



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»
Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης



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

Οργάνωση και λειτουργία κέντρου παρακολούθησης ασθενών με Πρωτοπαθή Ανοσοανεπάρκεια

Κωνσταντίνος Δ. Λεβεντογιάννης

Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α

Ειδικός Παθολόγος

Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

Διαταραχές κυττάρων ειδικής ανοσίας



Ανεπάρκειες
B-Λεμφοκυττάρων



Ανεπάρκειες
T-Λεμφοκυττάρων

Διαταραχές
φαγοκυττάρων



Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος



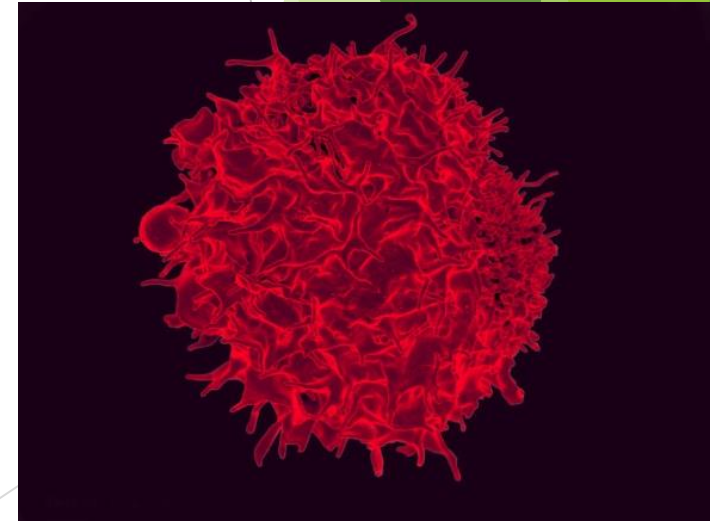
Ανεπάρκεια προσκόλλησης
λευκοκυττάρων

Ανεπάρκειες πρωτεϊνών συμπληρώματος



Ανεπάρκειες Τ-Λεμφοκυττάρων

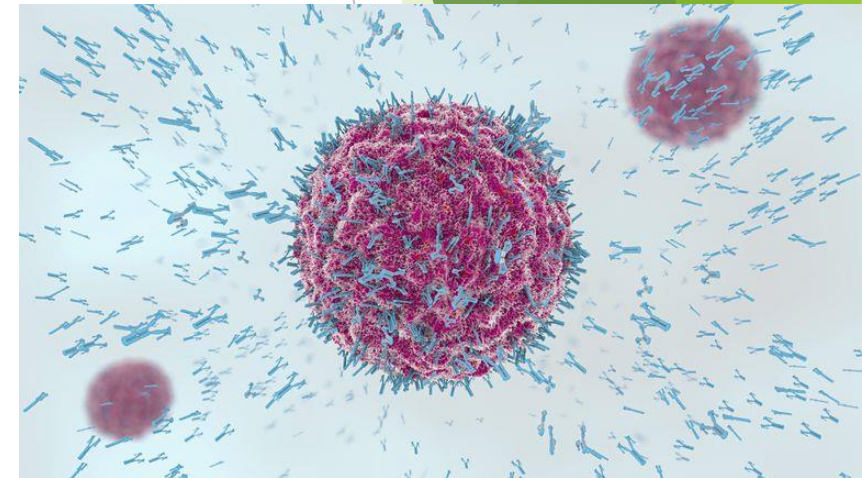
- ▶ Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)
- ▶ Ανεπάρκεια απαμινάσης αδενοσίνης
- ▶ Ανεπάρκεια φωσφορυλάσης νουκλεοσιδίων πουρίνης
- ▶ Ανεπάρκεια MHC τάξης II
- ▶ Σύνδρομο DiGeorge
- ▶ Κληρονομική αταξία-τηλεαγγκεκτασία
- ▶ Σύνδρομο Wiskott-Aldrich





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, φαινυτοΐνη, 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...

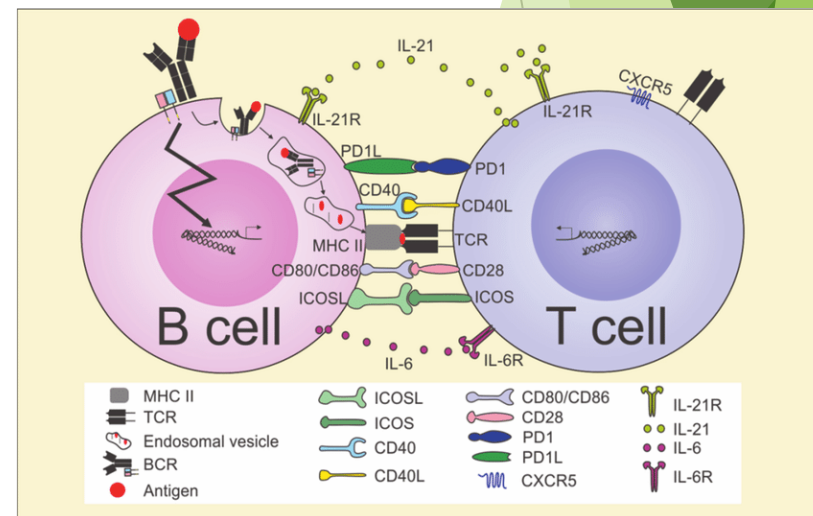
Ποικιλία μηχανισμών ανά περιπτώσεις ασθενών:

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

Ή/ΚΑΙ

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

Τα Β-Λεμφοκυττάρια 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



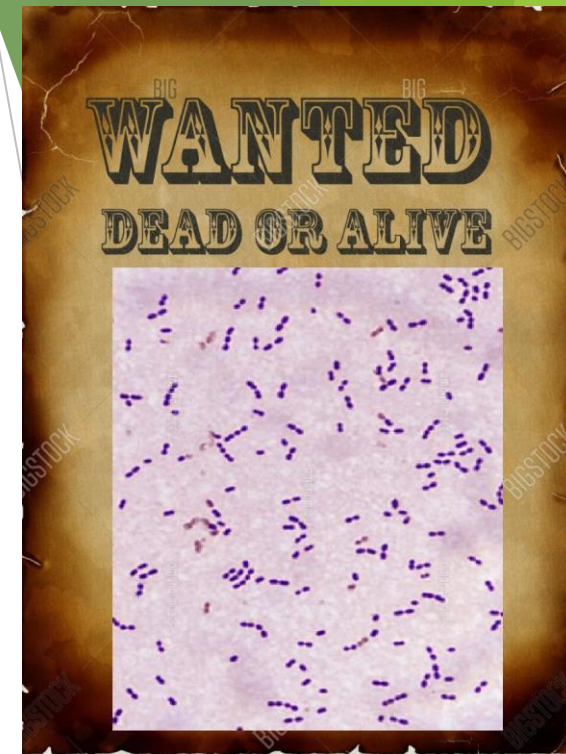
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- ▶ 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

