

**ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ:
ΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ**

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ

A) Ειδικής Ανοσίας

- 1) Β-Λεμφοκυττάρων
- 2) Τ-Λεμφοκυττάρων

B) Μη Ειδικής Ανοσίας

- 1) Φαγοκυττάρων
- 2) Παραγόντων του Συμπληρώματος

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

- A) Συνδυασμένες πρωτοπαθείς ανεπάρκειες των Β και Τ-λεμφοκυττάρων
- B) Συγγενή σύνδρομα τα οποία συνοδεύονται από ανεπάρκειες της ειδικής ανοσίας
- Γ) Πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες
- Δ) Διαταραχές της ανοσορρύθμισης
- Ε) Πρωτοπαθείς λειτουργικές ανεπάρκειες των φαγοκυττάρων
- ΣΤ) Διαταραχές της μη ειδικής ανοσιακής απάντησης
- Ζ) Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα
- Η) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες παραγόντων του συστήματος του συμπληρώματος

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

- 1) Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια
- 2) Εκλεκτική Ανεπάρκεια της IgA Ανοσοσφαιρίνης
- 3) Εκλεκτική Ανεπάρκεια Υποτάξεων της IgG Ανοσοσφαιρίνης
- 4) Αντισωματική ανεπάρκεια με φυσιολογικές τιμές ανοσοσφαιρινών

ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΚΠΑ)

- Κλινική ετερογένεια
- Ασθενείς με IgA ανεπάρκεια και ανεπάρκεια της IgG₂, είναι δυνατόν να εμφανίζουν κλινικό φαινότυπο ΚΠΑ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΠΑ

- Υποτροπιάζουσες/επίμονες λοιμώξεις του αναπνευστικού, ΧΑΠ σε νεαρή ηλικία
- Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο
- Ηπατική συμμετοχή
- Σπληνομεγαλία
- Λεμφαδενοπάθεια
- Αυτοάνοσες κυτταροπενίες
- Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα
- Νεοπλασίες

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΠΑ

- A) Από το Αναπνευστικό
- B) Από το Πεπτικό
- Γ) Αιματολογικές εκδηλώσεις
- Δ) Αυτοάνοσα νοσήματα
- E) Σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις
- ΣΤ) Νεοπλασίες

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΠΑ

- Σπληνομεγαλία
- Λεμφαδενοπάθεια
- Αυτοάνοσες κυτταροπενίες : Α) Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα, Β) Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία, Γ) Σύνδρομο Evans, Δ) Αυτοάνοση Ουδετεροπενία

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΠΑ- ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ

- Λοιμώξεις ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού (70% περίπου)
- ΧΑΠ-Βρογχεκτασίες
- Κοκκιωματώδεις διηθήσεις (εικόνα Σαρκοείδωσης)
- Λεμφοκυτταρικές διηθήσεις

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΠΑ - ΠΕΠΤΙΚΟ

- Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο λοιμώδους αιτιολογίας (10-40%)
- Εικόνα συμβατή με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (ΙΦΝΕ) ή Κοιλιοκάκη
- Οζώδης λεμφική υπερπλασία λεπτού εντέρου
- Ατροφική Γαστρίτιδα με/ή χωρίς συνοδό Μεγαλοβλαστική Αναιμία
- Ηπατική συμμετοχή (Κοκκιωμάτωση, Οζώδης Αναγεννητική Υπερπλασία, Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση)

ΚΠΑ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

- Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού συστήματος (κυρίως αδενοκαρκίνωμα του στομάχου) και λεμφωμάτων
- Εκτιμάται ότι στους ασθενείς με ΚΠΑ, η συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινώματος του στομάχου είναι περίπου 50 φορές μεγαλύτερη και η συχνότητα εμφάνισης λεμφωμάτων τουλάχιστον 30 φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού

ΔΟΜΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ

- 1) Μη ειδικά αιματολογικά ευρήματα ΚΠΑ
- 2) Αυτοάνοσες κυτταροπενίες και ΚΠΑ
- 3) Αιματολογικές κακοήθειες και ΚΠΑ
- 4) Εργαστηριακοί-κλινικοί φαινότυποι ΚΠΑ

ΓΕΝΙΚΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΠΑ

- Σπληνομεγαλία (15-40%): Κοκκιωματώδης διήθηση, παρουσία πολυκλωνικών λεμφοκυτταρικών αθροίσεων
- Λεμφαδενοπάθεια (10-25%): Κοκκιωματώδης διήθηση, παρουσία πολυκλωνικών λεμφοκυτταρικών αθροίσεων
- Αναιμία (10-20%): Μεγαλοβλαστική, Σιδηροπενική, Χρόνιας Νόσου

ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΕΣ

A) Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα (ΙΘΠ)

B) Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία (ΑΑΑ)

Γ) Σύνδρομο Evans

Δ) Αυτοάνοση Ουδετεροπενία

- Στους ασθενείς με ΚΠΑ, η εμφάνιση αυτοανόσων κυτταροπενιών έχει συσχετιστεί με την παρουσία σπληνομεγαλίας και κοκκιωματώδους νόσου

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

- Εκτιμάται ότι στους ασθενείς με ΚΠΑ, η συχνότητα εμφάνισης της ΙΘΠ είναι τουλάχιστον 100 φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού και κυμαίνεται μεταξύ 10-30%
- Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (50% και άνω) η διάγνωση της ΙΘΠ είτε προηγείται είτε συμπίπτει με την τεκμηρίωση της διάγνωσης της ΚΠΑ
- Στους ασθενείς με ΚΠΑ, τα ποσοστά υποτροπής της ΙΘΠ μετά από αρχική ανταπόκριση φαίνεται ότι είναι υψηλά

ΆΛΛΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΕΣ

- Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία (5-10%)
- Σύνδρομο Evans (1-2%)
- Αυτοάνοση Ουδετεροπενία (περίπου 1%)

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ασθενών με ΚΠΑ και Αυτοάνοσες Κυτταροπενίες

Φύλο	Άνδρες	6
	Γυναίκες	4
Ηλικία	24-76 έτη (Διάμεση: 40 έτη)	
Αυτοάνοση Κυτταροπενία	ΙΘΠ	10
	ΑΑΑ	5
	Ουδετεροπενία	2
Υποτροπή Κυτταροπενίας	ΙΘΠ	8/10
	ΑΑΑ	3/5
	Ουδετεροπενία	1/2
Σπληνεκτομή	Λόγω υποτροπής ΙΘΠ	2
	Λόγω υποτροπής ΑΑΑ	1
	Λόγω SMZL	1
Πολυκλωνική Λεμφοκυτταρική Διήθηση	4	
Κοκκιώματα	1	
Λέμφωμα	1(SMZL)	

ΚΠΑ: Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια
ΙΘΠ: Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα
ΑΑΑ: Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία
SMZL: Splenic Marginal Zone Lymphoma

Πίνακας 2: Χρονική συσχέτιση μεταξύ της διάγνωσης Αυτοάνοσης Κυτταροπενίας και τεκμηρίωσης της ΚΠΑ

Διάγνωση της ΙΘΠ	Συγχρόνως με την τεκμηρίωση της ΚΠΑ	4
	Πριν από την τεκμηρίωση της ΚΠΑ	2
	Μετά από την τεκμηρίωση της ΚΠΑ	4
Διάγνωση της ΑΑΑ	Συγχρόνως με την τεκμηρίωση της ΚΠΑ	3
	Πριν από την τεκμηρίωση της ΚΠΑ	1
	Μετά από την τεκμηρίωση της ΚΠΑ	1
Διάγνωση της Ουδετεροπενίας	Συγχρόνως με την τεκμηρίωση της ΚΠΑ	1
	Μετά από την τεκμηρίωση της ΚΠΑ	1

