμασφαιριναιμία (σε τουλάχιστον 2 κατηγορίες)
- ▶ Μειωμένα επίπεδα Ανοσοσφαιρίνης G (συνήθως υποτάξεων IgG₁ & IgG₃)

ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ ΜΕ

- ▶ Μειωμένα επίπεδα Ανοσοσφαιρίνης M (IgM) ή Ανοσοσφαιρίνης A (IgA)
- ▶ Διαταραγμένη αντισωματική απόκριση (παρά τον επαρκή αριθμό Β-Λεμφοκυττάρων)



ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ορισμός κατά ESID (European Society for Immunodeficiencies) & Pan American Group for Immunodeficiency (1999):

- ▶ Μειωμένες τιμές IgG (σταθμισμένες για την ηλικία) παράλληλα με μείωση είτε των IgA είτε των IgM
- ▶ Πλήρωση και των 3 κάτωθι κριτηρίων
 - ▶ Διάγνωση σε ηλικία > 2 ετών
 - ▶ Πτωχή ανταπόκριση σε εμβολιασμό (ή απουσία ισοαιματογλουτινών)
 - ▶ Αποκλεισμός άλλων αιτίων υπογαμμασφαιριναιμίας

**Διάγνωση πιθανή
(probable), όχι οριστική**





ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Διαφορική διάγνωση υπογαμμασφαιριναιμίας

Φάρμακα	Κορτικοειδή, ανθελονοσιακά, καπτοπρίλη, φαινυντοΐνη, καρβαμαζεπίνη, rituximab
Συγγενή νοσήματα	Ανοσοανεπάρκεια με αυξημένη IgM, Φυλοσύνδετη α-γαμμασφαιριναιμία, Κληρονομική αταξία-τηλεαγγεκτασία
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	Τρισωμία 21, τρισωμία 8
Ιογενή νοσήματα	HIV, EBV, συγγενής CMV
Κακοήθεις νόσοι	NHL, ΧΛΛ, πολλαπλούν μυέλωμα
Καταστάσεις απώλειας λευκώματος	νεφρωσικό σύνδρομο, εγκαύματα, εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος



ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- ▶ Η πιο συχνή ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια παγκοσμίως
- ▶ Επιπολασμός: 1 ανά 25000 πληθυσμού (διακύμανση: 1 ανά 10000 έως 1 ανά 100000)
- ▶ Απροσδιόριστο ποσοστό αδιάγνωστων...
- ▶ Χωρίς διαφοροποίηση ανά φυλή ή ανά φύλο
- ▶ Όχι μια μεμονωμένη νόσος αλλά συνδυασμός συνδρόμων υπογαμμασφαιριναιμίας διαφορετικής γενετικής αρχής
- ▶ «Ποικίλη» λόγω ετερογενών κλινικών εκδηλώσεων



Σύνθετη παθοφυσιολογία...

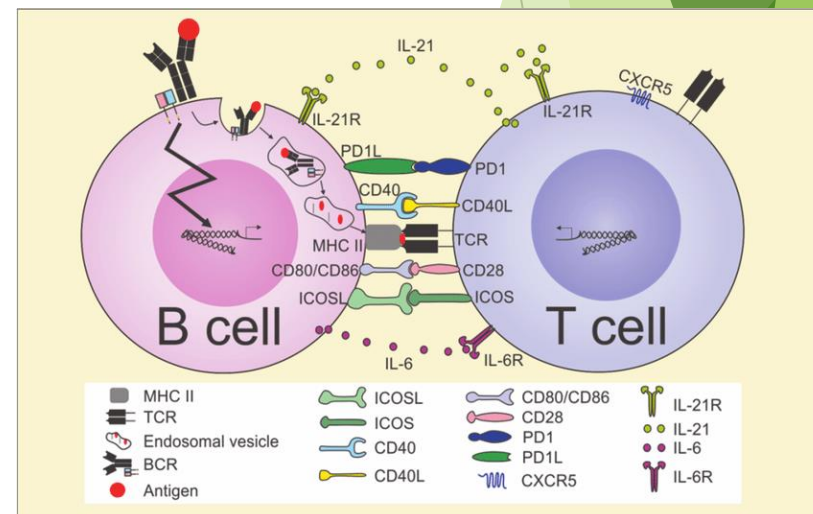
Ποικιλία μηχανισμών ανά περιπτώσεις ασθενών:

- ▶ Διαταραχή στην ικανότητα των Τ-Λεμφοκυττάρων να συντονίσουν τα Β-Λεμφοκυττάρα

Ή/ΚΑΙ

- ▶ Διαταραχή της απόκρισης των Β-Λεμφοκυττάρων στα σήματα από τα Τ-Λεμφοκυττάρα

Τα Β-Λεμφοκυττάρα βρίσκονται σε φυσιολογικούς αριθμούς αλλά με μειωμένο ποσοστό Β-Λεμφοκυττάρων «μνήμης», απαραίτητων για παραγωγή των κατηγοριών αντισωμάτων





Διαταραχές των Β-Λεμφοκυττάρων

- ▶ Μη φυσιολογική ωρίμανση σε επίπεδο μυελού
- ▶ Μειωμένη ποικιλομορφία κυττάρων ορμώμενων από τα άωρα προγονικά Β-Λεμφοκυττάρια
- ▶ Σταδιακή ωρίμανση και απελευθέρωση σειρών Β-Λεμφοκυττάρων με δράση έναντι αυτοαντιγόνων
- ▶ Διαταραγμένη δράση υποδοχέων τύπου Toll (Toll-like receptors) - TLR 9
 - ▶ Μειωμένη έως κατηργημένη απόκριση στα ανάλογα αντιγονικά ερεθίσματα (βακτηριακό DNA)
 - ▶ Αδυναμία πολλαπλασιασμού, έκκρισης κυτταροκινών και επιβίωσης



Διαταραχές των B-Λεμφοκυττάρων «Μνήμης»

- ▶ Υπότυπος B-Λεμφοκυττάρων: CD19+CD27+IgD-
- ▶ Ενδεικτικός μυελικής ωρίμανσης
- ▶ Μειωμένο ποσοστό ($\leq 0,55\%$ του συνόλου των B-Λεμφοκυττάρων) → Προδιάθεση σε:
 - ▶ Αυτοάνοσες κυτταροπενίες (σειρών αίματος)
 - ▶ Σπληνομεγαλία
 - ▶ Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα
 - ▶ Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- ▶ Διακύμανση ποσοστού στη πορεία του χρόνου



Διαταραχές των Τ-Λεμφοκυττάρων

- ▶ Μειωμένος αριθμός Τ-ρυθμιστικών Λεμφοκυττάρων (T regulatory, T_R cells)
- ▶ Μειωμένος πολλαπλασιασμός μετά από αντιγονική διέγερση ή επίδραση μιτογόνων παραγόντων
- ▶ Ελλατωματική μεταγωγή σημάτων
- ▶ Μείωση λόγου CD4/CD8 Τ-Λεμφοκυττάρων
- ▶ Μείωση άωρων CD8 Τ-Λεμφοκυττάρων και αύξηση ώριμων διαφοροποιημένων CD8 (φαινότυπος υπερενεργοποίησης των CD8 Τ-Λεμφοκυττάρων)
- ▶ Αύξηση CD26 & CD30 Τ-Λεμφοκυττάρων (συσχέτιση με σπληνομεγαλία και νεοπλασίες)



Προσπάθειες ταξινόμησης...

5 κλινικοί φαινότυποι (κατά Chapel και συν.):

- 1) Ασθενείς ανεπίπλεκτοι (σποραδική εκδήλωση λοιμώξεων)
- 2) Ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα
- 3) Πολυκλωνικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις
 - ▶ Λεμφοειδική διάμεση πνευμονίτιδα
 - ▶ Ανεξήγητα κοκκιώματα
 - ▶ Ανεξήγητη ηπατομεγαλία/σπληνομεγαλία/λεμφαδενική διόγκωση
- 4) Εντεροπάθεια (Λεμφοκυτταρική διήθηση βασικής μεμβράνης ως ιστολογικό εύρημα)
- 5) Λέμφωμα

Από σειρά 334 ασθενών, το 83% ανήκε σε έναν από τους ανωτέρω φαινότυπους, το 12,6% είχε κριτήρια για δύο



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

ΑΥΤΟ-ΑΝΟΣΕΣ

ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ
ΝΟΣΟΙ

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ &
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ



ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- ▶ Ρινοκολπίτιδα
- ▶ Ωτίτιδα
- ▶ Βρογχίτιδα
- ▶ Πνευμονία
- ▶ Λοιμώξεις ουροποιητικού
- ▶ Μαλακών μορίων
- ▶ Σηπτική αρθρίτιδα
- ▶ Βακτηριακή μηνιγγίτιδα
- ▶ Σήψη

Συνήθεις ένοχοι

- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ *Haemophilus influenza*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Mycoplasma spp*

Ευκαιριακά παθογόνα: πολύ σπανιότερα





ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Ιοί

- ▶ Rhinovirus
- ▶ Adenovirus
- ▶ Coronavirus
- ▶ Influenza A & B
- ▶ Enterovirus
- ▶ RSV

