



**INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

**ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ**

**ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ
(ΚΠΑΑ)**

**Common Variable Immunodeficiency
(CVID)**



"ARMONIA"

**Σύλλογος Φίλων
Ασθενών με Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες
& Παιδιατρικής Ανοσολογίας**



INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

www.ipopi.org
info@ipopi.org

Copyright © 2007, Immune Deficiency Foundation, ΗΠΑ
Απόσπασμα από το έντυπο
"Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases"



Μετάφραση Έλλη Μανωλακάκη

"ARMONIA"

Σύλλογος Φίλων
Ασθενών με Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες
& Παιδιατρικής Ανοσολογίας



Επιμέλεια Μαρία Κανάριου
Σχεδιασμός Πηνειώ Κάσσαρη

Νοσοκομείο Παιδών "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"
Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες -
Παιδιατρική Ανοσολογία

www.paed-anosia.gr

Αθήνα 2010

ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΚΠΑΑ)

**Common Variable Immunodeficiency
(CVID)**

Το φυλλάδιο αυτό δεν υποκαθιστά την άποψη Ιατρού Ανοσολόγου



ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΚΠΑΑ)

Common Variable Immunodeficiency (CVID)

Η Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια (ΚΠΑΑ-CVID) είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων) στον ορό του αίματος και αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις. Το ακριβές αίτιο του χαμηλού επιπέδου ανοσοσφαιρινών στον ορό κατά κανόνα δεν είναι γνωστό. Είναι μια σχετικά συνήθης μορφή ανοσοανεπάρκειας, εξ' ου και η ονομασία «Κοινή». Ο βαθμός και ο τύπος της έλλειψης ανοσοσφαιρινών, καθώς και η κλινική πορεία, διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή, γι' αυτό και ονομάζεται «Ποικίλη».

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια (ΚΠΑΑ-CVID) είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων) στον ορό του αίματος και αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις. Το ακριβές αίτιο του χαμηλού επιπέδου ανοσοσφαιρινών στον ορό κατά κανόνα δεν είναι γνωστό. Είναι μια σχετικά συνήθης μορφή ανοσοανεπάρκειας, εξ' ου και η ονομασία «Κοινή». Ο βαθμός και ο τύπος της έλλειψης ανοσοσφαιρινών, καθώς και η κλινική πορεία, διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή, γι' αυτό και ονομάζεται «Ποικίλη». Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρείται ταυτόχρονη έλλειψη IgG και IgA, ενώ σε άλλους, και τα τρία κύρια είδη (IgG, IgA και IgM) ανοσοσφαιρινών μπορεί να είναι μειωμένα. Τα κλινικά συμπτώματα μπορεί να ποικίλουν από ήπια έως σοβαρά. Συχνές και ασυνήθιστες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, την εφηβεία ή την ενήλικη ζωή. Στην πλειοψηφία των ασθενών, η διάγνωση δεν γίνεται μέχρι την 3^η ή την 4^η δεκαετία της ζωής τους. Όμως, περίπου το 20% των ασθενών έχουν συμπτώματα της πάθησης ή βρίσκονται να έχουν ανοσοανεπάρκεια πριν την ηλικία των 16 ετών.

Εξ αιτίας της σχετικά καθυστερημένης έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης, άλλες ονομασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την διαταραχή αυτή συμπεριλαμβάνουν τις: «επίκτητη» αγαμμασφαιριναιμία, «ενήλικης έναρξης» αγαμμασφαιριναιμία, ή «ύστερης έναρξης» υπογαμμασφαιριναιμία. Ο όρος «Επίκτητη Ανοσοανεπάρκεια» χρησιμοποιείται σήμερα αναφορικά με το σύνδρομο που προκαλείται από τον ιό του AIDS (ιός HIV) και δεν θα έπρεπε να χρησιμοποιείται για άτομα με CVID καθώς οι δύο αυτές διαταραχές είναι πολύ διαφορετικές μεταξύ τους.