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

- Εκτιμάται ότι στους ασθενείς με ΚΠΑ, η συχνότητα εμφάνισης αιματολογικών κακοηθειών (ιδιαίτερα λεμφωμάτων) είναι τουλάχιστον 30 φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού και κυμαίνεται μεταξύ 2-9%
- Σε μικρό αριθμό ασθενών η διάγνωση μιας αιματολογικής κακοήθειας (λεμφώματος) συμπίπτει με την τεκμηρίωση της διάγνωσης της ΚΠΑ

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ασθενών

	Σύνολο	HL	NHL
Ασθενείς	8	4	4
Ηλικία διάγνωσης ΚΠΑ	4-49 έτη (Δ:32)	4-49 έτη (Δ:40)	15-49 έτη (Δ:32)
Μεσοδιάστημα ΚΠΑ-Λεμφώματος	3-13 έτη (Δ:11)	3-12 έτη (Δ:7)	7-12 έτη (Δ:12)
Ηλικία διάγνωσης Λεμφώματος	16-55 έτη (Δ:42)	16-53 έτη (Δ:47)	27-55 έτη (Δ:39)
Στάδιο			
I/II	0/8	0/4	0/4
III/IV	8/8	4/4	4/4
B-Συμπτωματολογία	4/8	3/4	1/4
Εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις	7/8	4/4	3/4

HL: Λέμφωμα Hodgkin

NHL: Non Hodgkin Λέμφωμα

ΚΠΑ: Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια

Δ: Διάμεση

Πίνακας 2: Ιστολογία-Θεραπεία

HL-Ιστολογικός τύπος	NS	1/4
	MC	1/4
	LD	2/4
NHL-Ιστολογικός τύπος	DLBC	3/4
	SMZL	1/4
HL-Θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής	ABVD	1/4
	MOPP/ABV	2/4
	BEACOPP	1/4
NHL-Θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής	CHOP	1/4
	R-CHOP	2/4
	Σπληνεκτομή	1/4

NS: Nodular Sclerosis-Οζώδης Σκλήρυνση

MC: Mixed Cellularity-Μικτή Κυτταροβρίθεια

LD: Lymphocyte Depleted-Λεμφοπενικός

DLBCL: Diffuse Large B Cell-Διάχυτο από μεγάλα κύτταρα

SMZL: Splenic Marginal Zone Lymphoma

Πίνακας 3: Αποτελέσματα

		Σύνολο	HL	NHL
Αρχική ανταπόκριση	CR	5/8	3/4	2/4
	PR	1/8	0/4	1/4
	RD	2/8	1/4	1/4
Υποτροπή		1/6	0/3	1/3
Τελική έκβαση	CR	4/8	3/4	1/4
	PR	0/8	0/4	0/4
	RD	4/8	1/4	3/4
Παρούσα κατάσταση	Ζώντες	3/8	3/4	0/4
	Θάνατοι	5/8	1/4	4/4

CR: Complete Remission-Πλήρης Ύφεση
PR: Partial Response-Μερική Ανταπόκριση
RD: Resistant Disease-Ανθεκτική Νόσος

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΚΠΑ

- Bryant et al. Classification of patients with CVI by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and II-2, Clin Immunol Immunopathol 1990
- Group A, B and C
- Η κατηγοριοποίηση έγινε βάσει της ικανότητας παραγωγής in vitro IgG και IgM από τα Β-Λεμφοκύτταρα των ασθενών μετά από διέγερση

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ-ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΚΠΑ

- G.P. Spickett et al. Common Variable Immuno deficiency: How many diseases? Immunology Today, 1997
- XLA
- Group A (GAD). Συσχέτιση με κοκκιωματώδη νόσο
- Group B (Hyper-IgM)
- Group C (VAD). Συσχέτιση με αυτοάνοσες εκδηλώσεις

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ-ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΚΠΑ

- K.Warnatz et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with CVI: a new approach to classify a heterogenous disease, Blood, 2002
- Διαχωρισμός ασθενών με σπληνομεγαλία και αυτοάνοσες κυτταροπενίες