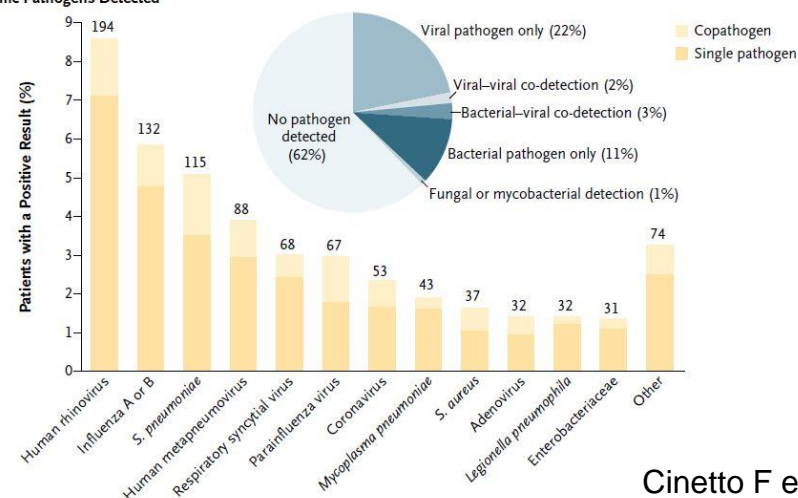
Ευκαιριακά παθογόνα

- *Mycobacterium hominis*
- *Mycobacterium avium*
- *Pneumocystis jirovecii*

Συνήθεις ένοχοι

- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ *Haemophilus influenza*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Mycoplasma spp*
- ▶ *Pseudomonas aeruginosa*

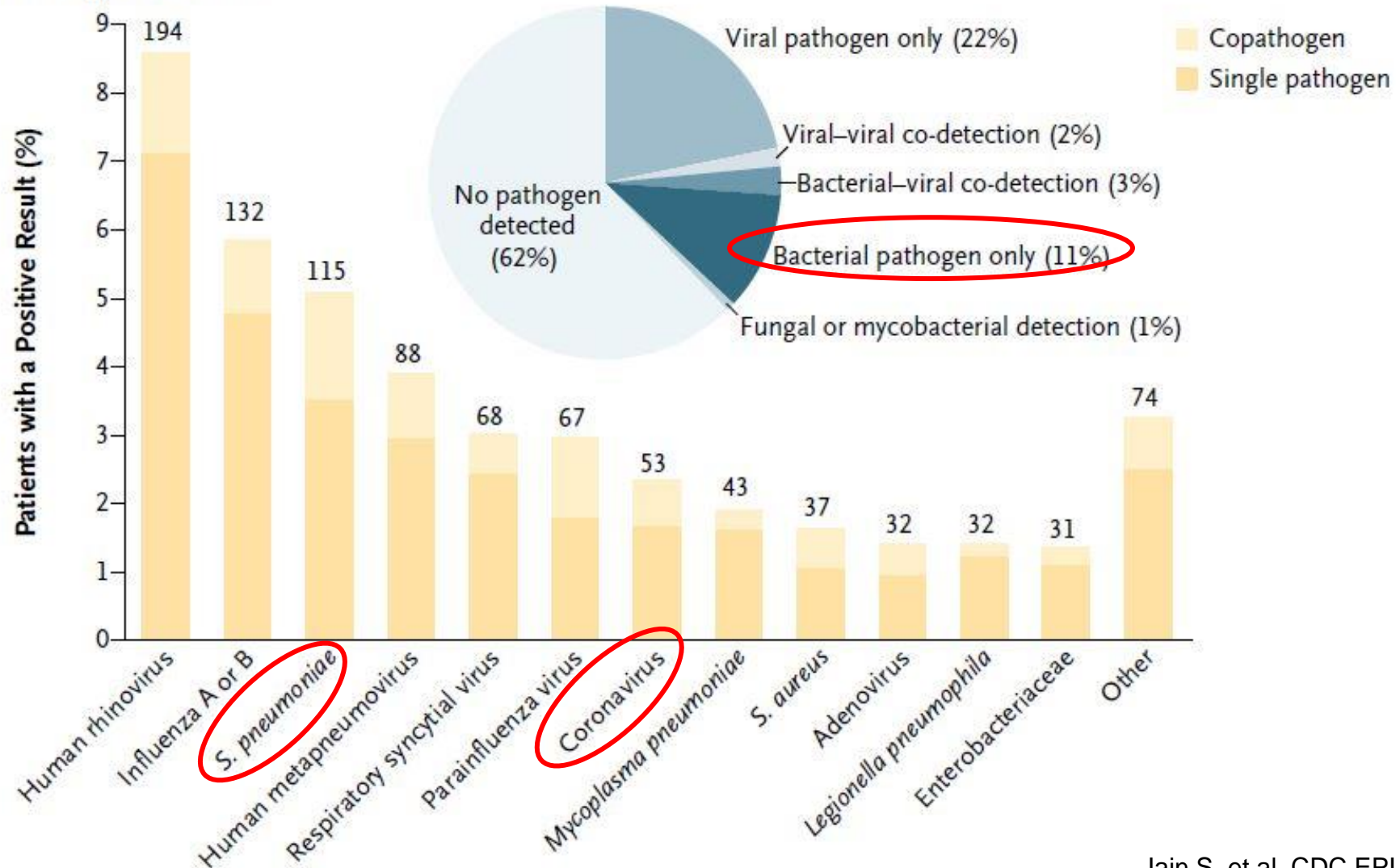
A Specific Pathogens Detected





ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

A Specific Pathogens Detected





ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

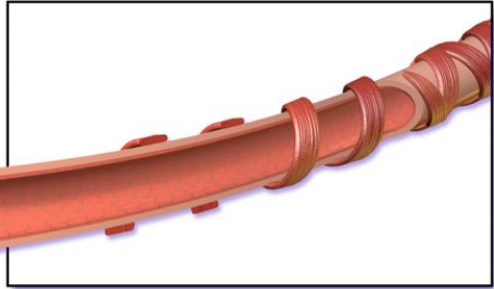
- ▶ Πνευμονία – βρογχίτιδα (πολλαπλές εκδηλώσεις)
- ▶ Βρογχεκτασίες (απότοκοι των ανωτέρω)
- ▶ Χρόνια αποφρακτική νόσος
- ▶ Περιοριστική νόσος πνευμόνων
 - ▶ Οργανοποιός πνευμονία
 - ▶ Διάχυτη διάμεση νόσος (GLILD – Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease)
- ▶ Κοκκιωματώδης νόσος (παρεγχυματικά οζία ή διηθήματα δίκην «θαμβής υάλου»)
- ▶ Νεοπλασίες

ILD
Immune-mediated
Lung Disease

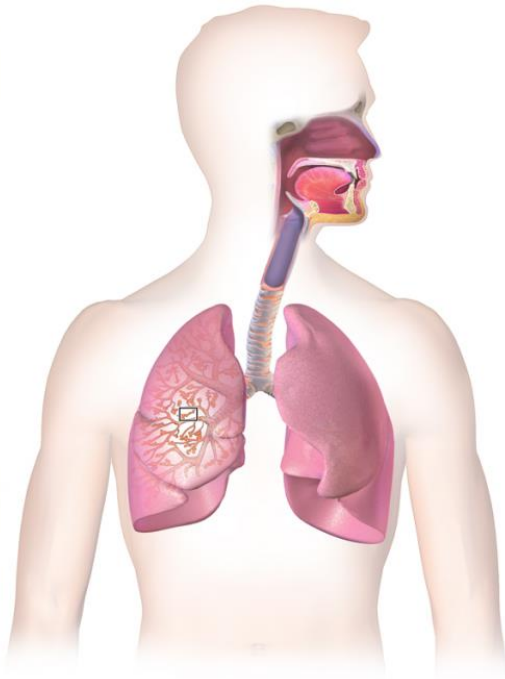
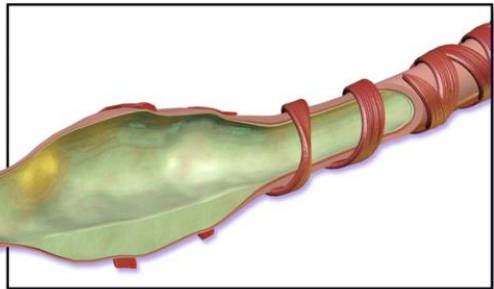


ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

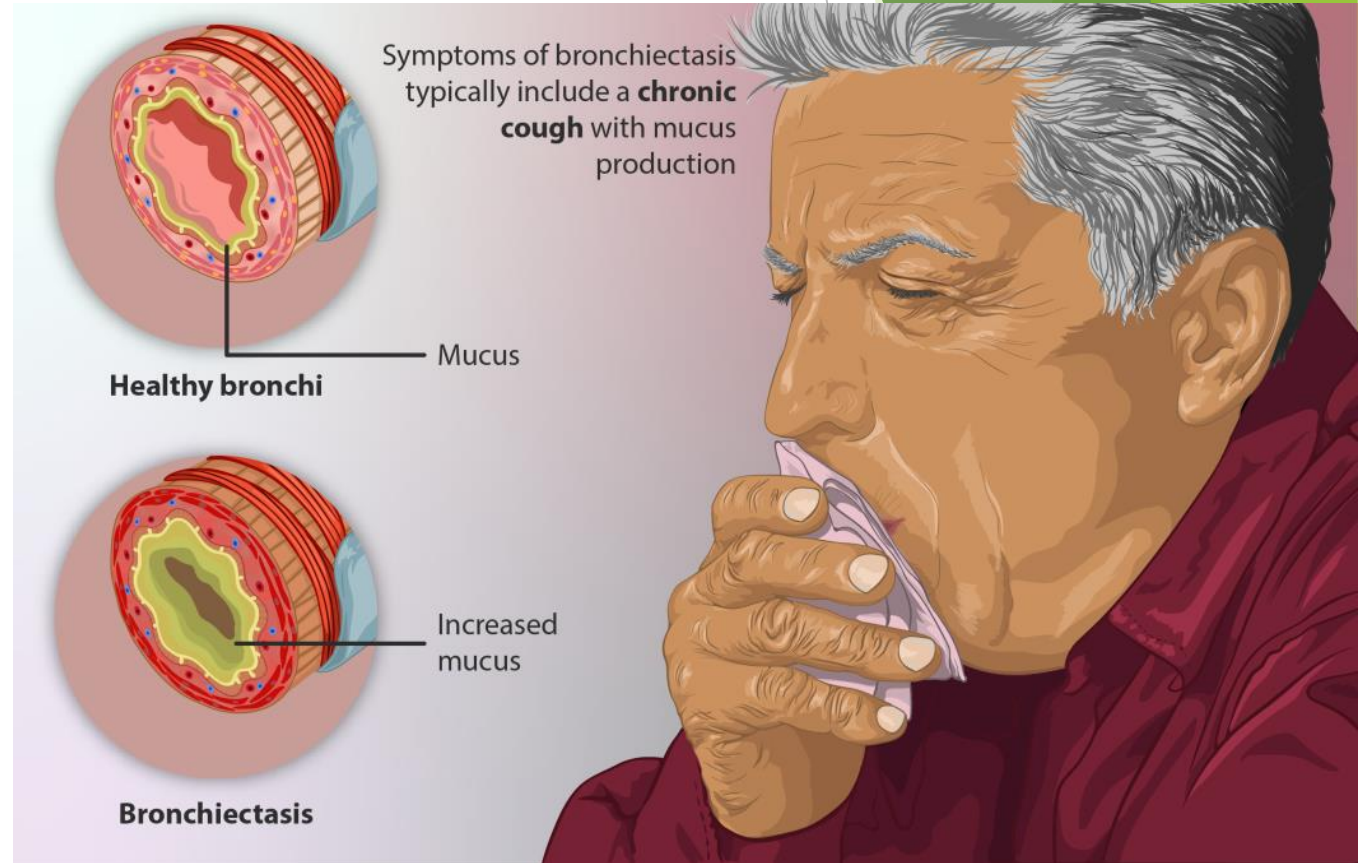
Normal Airway



Airway with Bronchiectasis

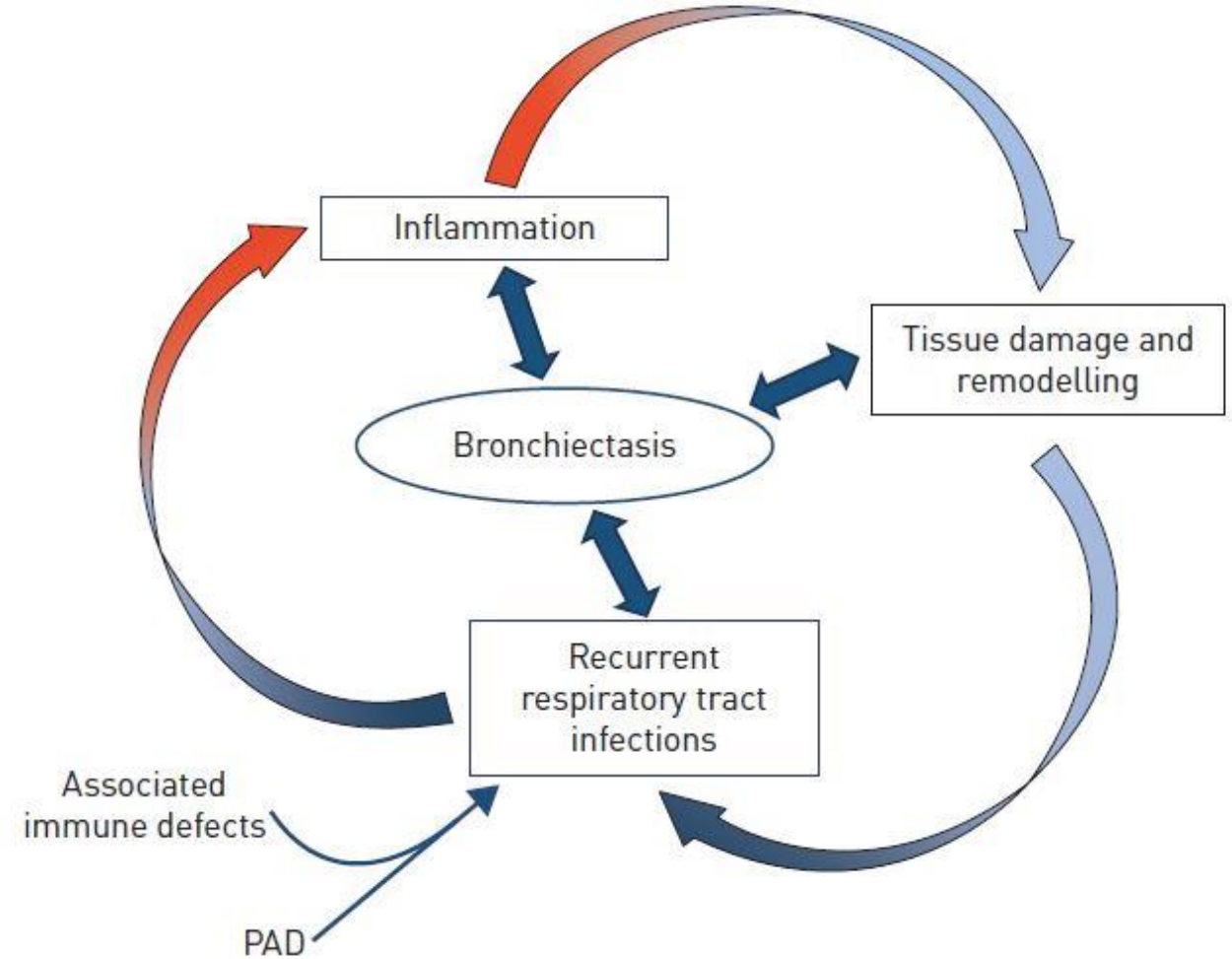
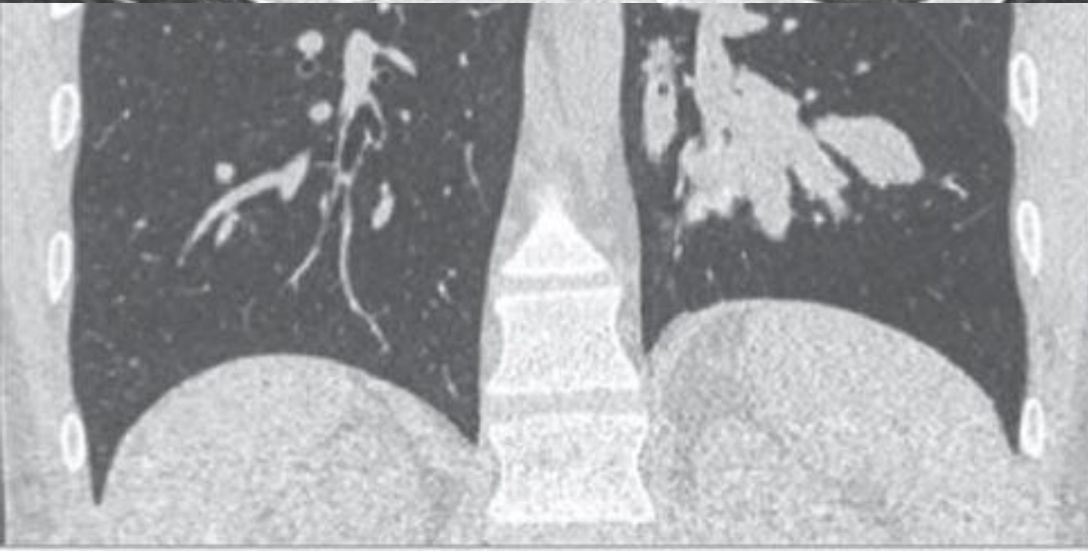
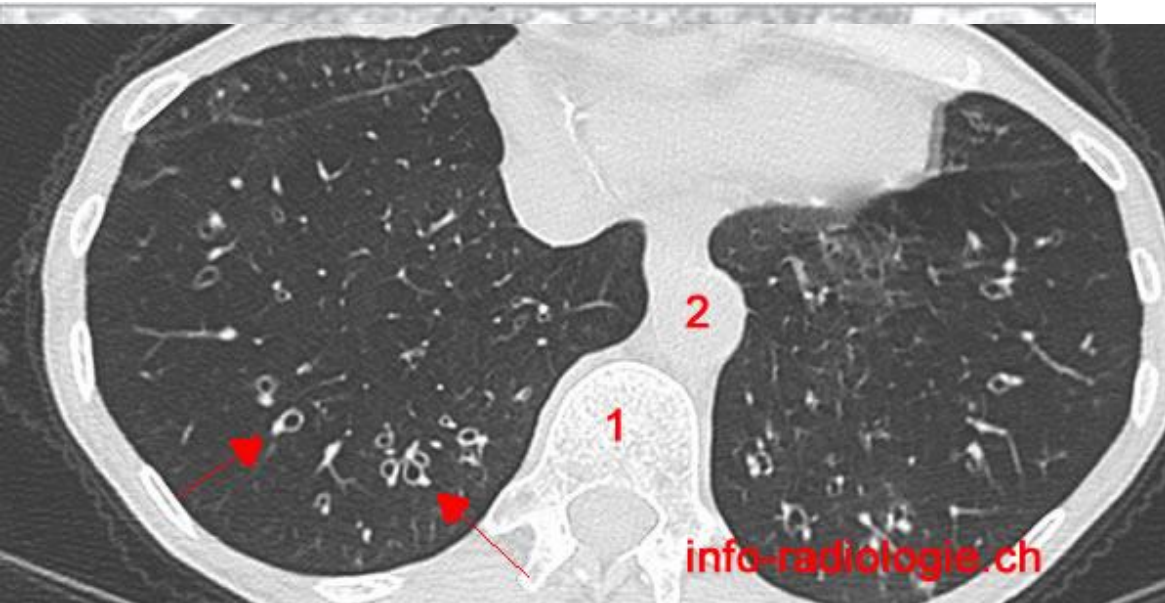


Bronchiectasis





ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ





ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

ILD (Immune-mediated Lung Disease)

- ▶ Ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων
- ▶ 10-20% ασθενών με COVID
- ▶ Πορεία βραδεία και ασυμπτωματική
- ▶ Απώτερα στάδια → Εγκατάσταση ίνωσης και επιπλοκών
 - ▶ Πνευμονική υπέρταση
 - ▶ Πνευμονική καρδιά
 - ▶ Προοδευτική αναπνευστική ανεπάρκεια



ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

GLILD (Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease)

- ▶ Το συνηθέστερο πρότυπο από τις ILDs
- ▶ Με τη δυσμενέστερη πρόγνωση
- ▶ Κύρια ΠΑΘΑΝ χαρακτηριστικά:
 - ▶ Μη τυροποιούμενα κοκκιώματα (τύπου Σαρκοείδωσης)
 - ▶ Περιβρογχική και διάμεση λεμφοκυτταρική διήθηση
 - ▶ Εκτεταμένη οργανοποιός πνευμονία
 - ▶ Πνευμονική διάμεση ίνωση (σπανιότερα)
- ▶ Τ-Λεμφοκυττάρα (ιδίως CD4): κυρίαρχος τύπος, σε μικρότερο βαθμό Β-Λεμφοκυττάρα
- ▶ Σχεδόν καθολική απουσία Τ-ρυθμιστικών Λεμφοκυττάρων



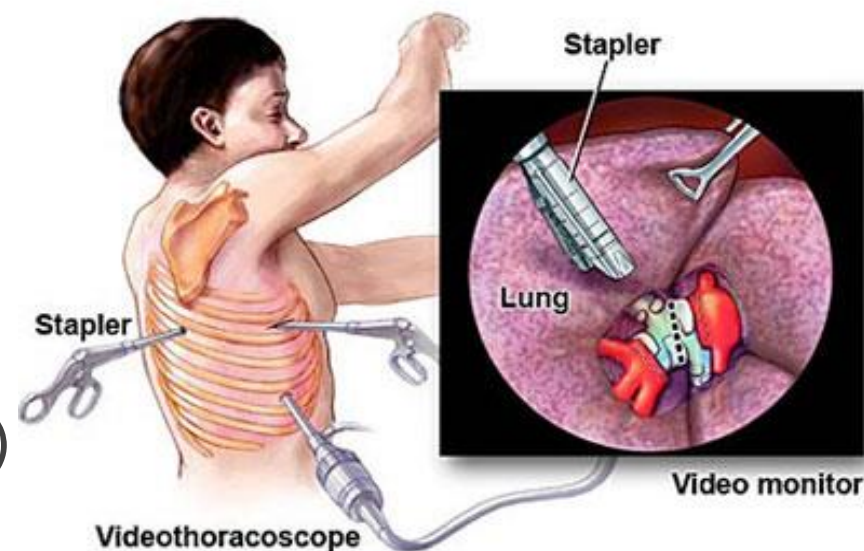
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

GLILD : Διαφορική διάγνωση

- ▶ Συνήθεις λοιμώξεις (πνευμονία)
- ▶ Άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις πνευμονικές νόσους:
 - ▶ Σαρκοείδωση
 - ▶ Χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας
 - ▶ Μη ειδική διάμεση πνευμονία
 - ▶ Συνήθης διάμεση πνευμονία
- ▶ Κακοήθη λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (λεμφώματα)

Παθολογοανατομική
διάγνωση

Πιθανή χρήση VATS ή
ανοιχτής χειρουργικής
βιοψίας





ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ & ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Αιματολογικές διαταραχές

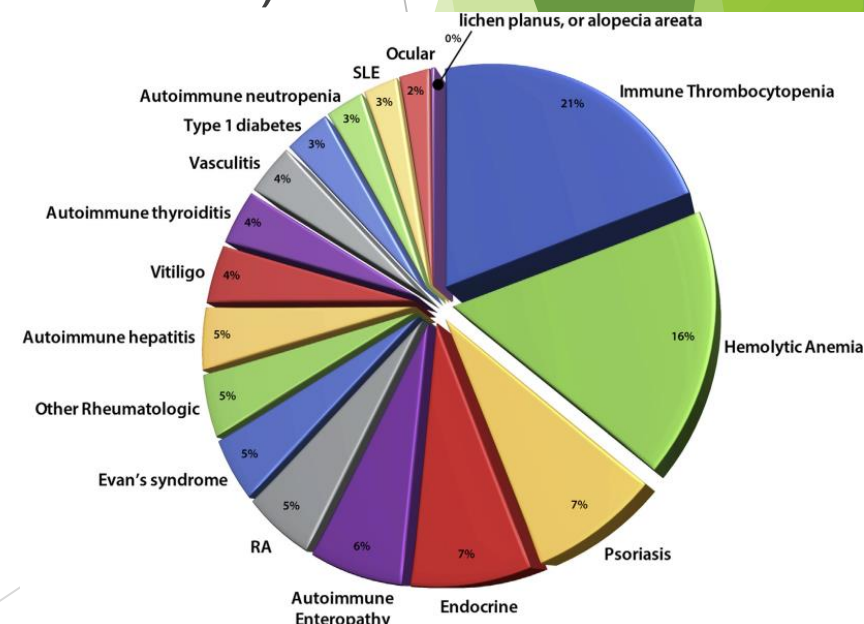
- ▶ Η συνηθέστερη μορφή αυτοάνοσων διαταραχών
- ▶ Περίπου 4-20% ασθενών με COVID
- ▶ Εκδηλώσεις:
 - ▶ Αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενία (5-15%)
 - ▶ Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (3-8%)
 - ▶ Σύνδρομο EVANS (Συνύπαρξη Αυτοανόσου Αιμολυτικής Αναιμίας & Ιδιοπαθούς Θρομβοπενικής Πορφύρας)



ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ & ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

