

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες στους ενήλικες Σύγχρονη κλινική προσέγγιση

Οι πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες (primary antibody deficiencies, PADs) δεν θεωρούνται πλέον σπάνια νοσήματα. Με τις μισές περίπου από αυτές να διαγιγνώσκονται κατά την ενήλικη ζωή, με μέση καθυστέρηση περί τα 5 έτη και με διάμεση ηλικία θανάτου των ασθενών >50ό έτος της ζωής, αντιπροσωπεύουν ένα κοινό πρόβλημα της Παθολογίας. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με PAD που έχει ανάγκη ιατρικής φροντίδας κατά την ενήλικη ζωή πάσχουν από κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (common variable immunodeficiency, CVID). Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται οι PADs που απαντώνται στους ενήλικες, με ιδιαίτερη έμφαση στις ανεξήγητες μέχρι στιγμής φλεγμονώδεις και λεμφοϋπερπλαστικές εκδηλώσεις της CVID. Οι εν λόγω εκδηλώσεις επικρατούν στην κλινική εικόνα της νόσου, μετά από την αποτελεσματική αντιμετώπιση των λοιμώξεων που επιτεύχθηκε με τη χορήγηση ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών. Αναφέρονται, επίσης, οι προσπάθειες ταξινόμησης της CVID με βάση τα κλινικά και τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Η σημασία αυτών των ταξινομήσεων και των ανοσοφαινοτυπικών δυναμικών δεικτών που έχουν προσδιοριστεί, αναμένεται να είναι χρήσιμη αναφορικά με την έγκαιρη διάγνωση, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζονται με κοκκιωματώδη νόσο ή και λεμφαδενοπάθεια, η κλινική αναγνώριση των οποίων μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά. Τέλος, παρουσιάζονται τα κριτήρια και τα διαφορικά διαγνωστικά προβλήματα της CVID στους ενήλικες ασθενείς, καθώς και τα δεδομένα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης με την ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση ανοσοσφαιρινών, όπως αξιολογούνται 30 χρόνια μετά από την έναρξη της εφαρμογής της.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων υπογαμμασφαιρηναιμίας που απαντώνται σε ενήλικα άτομα αντιπροσωπεύουν δευτεροπαθή εκδήλωση άλλων νοσημάτων ή οφείλονται στην επίδραση φαρμακευτικών παραγόντων πάνω στα κύτταρα της Β-σειράς. Η πρωτοπαθής υπογαμμασφαιρηναιμία, αντίθετα, συνοδεύει μια σειρά γενετικών ως επί το πλείστον συνδρόμων, τα οποία εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Ελάχιστα από τα εν λόγω σύνδρομα των πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών (primary immunodeficiencies, PIDs) εκδηλώνονται για πρώτη φορά μετά από την εφηβεία. Είναι, όμως, ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες (primary antibody deficiencies, PADs) είτε υποδιαγιγνώσκονται κατά την παιδική ηλικία είτε πρωτοεμφανίζονται κλινικά κατά την ενήλικη ζωή,

με αποτέλεσμα πολλοί περισσότεροι από τους μισούς να διαγιγνώσκονται κατά την ενήλικη ζωή παρουσιάζοντας ένα μεγάλο φάσμα συμπτωμάτων. Από τα συμπτώματα των PADs, ορισμένα είναι συνέπεια της ανεπαρκούς αντιμετώπισης των υποτροπιαζουσών λοιμώξεων που αποτελούν σταθερό χαρακτηριστικό της κλινικής τους εικόνας, ενώ άλλα φαίνεται ότι συνδέονται αιτιοπαθογενετικά με την υποκείμενη ανοσολογική διαταραχή.<sup>1,2</sup> Η συνακόλουθη νοσηρότητα επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής και μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών.<sup>3,4</sup> Η εισαγωγή, από τις αρχές περίπου της δεκαετίας του 1990, της ενδοφλέβιας χορήγησης ανοσοσφαιρινών στη θεραπευτική των PADs έχει περιορίσει σημαντικά αυτές τις επιπτώσεις και έχει επιφέρει θεαματική μεταβολή στην κλινική πορεία της νόσου.<sup>5,6</sup>