Οι αιτίες της CVID είναι άγνωστες στο μεγαλύτερο μέρος τους, αν και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως συσχετίζονται με μια μικρή ομάδα χρωμοσωμάτων σε ορισμένους από τους ασθενείς. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, μελέτες πάνω στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ασθενών με CVID έχουν αποκαλύψει ένα φάσμα λεμφοκυτταρικών ανωμαλιών. Στους περισσότερους ασθενείς ο αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων εμφανίζεται φυσιολογικός, χωρίς τα λεμφοκύτταρα όμως αυτά να ωριμάζουν σε πλασματοκύτταρα κατάλληλα για την



ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΚΠΑΑ)

Common Variable Immunodeficiency (CVID)

παραγωγή των διαφόρων ειδών ανοσοσφαιρινών και αντισωμάτων. Σε άλλους ασθενείς δεν λειτουργούν αρκετά τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα ώστε να υπάρξουν φυσιολογικά μηνύματα προς τα Β-κύτταρα για την παραγωγή των απαιτούμενων αντισωμάτων. Μια τρίτη ομάδα ασθενών έχει υπερβολικά πολλά κυτταροτοξικά Τ- λεμφοκύτταρα, παρ' όλο που ο ρόλος των κυττάρων αυτών στην εξέλιξη της νόσου δεν είναι σαφής.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Άτομα και των δύο φύλων μπορούν να έχουν Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια (CVID). Κάποιοι ασθενείς έχουν συμπτώματα κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής τους, ενώ άλλοι δεν εμφανίζουν συμπτώματα παρά την δεύτερη, την τρίτη δεκαετία ή ακόμα αργότερα. Τα χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν οι περισσότεροι ασθενείς με CVID είναι επαναλαμβανόμενες ωτίτιδες και παραρρινοκοπλιτίδες, λοιμώξεις των βρόγχων και των πνευμόνων. Όταν οι λοιμώξεις των πνευμόνων γίνονται σοβαρές και επαναλαμβανόμενες, μπορεί να προκληθεί μόνιμη βλάβη στο βρογχικό δένδρο και να αναπτυχθεί μια χρόνια βλάβη των βρόγχων (αναπνευστικών οδών) που οδηγεί στη διάταση και φλεγμονή τους. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως βρογχοεκτασία. Οι μικροοργανισμοί που κατά κανόνα εντοπίζονται στις λοιμώξεις αυτές είναι βακτήρια ευρέως διαδεδομένα στον πληθυσμό, τα οποία συχνά προκαλούν πνευμονία (*Haemophilus influenzae*, πνευμονιόκοκκος και σταφυλόκοκκος). Σκοπός της θεραπευτικής αγωγής των λοιμώξεων στους πνεύμονες είναι η αποτροπή της επανεμφάνισής τους και της συνακόλουθης χρόνιας βλάβης στους πνευμονικούς ιστούς. Τακτικός βήχας το πρωί που παράγει κίτρινα ή πράσινα πτύελα, μπορεί να υποδεικνύει την παρουσία χρόνιας λοίμωξης ή βρογχοεκτασίας.

Ασθενείς με CVID μπορεί επίσης να εμφανίζουν διογκωμένους λεμφαδένες στο λαιμό, στον θώρακα ή στην κοιλιακή χώρα. Η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή, όμως η διογκωση των λεμφαδένων μπορεί να προκαλείται από λοίμωξη, από διαταραχή της ανοσορρύθμισης ή και τα δύο. Παρομοίως διογκωση του σπλήνα είναι αρκετά συχνή καθώς και η διογκωση των συναθροίσεων λεμφοκυττάρων στα τοιχώματα του εντέρου που ονομάζονται πλάκες του Peyer.

Αν και οι πάσχοντες από CVID έχουν μειωμένες αντισωματικές απαντήσεις και χαμηλές τιμές ανοσοσφαιρίνων στο αίμα τους (υπογαμμασφαιριναιμία), μερικά από τα αντισώματα που παράγει ο οργανισμός τους συχνά επιτίθενται στους ίδιους τους ιστούς (αυτοαντισώματα). Αυτά τα αυτοαντισώματα μπορεί να επιτεθούν και να καταστρέψουν κύτταρα του αίματος (π.χ. ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια). Αν και οι περισσότεροι άνθρωποι με CVID εμφανίζουν αρχικά επαναλαμβανόμενες βακτηριακές λοιμώξεις, σε περίπου 20% των περιπτώσεων η πρώτη εκδήλωση του ανοσολογικού προβλήματος είναι η εύρεση πολύ λίγων αιμοπεταλίων στο αίμα, ή ίσως οξεία αναιμία που οφείλεται σε καταστροφή



ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΚΠΑΑ)

Common Variable Immunodeficiency (CVID)

των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα αυτοαντισώματα μπορεί επίσης να προκαλέσουν αρθρίτιδα ή ενδοκρινολογικές διαταραχές, όπως παθήσεις του θυροειδούς.

Ασθενείς με CVID, οι οποίοι ίσως να μην λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία υποκατάστασης με γάμμασφαιρίνη, μπορεί να αναπτύξουν επώδυνη φλεγμονή μιας ή περισσότερων αρθρώσεων. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται πολυαρθρίτις. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτών το αρθρικό υγρό δεν περιέχει βακτήρια. Για να διασφαλιστεί ότι η αρθρίτις δεν προκαλείται από κάποιο βακτήριο που μπορεί να αντιμετωπιστεί, το υγρό της άρθρωσης μπορεί να αφαιρεθεί με αναρρόφηση και να εξεταστεί για την παρουσία ή όχι βακτηρίων. Ορισμένες φορές ένα μικροοργανισμός που ονομάζεται Μυκόπλασμα μπορεί να είναι η αιτία, η διάγνωσή του όμως είναι δύσκολη. Η χαρακτηριστική αρθρίτις που συνδέεται με την CVID εμπλέκει τις μεγαλύτερες αρθρώσεις όπως τα γόνατα, οι αγκώνες και οι καρποί. Οι μικρότερες αρθρώσεις (όπως στα δάχτυλα) σπάνια πλήττονται. Τα συμπτώματα των φλεγμονών των αρθρώσεων συνήθως υποχωρούν με επαρκή χορήγηση ανοσοσφαιρινών και των κατάλληλων αντιβιοτικών. Όμως, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών στους οποίους η αρθρίτις μπορεί να παρουσιαστεί ακόμα και ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με επαρκή χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.

Κάποιοι ασθενείς με CVID αναφέρουν γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό πόνο, μετεωρισμό, ναυτία, διάρροια και απώλεια βάρους. Προσεκτική μελέτη του πεπτικού συστήματος μπορεί να αποκαλύψει δυσαπορρόφηση του λίπους και ορισμένων σακχάρων. Εάν ληφθεί ένα μικρό δείγμα (βιοψία) του εντερικού βλεννογόνου είναι ορατές χαρακτηριστικές αλλοιώσεις. Αυτές οι αλλοιώσεις βοηθούν στην διάγνωση του προβλήματος και της αντιμετώπισής του. Σε μερικούς ασθενείς με πεπτικά προβλήματα, έχει εντοπιστεί ένα μικρό παράσιτο που ονομάζεται *Giardia lamblia* στις βιοψίες και στα δείγματα κοπράνων. Απομάκρυνση αυτών των παρασίτων με φαρμακευτική αγωγή μπορεί να εξαλείψει τις γαστρεντερικές εκδηλώσεις.

Τέλος, οι ασθενείς με CVID αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, ιδιαίτερα καρκίνου του λεμφικού συστήματος, του δέρματος και της γαστρεντερικής οδού.

Όσοι πάσχουν από CVID δεν έχουν σωματικές ανωμαλίες εκτός εάν έχουν δημιουργηθεί επιπλοκές. Κάποιοι ασθενείς με CVID μπορεί να έχουν διογκωμένο σπλήνα και λεμφαδένες. Εάν έχει αναπτυχθεί χρόνια πάθηση των πνευμόνων, ο ασθενής μπορεί να έχει μειωμένη δυνατότητα άσκησης και μειωμένη ζωτική χωρητικότητα (η μέγιστη ποσότητα αέρα που μπορεί να πάρει μέσα στον πνεύμονα κανείς ηθελημένα). Σε μερικές περιπτώσεις η εμπλοκή της γαστρεντερικής οδού μπορεί να εμποδίζει την φυσιολογική ανάπτυξη στα παιδιά ή να οδηγήσει σε απώλεια βάρους στους ενήλικους.



ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΚΠΑΑ)

Common Variable Immunodeficiency (CVID)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Υποψιαζόμαστε Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια (CVID) σε παιδιά ή ενήλικες που έχουν ιστορικό επαναλαμβανόμενων ωτίτιδων και παραρρινοκολπίτιδων, λοιμώξεων των βρόγχων και των πνευμόνων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την εύρεση στον ορό αίματος χαμηλών επιπέδων ανοσοσφαιρινών, συμπεριλαμβανομένων των IgG, IgA και κυρίως της IgM. Ασθενείς που έχουν δεχθεί πλήρη ανοσοποίηση κατά της πολιομυελίτιδας, της ιλαράς, της διφθερίτιδας και του τετάνου, κατά κανόνα έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων ή καθόλου σε ένα ή περισσότερα από τα εμβόλια αυτά. Ανοσοποίηση με άλλα εμβόλια, όπως το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου, μπορούν να γίνουν προκειμένου να προσδιοριστεί ο βαθμός της ανοσοανεπάρκειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο έλεγχος αυτός μπορεί να βοηθήσει τον γιατρό να αποφασίσει εάν ο ασθενής θα ωφεληθεί από μια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρινών. Μπορεί επίσης να καθοριστεί ο αριθμός των T-λεμφοκυττάρων και να ελεγχθεί η λειτουργία τους σε δείγματα αίματος. Με ειδικές εργαστηριακές τεχνικές, είναι δυνατόν να εξακριβωθεί εάν τα B-λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα σε δοκιμαστικό σωλήνα (καλλιέργεια ιστού) και αν τα T-λεμφοκύτταρα έχουν φυσιολογικές λειτουργίες.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Λόγω της ασαφούς γενετικής φύσης της Κοινής Ποικίλης Ανοσοανεπάρκειας (CVID), δεν έχει καθοριστεί ένα ξεκάθαρο μοντέλο κληρονομικότητας. Σε κάποιες περιπτώσεις, περισσότερα από ένα μέλη της ίδιας οικογένειας παρουσιάζουν ανεπάρκεια σε ένα ή περισσότερα είδη ανοσοσφαιρινών. Για παράδειγμα, δεν είναι ασυνήθιστο ένα μέλος μιας οικογένειας να πάσχει από CVID, ενώ άλλο να έχει επιλεκτική ανεπάρκεια IgA.

Τα τελευταία χρόνια, μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων έχουν συνδεθεί με την CVID. Σε αυτές ανήκουν επαγώγιμα συν-διεγερτικά γονίδια (ICOS) και μεταλλάξεις στο γονίδιο μιας πρωτεΐνης των B-κύτταρων (CD19) και είναι αιτίες υπολειπόμενης αυτοσωματικής κληρονομικότητας CVID. Μεταλλάξεις στον κυτταρικό υποδοχέα (TACI) για δύο παράγοντες (BAFF ή APRIL) που είναι απαραίτητοι για την φυσιολογική ανάπτυξη και ρύθμιση των B-κυττάρων έχουν επίσης εντοπιστεί στο 10% των ασθενών με CVID. Η αιτιότητα του ρόλου των μεταλλάξεων αυτών στην ανοσολογική ανεπάρκεια δεν είναι εμφανής καθώς μερικές από τις μεταλλάξεις αυτές μπορούν να βρεθούν σε ανθρώπους με φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες.



ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΚΠΑΑ)

Common Variable Immunodeficiency (CVID)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η αντιμετώπιση της CVID μοιάζει με εκείνη που χρησιμοποιείται σε άλλες διαταραχές που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών στον ορό. Με την προϋπόθεση να μην υπάρχει σοβαρή ανεπάρκεια των Τ-λεμφοκυττάρων ή βλάβη κάποιου οργάνου, η θεραπεία υποκατάστασης (χορήγησης) ανοσοσφαιρίνης σχεδόν πάντα οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων. Η ανοσοσφαιρίνη προέρχεται από μια μεγάλη δεξαμενή ανθρώπινου πλάσματος που αποτελείται κυρίως από IgG και περιέχει όλα τα σημαντικά αντισώματα που είναι παρόντα στον φυσιολογικό πληθυσμό.

Ασθενείς με χρόνια παραρρινοκολπίτιδα ή πνευμονικές παθήσεις και απαιτούν μακροχρόνιες θεραπείες με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος. Εάν υπάρχει υποψία για μόλυνση από μυκόπλασμα ή χλαμύδια, αντιβιοτικά ειδικά για τους μικροοργανισμούς αυτούς μπορεί να θεωρηθούν αναγκαία. Εάν έχει αναπτυχθεί βρογχεκτασία, είναι απαραίτητη φυσικοθεραπεία και καθημερινή μηχανική απομάκρυνση (με φυσικοθεραπεία) των εκκρίσεων από τους πνεύμονες και τους βρόγχους.

Ασθενείς με γαστρεντερικά συμπτώματα και δυσαπορρόφηση εξετάζονται για την παρουσία των *Giardia lamblia*, *rotavirus* και μια σειρά άλλων μικροοργανισμών υπεύθυνων για γαστρεντερικές λοιμώξεις.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια και αρθρίτιδα ανταποκρίνονται θετικά στην θεραπεία με χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η θεραπεία χορήγησης ανοσοσφαιρίνης, συνδυασμένη με αντιβιοτική αγωγή, έχει βελτιώσει πολύ τις προοπτικές για ασθενείς με Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια (CVID). Στόχος της αγωγής είναι να κρατήσει τον ασθενή ελεύθερο από λοιμώξεις και να αποτρέψει την ανάπτυξη χρόνιων πνευμονικών παθήσεων. Οι προοπτικές των ασθενών με CVID εξαρτώνται από το πόσο μεγάλη βλάβη έχει γίνει στους πνεύμονες ή σε άλλα όργανα πριν την διάγνωση και πόσο αποτελεσματικά μπορούν να αποφευχθούν λοιμώξεις στο μέλλον με την χρήση της θεραπείας με ανοσοσφαιρίνη και αντιβιοτικά.

Ο Σύλλογος **"ΑΡΜΟΝΙΑ"**

γεννήθηκε από την ανάγκη για
ευαισθητοποίηση

της ιατρικής κοινότητας αλλά και του κοινού
σχετικά με τα νοσήματα του ανοσοποιητικού
συστήματος.

Σε συνεργασία με επιστήμονες του χώρου
και άλλες οργανώσεις ασθενών

προσπαθούμε να προσφέρουμε υποστήριξη
για τους πάσχοντες και τις οικογένειές
τους,

ενώ παράλληλα υπερασπιζόμαστε τα δικαιώματα
των ασθενών,

κυρίως σχετικά με την πρόσβαση στην
ιατροφαρμακευτική περίθαλψη
και τις ειδικές συνθήκες νοσηλείας που
χρειάζονται.