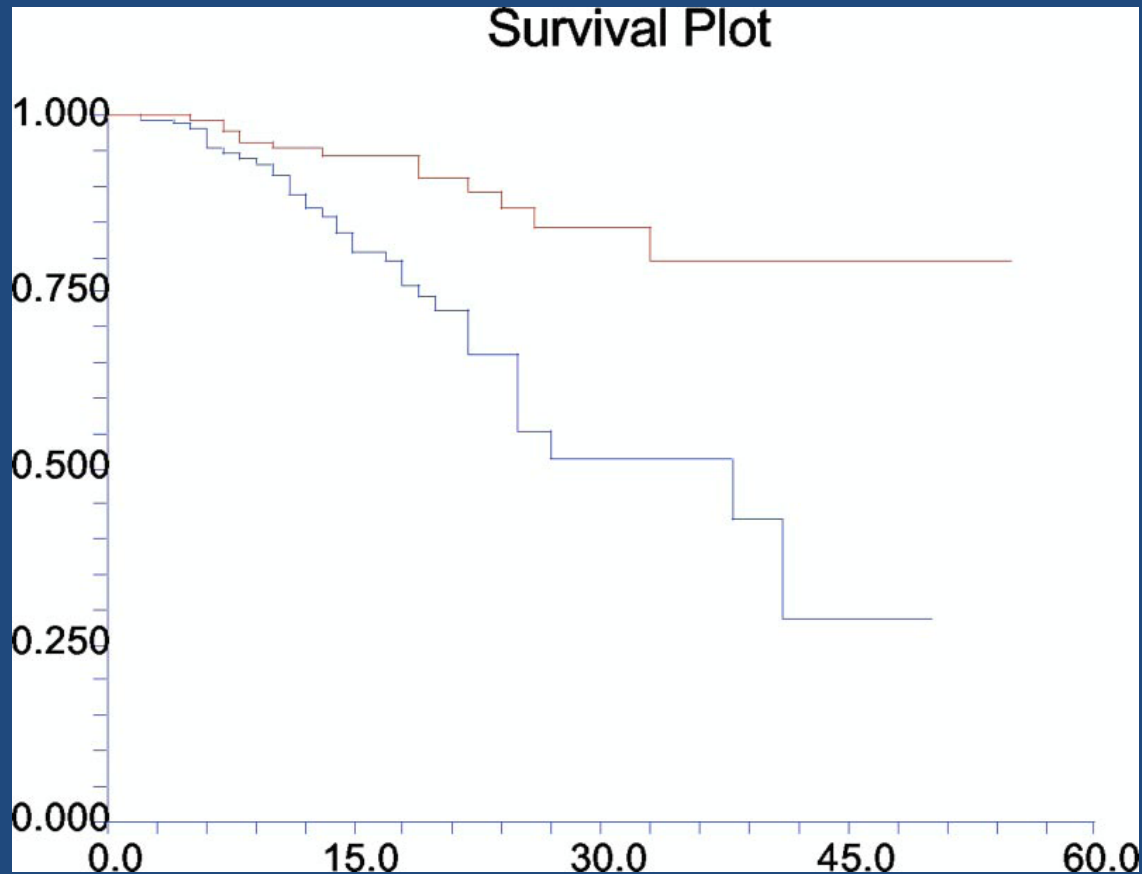
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ-ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΚΠΑ

- C.Wehr et al. The EUROclass trial: defining subgroups in CVI, Blood 2008
- CD27, IgM, IgD, CD21 and CD 38 peripheral B cell expression analysis
- Διαχωρισμός ασθενών με σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια και κοκκιωματώδη νόσο

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΚΠΑ

- H.Chapel et al. Common Variable Immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes, Blood 2008
- A) Infections only, B) Polyclonal Lymphoid Infiltration, C) Autoimmunity, D) Enteropathy, E) Lymphoid Malignancy

ΚΠΑ-ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ (1)