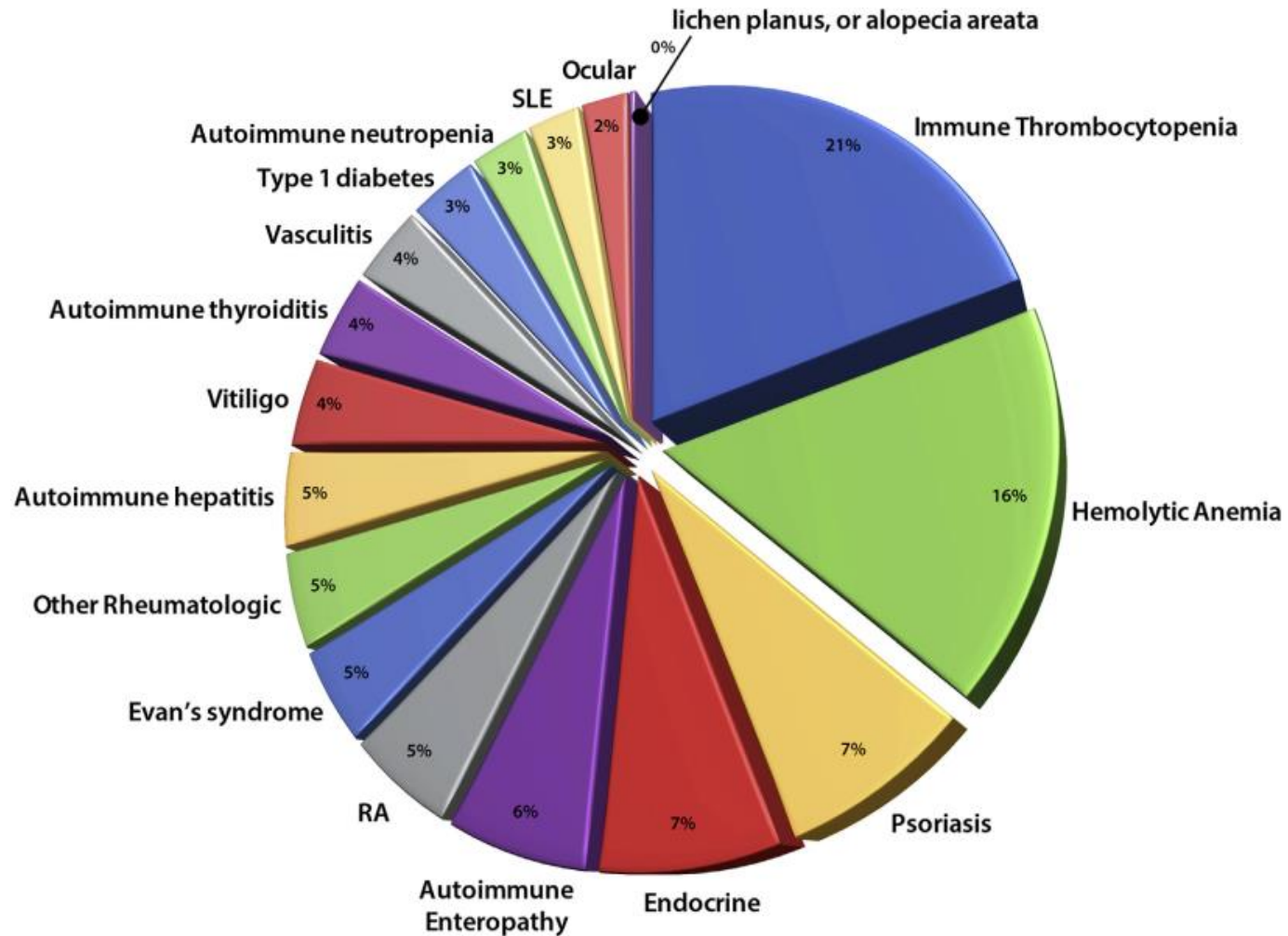
Συστηματικές αυτοάνοσες νόσοι

- ▶ Ρευματοειδής αρθρίτιδα (5-7% ασθενών, συνήθως οροαρνητική)
- ▶ Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (σπάνιος, 2-3% ασθενών)
- ▶ Ινομυαλγία
- ▶ Άλλες νόσοι και καταστάσεις:
 - ▶ Ψωρίαση
 - ▶ Αυτοάνοση θυροειδίτιδα
 - ▶ Σύνδρομο Sjogren
 - ▶ Αγγειίτιδες
 - ▶ Λεύκη





ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ & ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

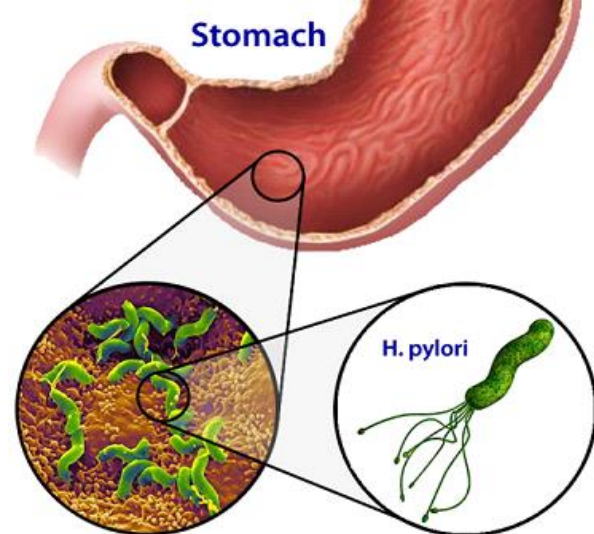




ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Λοιμώξεις

- ▶ *Helicobacter pylori*
- ▶ Συνήθη εντεροπαθογόνα (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shighella*)
- ▶ Ιοί (Norovirus)
- ▶ *Clostridium dificile* (ιστορικό λήψης αντιμικροβιακών)
- ▶ Άλλες νόσοι και καταστάσεις:
 - ▶ Σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης
 - ▶ *Giardia lamblia*
 - ▶ CMV





ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

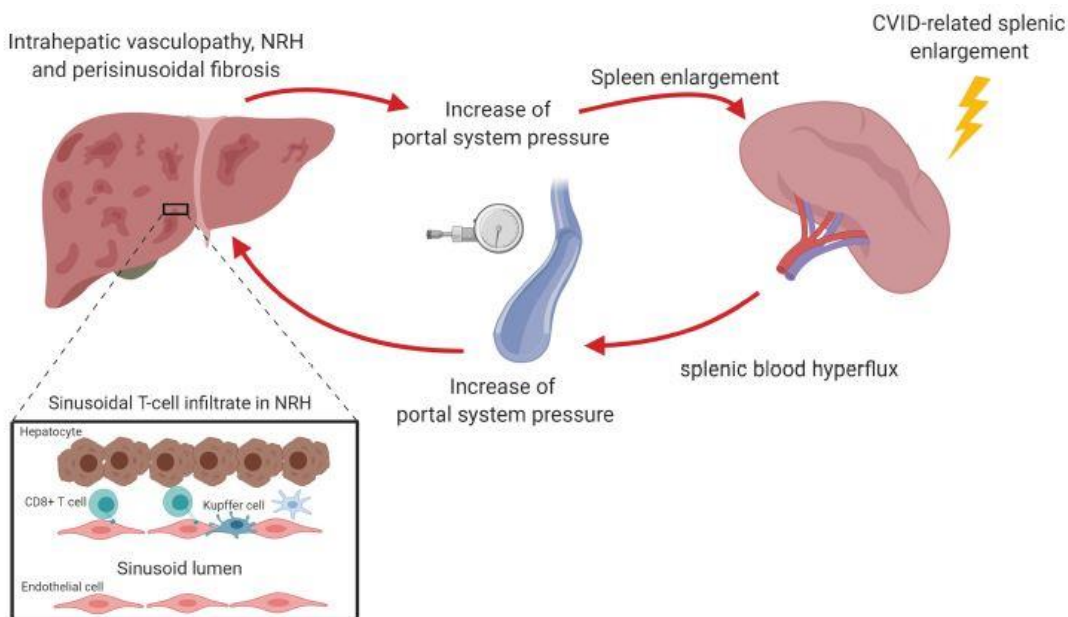
Μη λοιμώδεις καταστάσεις

- ▶ Συμπτωματολογία ευερέθιστου εντέρου
- ▶ Χρόνια εμμένουσα διάρροια
- ▶ Φλεγμονώδης κολίτιδα
- ▶ ΙΦΝΕ
- ▶ Κακοήθης αναιμία – ατροφική γαστρίτιδα
- ▶ Εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος ή/και λιποδιαλυτών βιταμινών (Σύνδρομο δυσαπορρόφησης)





ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ



Ηπατική συμμετοχή

- ▶ Απλή διαταραχή ηπατικής βιοχημείας
- ▶ Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
- ▶ Κίρρωση (κρυσιγενής)
- ▶ Σπανιότερα: αυτοάνοσοι νόσοι ήπατος
 - ▶ Αυτοάνοσος ηπατίτιδα
 - ▶ Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
 - ▶ Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα
- ▶ Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ)



ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

- ▶ Συστηματικά λεμφώματα
 - ▶ Χαμηλής διαφοροποίησης Β-Λεμφοκυττάρων
 - ▶ Hodgkin
 - ▶ NHL (Non-Hodgkin)
- ▶ Λεμφώματα πεπτικού (GALT, MALT)
- ▶ Γαστρικό καρκίνωμα
- ▶ Πρωτοπαθή νεοπλασμάτα πνεύμονα
- ▶ Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ)
- ▶ Καρκίνος παχέος εντέρου
- ▶ Καρκίνος μαστού





ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Γαστρικό καρκίνωμα

- ▶ Αύξηση κινδύνου 10 έως 47 φορές
- ▶ Όχι αντίστοιχη αύξηση σε συγγενείς ασθενών
- ▶ Ισχυρή συσχέτιση με προσβολή από *Helicobacter pylori* (2 έως 9 φορές αύξηση κινδύνου)

Διαταραχή ανοσιακού μηχανισμού

Μείωση επιπέδων IgA, αχλορυδρία

Λοίμωξη από *Helicobacter pylori*

Χρόνια φλεγμονή

Κυτταρική μεταπλασία → Δυσπλασία

ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ



ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Γαστρικό καρκίνωμα

- ▶ Διάγνωση σε νεότερη ηλικία από ότι στον γενικό πληθυσμό
- ▶ Διάμεσος τύπος αδenoκαρκινώματος, μέτριας προς πτωχής διαφοροποίησης
- ▶ Μεγάλος αριθμός λεμφοκυττάρων εντός του νεοπλάσματος
- ▶ Ανάδειξη σε έδαφος χρόνιας γαστρίτιδας με τα εξής χαρακτηριστικά
 - ▶ Σοβαρή ατροφία
 - ▶ Εντόπιση στο σύνολο του γαστρικού βλεννογόνου
 - ▶ Διάμεση μεταπλασία
 - ▶ Απουσία πλασματοκυττάρων
 - ▶ Οζώδη συσσωματώματα λεμφοκυττάρων
 - ▶ Αποπτωτική δραστηριότητα
- ▶ Αποδιδόμενη σε:
 - ▶ *Helicobacter pylori*
 - ▶ Υφέρπουσα αυτοάνοση γαστρίτιδα



ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Αυτοάνοση γαστρίτιδα – Κακοήθης αναιμία

- ▶ Στο 10% των ασθενών
- ▶ Χαμηλά επίπεδα B12
- ▶ Μακροκυττάρωση
- ▶ Αντισώματα έναντι:
 - ▶ Βλεννογονικών εκκριτικών κυττάρων (αντλία πρωτονίων)
 - ▶ Ενδογενούς παράγοντα
- ▶ Δράση ενεργοποιημένων T-Λεμφοκυττάρων
- ▶ Πυκνή & διάχυτη διήθηση φλεγμονωδών λεμφοκυττάρων
- ▶ Αντικατάσταση φυσιολογικού βλεννογόνου από ατροφικό
- ▶ Εμφάνιση μεταπλαστικών κυττάρων
- ▶ Εξέλιξη → αδenoκαρκίνωμα



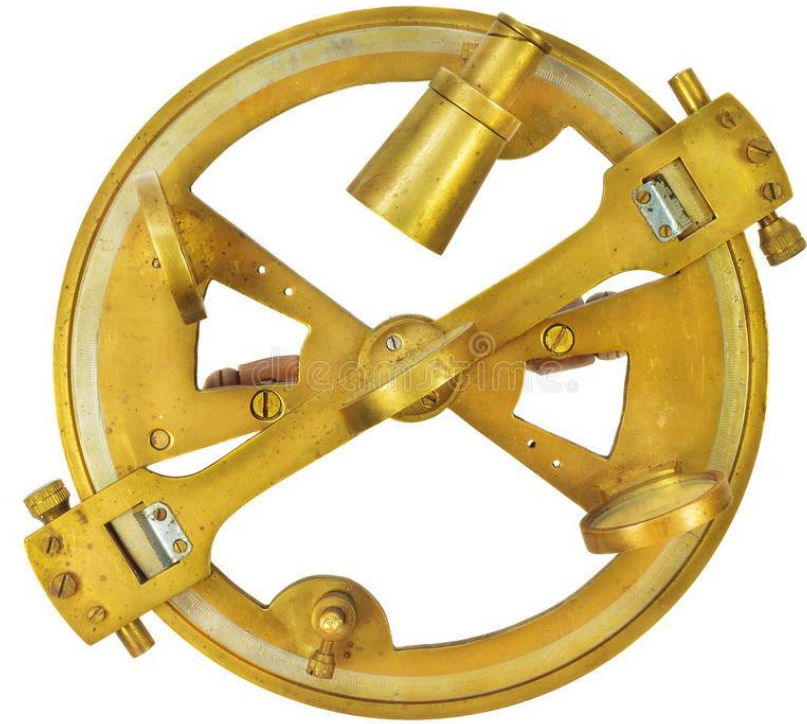
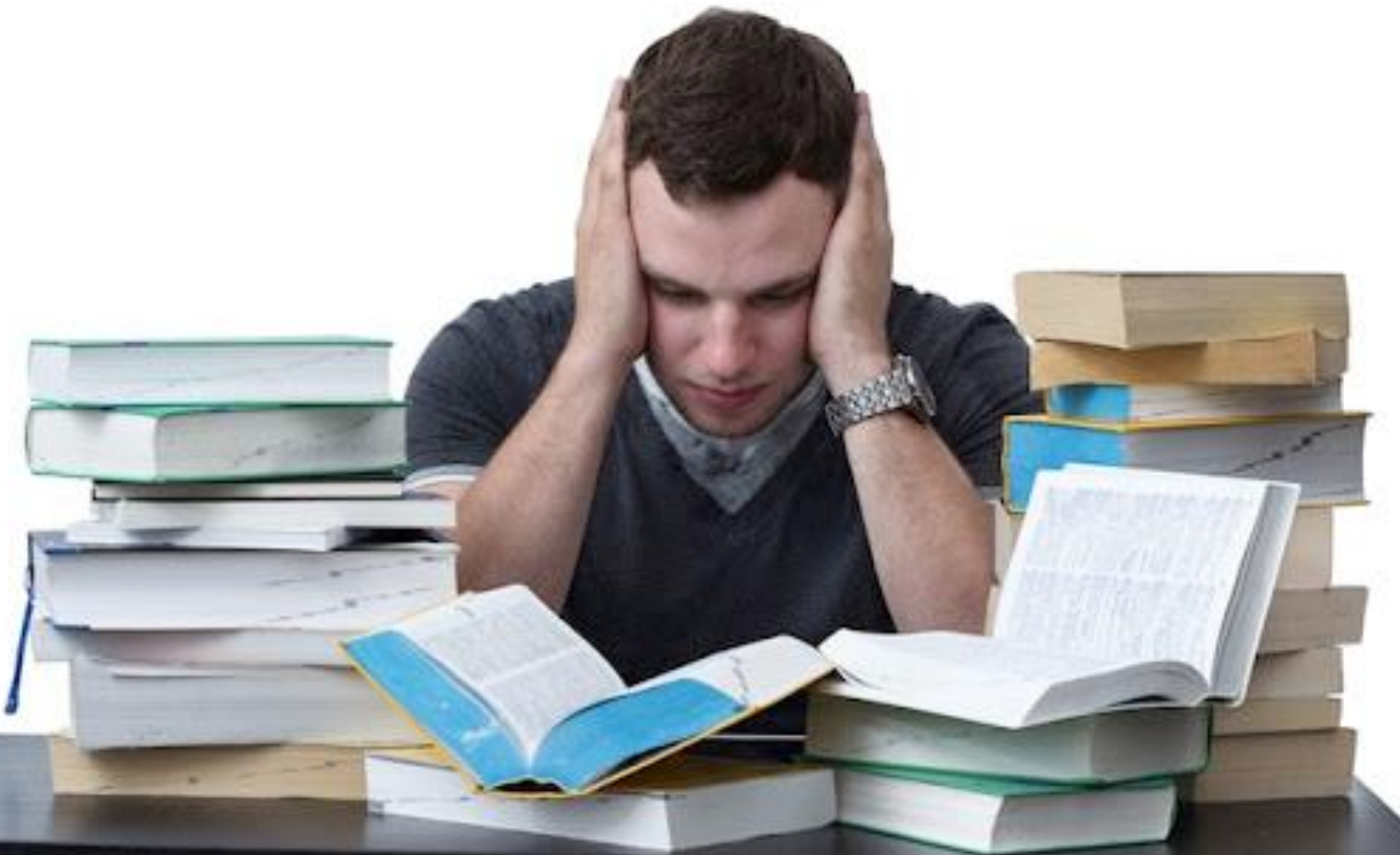
ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ & ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- ▶ Γυροειδής αλωπεκία (σπανιότερα καθολική αλωπεκία)
- ▶ Ατοπική δερματίτιδα
- ▶ Ψωρίαση
- ▶ Λεύκη
- ▶ Γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις
- ▶ Συστηματικές εκδηλώσεις:
 - ▶ Διάχυτη λεμφαδενοπάθεια
 - ▶ Σπληνομεγαλία
 - ▶ Αρθραλγίες





Και τώρα τι κάνουμε;...





Για όλα υπάρχουν κριτήρια

**Clinical criteria for a probable diagnosis
(= working definitions for clinical diagnosis classification)**

Disease and OMIM number for disease entry (examples)	IUIS category	OMIM number for disease-associated genes (examples)	ORPHA number for disease entry (examples)	HPO terms (examples)	Contributors
		190010 , 605383 , 604860 , 308380			
Common variable immunodeficiency disorders (CVID) 607594 , 240500 , 613493 , 613494 , 613495 , 613496 , 614699 , 614700 , 615577 , 615767 , 616576 , 616873 , 617765	3. Predominantly antibody deficiencies	604558 , 604907 , 107265 , 606269 , 112210 , 186845 , 120650 , 606453 , 164012 , 605384 , 164011 , 603023 , 615332	ORPHA:1572	Common variable immunodeficiency disorders (CVID)	Vojtech Thon, Natalia Martinez, Maria Kanariou, Klaus Warnatz, Isabella Quinti, Helen Chapel

At least one of the following:

- increased susceptibility to infection
- autoimmune manifestations
- granulomatous disease
- unexplained polyclonal lymphoproliferation
- affected family member with antibody deficiency

AND marked decrease of IgG and marked decrease of IgA with or without low IgM levels (measured at least twice; <2SD of the normal levels for their age);

AND at least one of the following:

- poor antibody response to vaccines (and/or absent isohemagglutinins); i.e., absence of protective levels despite vaccination where defined
- low switched memory B cells (<70% of age-related normal value)

AND secondary causes of hypogammaglobulinemia have been excluded (e.g., infection, protein loss, medication, malignancy)



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

- ▶ Ιστορικό (ανεξήγητο...)
υποτροπιαζουσών λοιμώξεων
 - ▶ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
 - ▶ Ουροποιητικού
 - ▶ Μαλακών μορίων
- ▶ Αυτοάνοσες εκδηλώσεις (ή ιστορικό νόσου)
- ▶ Ιστορικό λεμφώματος
- ▶ Τυχαίο εργαστηριακό εύρημα (...?)