Από τις PIDs που συνοδεύονται από αντισωματική

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(4):420-435  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(4):420-435

Μ.Γ. Σπελέτας,  
Α.Ε. Γερμενής

Εργαστήριο Ανοσολογίας-  
Ιστοσυμβατότητας, Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας,  
Λάρισα

Primary antibody deficiencies in  
adults: A contemporary clinical  
approach

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

Ειδική ανεπάρκεια αντισωμάτων  
με φυσιολογική συγκέντρωση  
ανοσοσφαιρινών  
Εκλεκτικές CSR ανεπάρκειες  
Εκλεκτική IgA ανεπάρκεια  
Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια  
Πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες

Υποβλήθηκε 20.3.2013  
Εγκρίθηκε 31.3.2013

ανεπάρκεια, αδιάγνωστες μετά την ενηλικίωση ενδέχεται να παραμένουν, αποκλειστικά σχεδόν, εκείνες που χαρακτηρίζονται από την παρουσία φυσιολογικού ή μειωμένου αριθμού κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων. Από τα συγκεκριμένα νοσήματα, διευκρινισμένη σε σημαντικό βαθμό είναι η κλινική σημασία της κοινής ποικίλης ανοσοανεπάρκειας (common variable immunodeficiency, CVID) και της εκλεκτικής IgA ανεπάρκειας (selective IgA deficiency, sIgAD), ενώ συνεχίζουν να είναι ασαφείς οι κλινικές συνέπειες των PADs που δεν συνοδεύονται από ελάττωση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών στον ορό. Κατά την ενήλικη ζωή έχει, επίσης, αναφερθεί η εκδήλωση μικρού αριθμού (<50) περιπτώσεων εκλεκτικών ανεπαρκειών των ανασυνδυασμών που ευθύνονται για τη μεταστροφή των υποτάξεων των ανοσοσφαιρινών (class switch recombination selective deficiencies, εκλεκτικές CSR ανεπάρκειες), οι οποίες ενδέχεται να συνοδεύονται από υπογαμμασφαιριναιμία. Πρόκειται για τις καταστάσεις που φέρονταν παλιότερα ως *δυσγαμμασφαιριναιμίες* και κατατάσσονταν στα *υπερ-IgM σύνδρομα*. Τέλος, σπάνιες περιπτώσεις πρώτης εκδήλωσης φυλοσύνδετης αγαμμασφαιριναιμίας έχουν περιγραφεί κατά την ενήλικη ζωή.<sup>7</sup>

## 2. ΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ (PADS) ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

### 2.1. CVID και sIgAD

Η CVID είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υπογαμμασφαιριναιμία, αδυναμία παραγωγής ειδικών αντισωμάτων, υποτροπιάζουσες ή και χρόνιες λοιμώξεις και αυξημένη επίπτωση λεμφοϋπερπλαστικών και κοκκιωματωδών βλαβών, αυτοάνοσων φαινομένων και κακοήθων νοσημάτων.<sup>8</sup> Η σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης της IgG στον ορό αποτελεί προϋπόθεση για τη διάγνωση της CVID. Στους περισσότερους ασθενείς μειωμένη ανευρίσκεται επίσης και η συγκέντρωση της IgA, ενώ τα επίπεδα της IgM είναι μειωμένα στις μισές περίπου των περιπτώσεων. Πρόκειται για την PID που έχει ανάγκη ιατρικής φροντίδας συχνότερα από όλα τα άλλα νοσήματα της συγκεκριμένης ομάδας.<sup>9</sup> Ο επιπολασμός της υπολογίζεται μεταξύ 1:50.000 και 1:200.000 και η επίπτωσή της σε 1:75.000 γεννήσεις, με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα,<sup>10</sup> αν και η πρώτη εκδήλωση PAD κατά την ενήλικη ζωή φαίνεται ότι είναι συχνότερη στις γυναίκες.<sup>11</sup> Τα επιδημιολογικά δεδομένα της CVID, βέβαια, όπως και όλων των PIDs, πρέπει να αντιμετωπίζονται με την επιφύλαξη του σφάλματος λόγω του μεγάλου βαθμού της υποδιάγνωσής τους, ο οποίος εκτιμάται ότι είναι της τάξης του 70–90%.<sup>12</sup>

Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

Μέχρι πρότινος, εθεωρείτο ότι η εμφάνισή της ήταν συχνότερη κατά τις ηλικίες των 1–5 και των 16–20 ετών.<sup>13</sup> Πρόσφατα, όμως, διαπιστώθηκε, σε μεγάλη σειρά ασθενών, ότι το πρότυπο εμφάνισης της CVID είναι συνεχές, με επικρατέστερη ηλικία εκδήλωσης των συμπτωμάτων την τρίτη δεκαετία της ζωής (μέση ηλικία 26,3 και διάμεση 24 έτη).<sup>14</sup> Παρ' ότι δεν αποκλείεται η εκδήλωση της νόσου σε ενήλικα άτομα χωρίς ιστορικό συναφών συμπτωμάτων, μεταξύ της πρώτης εκδήλωσης και της διάγνωσης της CVID παρατηρείται μέση καθυστέρηση της τάξης των 4–6 ετών,<sup>3,15</sup> που επιβαρύνει μεν την ποιότητα ζωής αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζει ανεξάρτητα τη θνητότητα των ασθενών.<sup>14</sup>

Ως sIgAD ορίζεται η ελάττωση της συγκέντρωσης της IgA στον ορό <0,07 g/L παρουσία φυσιολογικών επιπέδων IgG και IgM, ενώ *μερική IgA ανεπάρκεια* θεωρείται η ελάττωση της συγκέντρωσης της IgA κάτω των δύο σταθερών αποκλίσεων από τα μέσα για την ηλικία του ασθενούς επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης. Πρόκειται για τη συνηθέστερη πρωτοπαθή αντισωματική ανεπάρκεια, με συχνότητα που ποικίλλει ανάμεσα στις διάφορες εθνικές ομάδες από 1:142 έως 1:23.255 (μέση συχνότητα στο Δυτικό Κόσμο 1:600) και με την ίδια συχνότητα εμφάνισης στα δύο φύλα.<sup>16,17</sup> Τα περισσότερα από τα προσβεβλημένα άτομα είναι ασυμπτωματικά, ενώ το 1/3 περίπου από αυτά εμφανίζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των βλεννογόνων, αλλεργίες ή αυτοάνοσα νοσήματα.<sup>18</sup>

Παρά τις προσπάθειες διερεύνησης της παθογένειας της CVID και της sIgAD και παρά την αποκάλυψη ενός πλήθους συνοδών ανοσολογικών διαταραχών, οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εκδήλωσή τους παραμένουν ακόμη άγνωστοι. Αρκετές είναι οι ενδείξεις που υποστηρίζουν την παθογενετική σχέση και τη γενετική βάση των δύο αυτών καταστάσεων. Στο 15% περίπου των περιπτώσεων υπάρχει οικογενειακή συρροή CVID και sIgAD,<sup>19</sup> ενώ έχουν περιγραφεί και μερικές περιπτώσεις εξέλιξης της sIgAD σε CVID.<sup>20</sup> Σε πολλές περιπτώσεις, επίσης, η sIgAD συνοδεύεται από εκλεκτική ανεπάρκεια υποτάξεων της IgG και ειδικότερα από αδυναμία παραγωγής ειδικών αντιπολυσακχαριδικών IgG2 αντισωμάτων<sup>21</sup> ή και από πλήρη έλλειψη της IgG2,<sup>22</sup> της IgG4 ή της IgE.<sup>23</sup> Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην άποψη ότι η CVID και η sIgAD παριστούν διαφορετική φαινοτυπική έκφραση της ίδιας βλάβης.