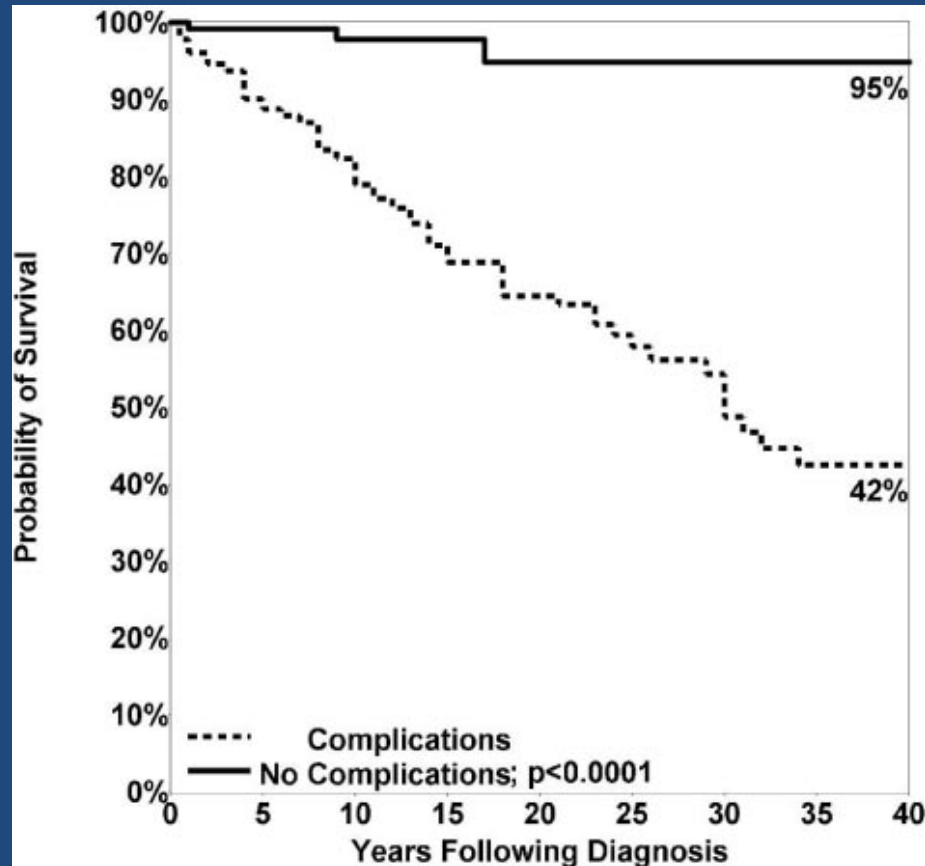


Mortality by years since diagnosis and by clinical phenotype. Red line represents those without complications; blue line, those with at least one disease related complication. Kaplan-Meier plot of survival.

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΚΠΑ

- E.Resnick et al. Morbidity and mortality in Common Variable Immunodeficiency over four decades, Blood 2012
 - A) Ασθενείς μόνο με λοιμώξεις
 - B) Ασθενείς με οποιαδήποτε επιπρόσθετη κλινική εκδήλωση

ΚΠΑ-ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ (2)



Kaplan-Meier curve for patients with and without noninfectious complications. Patients with noninfectious complications were significantly more likely to die than those with infections only ($P .0001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η στρατηγική της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΚΠΑ δεν θα πρέπει να εξαντλείται μόνο στην αγωγή υποκατάστασης με χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, αλλά να περιλαμβάνει και την συστηματική παρακολούθησή τους προκειμένου να διαγνωσθούν όσο πιο έγκαιρα γίνεται είτε μία αυτοάνοση κυτταροπενία, είτε ένα πιθανό λέμφωμα
- Στους ασθενείς με ΚΠΑ, η συχνότητα εμφάνισης των αυτοανόσων κυτταροπενιών είναι τουλάχιστον 100 φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού, ενώ η συχνότητα εμφάνισης λεμφωμάτων είναι τουλάχιστον 30 φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού