



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

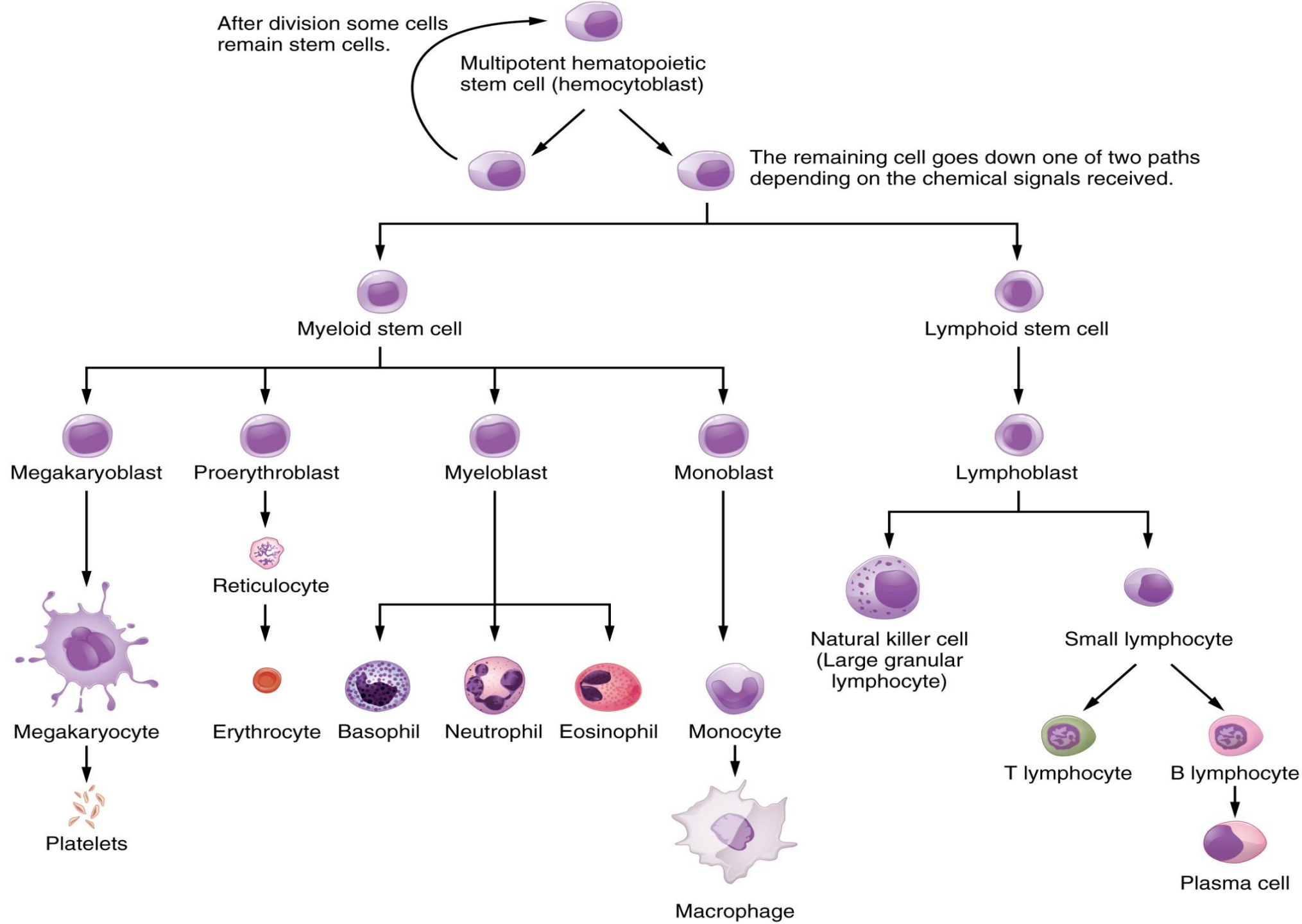


ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ  
HELLENIC INSTITUTE FOR THE STUDY OF SEPSIS

# 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



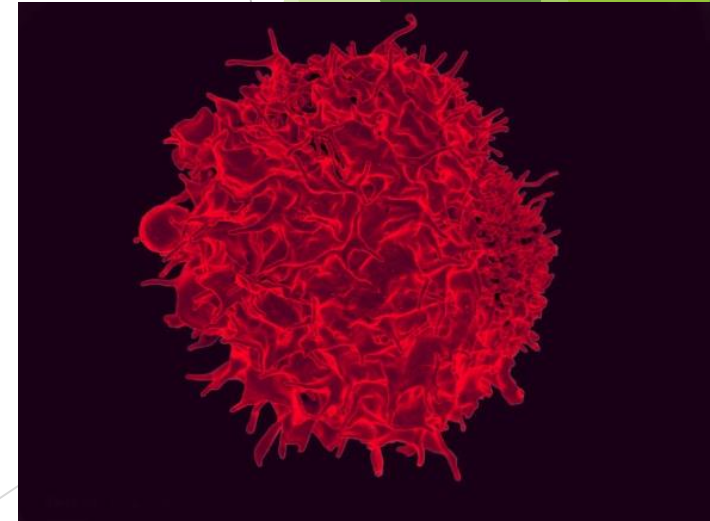
Ανεπάρκεια προσκόλλησης  
λευκοκυττάρων

Ανεπάρκειες πρωτεϊνών συμπληρώματος



# Ανεπάρκειες Τ-Λεμφοκυττάρων

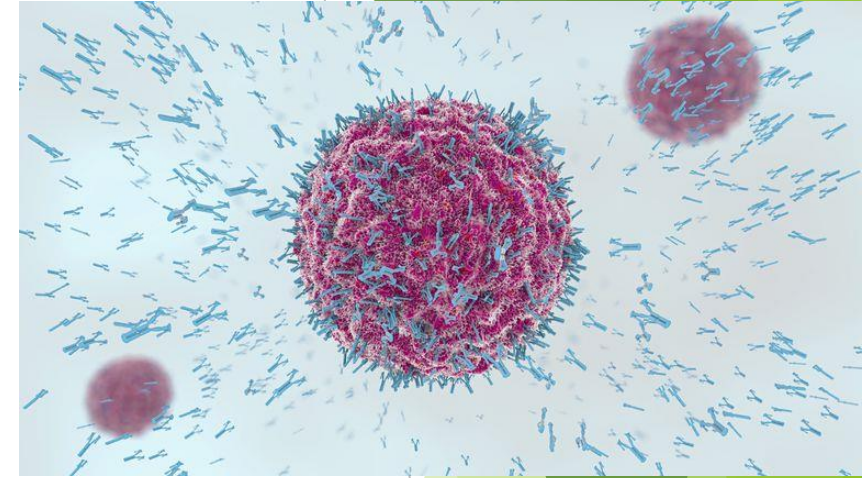
- ▶ Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)
- ▶ Ανεπάρκεια απαμινάσης αδενοσίνης
- ▶ Ανεπάρκεια φωσφορυλάσης νουκλεοσιδίων πουρίνης
- ▶ Ανεπάρκεια MHC τάξης II
- ▶ Σύνδρομο DiGeorge
- ▶ Κληρονομική αταξία-τηλεαγγεκτασία
- ▶ Σύνδρομο Wiskott-Aldrich





# Ανεπάρκειες Β-Λεμφοκυττάρων

- ▶ Φυλοσύνδετη α-γαμμα-σφαιριναιμία (X-LA)
- ▶ Εκλεκτική ανεπάρκεια IgA (sIgAD)
- ▶ Ανεπάρκεια υποτάξεων IgG
- ▶ Φυλοσύνδετη ανοσοανεπάρκεια με αυξημένη IgM (X-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 - τάξεις)
- ▶ Μειωμένα επίπεδα Ανοσοσφαιρίνης G (συνήθως υποτάξεων IgG<sub>1</sub> & IgG<sub>3</sub>)

## ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ ΜΕ

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



# ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

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

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

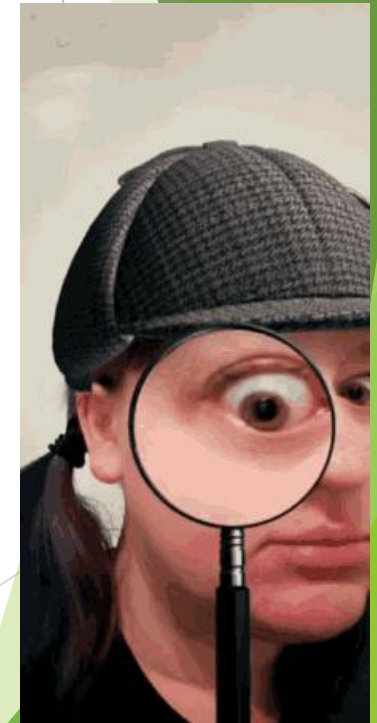




# ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

## 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





# 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 7 & 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<sub>R</sub> 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...

**Bryant et al. (1990) Classification by *in vitro* antibody secretion**

Group A: No IgM or IgG secretion  
 Group B: IgM but no IgG secretion  
 Group C: IgM and IgG secretion  
 Other: Absent peripheral B cells

**1999 ESID/PAGID criteria for diagnosis of probable CVID**

- Marked decrease of IgG ( $\geq 2$  SD below mean for age) and at least one other isotype (IgM or IgA)\*
- Immunodeficiency onset  $>2$  years of age
- Absent isohemagglutinins and/or poor vaccines
- Other causes of hypogammaglobulinemia excluded<sup>^</sup>

\*Possible CVID if only one switched isotype. <sup>^</sup>Based on table of defined differential diagnoses

**Warnatz et al. (2002) "Freiburg classification"**

Group I: Switched memory B cell levels  $<0.4\%$  of total peripheral blood lymphocytes (PBLs)  
 (a) Increased CD19+CD21- immature B cell levels  
 (b) Normal CD19+CD21- immature B cell levels  
 Group II: Normal switched memory B cell levels ( $>0.4\%$ )  
 Group III: Very low total B-cell numbers ( $<1\%$ )

**Piqueras et al. (2003) "Paris classification"**

Group MB0: Normal switched and non-switched memory B cells  
 Group MB1: Normal or increased non-switched, reduced switched memory B cells (IgD-CD27+  $\leq 8\%$  of B cells)  
 Group MB2: Reduced switched and non-switched memory B cells (CD27+  $\leq 11\%$  of B cells)

**Wehr et al. (2008) "EUROClass"**

Step-wise classification:  
 1 - Total B cells: B+ ( $>1\%$ ) vs B- ( $\leq 1\%$ )  
 2 - Switched memory B cells: smB+ ( $>2\%$ ) vs smB- ( $\leq 2\%$ )  
 3 - Transitional B cells: Trhi ( $\geq 9\%$ ) vs Trnorm ( $<9\%$ ) OR CD21<sup>low</sup> B cells: 21lo ( $\geq 10\%$ ) vs 21norm ( $<10\%$ )

**Chapel et al. (2008) Classification by clinical phenotypes:**

- 1 - No complications
- 2 - Autoimmunity
- 3 - Polyclonal lymphocytic infiltration
- 4 - Enteropathy
- 5 - Lymphoid malignancy

**Yong et al. (2011) Disease severity score**

15 complications (0-3 severity scale)

- 1 - Chronic sinusitis
- 2 - Past meningitis or encephalitis
- 3 - Past pneumonia
- 4 - Bronchiectasis
- 5 - Other parenchymal lung pathology i.e. fibrosis, lymphoid interstitial pneumonitis (LIP), BOOP, etc.
- 6 - Lung surgery (lobectomy or pneumonectomy)
- 7 - Splenomegaly
- 8 - Splenectomy
- 9 - Lymphadenopathy (largest node)
- 10 - CVID enteropathy
- 11 - Autoimmune condition
- 12 - Other rheumatological complaints i.e. arthralgia
- 13 - Granulomata
- 14 - Lymphoma
- 15 - Cancer (solid tumors) i.e. bowel, skin, stomach, etc.

**Driessen et al. (2011) Classification by B-cell development patterns (proposed mechanism):**

- 1 - Low transitional and memory B cells (B cell production and GC defects)
- 2 - Low naive mature, marginal zone (MZ)-like, and memory B cells (early peripheral B cell maturation or survival defects)
- 3 - Low MZ-like and memory B cells (B-cell activation and proliferation defects)
- 4 - Low memory B cells (GC defects)
- 5 - Normal MZ-like and memory B cells (post-GC defects)

**Revised Chapel et al. (2012) Classification by clinical phenotypes:**

- 1 - No other disease-related complications
- 2 - Cytopenias i.e. thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, neutropenia
- 3 - Polyclonal lymphoproliferation i.e. granuloma, lymphoid interstitial pneumonitis (LIP), persistent unexplained lymphadenopathy
- 4 - Unexplained persistent enteropathy

**Kamae et al. (2013) Classification by TREC and KREC levels:**

Group A: TREC(+)/KREC(+)  
 Group B: TREC(+)/KREC(-)  
 Group C: TREC(-)/KREC(+)  
 Group D: TREC(-)/KREC(-)



# Προσπάθειες ταξινόμησης...

## Bryant et al. (1990) Classification by *in vitro* antibody secretion

Group A: No IgM or IgG secretion  
 Group B: IgM but no IgG secretion  
 Group C: IgM and IgG secretion  
 Other: Absent peripheral B cells

## 1999 ESID/PAGID criteria for diagnosis of probable CVID

- Marked decrease of IgG ( $\geq 2$  SD below mean for age) and at least one other isotype (IgM or IgA)\*
- Immunodeficiency onset  $> 2$  years of age
- Absent isohemagglutinins and/or poor vaccines
- Other causes of hypogammaglobulinemia excluded<sup>^</sup>

\*Possible CVID if only one switched isotype. <sup>^</sup>Based on table of defined differential diagnoses

## Warnatz et al. (2002) "Freiburg classification"

Group I: Switched (a) In- (b) No-  
 Group II: Normal  
 Group III: Very

### Wehr et al. (2008) "EUROClass"

- Step-wise classification:
- 1 - Total B cells: B+ ( $> 1\%$ ) vs B- ( $\leq 1\%$ )
  - 2 - Switched memory B cells: smB+ ( $> 2\%$ ) vs smB- ( $\leq 2\%$ )
  - 3 - Transitional B cells: Trhi ( $\geq 9\%$ ) vs Trnorm ( $< 9\%$ ) OR CD21<sup>low</sup> B cells

## Piqueras et al.

Group MB0: Normal  
 Group MB1: Mild  
 Group MB2: Severe

### Chapel et al. (2008) Classification by clinical phenotype

- 1 - No complications
- 2 - Autoimmunity
- 3 - Polyclonal lymphocytic infiltration
- 4 - Enteropathy
- 5 - Lymphoid malignancy

## Driessen et al. (2011) Classification

- 1 - Low transitional and memory B cells
- 2 - Low naive mature, marginal zone
- 3 - Low MZ-like and memory B cells (GC defects)
- 4 - Low memory B cells (GC defects)
- 5 - Normal MZ-like and memory B cells

## Revised Chapel et al. (2012) Classification

- 1 - No other disease-related complications
- 2 - Cytopenias i.e. thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, neutropenia
- 3 - Polyclonal lymphoproliferation i.e. granuloma, lymphoid interstitial pneumonitis (LIP), persistent unexplained lymphadenopathy
- 4 - Unexplained persistent enteropathy

## Yong et al. (2011) Disease severity score

- 15 complications (0-3 severity scale)
- 1 - Chronic sinusitis
  - 2 - Past meningitis or encephalitis
  - 3 - Past pneumonia
  - 4 - Bronchiectasis
  - 5 - Other parenchymal lung pathology i.e. fibrosis, lymphoid interstitial pneumonitis
  - 6 - Lung surgery (lobectomy or pneumonectomy)
  - 7 - Splenomegaly
  - 8 - Splenectomy
  - 9 - Lymphadenopathy (largest node)
  - 10 - CVID enteropathy
  - 11 - Autoimmune condition
  - 12 - Other rheumatological complaints i.e. arthralgia
  - 13 - Granulomata
  - 14 - Lymphoma
  - 15 - Cancer (solid tumors) i.e. bowel, skin, stomach, etc.

## Kamae et al. (2013) Classification by TREC and KREC levels:

- Group A: TREC(+)/KREC(+)  
 Group B: TREC(+)/KREC(-)  
 Group C: TREC(-)/KREC(+)  
 Group D: TREC(-)/KREC(-)

## Ameratunga et al. (2013) Diagnostic criteria

### A Must meet all major criteria

- Hypogammaglobulinemia: IgG  $< 5$  g/l for adults
- No other cause identified for immune defect
- Age  $> 4$  years

### B Clinical sequelae directly attributable to *in vivo* failure of the immune system ( $\geq 1$ criteria)

- Recurrent, severe or unusual infections
- Poor response to antibiotics
- Breakthrough bacterial infections despite prophylactic antibiotics
- Infections despite immunization with appropriate vaccine, i.e. HPV disease

### C Supportive laboratory evidence ( $\geq 3$ criteria)

- Bronchiectasis and/or chronic sinus disease
- Inflammatory disorders or autoimmunity
- Concomitant deficiency or reduction of IgA ( $< 0.8$  g/l) and/or IgM ( $< 0.4$  g/l)
- B cells present, but reduced memory B cell subsets and/or increased CD21<sup>low</sup> subsets by flow cytometry
- IgG3 deficiency ( $< 0.2$  g/l)
- Impaired vaccine responses compared to age-matched controls
- Transient responses to vaccines compared to age-matched controls
- Absent isohaemagglutinins (if not blood group AB)
- Serological support for autoimmunity in section B, i.e. positive Coombs' test
- Sequence variations of genes predisposing to CVID, i.e. TAC1, BAFFR, MSH5, etc.

### D Presence of any one of relatively specific histological markers of CVID (not required for diagnosis but presence increases diagnostic certainty)

- Lymphoid interstitial pneumonitis
- Granulomatous disorder
- Nodular regenerative hyperplasia of the liver
- Nodular lymphoid hyperplasia of the gut
- Absence of plasma cells on gut biopsy



# Προσπάθειες ταξινόμησης...

## Bryant et al. (1990) Classification by *in vitro* antibody secretion

Group A: No IgM or IgG secretion  
 Group B: IgM but no IgG secretion  
 Group C: IgM and IgG secretion  
 Other: Absent peripheral B cells

## 1999 ESID/PAGID criteria for diagnosis of probable CVID

- Marked decrease of IgG ( $\geq 2$  SD below mean for age) and at least one other isotype (IgM or IgA)\*  
 - Immunodeficiency onset  $> 2$  years of age  
 - Absent isohemagglutinins and/or poor vaccines  
 - Other causes of hypogammaglobulinemia excluded<sup>^</sup>

\*Possible CVID if only one switched isotype. <sup>^</sup>Based on table of defined differential diagnoses

## Warnatz et al. (2002) "Freiburg classification"

Group I: Switched memory B cells (smB+)  
 (a) Inadequate  
 (b) Normal  
 Group II: Normal B cells (B+)  
 Group III: Very low B cells (B-)

## Wehr et al. (2008) "EUROClass"

Step-wise classification:  
 1 - Total B cells: B+ ( $> 1\%$ ) vs B- ( $\leq 1\%$ )  
 2 - Switched memory B cells: smB+ ( $> 2\%$ ) vs smB- ( $\leq 2\%$ )  
 3 - Transitional B cells: Trhi ( $\geq 9\%$ ) vs Trnorm ( $< 9\%$ ) OR CD21<sup>low</sup> B cells

## Piqueras et al.

Group MB0: Normal  
 Group MB1: Mild  
 Group MB2: Severe

Chapel et al. (2008) Classification by clinical phenotype

- 1 - No complications
- 2 - Autoimmunity
- 3 - Polyclonal lymphocytic infiltration
- 4 - Enteropathy
- 5 - Lymphoid malignancy

## Yong et al. (2011) Disease severity score

15 complications (0-3 severity scale)

- 1 - Chronic sinusitis
- 2 - Past meningitis or encephalitis
- 3 - Past pneumonia
- 4 - Bronchiectasis
- 5 - Other parenchymal lung pathology i.e. fibrosis, lymphoid inclusions
- 6 - Lung surgery (lobectomy or pneumonectomy)
- 7 - Splenomegaly
- 8 - Splenectomy
- 9 - Lymphadenopathy (largest node)
- 10 - CVID enteropathy
- 11 - Autoimmune condition
- 12 - Other rheumatological complaints i.e. arthralgia
- 13 - Granulomata
- 14 - Lymphoma
- 15 - Cancer (solid tumors) i.e. bowel, skin, stomach, etc.

## Driessen et al.

- 1 - Low transition
- 2 - Low naive memory
- 3 - Low MZ-like
- 4 - Low memory
- 5 - Normal MZ-like

## Revised Chapel

- 1 - No other disease
- 2 - Cytopenias i.e. anemia, neutropenia, thrombocytopenia
- 3 - Polyclonal lymphocytic infiltration
- 4 - Unexplained

## Kamae et al. (2011)

Group A: TREC(-)KREC(-)  
 Group B: TREC(-)KREC(+)  
 Group C: TREC(+)  
 Group D: TREC(-)KREC(-)

## Ameratunga et al. (2013) Diagnostic criteria

A Must meet all major criteria

- Hypogammaglobulinemia: IgG  $< 5$  g/l for adults
- No other cause identified for immune defect
- Age  $> 4$  years

B Clinical sequelae directly attributable to *in vivo* failure of the immune system ( $\geq 1$  criteria)

- Recurrent, severe or unusual infections
- Poor response to antibiotics
- Breakthrough bacterial infections despite prophylactic antibiotics
- Infections despite immunization with appropriate vaccine, i.e. HPV disease

C Supportive laboratory evidence ( $\geq 3$  criteria)

- Bronchiectasis and/or chronic sinus disease
- Inflammatory disorders or autoimmunity
- Concomitant deficiency or reduction of IgA ( $< 0.8$  g/l) and/or IgM ( $< 0.4$  g/l)

## 2014 Revised ESID/PAGID diagnostic criteria

1 - At least 1 of the following:

- Increased susceptibility to infection
- Autoimmune manifestations
- Granulomatous disease
- Unexplained polyclonal lymphoproliferation
- Affected family member with antibody deficiency

2 - Marked decrease of IgG AND marked decrease of IgA +/- low IgM levels (measured  $\geq 2x$ ;  $< 2$  SD of normal levels for age)

3 - 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)

4 - Secondary causes of hypogammaglobulinemia have been excluded<sup>^</sup>

5 - Diagnosis established after 4th year of life (but symptoms may be present before)

6 - No evidence of profound T-cell deficiency, defined as 2 of the following (y = year of life):

- CD4 numbers/uL: 2-6 y  $< 300$ , 6-12 y  $< 250$ ,  $> 12$  y  $< 200$
- % Naive CD4: 2-6 y  $< 25\%$ , 6-16 y  $< 20\%$ ,  $> 16$  y  $< 10\%$
- T-cell proliferation absent





# Προσπάθειες ταξινόμησης...

<b>Ameratunga et al. (2013) Diagnostic criteria</b>		
<b>Bryant et al. (1990) Classification by <i>in vitro</i> antibody secretion</b> Group A: No IgM or IgG secretion Group B: IgM but no IgG secretion Group C: IgM and IgG secretion Other: Absent peripheral B cells		<b>A Must meet all major criteria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypogammaglobulinemia: IgG &lt;5 g/l for adults</li> <li>• No other cause identified for immune defect</li> <li>• Age &gt; 4 years</li> </ul>
<b>1999 ESID/PAGID criteria for diagnosis of primary immunodeficiency</b> - Marked decrease of IgG ( $\geq 2$ SD below mean for age) - Immunodeficiency onset >2 years of age - Absent isohemagglutinins and/or poor vaccines - Other causes of hypogammaglobulinemia excluded <sup>A</sup> <small>*Possible CVID if only one switched isotype. <sup>A</sup>Based on</small>		<b>2016 ICON Consensus CVID definition</b>
<b>Warnatz et al. (2002) "Freiburg classification"</b> Group I: Switched (a) In (b) No Group II: Normal Group III: Very		<ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Most patients will have <math>\geq 1</math> of the characteristic clinical manifestations: Infection, autoimmunity, lymphoproliferation          • However, a diagnosis of CVID may be conferred on asymptomatic individuals who fulfill criteria 2 to 5, especially in familial cases</li> <li>2 - Hypogammaglobulinemia (defined by age-adjusted reference range for lab in which measurements are performed)          • IgG level must be repeatedly low in <math>\geq 2</math> measurements &gt;3 weeks apart in all patients          • Repeated measurement may be omitted if level is very low (&lt;100–300 mg/dL depending on age), other characteristic features are present, and it is considered in the best interest of the patient to initiate therapy with IgG as quickly as possible</li> <li>3 - IgA or IgM level must also be low*</li> </ol>
<b>Chapel et al. (2008) Classification</b> Group MB0: No Group MB1: Mild Group MB2: Severe		<ol style="list-style-type: none"> <li>4 - Strongly recommend that all patients with an IgG level of &gt;100 mg/dL be studied for responses to T-dependent (TD) and T-independent (TI) antigens, whenever possible          • In all patients undergoing such testing, there must be demonstrated impairment of response to <math>\geq 1</math> type of antigen (TD or TI)          • At the discretion of the practitioner, specific antibody measurement may be dispensed with if all other criteria are satisfied and if the delay incurred by pre-vaccination and post-vaccination antibody measurement is thought to be deleterious to the patient's health</li> </ol>
<b>Yong et al. (2011) Disease severity</b> 15 complications (0-3 severity scale) 1 - Chronic sinusitis 2 - Past meningitis or encephalitis 3 - Past pneumonia 4 - Bronchiectasis 5 - Other parenchymal lung pathology i.e. fibrosis, lymphoid inclusions 6 - Lung surgery (lobectomy or pneumonectomy) 7 - Splenomegaly 8 - Splenectomy 9 - Lymphadenopathy (largest node) 10 - CVID enteropathy 11 - Autoimmune condition 12 - Other rheumatological complaints i.e. arthralgia 13 - Granulomata 14 - Lymphoma 15 - Cancer (solid tumors) i.e. bowel, skin, stomach, etc.		<ol style="list-style-type: none"> <li>5 - Other causes of hypogammaglobulinemia must be excluded<sup>A</sup></li> <li>6 - Genetic studies to investigate monogenic forms of CVID or for disease-modifying polymorphisms are not generally required for diagnosis and management in most of the patients, especially those who present with infections only without immune dysregulation, autoimmunity, malignancy, or other complications          • In these latter groups of patients, single gene defects may be amenable to specific therapies (i.e. stem cell therapy) and molecular genetic diagnosis should be considered when possible</li> </ol>
<b>Kamae et al. (2011) Classification</b> Group A: TREC(-)KREC(-) Group B: TREC(-)KREC(+) Group C: TREC(+/-)KREC(-) Group D: TREC(-)KREC(-)		<ol style="list-style-type: none"> <li>4 - Secondary causes of hypogammaglobulinemia have been excluded<sup>A</sup></li> <li>5 - Diagnosis established after 4th year of life (but symptoms may be present before)</li> <li>6 - No evidence of profound T-cell deficiency, defined as 2 of the following (y = year of life):          • CD4 numbers/uL: 2–6 y &lt;300, 6–12 y &lt;250, &gt;12 y &lt;200          • % Naive CD4: 2–6 y &lt;25%, 6–16 y &lt;20%, &gt;16 y &lt;10%          • T-cell proliferation absent</li> </ol>



# 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



# Προσπάθειες ταξινόμησης...

## 5 κλινικοί φαινότυποι (ταξινόμηση 2008):

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

## 4 κλινικοί φαινότυποι (νεότερη ταξινόμηση 2012):

- 1) Ασθενείς ανεπίπλεκτοι (σποραδική εκδήλωση λοιμώξεων)
- 2) Αυτοάνοσης αρχής κυτταροπενίες
- 3) Πολυκλωνικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις
  - ▶ Ανεξήγητα κοκκιώματα
  - ▶ Ανεξήγητη ηπατομεγαλία/σπληνομεγαλία/λεμφαδενική διόγκωση
- 4) Εντεροπάθεια (Λεμφοκυτταρική διήθηση βασικής μεμβράνης ως ιστολογικό εύρημα)



# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

ΑΥΤΟ-ΑΝΟΣΕΣ

ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ  
ΝΟΣΟΙ

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ &  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ



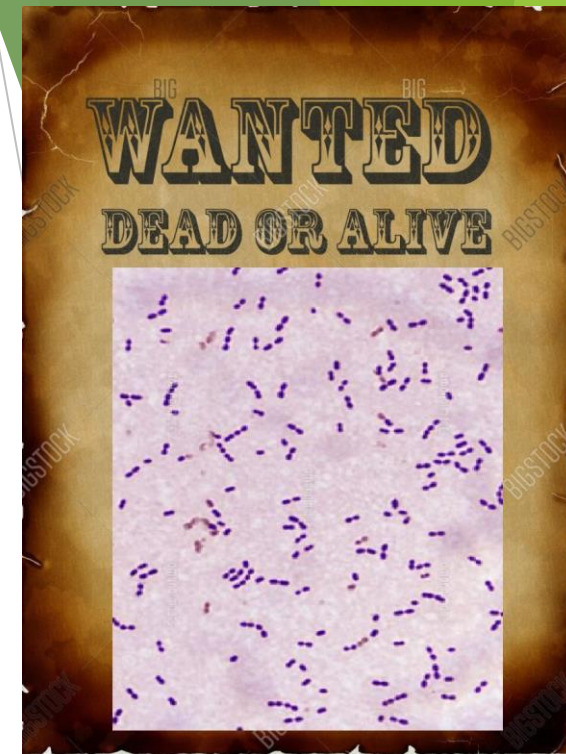
# ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- ▶ 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

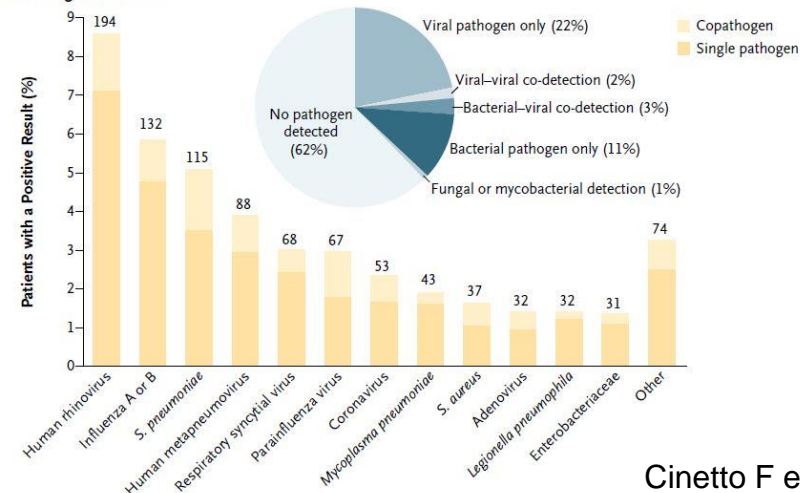
## Ευκαιριακά παθογόνα

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

## Συνήθεις ένοχοι

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

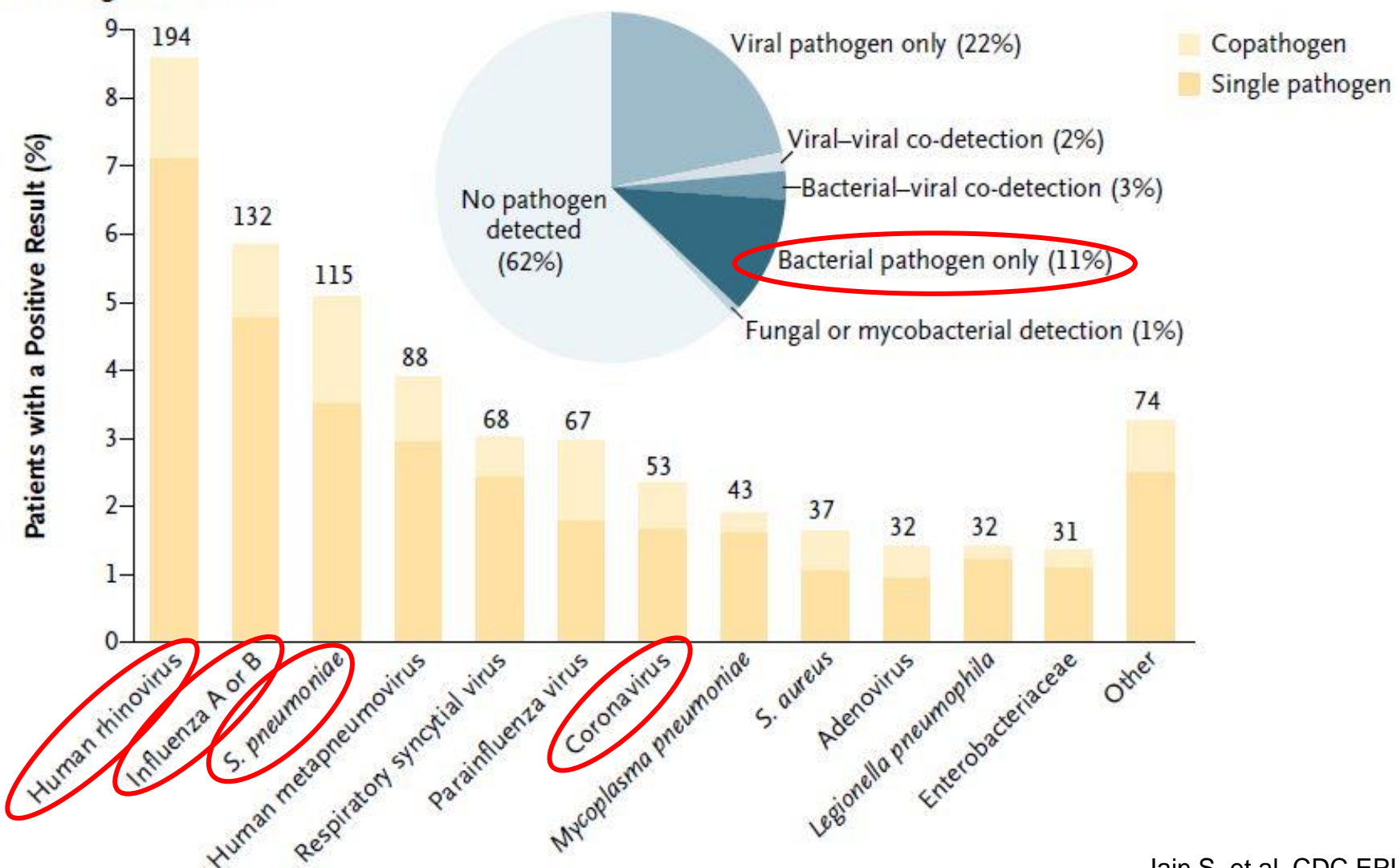
A Specific Pathogens Detected





# 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

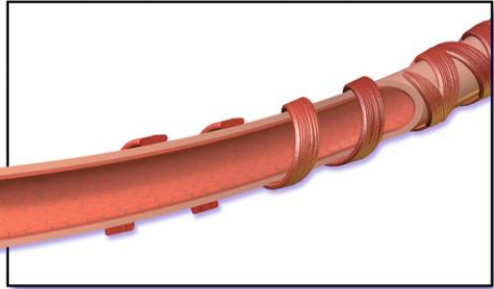
**ILD**  
**Interstitial Lung Disease**  
**(Διάμεση**  
**Πνευμονοπάθεια)**



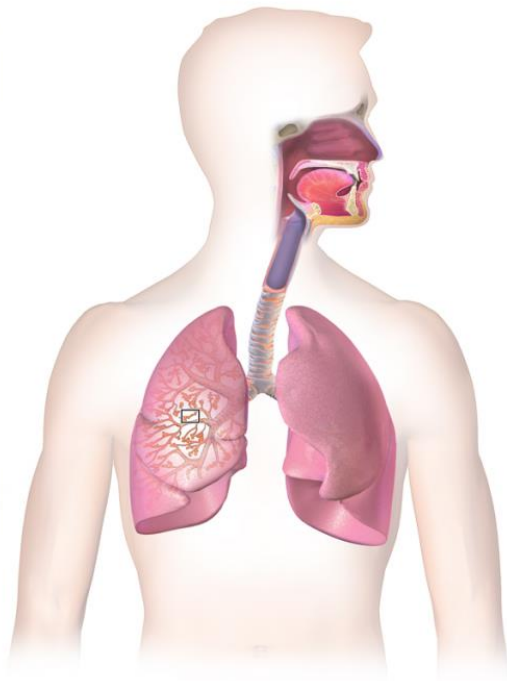
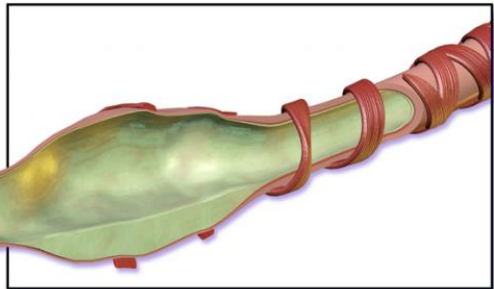


# ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

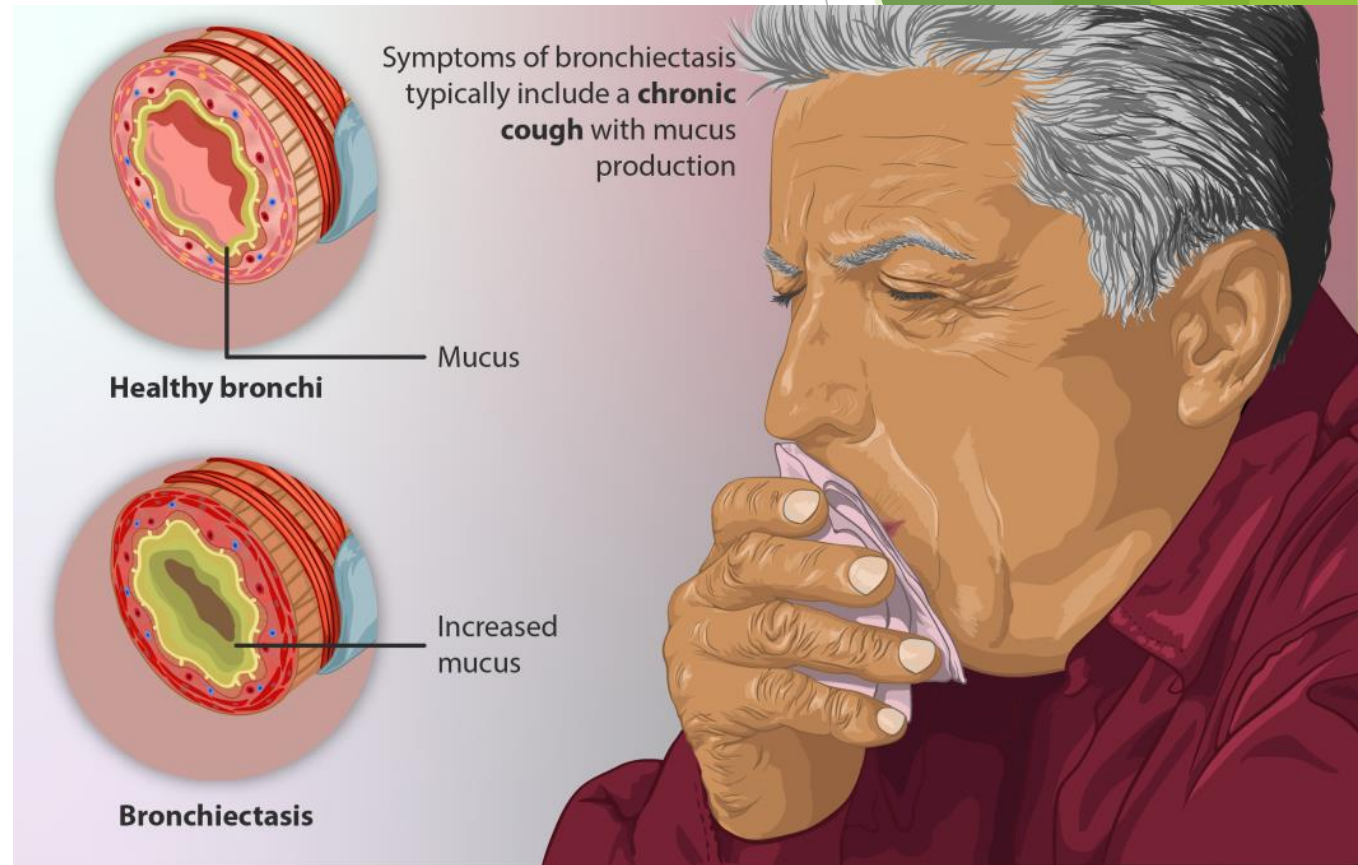
Normal Airway



Airway with Bronchiectasis

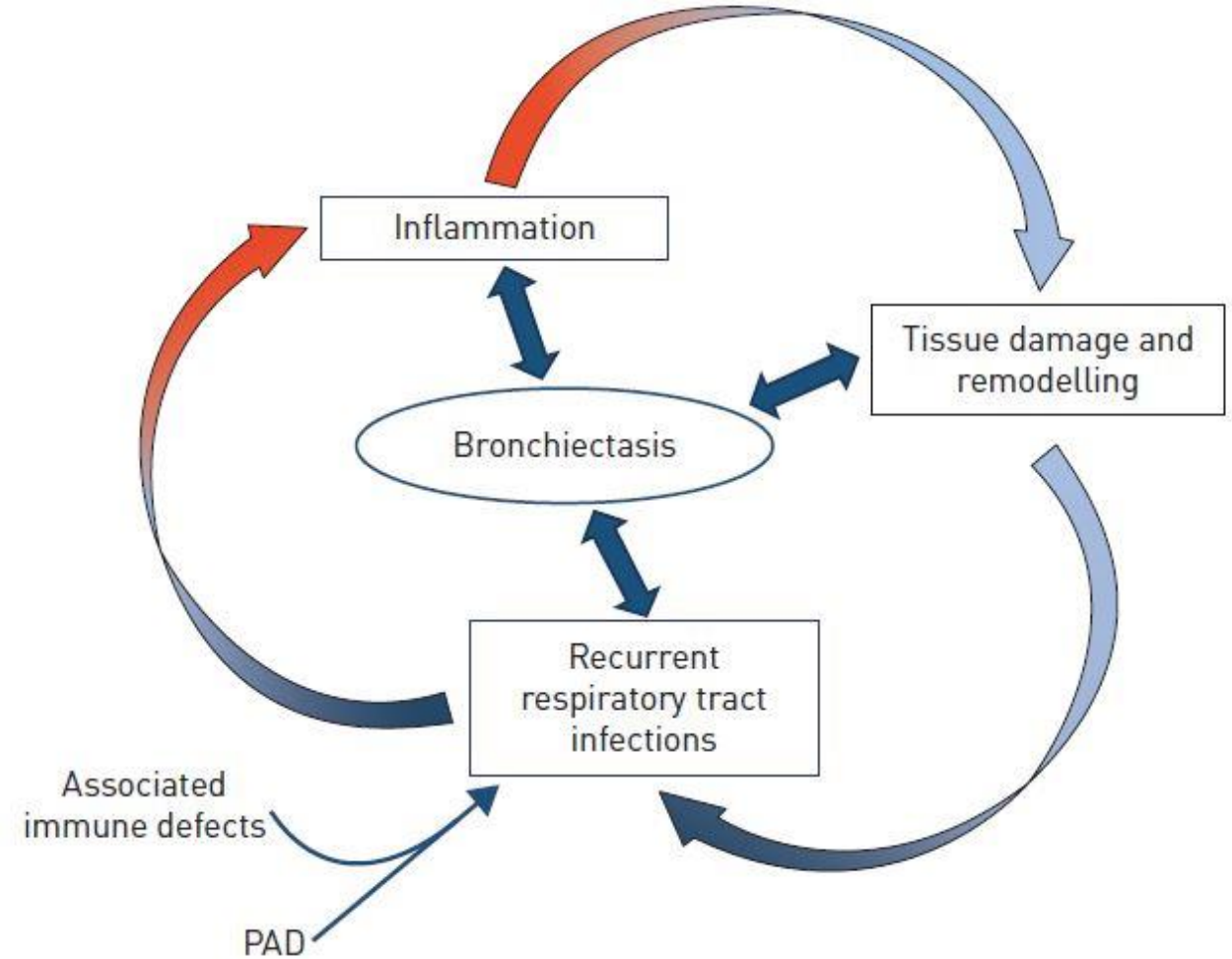
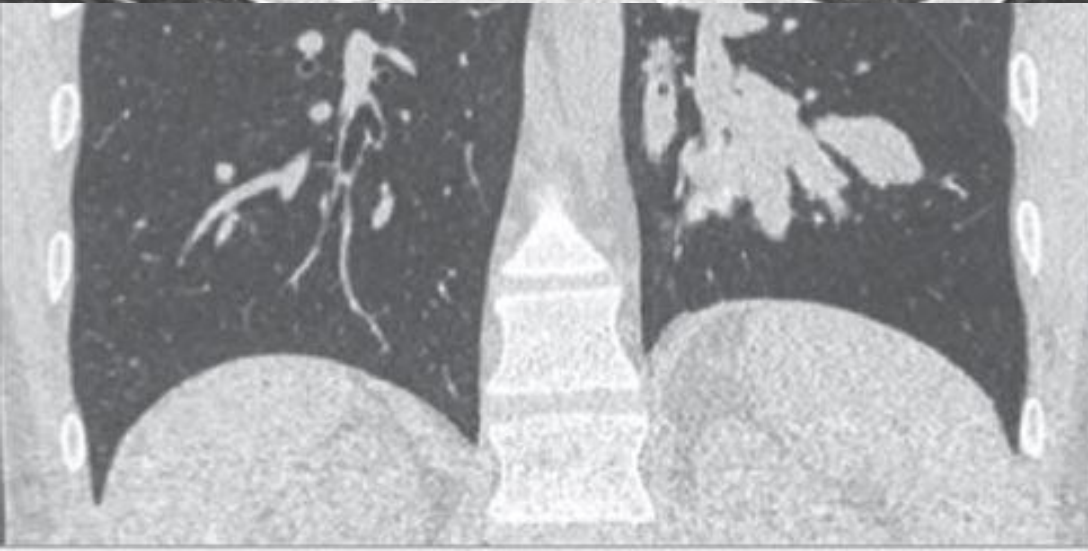
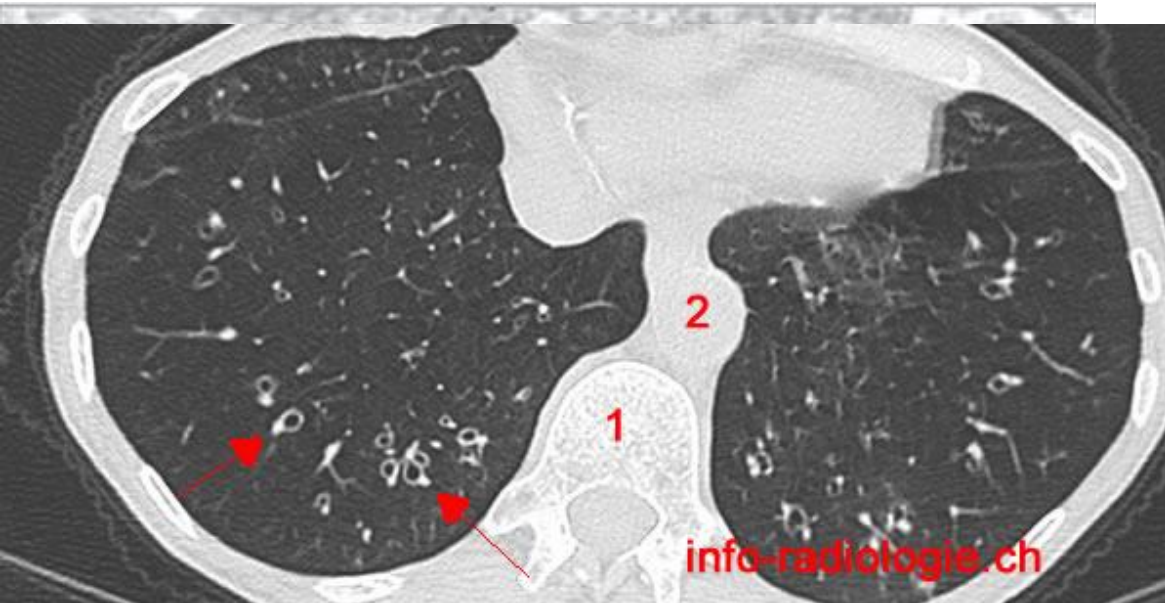


**Bronchiectasis**





# ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ





# ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

## IM-ILD (Immune-mediated Interstitial 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-Λεμφοκυττάρια (ιδίως CD4): κυρίαρχος τύπος, σε μικρότερο βαθμό Β-Λεμφοκυττάρια
- ▶ Σχεδόν καθολική απουσία Τ-ρυθμιστικών Λεμφοκυττάρων



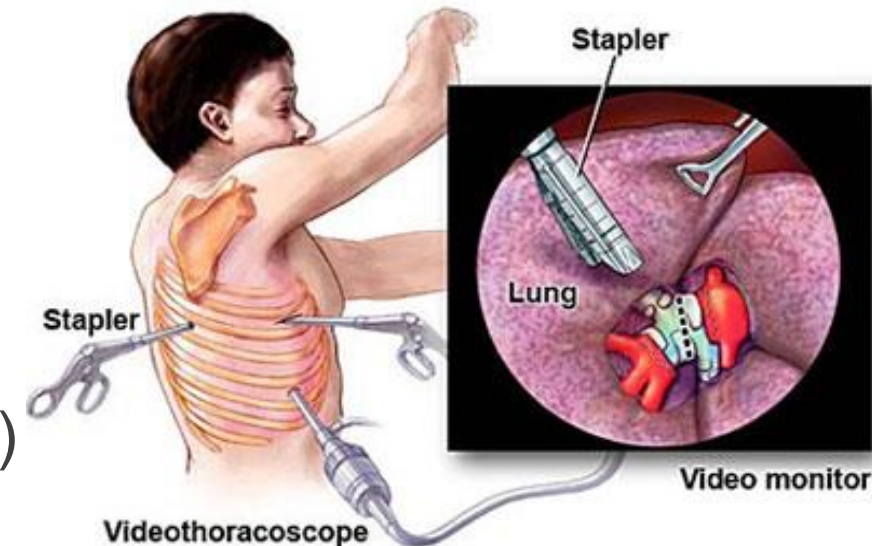
# ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

## GLILD : Διαφορική διάγνωση

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

Παθολογοανατομική  
διάγνωση

Πιθανή χρήση VATS ή  
ανοιχτής χειρουργικής  
βιοψίας





# ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ & ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

## Αιματολογικές διαταραχές

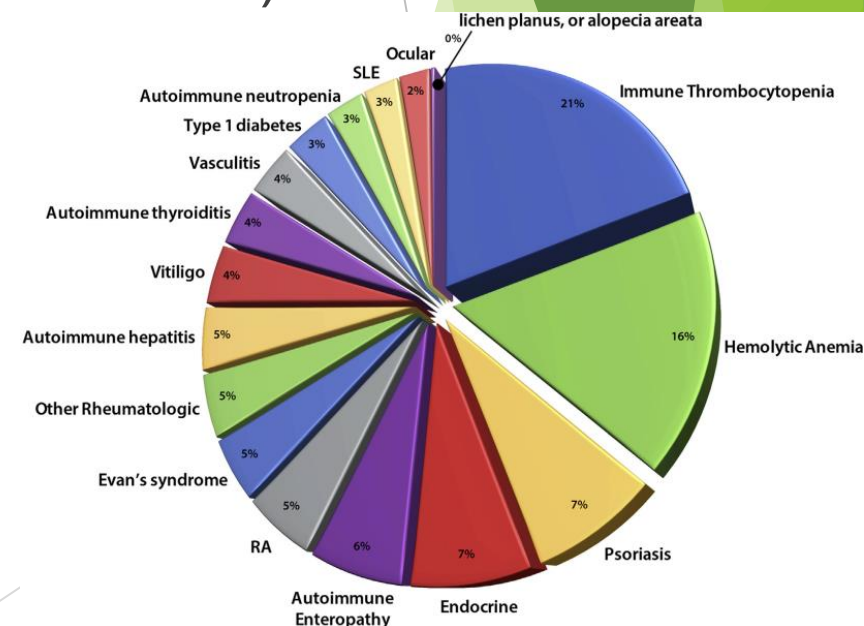
- ▶ Η συνηθέστερη μορφή αυτοάνοσων διαταραχών
- ▶ Περίπου 4-20% ασθενών με COVID
- ▶ Εκδηλώσεις:
  - ▶ Αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενία (5-15%)
  - ▶ Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (3-8%)
  - ▶ Σύνδρομο EVANS (Συνύπαρξη Αυτοανόσου Αιμολυτικής Αναιμίας & Ιδιοπαθούς Θρομβοπενικής Πορφύρας)



# ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ & ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

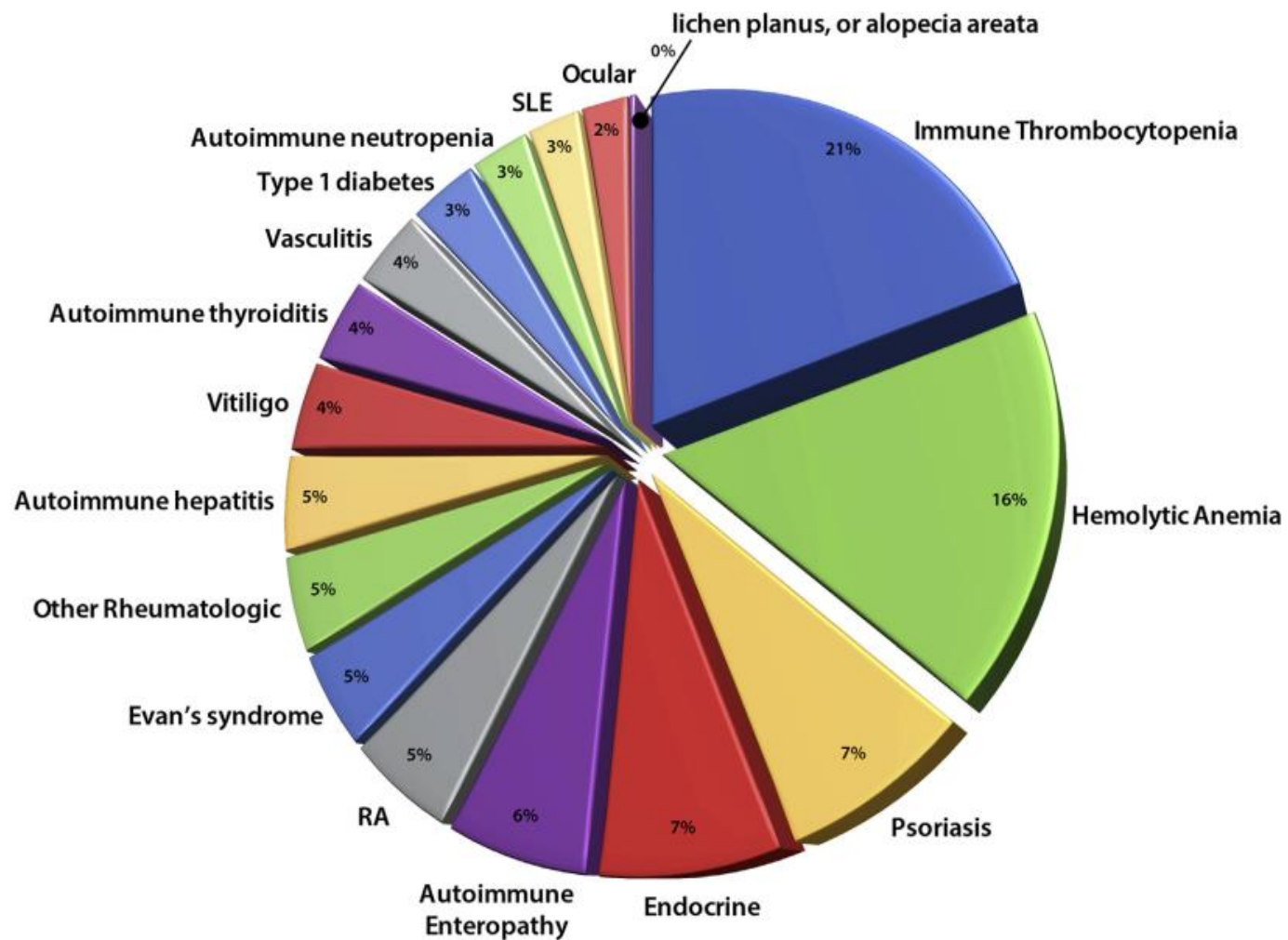
## Συστηματικές αυτοάνοσες νόσοι

- ▶ 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



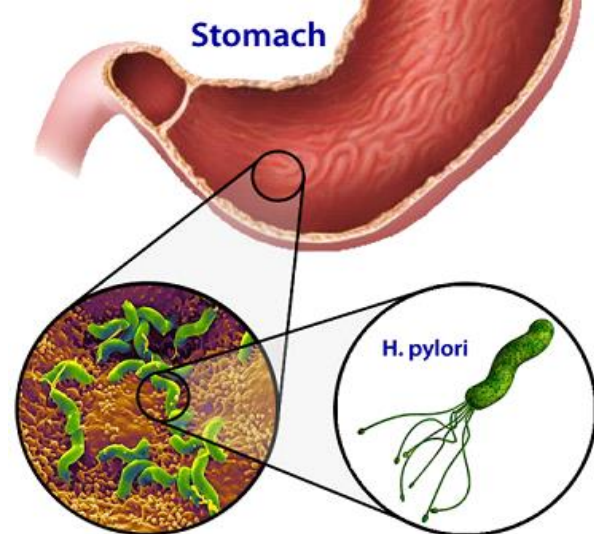




# ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

## 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 (Nodular regenerative hyperplasia - NRH)
- ▶ Κίρρωση (κρυσιγενής)
- ▶ Σπανιότερα: αυτοάνοσοι νόσοι ήπατος
  - ▶ Αυτοάνοσος ηπατίτιδα
  - ▶ Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
  - ▶ Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα
- ▶ Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ)

Intrahepatic vasculopathy, NRH and perisinusoidal fibrosis

Increase of portal system pressure

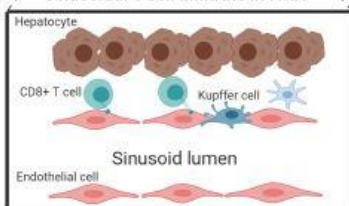
Spleen enlargement

CVID-related splenic enlargement

Increase of portal system pressure

splenic blood hyperflux

Sinusoidal T-cell infiltrate in NRH





# 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 αδενοκαρκινώματος, 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

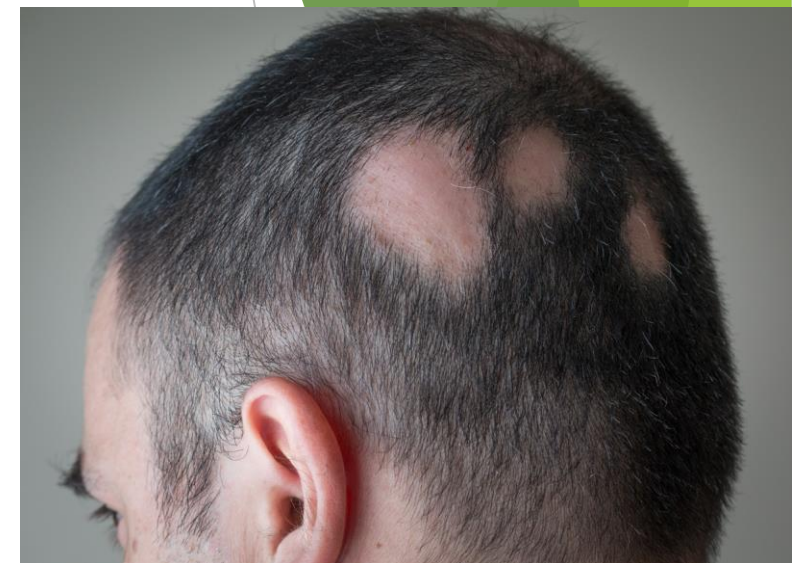
## Αυτοάνοση γαστρίτιδα – Κακοήθης αναιμία

- ▶ 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

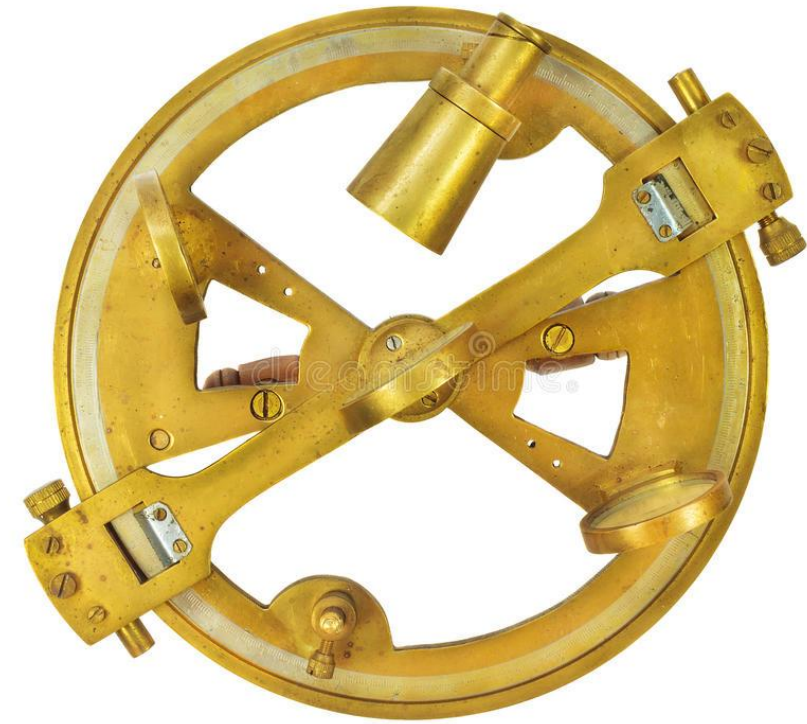
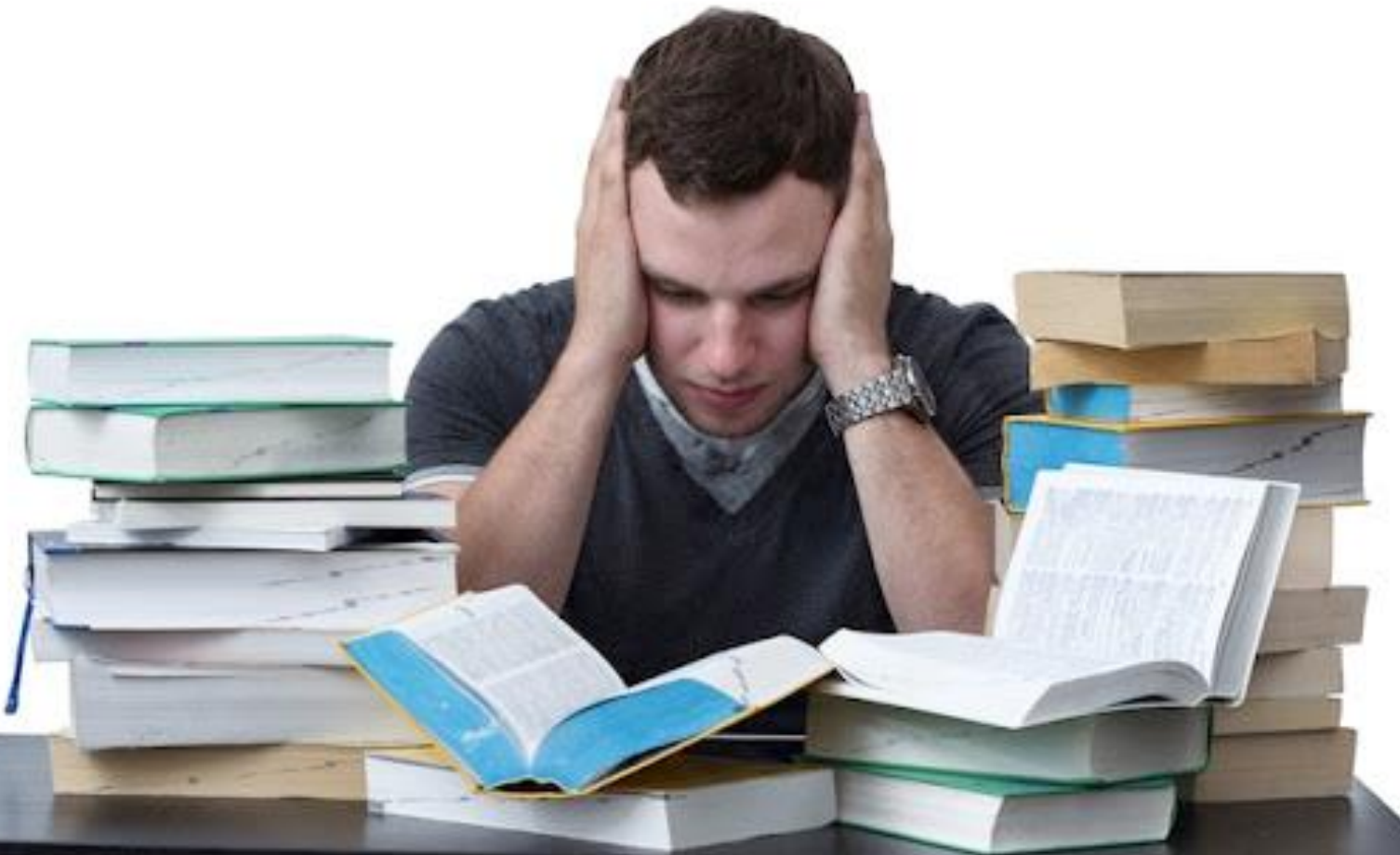
- ▶ Γυροειδής αλωπεκία (σπανιότερα καθολική αλωπεκία)
- ▶ Ατοπική δερματίτιδα
- ▶ Ψωρίαση
- ▶ Λεύκη
- ▶ Γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις
- ▶ Συστηματικές εκδηλώσεις:
  - ▶ Διάχυτη λεμφαδενοπάθεια
  - ▶ Σπληνομεγαλία
  - ▶ Αρθραλγίες







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
		<a href="#">190010</a> , <a href="#">605383</a> , <a href="#">604860</a> , <a href="#">308380</a>			
Common variable immunodeficiency disorders (CVID)  <a href="#">607594</a> , <a href="#">240500</a> , <a href="#">613493</a> , <a href="#">613494</a> , <a href="#">613495</a> , <a href="#">613496</a> , <a href="#">614699</a> , <a href="#">614700</a> , <a href="#">615577</a> , <a href="#">615767</a> , <a href="#">616576</a> , <a href="#">616873</a> , <a href="#">617765</a>	3. Predominantly antibody deficiencies	<a href="#">604558</a> , <a href="#">604907</a> , <a href="#">107265</a> , <a href="#">606269</a> , <a href="#">112210</a> , <a href="#">186845</a> , <a href="#">120650</a> , <a href="#">606453</a> , <a href="#">164012</a> , <a href="#">605384</a> , <a href="#">164011</a> , <a href="#">603023</a> , <a href="#">615332</a>	<a href="#">ORPHA:1572</a>	<a href="#">Common variable immunodeficiency disorders (CVID)</a>	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 (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>)
- ▶ 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 IgG<sub>1</sub> & IgG<sub>3</sub> ταπεινωμένες)
  - ▶ Έλεγχος IgE...?
- ▶ Κυτταρομετρία ροής
  - ▶ Εκτίμηση ποσοστού T και B Λεμφοκυττάρων
  - ▶ Έλεγχος για μεικτή ανοσοανεπάρκεια
  - ▶ Επίπεδα B-Λεμφοκυττάρων «Μνήμης» (CD19+CD27+IgD-)



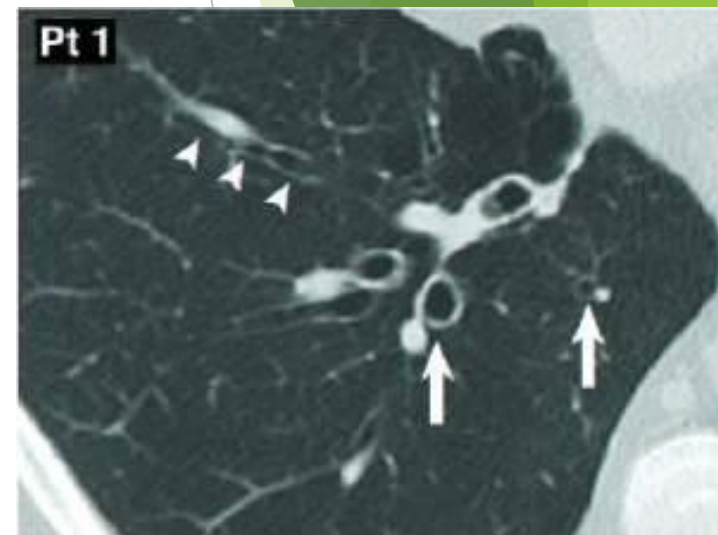
Διατήρηση επιπέδων IgG > 800mg/dl μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης νόσου ΑΛΛΑ δεν τον εκμηδενίζει



# 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)
- ▶ Σπυρομέτρηση

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

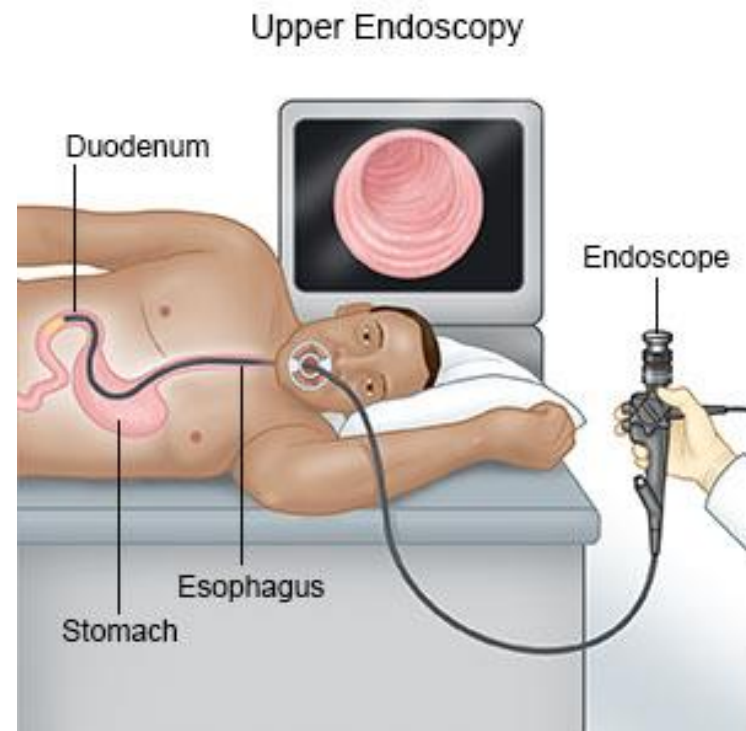




# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ: ΥΠΟΛΟΙΠΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

- ▶ 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**



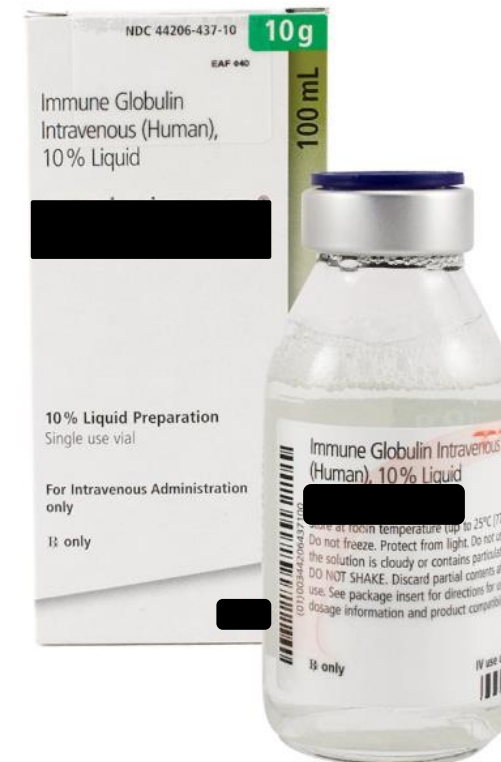


# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

## 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 ( $\pm$  ρίγος)
- ▶ 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