- ▶ Γενική αίματος
- ▶ Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού
- ▶ Επίπεδα ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM, IgA) και υποτάξεις IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄)
- ▶ Κυτταρομετρία ροής
- ▶ Ιολογικός έλεγχος (HIV?)
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος

**ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΑ
ΕΥΡΗΜΑΤΑ**



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

- ▶ Επίπεδα ανοσοσφαιρινών
 - ▶ IgG < 600mg/dl (συνήθης διακύμανση ~ 400mg/dl)
 - ▶ IgM ή IgA σε οποιαδήποτε τιμή υπό των ορίων
 - ▶ υποτάξεις IgG (συνήθως IgG₁ & IgG₃ ταπεινωμένες)
 - ▶ Έλεγχος IgE...?
- ▶ Κυτταρομετρία ροής
 - ▶ Εκτίμηση ποσοστού T και B Λεμφοκυττάρων
 - ▶ Έλεγχος για μεικτή ανοσοανεπάρκεια
 - ▶ Επίπεδα B-Λεμφοκυττάρων «Μνήμης» (CD19+CD27+IgD-)



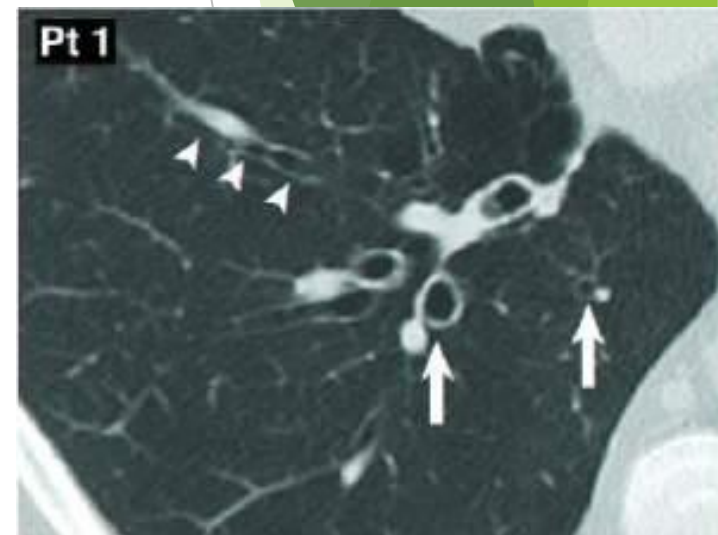
Διατήρηση επιπέδων IgG > 800mg/dl μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης νόσου ΑΛΛΑ δεν τον εκμηδενίζει



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ: ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- ▶ Τακτική κλινική εξέταση (ακρόαση)
- ▶ Αξιολόγηση απόχρεμψης (συχνότητα, ποσότητα, χροιά) – Καλλιέργεια πτυέλων
- ▶ Ακτινογραφία θώρακος
- ▶ Αξονική θώρακος (HRCT) ως αρχική αξιολόγηση (χρονιότητα ευρημάτων)
- ▶ Σπιρομέτρηση

Μόνο το 6% των ασθενών είχαν φυσιολογικές εικόνες πνευμονικού παρεγχύματος στην αρχική HRCT

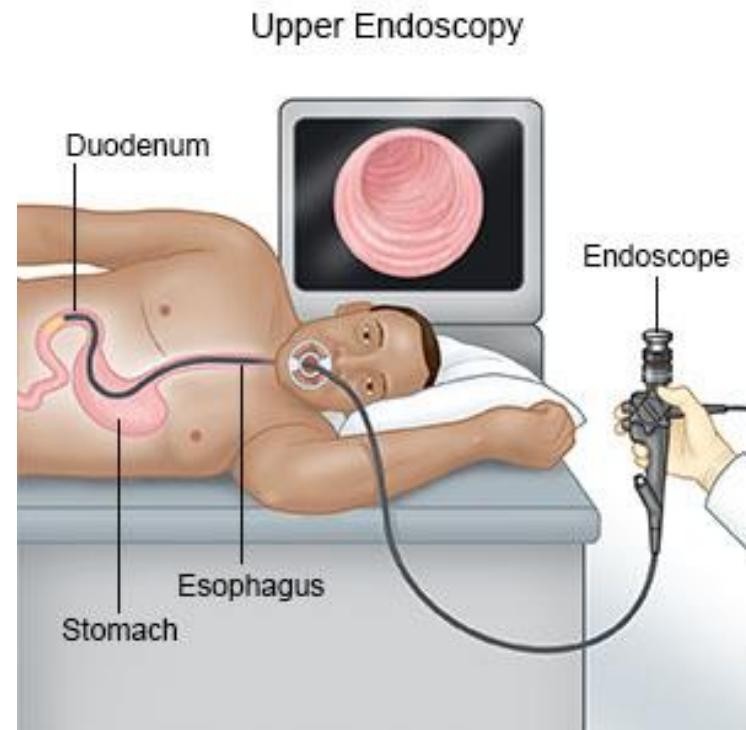




ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ: ΥΠΟΛΟΙΠΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

- ▶ Σχολαστική αναζήτηση λεμφαδενικών διογκώσεων
- ▶ Ήπαρ & Σπλήνας (Κλινικά & U/S απεικόνιση)
- ▶ Ενδοσκοπήσεις
 - ▶ Ανώτερου πεπτικού: Στον αρχικό έλεγχο (H.Pylori)
 - ▶ Κατώτερου πεπτικού: Όπως στον γενικό πληθυσμό
- ▶ Μυοσκελετικό – αρθρώσεις
- ▶ Δερματολογική εξέταση

**ΒΙΟΨΙΕΣ;
Μόνο επί ύποπτων κλινικών ευρημάτων**



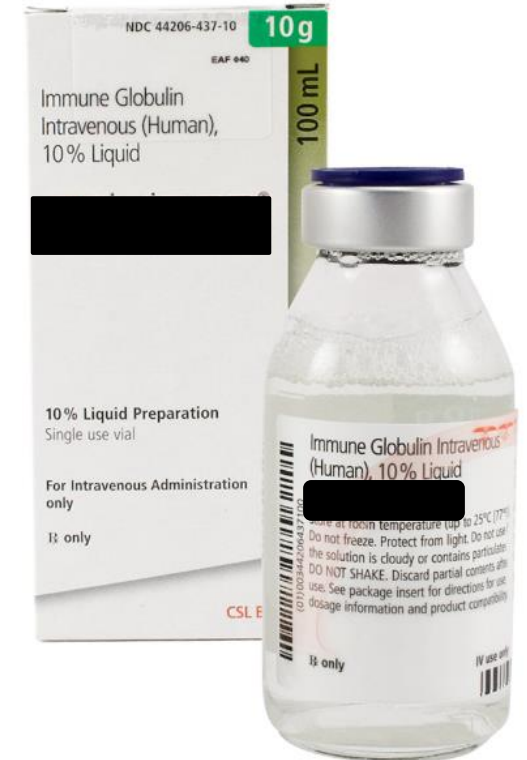


ΘΕΡΑΠΕΙΑ

IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ γ-σφαιρίνης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

- ▶ Ακρογωνιαίος λίθος αντιμετώπισης
- ▶ Μείωση επίπτωσης λοιμώξεων
- ▶ Πρόληψη επιπλοκών (σε ποικίλο βαθμό...)





ΘΕΡΑΠΕΙΑ

IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ γ-σφαιρίνης

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ - ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

- ▶ Μηνιαία χορήγηση (ή μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα, κατά τη κρίση θεραπόντων)
- ▶ Συνήθης δόση 0,4-0,7gr/kg ΣΒ
- ▶ Άφθονη ΡΟ ενυδάτωση από το προηγούμενο 24ωρο
- ▶ Προφυλακτική χορήγηση παρακεταμόλης & διμεθινδένης ή λεβοσετιριζίνης
- ▶ Αρχική χορήγηση: Παρουσία ιατρού & κλιμακωτή αύξηση δόσης (από 10ml/h έως 60ml/h)
- ▶ Τακτική παρακολούθηση επιπέδων (ανά 3-6 μήνες)





ΘΕΡΑΠΕΙΑ

IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ γ-σφαιρίνης

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Συνήθειες

- ▶ Καταβολή δυνάμεων - κακουχία
- ▶ Δεκατική πυρετική κίνηση
- ▶ Κεφαλαλγία
- ▶ Μυαλγίες – άλγος οσφύος
- ▶ Αναφυλακτικές αντιδράσεις

20-50% ασθενών θα εμφανίσει ΑΕ,
συνηθέστερα κατά την αρχική
χορήγηση



ΘΕΡΑΠΕΙΑ

IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ γ-σφαιρίνης

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

- ▶ Κνίδωση - κνησμός
- ▶ Κηλιδώδες εξάνθημα
- ▶ Εκζεματοειδής αντίδραση - πομφόλυγες
- ▶ Αλλεργικό shock (σπάνια)



ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Διατήρηση συσκευασίας έως το πέρας της θεραπείας



ΘΕΡΑΠΕΙΑ

IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ γ-σφαιρίνης

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Σπάνιες

- ▶ Οξεία νεφρική βλάβη
- ▶ Άσηπτη μηνιγγίτιδα
- ▶ Μη καρδιογενές οξύ πνευμονικό οίδημα (TRALI)
- ▶ Αρρυθμίες - Υπόταση
- ▶ Ηωσινοφιλία
- ▶ Αιμόλυση
- ▶ Ουδετεροπενία
- ▶ Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Αναφερόμενες Σοβαρές
Ανεπιθύμητες Ενέργειες
< 1% ασθενών



ΘΕΡΑΠΕΙΑ

SC ΧΟΡΗΓΗΣΗ γ-σφαιρίνης

Εναλλακτική επιλογή

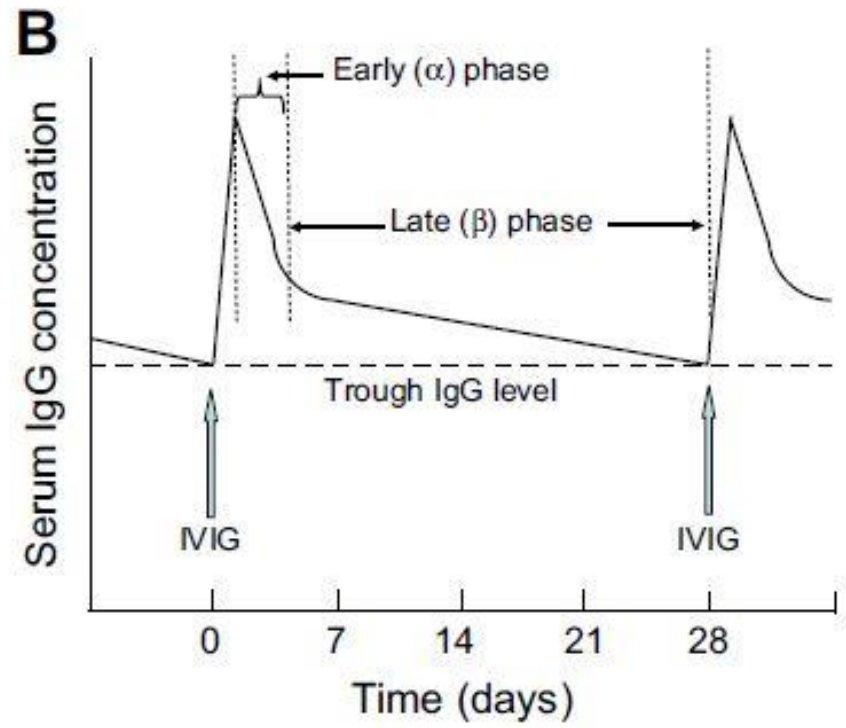
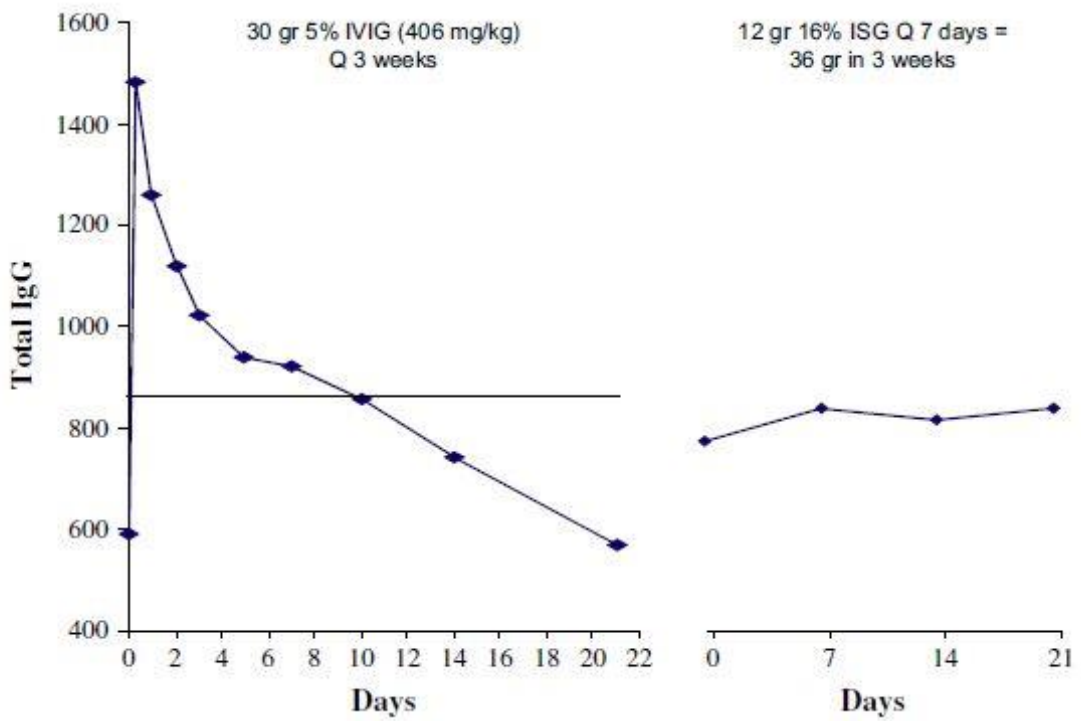
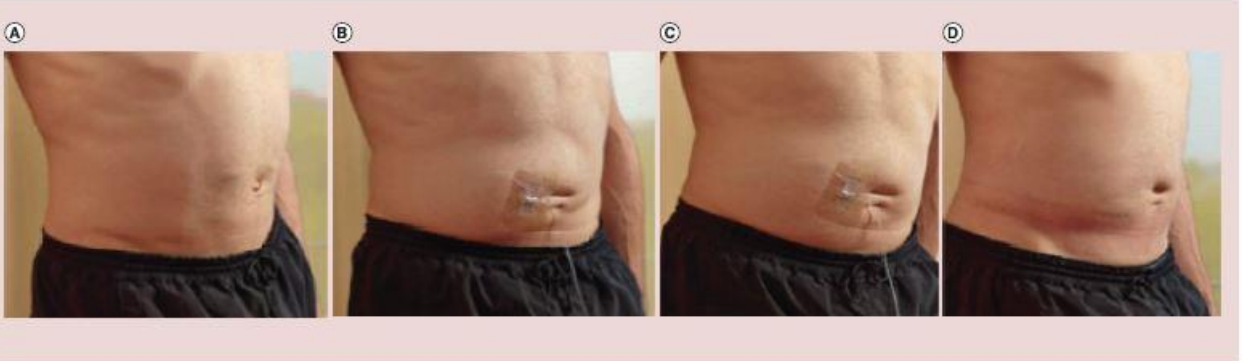
- ▶ Ευκολία χορήγησης
- ▶ Δυνατότητα κατ' οίκον θεραπείας
- ▶ Προηγείται τοπική χορήγηση υαλουρονιδάσης
- ▶ Μικρότερα μεσοδιαστήματα (ανά 1 έως 3 εβδομάδες)
- ▶ Λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
- ▶ Cost effective





ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΣΧ ΧΟΡΗΓΗΣΗ γ-σφαιρίνης



Berger M, *Immunol Allergy Clin N Am* 28 (2008) 779
Bonilla FA, *Immunol Allergy Clin N Am* 28 (2008) 803
Wasserman RL, *Immunotherapy* (2017) 9(12), 1035



ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

- ▶ Απουσία ομοφωνίας
- ▶ Αζιθρομυκίνη 250 mg παρ' ημέρα
- ▶ Πρόληψη λοιμώξεων ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ Όπως στον γενικό πληθυσμό (βάσει κατευθυντήριων γραμμών)
- ▶ Τακτική λήψη καλλιεργειών (πτύελα)
- ▶ Ταυτόχρονη χορήγηση αντι-οικής αγωγής



ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ: Όπως στον γενικό πληθυσμό

- ▶ Τακτική κλινική παρακολούθηση
- ▶ Αυξημένος ουδός υποψίας
- ▶ Συνεργασία ασθενούς – βασικού θεράποντος και ομάδας ειδικοτήτων

Κύριες αιτίες θανάτου:

- Λοιμώξεις
- Πνευμονικές επιπλοκές
- Νεοπλασίες - Λεμφώματα

Συνολική θνητότητα: 20%
επιπλέον του γενικού
πληθυσμού





ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Ομάδα ειδικοτήτων για τις εκδηλώσεις της CVID

- ▶ Παθολόγος - Παιδίατρος
- ▶ Πνευμονολόγος
- ▶ Ρευματολόγος
- ▶ Αιματολόγος
- ▶ Γαστρεντερολόγος
- ▶ Ακτινολόγος
- ▶ Ψυχίατρος (ομάδα υποστήριξης)
- ▶ Δερματολόγος





TAKE HOME MESSAGES

- ▶ Όχι μεμονωμένη νόσος – συνδυασμός συνδρόμων
- ▶ Συνήθης επιπολασμός: 1 ανά 25000
- ▶ Καθυστέρηση διάγνωσης (χαμηλή υποψία)
- ▶ Αποκλεισμός άλλων καταστάσεων – συνδρόμων
- ▶ Εκδηλώσεις από πολλαπλά συστήματα (αναπνευστικό – αυτοανοσία – νεοπλασίες)
- ▶ Ακρογωνιαίος λίθος η χορήγηση γ-σφαιρίνης
- ▶ Τακτική παρακολούθηση από ομάδα ιατρών



Κλειδί η σχέση εμπιστοσύνης ιατρού και ασθενούς



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

