

Αξιολόγηση των Επιπέδων γ -σφαιρίνης στη Διερεύνηση Ανοσοανεπαρκειών

Φανή Λαδομένου | Επιμελήτρια Β Παιδιατρικής ΕΣΥ

Απρίλιος 2018



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

Επισκόπηση |

1. Μόριο γ-σφαιρίνης
 2. Τεχνολογικό υπόβαθρο μέτρησης γ-σφαιρίνης
 3. Αξιολόγηση επιπέδων γ-σφαιρίνης
- Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση η τυχαία ανεύρεση χαμηλών επιπέδων IgG;
 - Αποκλείουν τα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IgG ανοσοανεπάρκεια;
 - Χαμηλά επίπεδα μιας ή περισσότερων υποτάξεων IgG σημαίνουν πάντοτε διαταραχή της χυμικής ανοσίας;

❖ **Υπογαμμασφαιριναιμία** | συχνότερος λόγος παραπομπής σε ανοσολόγο

Διαταραχές παραγωγής αντισωμάτων

☐ Ευρώπη | 55% ΠΑΑ στο ESID Registry

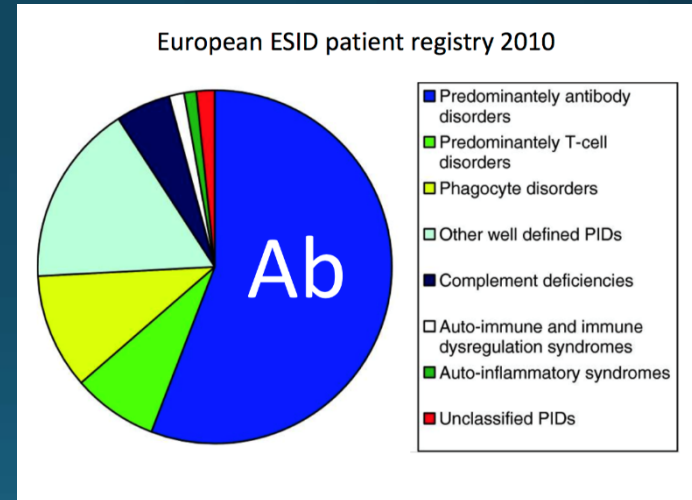
Gathmann B. 2012

☐ ΗΠΑ | 78% των ΠΑΑ περιλαμβάνουν διαταραχές στην παραγωγή αντισωμάτων

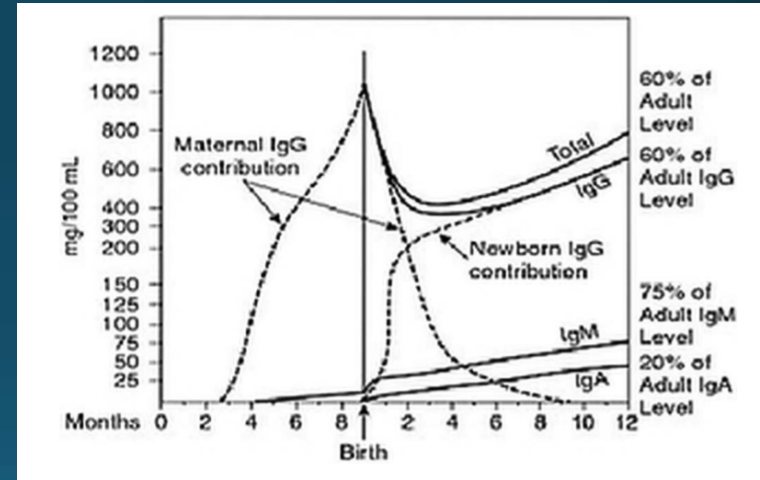
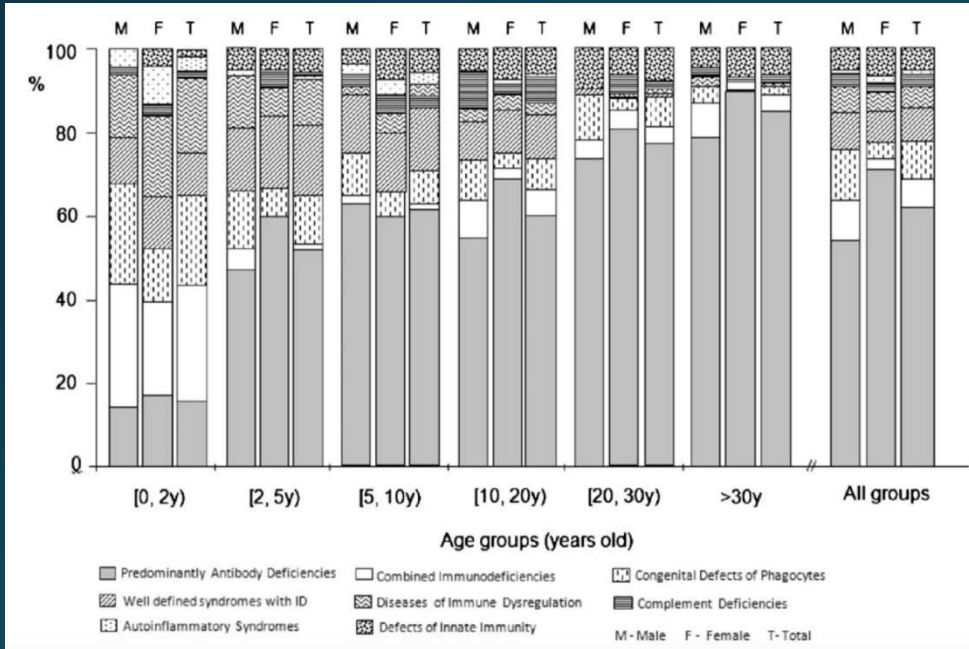
Joshi AY. 2009

☐ Ελλάδα | 1/5 των περιστατικών στο Κέντρο Αναφοράς πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες

Michos A. 2014



Βρεφική Ηλικία | Περίοδος 'Χάριτος'



Stiehm ER. 2004

Carneiro-Sampaio M et al. 2013

Πρωτοπαθείς Αντισωματικές Ανεπάρκειες|

- ❖ Φυλοσύνδετη/AR αγαμμασφαιριναιμία (1:200.000)

- ❖ Hyper-IgM σύνδρομο (1:100.000)

- ❖ Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID) (>1:25.000)

- ❖ **Εκλεκτική ανεπάρκεια IgA** (1:700)

 - ανεπάρκεια IgA και CVID στην ίδια οικογένεια- εξέλιξη των ασθενών με ανεπάρκεια IgA σε CVID

 - IgA και ανεπάρκεια IgG2

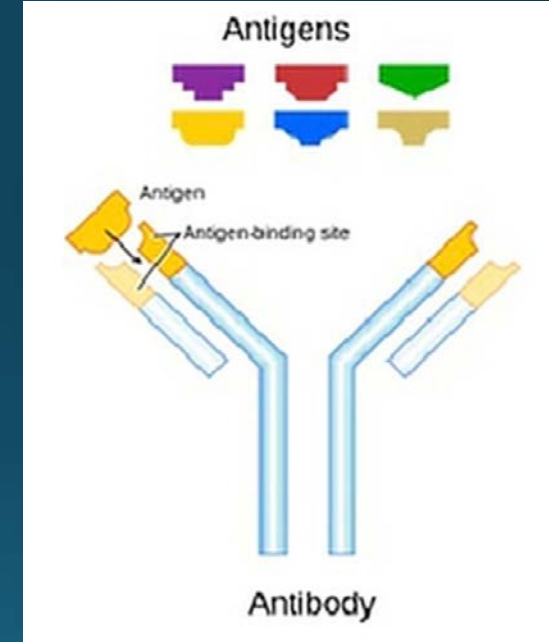
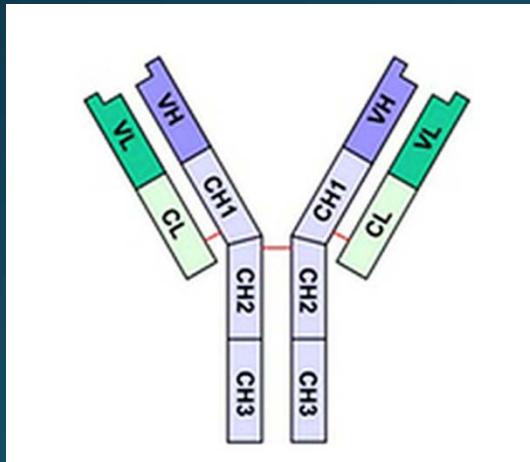
- ❖ **Ανεπάρκειες υποτάξεων IgG** (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)

- ❖ **Ειδική ανεπάρκεια αντισωμάτων με φυσιολογική συγκέντρωση ανοσοσφαιρινών**

- ❖ **Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία βρεφικής ηλικίας**

Ανοσοσφαιρίνη G (IgG)

- ❑ Μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό (80%)
- ❑ Η μόνη ανοσοσφαιρίνη που διαπερνά τον πλακούντα
- ❑ Ενεργοποίηση συμπληρώματος μέσω της κλασικής οδού



IgG Υποτάξεις|

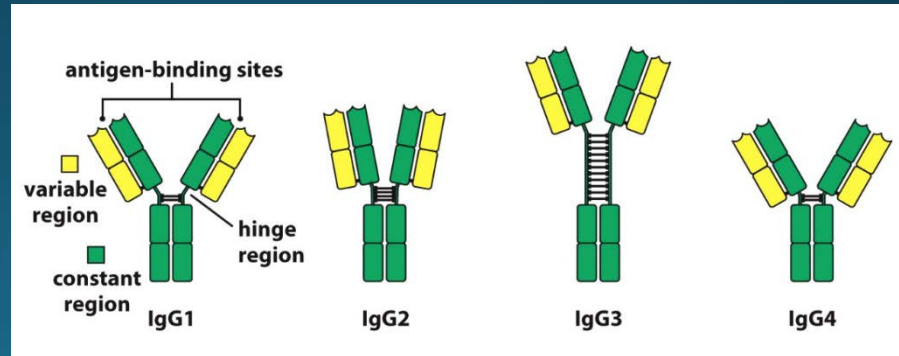
IgG₁ > IgG₂ > IgG₃ ≈ IgG₄

IgG₁| απάντηση σε διαλυτά πρωτεϊνικά αντιγόνα (70-80% συνολικής IgG)

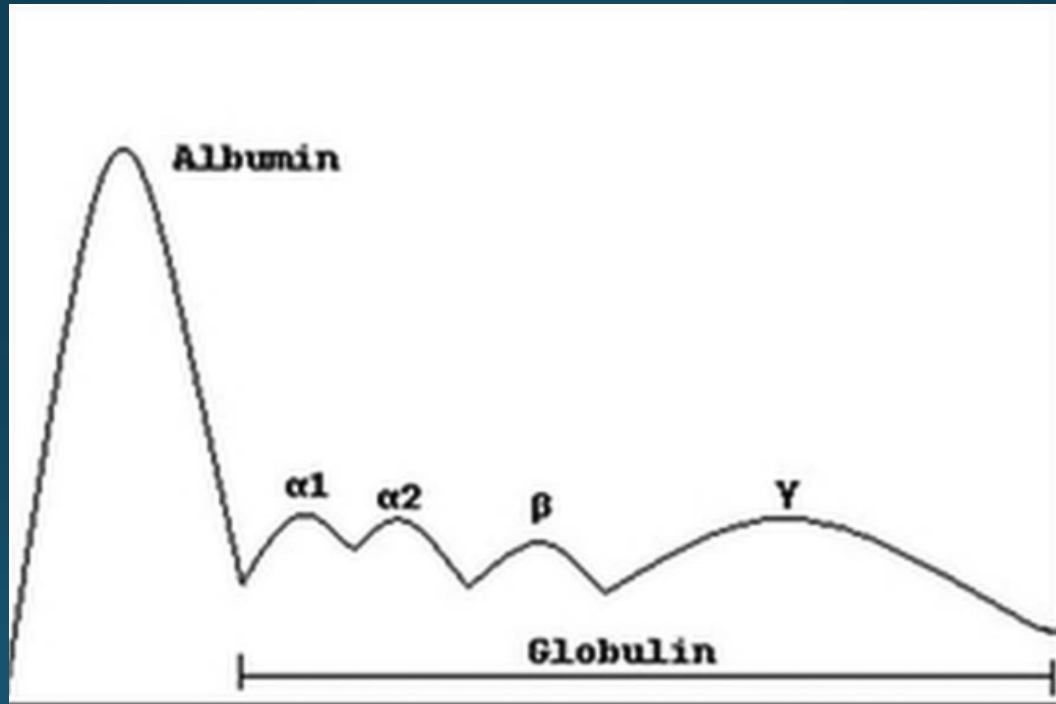
IgG₂| απάντηση στη βακτηριακή πολυσακχαριτιδική κάψα

IgG₃| απάντηση σε διαλυτά πρωτεϊνικά αντιγόνα

IgG₄| αδιευκρίνιστος ρόλος



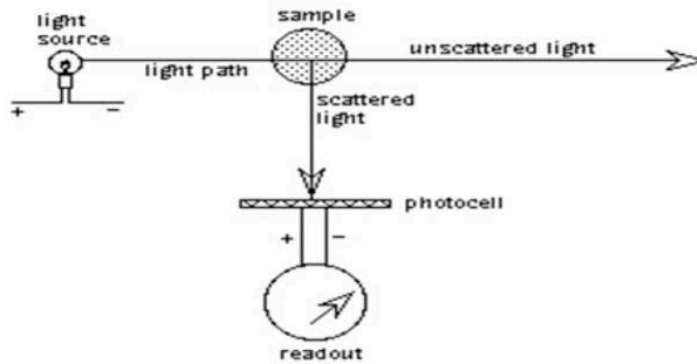
Τεχνολογικό Υπόβαθρο | Ποσοτικός Προσδιορισμός IgG



Kabat EA. 1976

Τεχνολογικό Υπόβαθρο | Ποσοτικός Προσδιορισμός IgG

Nephelometric turbidity measurement: principle of operation



Σύγχρονο νεφελόμετρο

Αρχές νεφελομετρίας

Αξιολόγηση Επιπέδων γ -σφαιρίνης|

Ανεπάρκεια IgG σε ενήλικες & εφήβους

- Ήπια-μέτρια (300–600 mg/dL)
- Σοβαρή (100–299 mg/dL)
- Πολύ σοβαρή (<100 mg/dL)

Age	IgG, mean (range), mg/dL
Cord blood (term)	1,121 (636–1606)
1 mo	503 (251–906)
2 mo	365 (206–601)
3 mo	334 (176–581)
4 mo	343 (196–558)
5 mo	403 (172–814)
6 mo	407 (215–704)
7–9 mo	475 (217–904)
10–12 mo	594 (294–1,069)
1 y	679 (345–1,213)
2 y	685 (424–1,051)
3 y	728 (441–1,135)
4–5 y	780 (463–1,236)
6–8 y	915 (633–1,280)
9–10 y	1,007 (608–1,572)
Adult	994 (639–1,349)

Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση η τυχαία ανεύρεση χαμηλών επιπέδων IgG;

Αποκλεισμός Δευτεροπαθούς Ανεπάρκειας

Cause	IgG	IgA	IgM	Antibody responses	Diagnosis	T cells CD4 ⁺ and CD8 ⁺	B cells
Burns/trauma	↓	Normal	Normal	Normal	Physical examination	Generally normal	Generally normal
Gastrointestinal loss	↓	↓	↓	Normal	Serum albumin; stool alpha-1-trypsin	↓ CD4 ⁺ ; ↓ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ in intestinal lymphangiectasia	Normal/↓
Nephrotic syndrome	↓	Normal/↑	Normal/↑	Normal/↓	Urine studies	↓ CD3 ⁺ and CD4 ⁺ cells in corticosteroid-sensitive patients; ↑ CD8 ⁺ , CD16 ⁺ , and CD4 ⁺ CD45RO ⁺ during disease relapse	Generally normal
Malignancy	↓	↓	↓	↓	Peripheral blood lymphoid clonality; examine bone marrow	Normal/↑	Normal/↑
Medications ^a	↓	↓	↓	Normal/↓	Withdraw if possible and retest	Generally normal	Generally normal

Διερεύνηση Χαμηλών Επιπέδων IgG|

- ❖ Όχι μεμονωμένες μετρήσεις
- ❖ Μακροχρόνια παρακολούθηση με περιοδική εκτίμηση επιπέδων IgG και συχνή επανεκτίμηση του κλινικού ιστορικού
- ❖ Μικρό ποσοστό φυσιολογικού πληθυσμού IgG < 2 SD mean για την ηλικία

❖ **Έλεγχος χυμικής ανοσίας MONO** σε επίμονη υπογαμμασφαιριναιμία ιδίως σε συνδυασμό με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

- IgG υποτάξεις
- Έλεγχος αντισωματικής απάντησης στα εμβόλια
- Αριθμός B-κυττάρων
- Πληθυσμοί B-κυττάρων

Διερεύνηση Χαμηλών Επιπέδων IgG|

❖ Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία βρεφικής ηλικίας

- παράταση της φυσιολογικής υπογαμμασφαιριναιμίας ως 36 μήνες ζωής (αναφορές ως και 5 χρόνια ζωής)

Stiehm ER. 2004, Kanariou M. 1995

- IgG < 2 SD, φυσιολογικό προφίλ B-κυττάρων, φυσιολογική αντισωματική απάντηση στα εμβόλια

Ladomenou F. 2016

❖ Φυλοσύνδετη/AY αγαμμασφαιριναιμία

- οικογενειακό ιστορικό ή/και συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού
- εκσεσημασμένη υπογαμμασφαιριναιμία (IgG < 200 gm/dl), απόντα ή πολύ χαμηλά B-κύτταρα (CD19⁺ B-cell < 0.1%)
- διάγνωση πολύ νωρίς, 1:200.000

Agarwal S. 2011

Διερεύνηση Χαμηλών Επιπέδων IgG|

Σύνδρομο υπερ-IgM

- 1:100.000
- μειωμένα επίπεδα IgG & IgA, φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IgM
- απουσία IgG ειδικών αντισωμάτων
- ιστορικό λοιμώξεων αναπνευστικού +/- ευκαιριακές λοιμώξεις

Qamar N. 2014

Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID)

- >1:25.000
- IgG <2SD σε συνδυασμό με IgA <2SD +/- IgM <2SD
- μειωμένη ή απύσα ειδική αντισωματική απάντηση
- φυσιολογικό αριθμό B-κυττάρων με μειωμένο αριθμό memory B-κυττάρων

Cunningham-Rundles C. 2012

**Αποκλείουν τα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IgG
ανοσοανεπάρκεια;**

Φυσιολογικά ή Αυξημένα Επίπεδα IgG|

- ❑ Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες που δεν χαρακτηρίζονται από υπογαμμασφαιριναιμία (π.χ ΧΚΝ)
- ❑ Πολυκλωνική αύξηση IgG σε ποικιλία παθήσεων π.χ HIV, χρόνια φλεγμονή
- ❑ Η υπογαμμασφαιριναιμία δεν αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό όλων των διαταραχών χυμικής ανοσίας
 - εκλεκτικές ανεπάρκειες των υποτάξεων IgG
 - ειδική αντισωματική ανεπάρκεια

Φυσιολογικά ή Αυξημένα Επίπεδα IgG|

Ειδική αντισωματική ανεπάρκεια

- ❑ Φυσιολογικά επίπεδα IgA, IgM και IgG & φυσιολογικά επίπεδα IgG υποτάξεων
- ❑ Φυσιολογική απάντηση σε πρωτεϊνικά αντιγόνα
- ❑ Ελαττωμένη απάντηση σε πολυσακχαριδικά αντιγόνα μετά από εμβολιασμό

Ladomenou F. 2016

- ❑ Η πιο συχνή ΠΑΑ σε παιδιά με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού

Epstein MM. 1995

- ❑ Προ-εμβολιαστικοί τίτλοι & επανέλεγχος 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό με πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο

Stiehm R. 2008

Φυσιολογικά ή Αυξημένα Επίπεδα IgG|

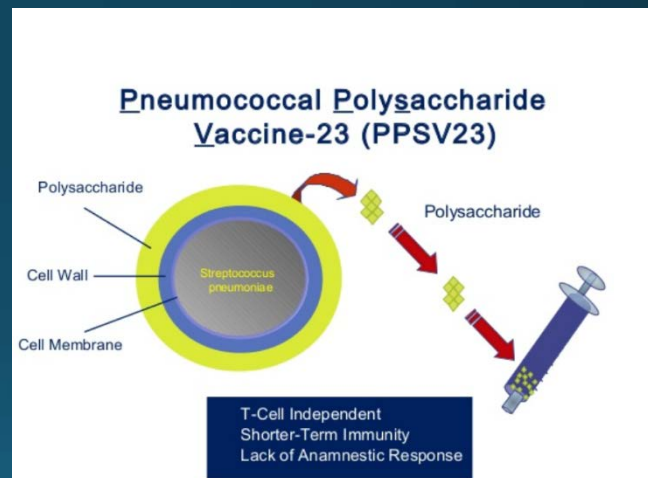
Ειδική αντισωματική ανεπάρκεια

- ❑ Ειδικός για τον ορότυπο τίτλος $\geq 1.3 \mu\text{g/mL}$ → προστατευτικός για διεισδυτική λοίμωξη

Stiehm R. 2008

- ❑ Φυσιολογική απάντηση στο εμβόλιο
 - Απάντηση $\geq 50\%$ οροτύπων σε ηλικία <6ετών
 - Απάντηση $\geq 70\%$ οροτύπων σε ηλικία >6ετών

Perez E. 2017



Χαμηλά επίπεδα μιας ή περισσότερων υποτάξεων IgG
σημαίνουν πάντοτε διαταραχή της χυμικής ανοσίας;

IgG Υποτάξεις

		Age Range									
		0.5-1 year	1-1.5 years	1.5-2 years	2-3 years	3-4 years	4-6 years	6-9 years	9-12 years	12-18 years	Adult
IgG1 (g/L)	Mean	2.9	3.5	4.0	4.5	4.8	5.0	5.7	6.0	5.8	5.0
	Reference interval	1.4-6.2	1.7-6.5	2.2-7.2	2.4-7.8	2.7-8.1	3.0-8.4	3.5-9.1	3.7-9.3	3.7-9.1	2.8-8.0
IgG2 (g/L)	Mean	0.58	0.62	0.80	0.95	1.15	1.30	1.70	2.10	2.60	3.0
	Reference interval	0.41-1.30	0.4-1.40	0.5-1.80	0.55-2.00	0.65-2.20	0.7-2.55	0.85-3.30	1.0-4.00	1.1-4.85	1.15-5.70
IgG3 (g/L)	Mean	0.41	0.42	0.44	0.46	0.48	0.50	0.54	0.58	0.63	0.64
	Reference interval	0.11-0.85	0.12-0.87	0.14-0.91	0.15-0.93	0.16-0.96	0.17-0.97	0.20-1.04	0.22-1.09	0.24-1.16	0.24-1.25
IgG4 (g/L)	Mean	0.002	0.030	0.068	0.138	0.201	0.257	0.368	0.469	0.491	0.349
	Reference interval	0.000-0.008	0.000-0.255	0.000-0.408	0.006-0.689	0.012-0.938	0.017-1.157	0.030-1.577	0.043-1.900	0.052-1.961	0.052-1.250

Ανεπάρκεια IgG Υποτάξεων (IgGScD)|

❑ Σε 20% πληθυσμού 1 ή περισσότερες ανεπάρκειες υποτάξεων (εργαστηριακό εύρημα-**όχι νόσος**)

Ochs HD. 2004

❑ Συχνό εύρημα σε παιδιά με αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις αναπνευστικού

Migone N. 1984

❑ Μέτρηση IgGSc

➤ Σε υποψία ή σε επιβεβαιωμένη πρωτοπαθή αντισωματική ανεπάρκεια

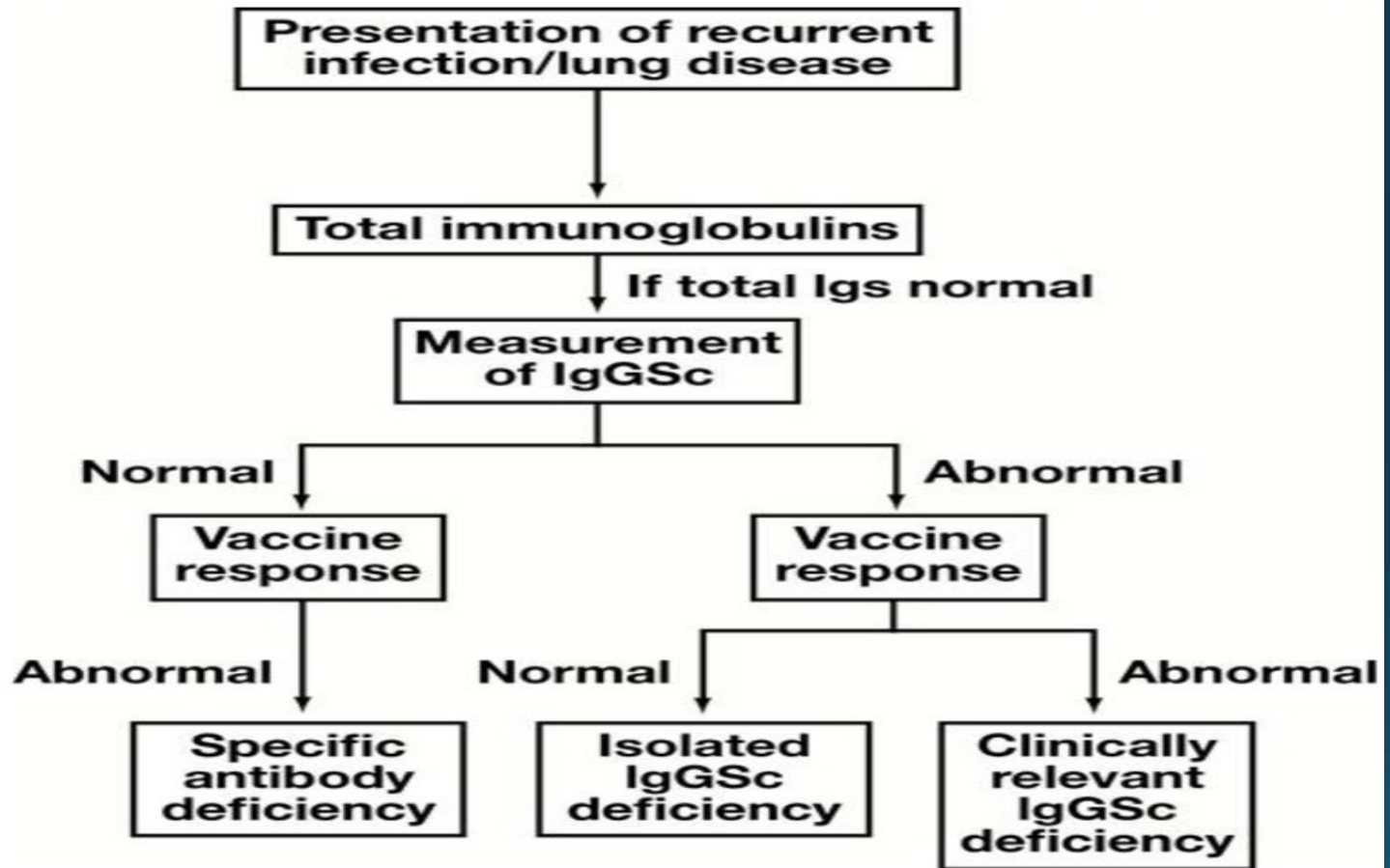
➤ Σε ασθενείς με ανεπάρκεια IgA

➤ Σε ασθενείς με υποψία CVID πρώιμης έναρξης

Wahn N. 2017

Ανεπάρκεια IgG Υποτάξεων (IgGScD) |

Reference	Title	Recommendation for IgGSc Measurement
Slatter and Gennery ¹¹¹	Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood.	IgGSc testing as firstline testing alongside IgG, IgA and IgM
De Vries et al ¹⁶	Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update.	IgGSc testing after IgG, IgA and IgM testing
Chang et al ¹²	Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand.	IgGSc testing as first-line testing alongside IgG, IgA and IgM
Ameratunga et al ⁸³	New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin	Measurement of IgG3 as supportive laboratory evidence
Ameratunga et al ⁸⁴	New diagnostic criteria for CVID	Measurement of IgG3 as supportive laboratory evidence
Ladomenou and Gaspar ¹⁹	How to use immunoglobulin concentrations in investigating immune deficiencies	IgGSc testing after IgG, IgA, and IgM testing



Ανεπάρκεια IgG Υποτάξεων (IgGScD)|

□ Ασθενείς με Nijmegen breakage σύνδρομο ή AT συχνά εμφανίζουν IgGScD

□ 1 αναφορά για κορίτσι 12 ετών με σύνδρομο υπερ IgM και IgGScD

Wahn N. 2017

□ Σε ανεπάρκεια IgA, πιο σοβαρές και πιο συχνές λοιμώξεις σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική IgA

Parker A. 2017

□ IgG₄ScD & χαμηλή IgA → αυξημένος κίνδυνος για βρογχιεκτασίες

Aghamohammadi A. 2008

□ Σε εξέλιξη της IgA σε COVID, η ανεπάρκεια των IgG υποτάξεων προηγείται ολικής υπογαμμασφαιριναιμίας

Aghamohammadi A. 2008

Aghamohammadi A. 2009

Συμπεράσματα

- ❖ Χαμηλή IgG| συχνότερος λόγος παραπομπής σε ανοσολόγο
- ❖ Απαραίτητος ο αποκλεισμός δευτεροπαθούς υπογαμμασφαιριναιμίας
- ❖ Σημαντική η σύγκριση με τις τιμές αναφοράς για την ηλικία
- ❖ Σε επίμονη υπογαμμασφαιριναιμία, η αντισωματική απάντηση στα εμβόλια δίνει λύση
- ❖ Φυσιολογικά επίπεδα IgG δεν αποκλείουν μια διαταραχή της χυμικής ανοσίας
- ❖ Ανεξάρτητα από τα επίπεδα IgG, το κλινικό ιστορικό θα κατευθύνει ή όχι σε περαιτέρω έλεγχο της χυμικής ανοσίας

worldpiweek.org @WorldPIWeek

World PI Week
Test. Diagnose. Treat.



My future starts with early testing and diagnosis of Primary Immunodeficiency

World Primary Immunodeficiency Week
22nd to 29th of April 2018
Raising Awareness for Diagnosis and Treatment of PI Together



Ευχαριστώ...