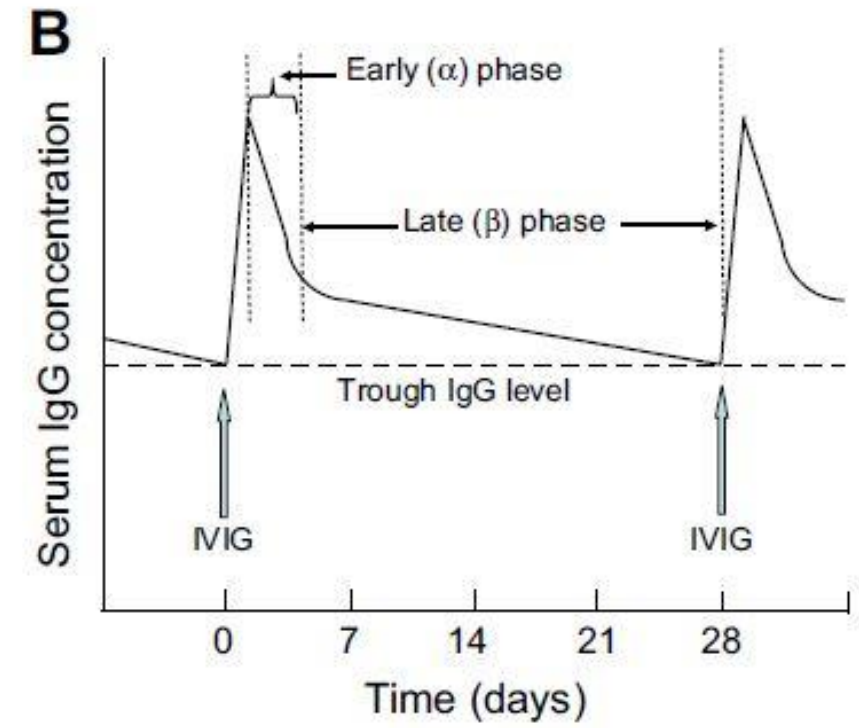
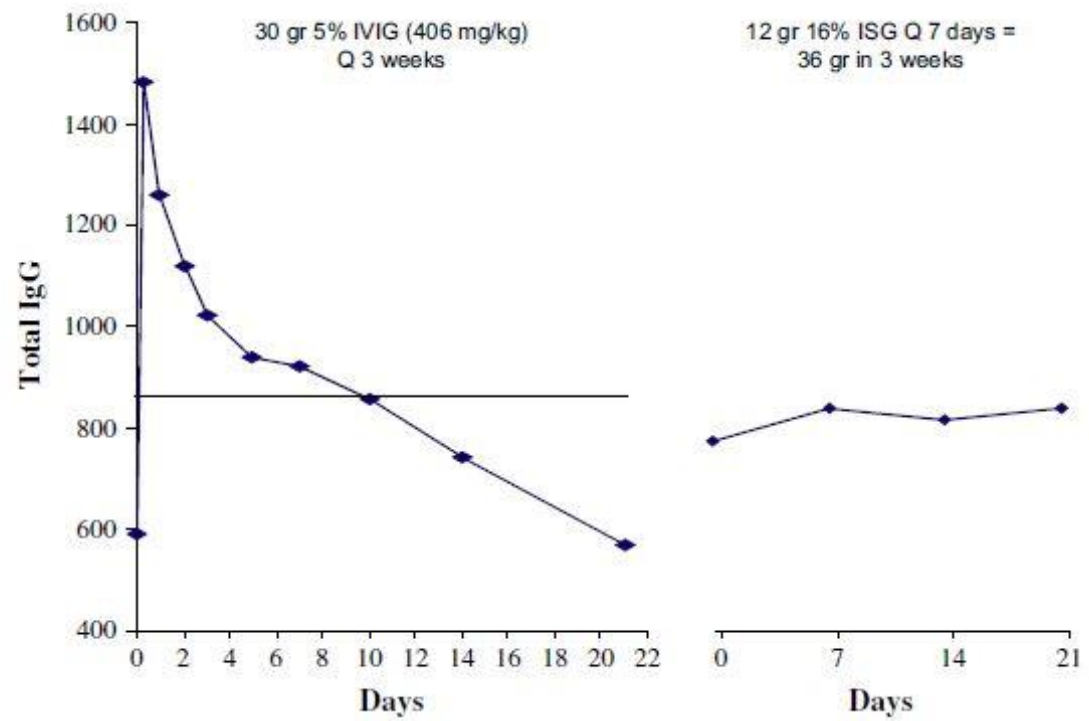
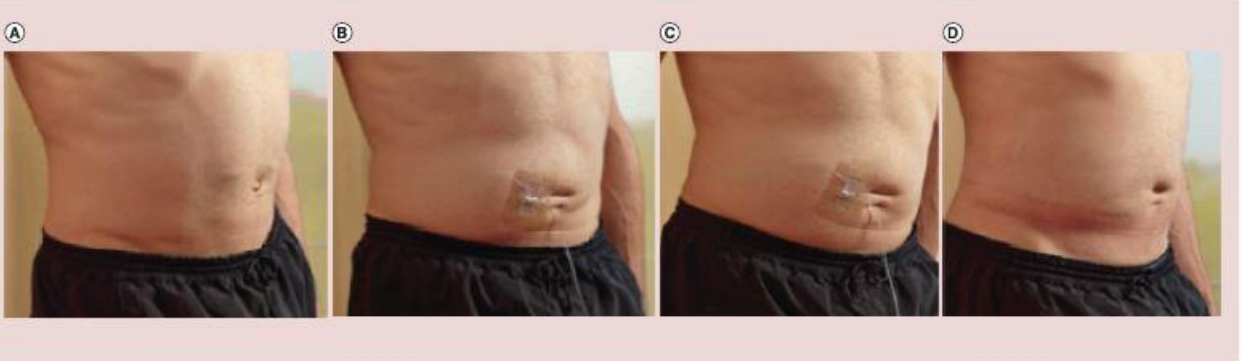
- ▶ Ευκολία χορήγησης
- ▶ Δυνατότητα κατ' οίκον θεραπείας
- ▶ Προηγείται τοπική χορήγηση υαλουρονιδάσης
- ▶ Μικρότερα μεσοδιαστήματα (ανά 1 έως 3 εβδομάδες)
- ▶ Λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
- ▶ Cost effective





# 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



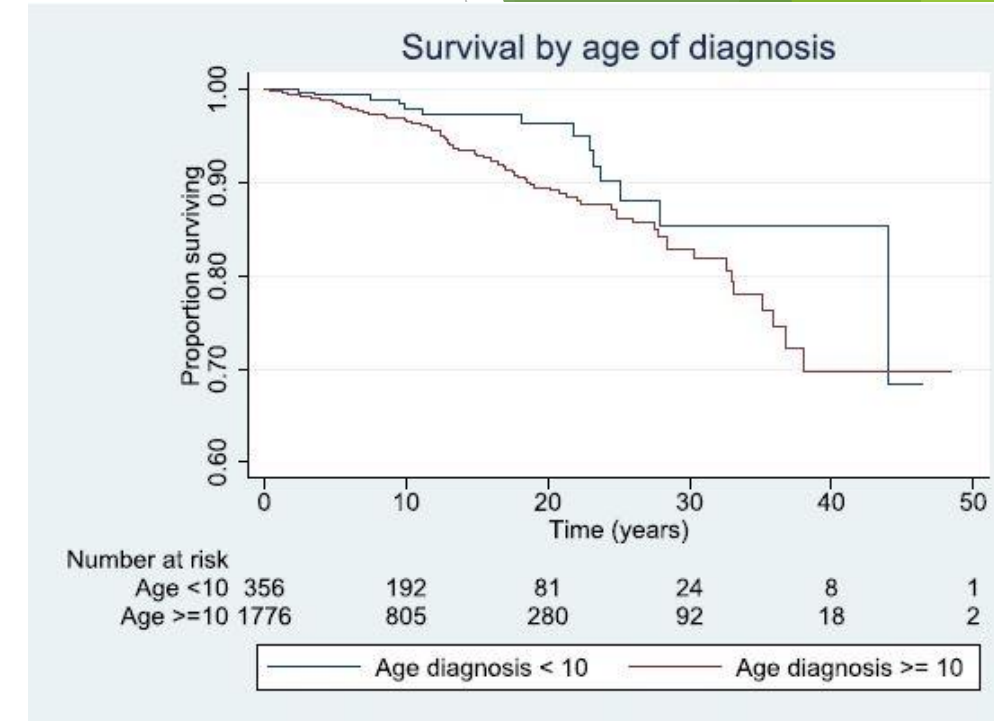
# ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

## 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



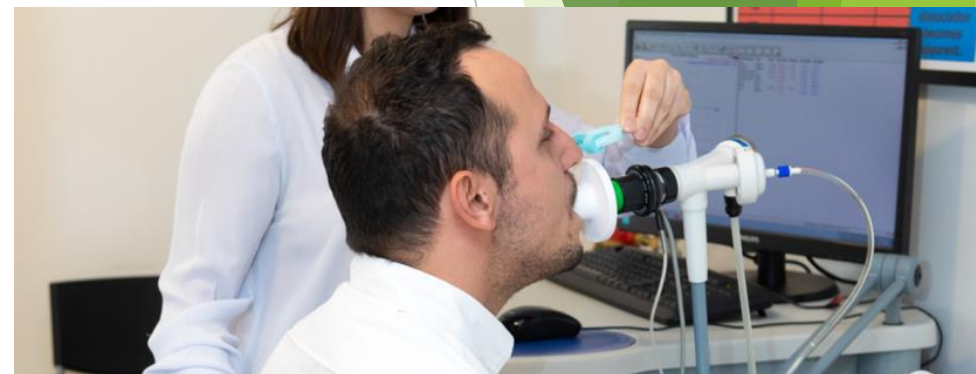
Συνολική θνητότητα: 20%  
επιπλέον του γενικού  
πληθυσμού



# 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