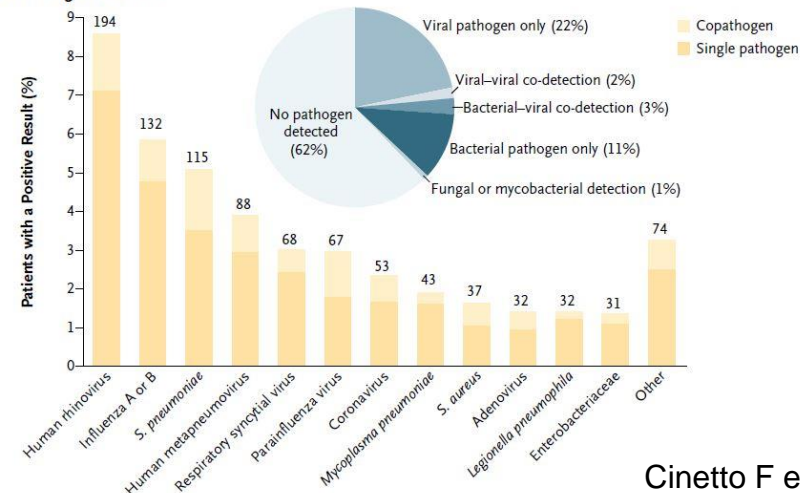
Ευκαιριακά παθογόνα

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

Συνήθεις ένοχοι

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

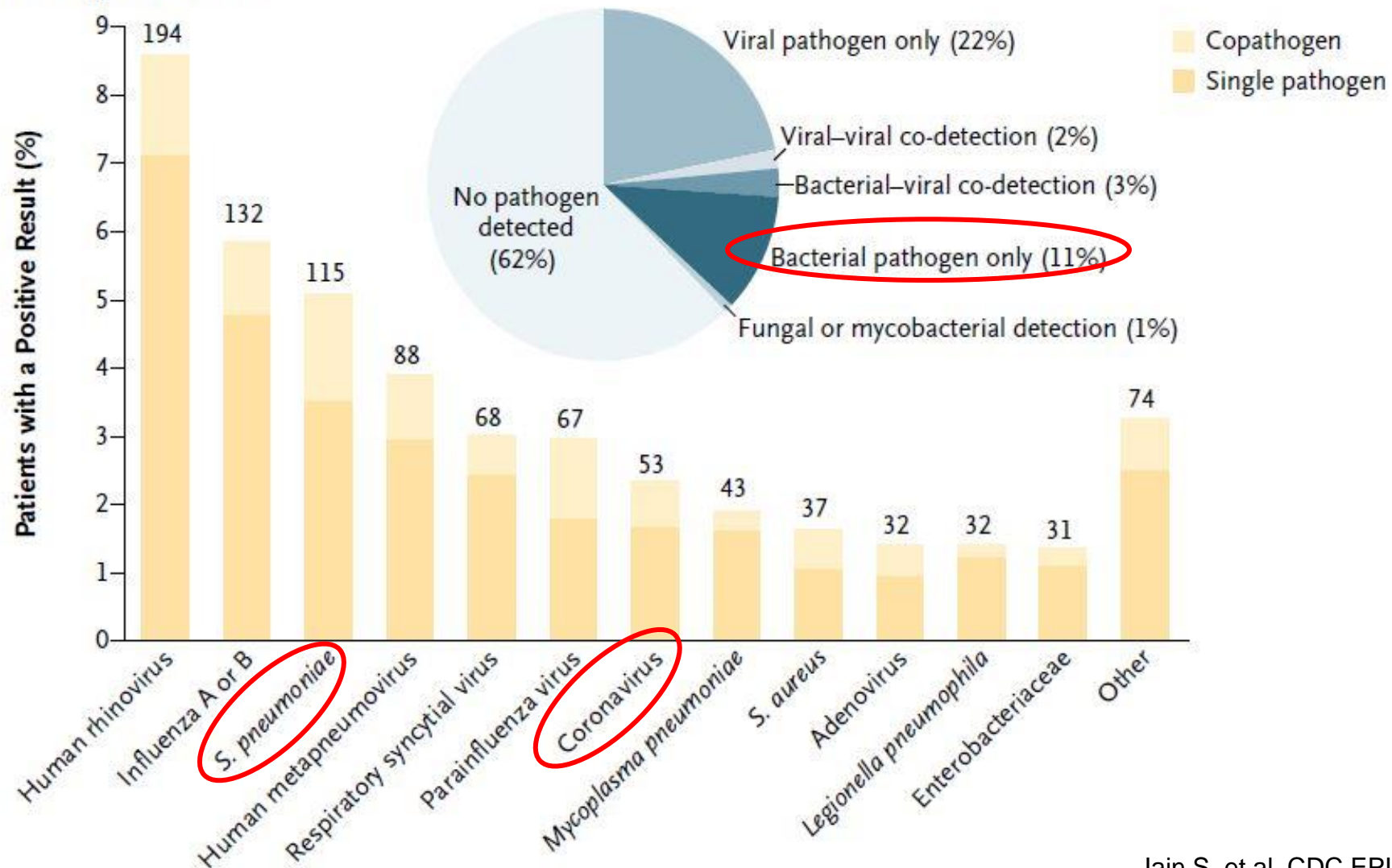
A Specific Pathogens Detected





ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

A Specific Pathogens Detected





ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

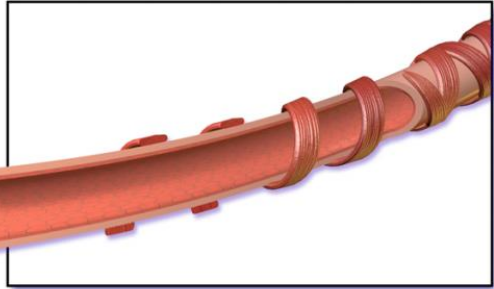
- ▶ Πνευμονία – βρογχίτιδα (πολλαπλές εκδηλώσεις)
- ▶ Βρογχεκτασίες (απότοκοι των ανωτέρω)
- ▶ Χρόνια αποφρακτική νόσος
- ▶ Περιοριστική νόσος πνευμόνων
 - ▶ Οργανοποιός πνευμονία
 - ▶ Διάχυτη διάμεση νόσος (GILD – Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease)
- ▶ Κοκκιωματώδης νόσος (παρεγχυματικά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

ILD
Immune-mediated Lung Disease

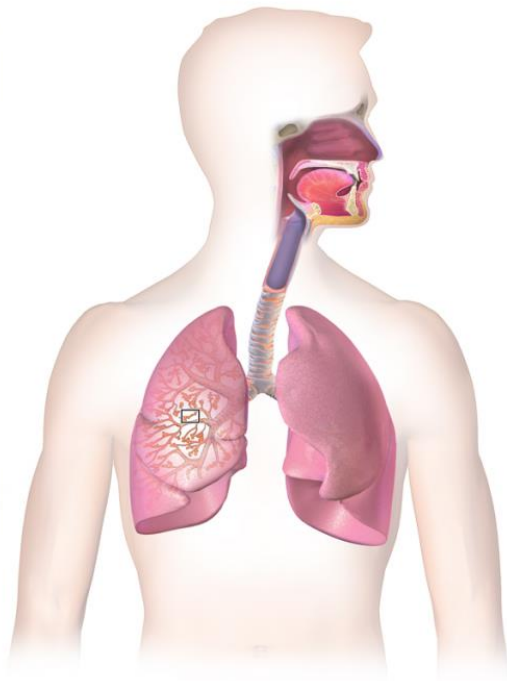
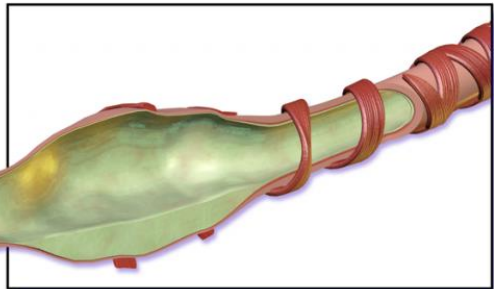


ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

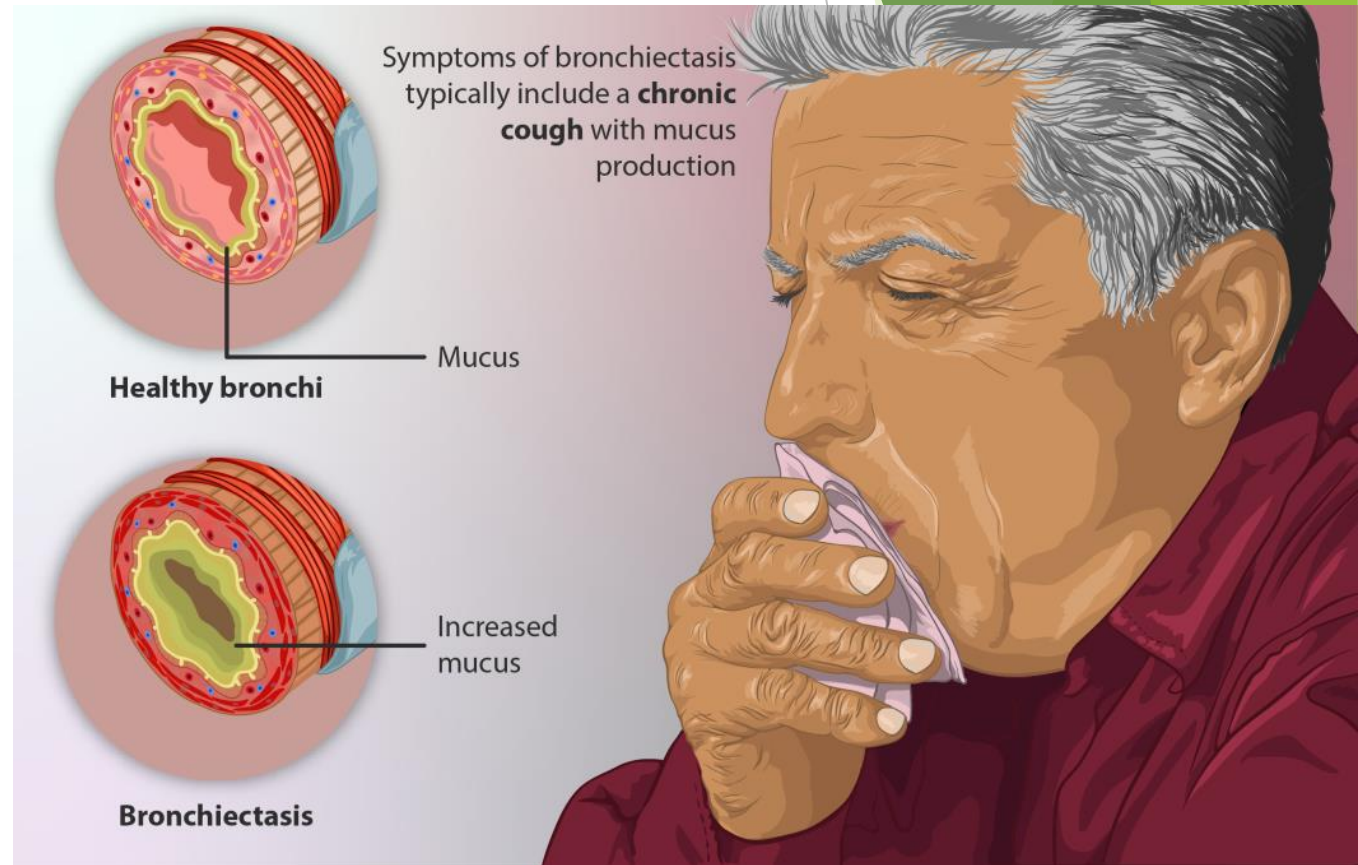
Normal Airway



Airway with Bronchiectasis

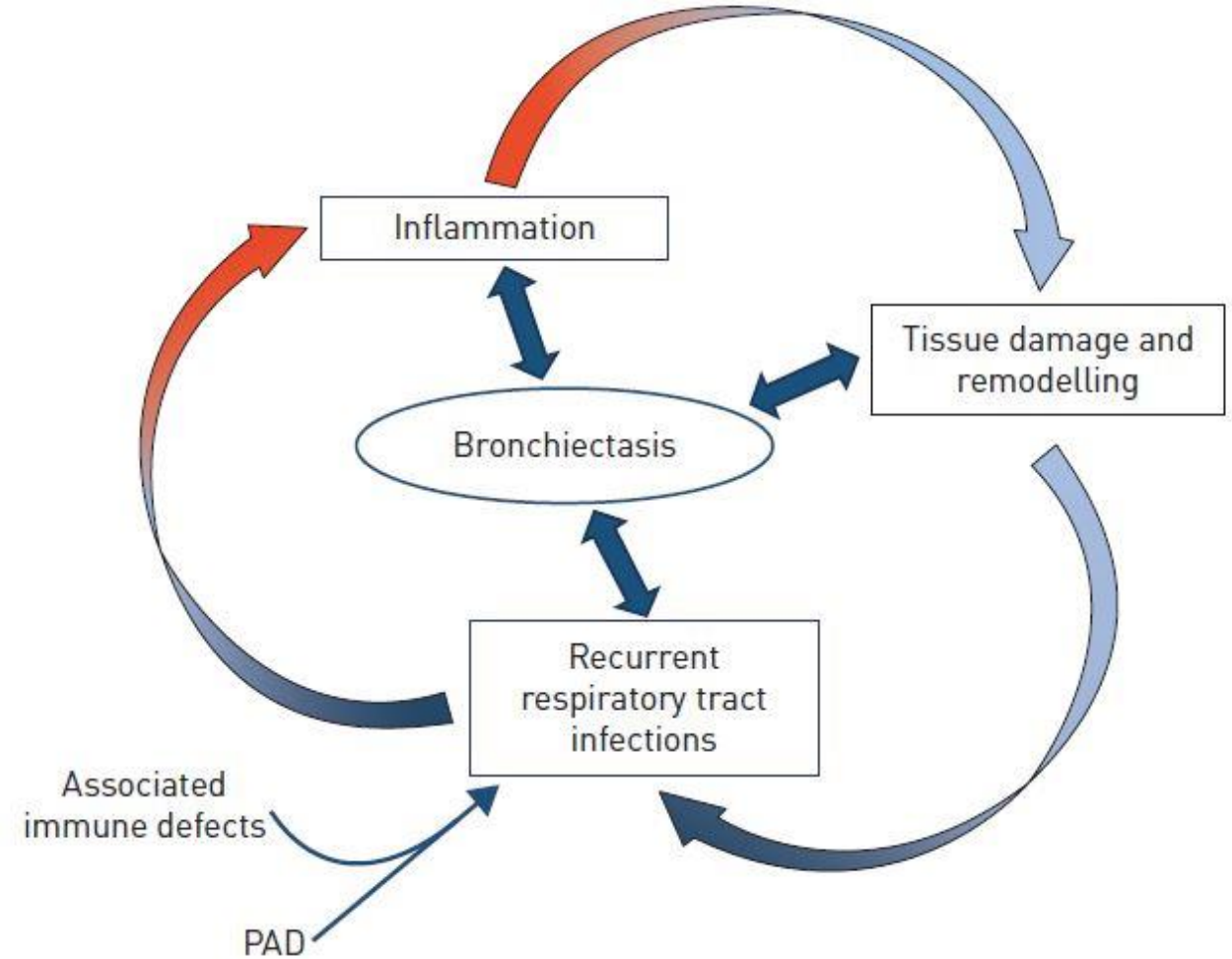
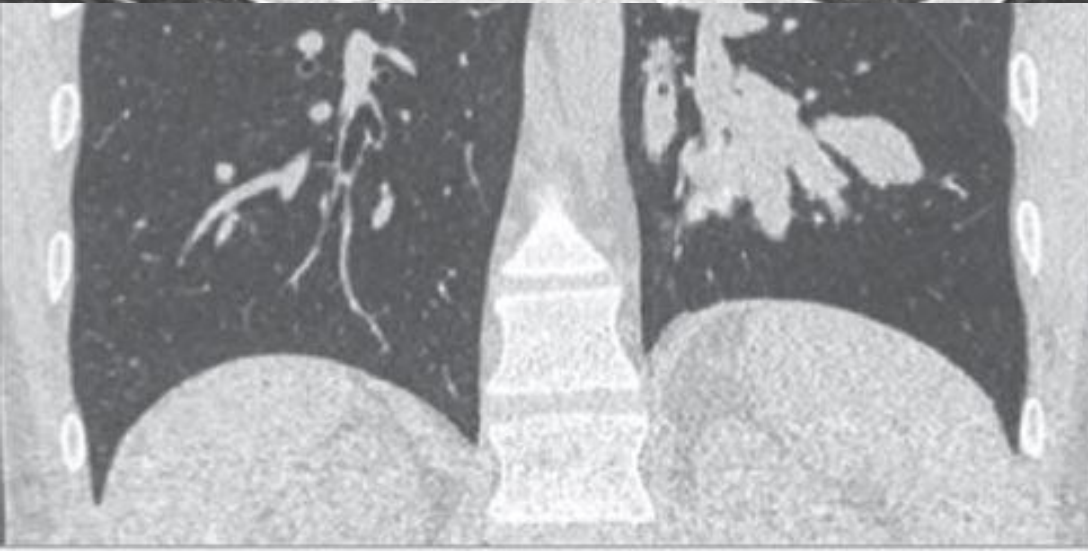
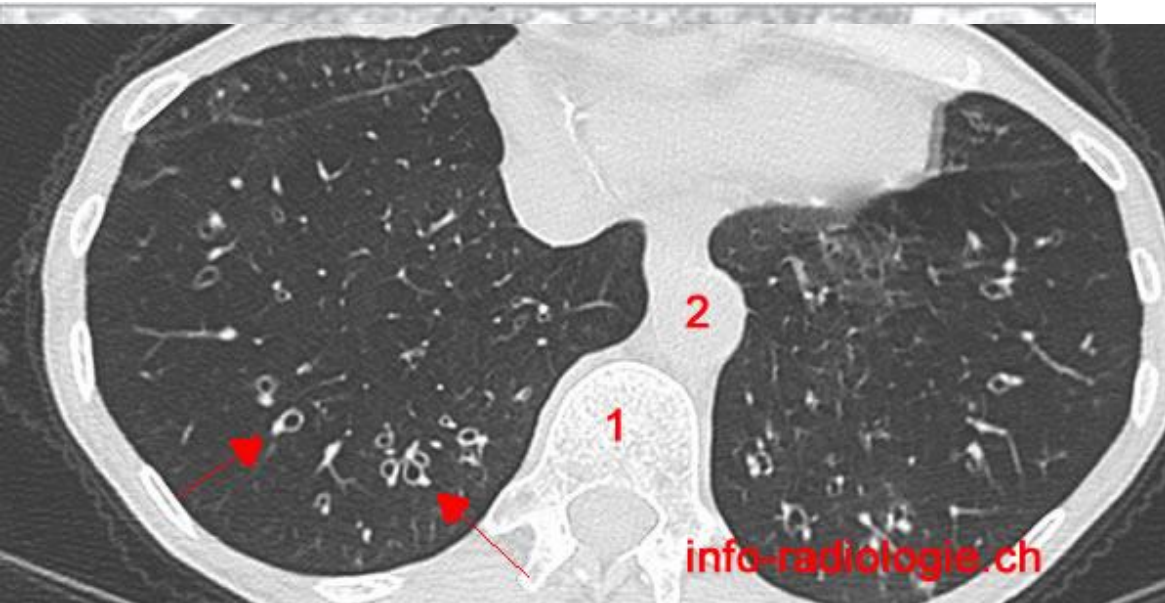


Bronchiectasis





ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ





ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

ILD (Immune-mediated Lung Disease)

- ▶ Ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων
- ▶ 10-20% ασθενών με CVID
- ▶ 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-Λεμφοκυττάρια (ιδίως CD4): κυρίαρχος τύπος, σε μικρότερο βαθμό Β-Λεμφοκυττάρια
- ▶ Σχεδόν καθολική απουσία Τ-ρυθμιστικών Λεμφοκυττάρων



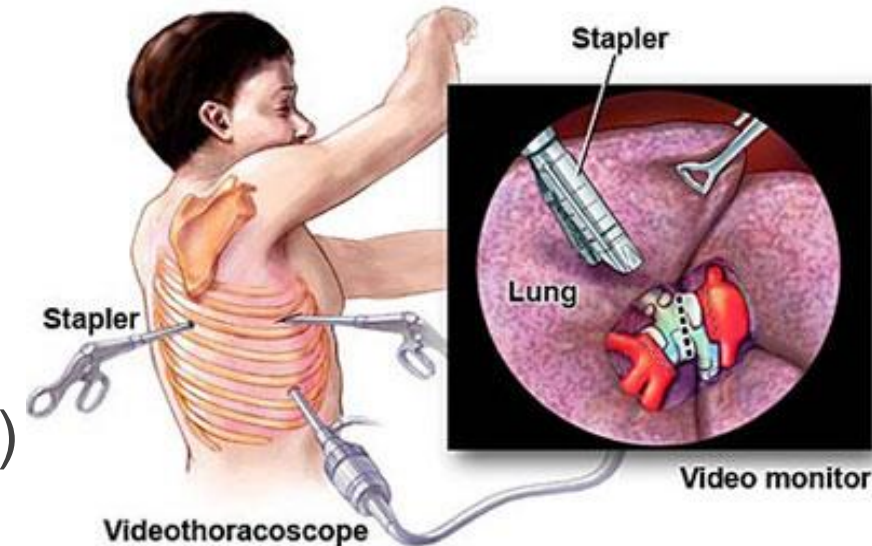
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

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

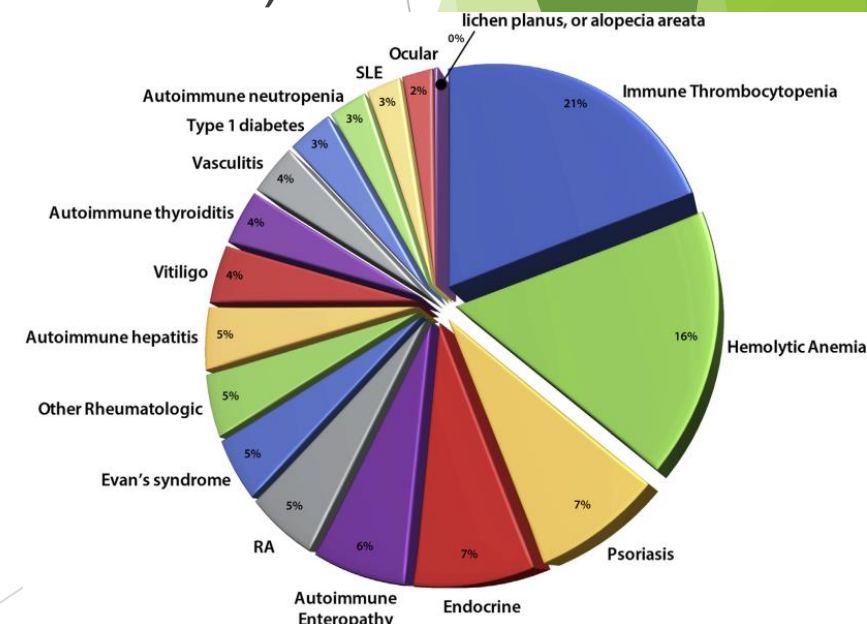
- ▶ Η συνηθέστερη μορφή αυτοάνοσων διαταραχών
- ▶ Περίπου 4-20% ασθενών με COVID
- ▶ Εκδηλώσεις:
 - ▶ Αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενία (5-15%)
 - ▶ Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (3-8%)
 - ▶ Σύνδρομο EVANS (Συνύπαρξη Αυτοανόσου Αιμολυτικής Αναιμίας & Ιδιοπαθούς Θρομβοπενικής Πορφύρας)



ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ & ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

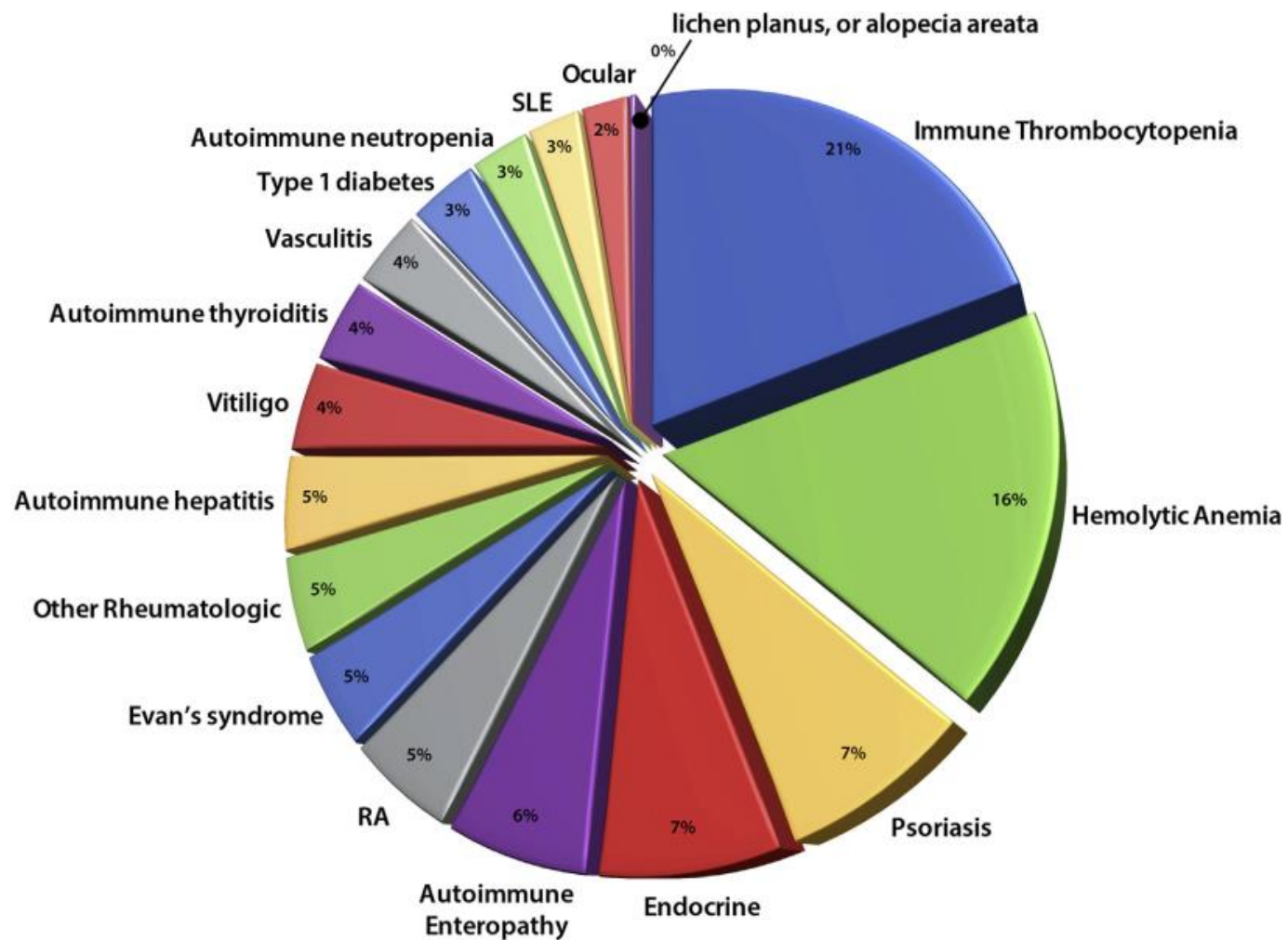
Συστηματικές αυτοάνοσες νόσοι

- ▶ 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

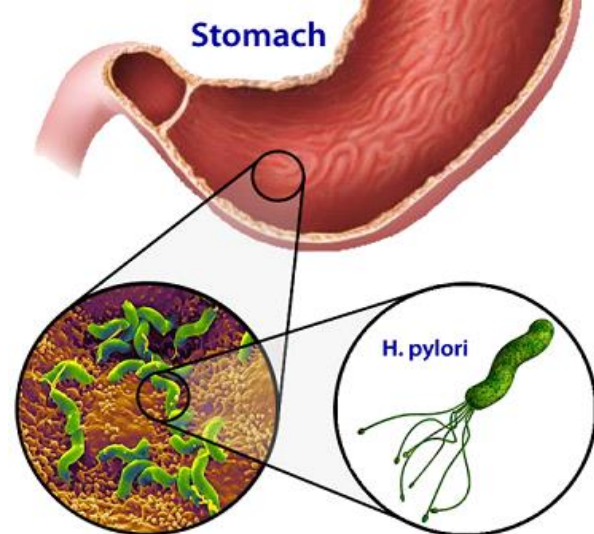




ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Λοιμώξεις

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





ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

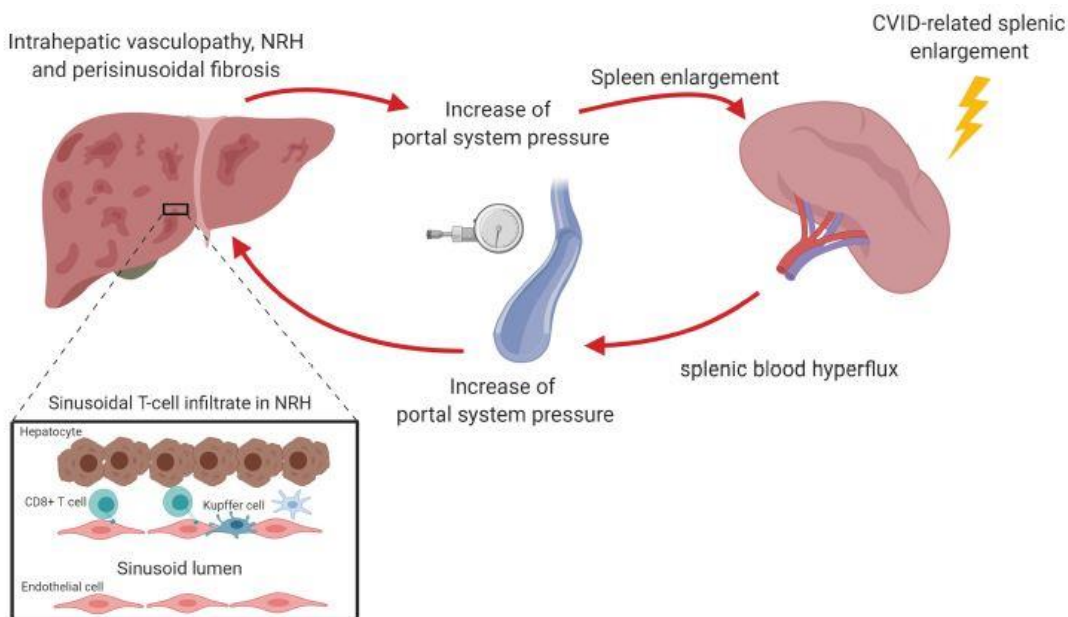
Μη λοιμώδεις καταστάσεις

- ▶ 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 νεοπλάσματα 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 →αδενοκαρκίνωμα



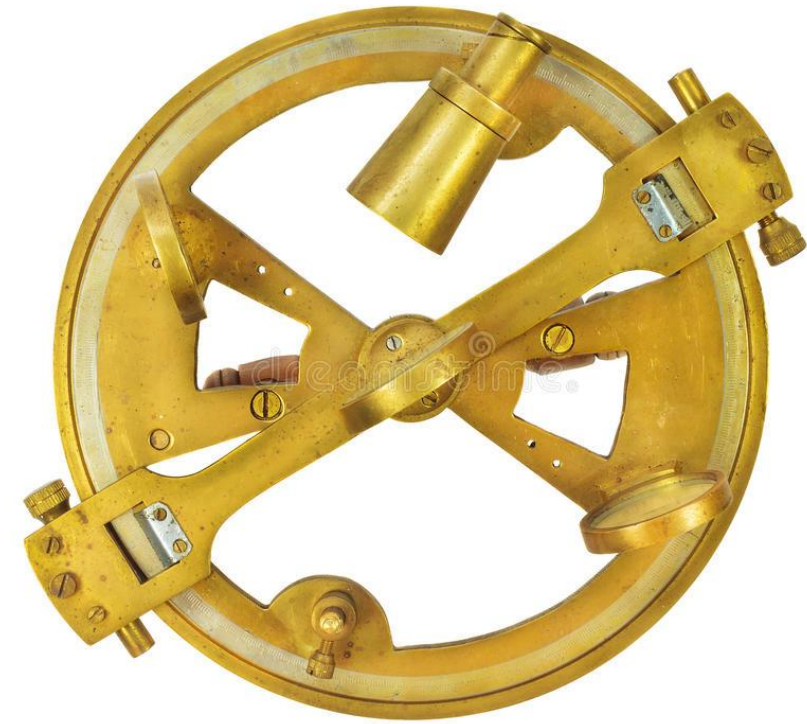
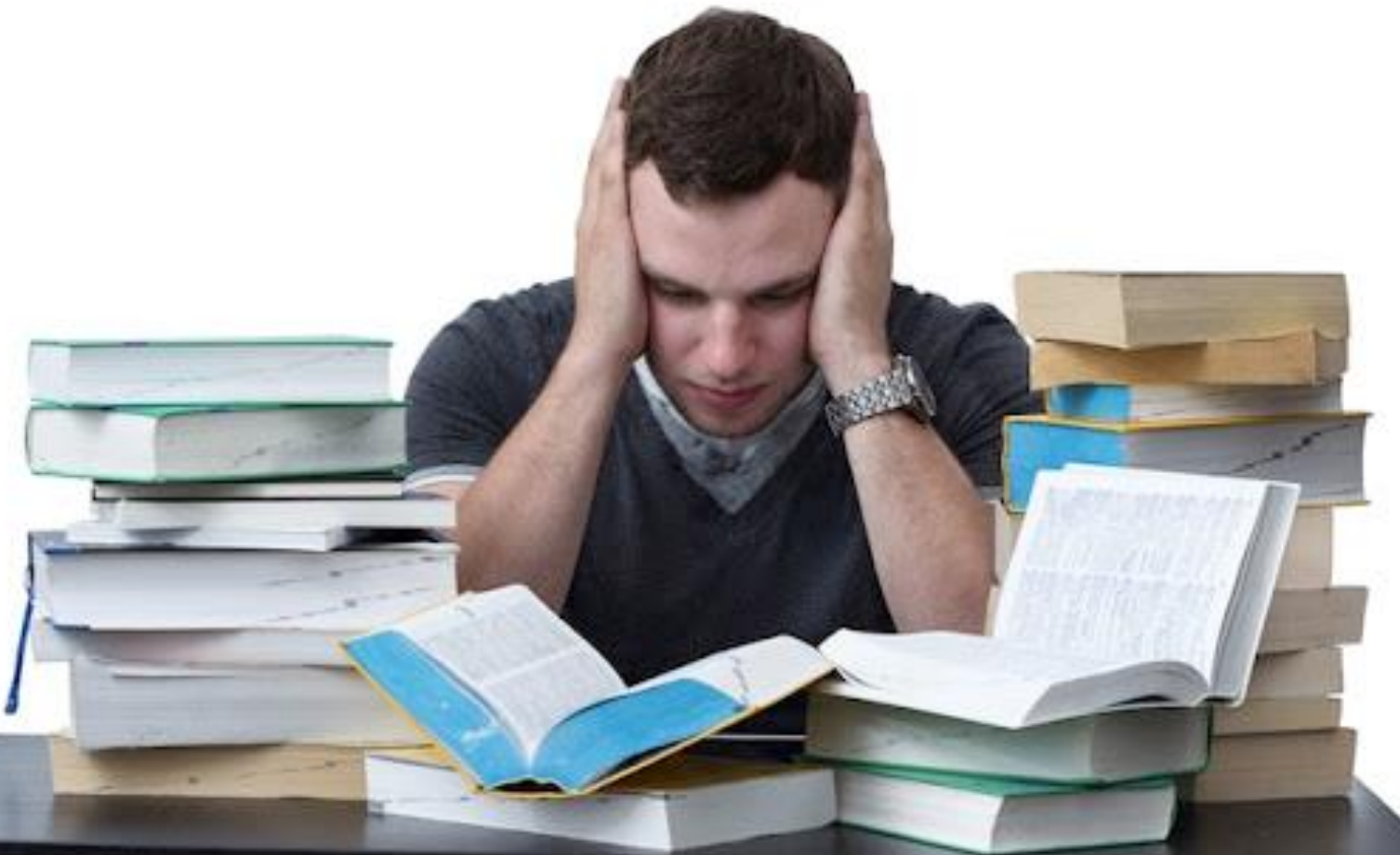
ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ & ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- ▶ 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-)



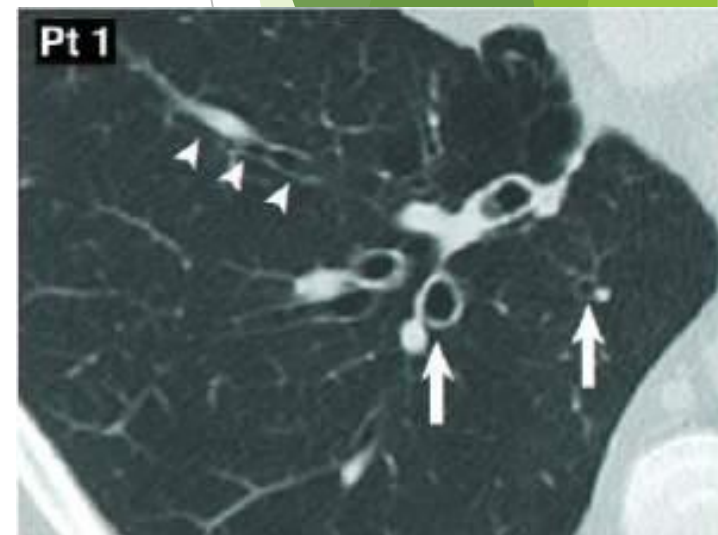
Διατήρηση επιπέδων IgG > 800mg/dl μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης νόσου ΑΛΛΑ δεν τον εκμηδενίζει



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

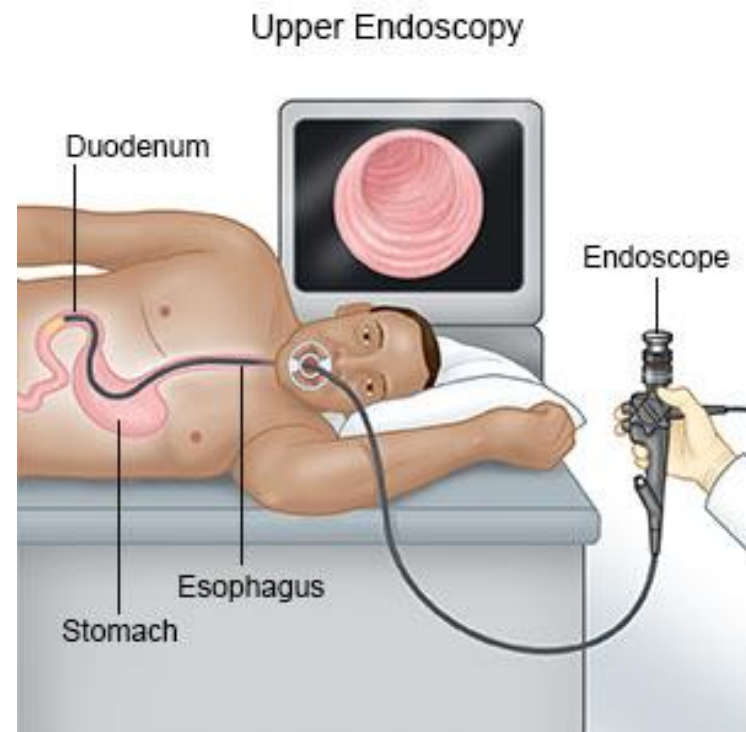




ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ: ΥΠΟΛΟΙΠΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

- ▶ 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**



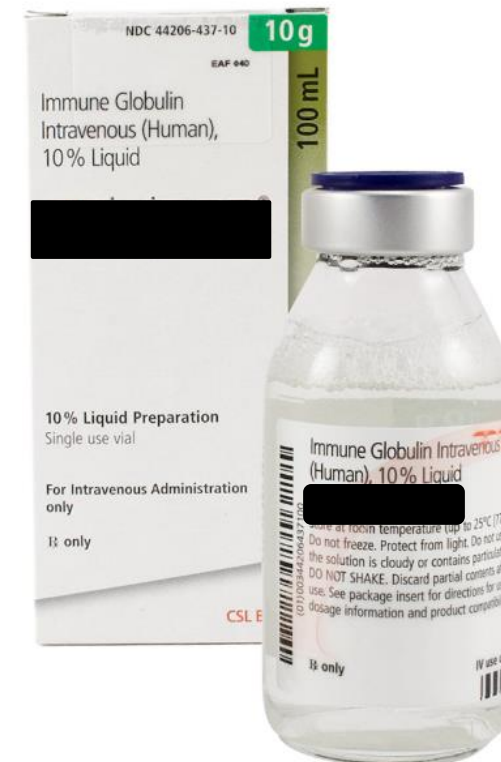


ΘΕΡΑΠΕΙΑ

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

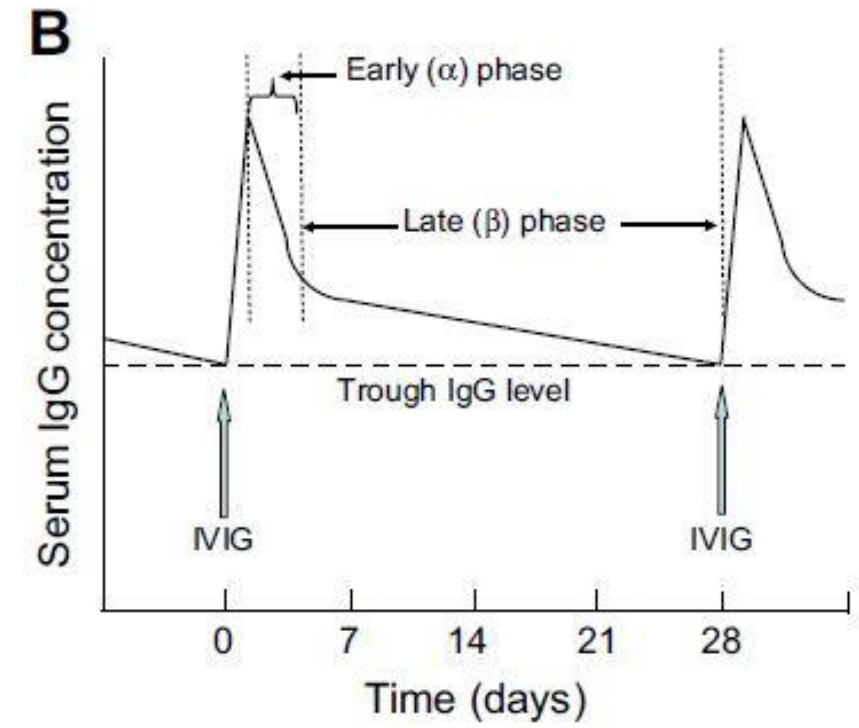
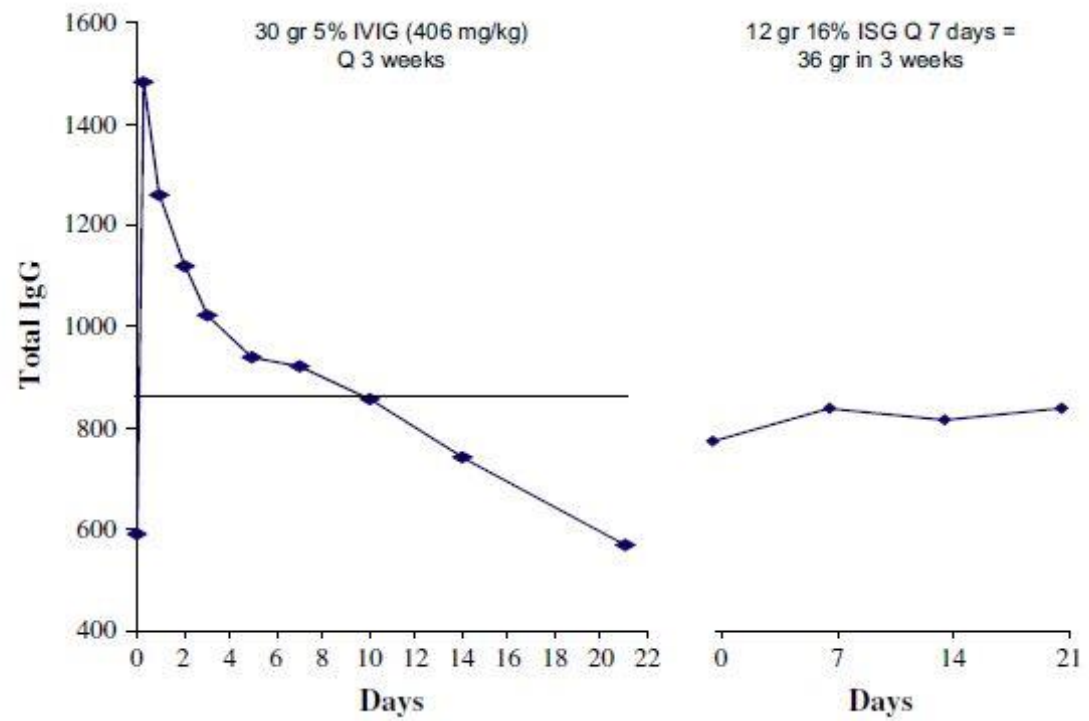
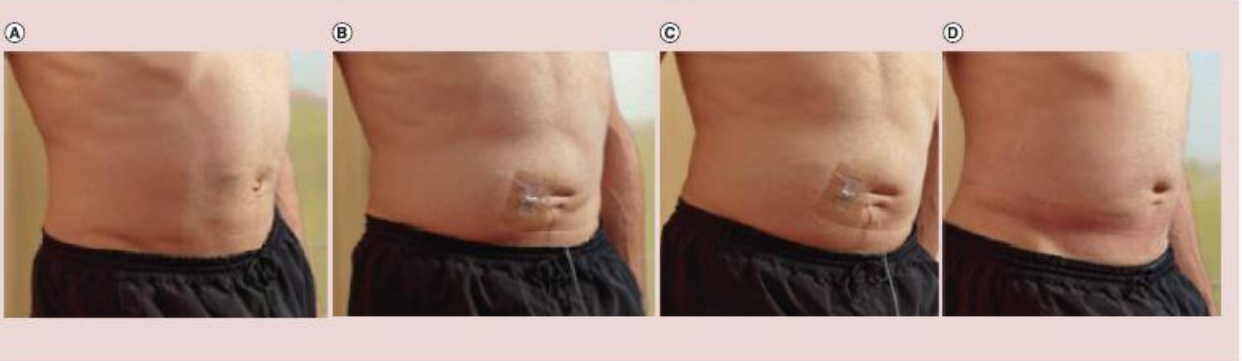
- ▶ Ευκολία χορήγησης
- ▶ Δυνατότητα κατ' οίκον θεραπείας
- ▶ Προηγείται τοπική χορήγηση υαλουρονιδάσης
- ▶ Μικρότερα μεσοδιαστήματα (ανά 1 έως 3 εβδομάδες)
- ▶ Λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
- ▶ Cost effective





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-οϊκής αγωγής



ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

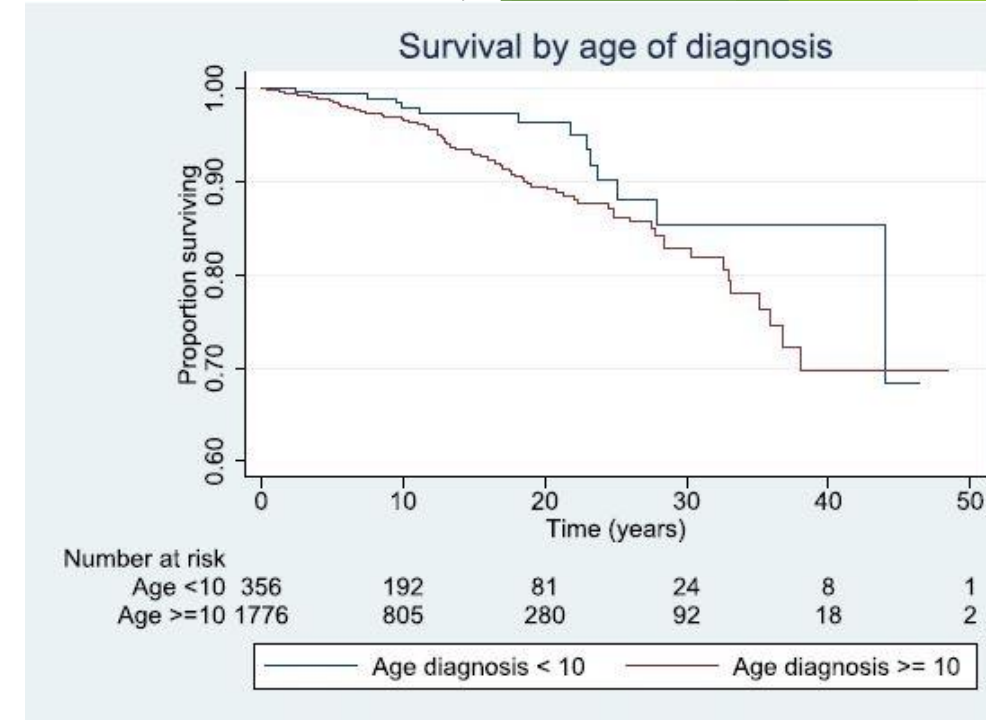
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ: Όπως στον γενικό πληθυσμό

- ▶ 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



ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- ▶ ΕΞΙΔΕΙΚΕΥΜΕΝΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ
- ▶ 24/365 ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
- ▶ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ ΛΟΓΩ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ
- ▶ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ - ΥΠΟΔΟΜΗ - ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ
- ▶ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΓΙΑ ΕΞΙΔΕΙΚΕΥΜΕΝΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΕΛΕΓΧΟ
- ▶ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΜΕ ΤΙΣ ΑΡΜΟΔΙΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΣΦΑΛΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗΣ ΠΟΣΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ
- ▶ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΩΝ ΔΙΚΑΙΟΛΟΗΓΗΤΙΚΩΝ, ΒΕΒΑΙΩΣΕΩΝ κτλ.



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