Η οικογενειακή κατανομή που παρατηρείται στο 10–20% των περιπτώσεων CVID και sIgAD υποδεικνύει την πιθανή γενετική βάση των συγκεκριμένων διαταραχών, ενδεχόμενο που υποστηρίζεται και από την αποκάλυψη των συσχετίσεών τους με ορισμένα HLA-αλληλόμορφα. Ισχυρές, εν τούτοις, ενδείξεις γενετικής αιτιολογίας δεν έχουν προκύψει παρά

μόνο για το 10% περίπου των περιπτώσεων. Γενετικές βλάβες που θεωρούνται υπεύθυνες για την εκδήλωση ή και για την τροποποίηση της κλινικής έκφρασης της CVID έχουν εντοπιστεί στα γονίδια *ICOS* (inducible costimulator), *CD19*, *TAC1* (tumor necrosis factor receptor superfamily member 13b, *TNFRSF13B*), *BAFFR* (tumor necrosis factor receptor superfamily member 13c, *TNFRSF13C*) και *MSH5* (MutS E. coli homolog 5).<sup>24-26</sup> Σημαντικές επιπτώσεις στον κλινικό φαινότυπο της CVID φαίνεται, επίσης, να έχει η συνύπαρξη βλαβών σε ανοσογονίδια που δεν σχετίζονται άμεσα με τη λειτουργία των Β-λεμφοκυττάρων και με την παραγωγή των ανοσοσφαιρινών, όπως του γονιδίου της συνδεόμενης με τη μαννόζη λεκτίνης (mannose binding lectin, MBL).<sup>27,28</sup> Κάτι ανάλογο συμβαίνει και στην εκλεκτική ανεπάρκεια της IgG2, η οποία έχει δειχθεί ότι είναι συχνότερη μεταξύ των ασθενών που είναι ομόζυγοι για την ανεπάρκεια του C2.<sup>29</sup> Από την άλλη πλευρά, το γεγονός ότι έχουν ανακοινωθεί πολλές περιπτώσεις μονοζυγωτικών διδύμων, από τους οποίους ο ένας μόνο παρουσιάζει αντισωματική ανεπάρκεια,<sup>30</sup> υποδηλώνει ότι για την έκφραση των εν λόγω συνδρόμων ενδέχεται να συνευθύνονται περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Κατόπιν αυτών, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η κλινική έκφραση της CVID ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα συρροής ανοσογενετικών βλαβών ή και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν, άμεσα ή έμμεσα, την παραγωγή της IgG και, επί πλέον, συμβάλλουν, ακόμη και ανεξάρτητα από το βαθμό της αντισωματικής ανεπάρκειας, στη διαμόρφωση του κλινικού φαινοτύπου της νόσου (Germeñis και Speletas, αδημοσίευτα αποτελέσματα).<sup>31</sup> Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, οι ανοσογενετικές βλάβες που εμπλέκονται σε μια τέτοια διεργασία δεν είναι από μόνες τους ικανές να προκαλέσουν έκδηλη αντισωματική ανεπάρκεια ή να οδηγήσουν στην κλινική έκφραση ανοσοανεπάρκειας, επειδή οι μεμονωμένες συνέπειες κάθε μιας από αυτές εξουδετερώνονται από τους αντιροποιστικούς μηχανισμούς του ανοσιακού συστήματος. Αν, από την άλλη πλευρά, η διαταραχή της παραγωγής IgG που προκαλείται από τη συνέργεια τέτοιων βλαβών αφορά σε υποτάξεις, των οποίων η χαμηλή φυσιολογική συγκέντρωση στον ορό (π.χ. IgG4) δεν επηρεάζει σημαντικά τα συνολικά επίπεδα της κυκλοφορούσας IgG, το κλινικό σύνδρομο της ανοσοανεπάρκειας που συνεπάγονται πιθανόν να μη συνοδεύεται από υπογαμμασφαιριναιμία.

## 2.2. PADs με φυσιολογικά επίπεδα ανοσοσφαιρινών

Η υπογαμμασφαιριναιμία δεν αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό όλων των PADs. Οι PADs που χαρακτηρίζονται από φυσιολογικά επίπεδα IgG, IgA και IgM στον ορό είναι οι εκλεκτικές ανεπάρκειες των υποτάξεων της IgG (isolated IgG

subclass deficiencies) και η ειδική ανεπάρκεια αντισωμάτων με φυσιολογική συγκέντρωση ανοσοσφαιρινών (specific antibody deficiency with normal immunoglobulin concentrations, SADNI). Οι διαταραχές αυτές, η αιτιολογία των οποίων παραμένει ακόμη άγνωστη, σε ορισμένες βάσεις καταγραφής PIDs αντιπροσωπεύουν έως και το 40% των PADs.<sup>32</sup>

Η κλινική σημασία του προσδιορισμού εκλεκτικών ανεπαρκειών των υποτάξεων της IgG (ελάττωση της συγκέντρωσης κάτω των δύο σταθερών αποκλίσεων από τα μέσα για την ηλικία του ασθενούς επίπεδα) σε άτομα που παρουσιάζουν ευαισθησία στις λοιμώξεις είναι ασαφής. Παράλληλα, εκλεκτική ανεπάρκεια μίας ή περισσότερων υποτάξεων της IgG εμφανίζει το 2,3% του γενικού πληθυσμού με την ακόλουθη σειρά συχνότητας: IgG4 40%, IgG2 28%, IgG3 17% και IgG1 14%. Ένα ποσοστό, επίσης, από τις ασυμπτωματικές εκλεκτικές ανεπάρκειες υποτάξεων της IgG που αναγνωρίζονται κατά την παιδική ηλικία και ιδιαίτερα εκείνες με ελαττωμένα, αλλά ανιχνεύσιμα επίπεδα της υποτάξης, εξαφανίζονται αυτόματα κατά την ενηλικίωση. Ακόμη περισσότερο, πολλά άτομα με εκλεκτική IgG2 ανεπάρκεια παρουσιάζουν φυσιολογική απάντηση έναντι των πολυσακχαριδικών αντιγόνων. Κατόπιν αυτών, δεν είναι ακόμη διευκρινισμένο αν οι καταστάσεις αυτές συνιστούν νοσολογικές οντότητες. Οι περισσότεροι πάντως συμφωνούν ότι, όταν οι εκλεκτικές ανεπάρκειες υποτάξεων της IgG συνοδεύονται από ελάττωση της συγκέντρωσης της συνολικής IgG, όπως συμβαίνει σχεδόν πάντοτε με την εκλεκτική ανεπάρκεια της IgG1, πρέπει, κλινικά τουλάχιστον, να θεωρούνται ως CVID. Κατ' αναλογία, η τυχαία ανεύρεση χαμηλών επιπέδων μιας υποτάξης της IgG δεν δικαιολογεί τη διάγνωση της αντισωματικής ανεπάρκειας.

Από την άλλη πλευρά, οι εκλεκτικές ανεπάρκειες υποτάξεων της IgG πολλές φορές συνυπάρχουν ή συνοδεύονται από ανεπάρκεια της IgA ή SADNI, οπότε και εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα. Η εκλεκτική ανεπάρκεια της IgG2, συνοδευόμενη πολλές φορές από ανεπάρκεια της IgA ή και της IgG4, είναι εκείνη που παρουσιάζει συχνότερα από όλες τις άλλες κλινική συμπτωματολογία. Επίσης, πολλές από τις συμπτωματικές κυρίως περιπτώσεις εκλεκτικών ανεπαρκειών των υποτάξεων της IgG εξελίσσονται, με την πάροδο του χρόνου, σε CVID.<sup>17</sup>

Η SADNI χαρακτηρίζεται από φυσιολογική συγκέντρωση ανοσοσφαιρινών και υποτάξεων της IgG, από ανεπαρκή IgG-αντισωματική απάντηση σε ειδικά, κυρίως πολυσακχαριδικά, αντιγόνα και από υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.<sup>33</sup> Η ανεπάρκεια ως προς την ικανότητα ανάπτυξης αντισωματικής απάντησης σε αντιγόνα διαφόρων εμβολίων αποτελεί γνώρισμα πολλών PIDs. Έτσι, ο χαρακτηρισμός της αντισωματικής ανεπάρκειας επιφυλάσσεται

για τις περιπτώσεις όπου έχουν αποκλειστεί οι άλλες PIDs. Γενικότερα, και για μια σειρά από λόγους, υπάρχει ακόμη αρκετή ασάφεια ως προς τον ακριβή κλινικό ορισμό της SADNI. Κατ' αρχήν, δεν υπάρχουν προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες που να επιβεβαιώνουν ότι η μη απαντητικότητα στα εμβόλια, ιδιαίτερα στο αντιπνευμονιοκοκκικό, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για νοσηρότητα από λοιμώξεις. Δεύτερον, η αντισωματική απάντηση στα μη συνδεδεμένα αντιπνευμονιοκοκκικά εμβόλια ποικίλλει ευρέως μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων, εξαρτώμενη σημαντικά από διάφορα χαρακτηριστικά του εμβολιαζόμενου πληθυσμού, μεταξύ των οποίων και η ηλικία.<sup>34</sup> Είναι γνωστό, επίσης, ότι η προστατευτική λειτουργία των εμβολίων εξαρτάται πολύ περισσότερο από τη συνάφεια παρά από τη συγκέντρωση των παραγομένων αντισωμάτων. Έτσι, οι περισσότεροι συμφωνούν ότι η διάγνωση της SADNI προϋποθέτει την παρουσία υποτροπιάζουσών ή και σοβαρών λοιμώξεων (τυπικά, λοιμώξεων των παραρρίνιων κόλπων και των πνευμόνων, πυώδους ωτόρροιας και βρογχεκτασίας), σε συνδυασμό με ανεπαρκή ειδική IgG-απάντηση σε περισσότερα από τα μισά από τα πολυσακχαριδικά αντιγόνα που δοκιμάζονται. Ως ανεπαρκής IgG-απάντηση σε ένα πολυσακχαριδικό αντιγόνο ορίζεται ο τίτλος <math><1,3 \text{ mg/mL}</math>, 4 εβδομάδες μετά από τον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό ή τίτλος μικρότερος του τετραπλάσιου εκείνου πριν από τον εμβολιασμό.<sup>35-37</sup>

Η SADNI, πάντως, είναι η συχνότερη ανοσοανεπάρκεια μεταξύ των παιδιών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.<sup>38</sup> Το ενδιαφέρον αναφορικά με τους ενήλικες έγκειται τόσο στο γεγονός ότι παρατηρείται αρκετά μεγάλη καθυστέρηση ως προς τη διάγνωσή της, όσο και στο ότι περιγράφονται αρκετές περιπτώσεις πρώτης εμφάνισης της διαταραχής μετά από την εφηβεία.

### 2.3. Σύνδρομο Good

Το *σύνδρομο Good* είναι ένας άγνωστης αιτιολογίας συνδυασμός της παρουσίας θυμώματος και ανοσοανεπάρκειας, κύρια χαρακτηριστικά της οποίας είναι η υπογαμμασφαιριναιμία, η μεγάλη ελάττωση (μέχρι απουσία) των B-λεμφοκυττάρων και η CD4<sup>+</sup> T-λεμφοπενία. Η μέση ηλικία εμφάνισης του συνδρόμου είναι τα 56 έτη (εύρος 40–80), γι' αυτό και η αναζήτησή του, με απεικονιστικό έλεγχο του πρόσθιου μεσοθωρακίου, επιβάλλεται σε κάθε ασθενή >40 ετών που εμφανίζεται με υπογαμμασφαιριναιμία. Οι εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι αποτέλεσμα αφ' ενός των μηχανικών συνεπειών της παρουσίας του όγκου και αφ' ετέρου των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, όπως ακριβώς συμβαίνει και στις υπόλοιπες PADs. Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους η διάγνωση του θυμώματος

προηγείται της εμφάνισης της υπογαμμασφαιριναιμίας, των λοιμώξεων ή της διάρροιας είναι ίσο περίπου με εκείνο των ασθενών που εμφανίζουν σχεδόν ταυτόχρονα όλα τα ευρήματα της κλινικής εικόνας του συνδρόμου. Η πρόγνωση του συνδρόμου φαίνεται ότι είναι δυσμενέστερη από εκείνη της CVID.<sup>39,40</sup>

## 3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

### 3.1. Κλινικές εκδηλώσεις

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι κατά συστήματα εκδηλώσεις και οι επιπλοκές των PADs. Βασικό χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας των PADs είναι η ευαισθησία στις μικροβιακές κυρίως λοιμώξεις (πίνακες 2, 3). Οι βαριές, οι ασυνήθεις, οι υποτροπιάζουσες και οι χρονίζουσες λοιμώξεις, οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ασυνήθη παθογόνα, αυτές που απαιτούν συχνή ή παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών, καθώς και εκείνες που προκαλούν βλάβες ή δυσλειτουργία των προσβαλλομένων οργάνων πρέπει να εγείρουν την υποψία υποκείμενης PAD. Συχνότερες είναι οι λοιμώξεις του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από πυογόνα μικρόβια, με συνηθέστερα τον *Streptococcus pneumoniae* και τον *Haemophilus influenzae* και σπανιότερα τα *Staphylococcus* spp, τα *Pseudomonas* spp και τη σαλμονέλα. Οι ιογενείς λοιμώξεις δεν αποτελούν γνώρισμα των PADs, ιδιαίτερα στους ενήλικες. Οι μισοί από τους ασθενείς με CVID έχουν ιστορικό ενός τουλάχιστον επεισοδίου πνευμονίας, ενώ όσοι δεν έχουν ιστορικό πνευμονίας παρουσιάζουν υποτροπιάζουσα βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα ή και μέση πυώδη ωτίτιδα, οι οποίες οδηγούν συχνά στην εμφάνιση επιπλοκών, όπως οι βρογχεκτασίες, η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, το εμπύημα του θώρακα και η μαστοειδίτιδα. Στους ενήλικες, πολύ συχνά, οι PADs διαγιγνώσκονται από τις επιπλοκές μακροχρόνιων υποτροπιάζουσών λοιμώξεων (π.χ. βρογχεκτασίες), το αίτιο των οποίων δεν είχε αναγνωριστεί έγκαιρα.<sup>41</sup> Ειδικότερα, η υποτροπιάζουσα μέση πυώδης ωτίτιδα και η χρόνια ωτόρροια, ακόμη και επί μη εμφανούς αντισωματικής ανεπάρκειας, επιβάλλουν τη διενέργεια ελέγχου για SADNI.<sup>42</sup> Αντίθετα, στην IgAD, όπου η επίπτωση των λοιμώξεων είναι, επίσης, αυξημένη, δεν παρατηρούνται ανάλογες επιπλοκές.

Από την ανάλυση των δεδομένων δύο μεγάλων σειρών<sup>15,43</sup> παρατηρήθηκε ότι ποσοστά 5,2% και 8,9%, αντίστοιχα, ασθενών με CVID, στους οποίους η νόσος εκδηλώθηκε κατά την ενήλικη ζωή, παρουσίαζαν ευκαιριακές λοιμώξεις ανάλογες εκείνων που παρατηρούνται στις ανοσοανεπάρκειες της T-σειράς (λοιμώξεις από ασπέργιλλο, πνευμονοκύστη, κυτταρομεγαλοϊό, κρυπτοσπορίδια κ.λπ.). Κοινό ανοσολο-

**Πίνακας 1.** Συνοπτική κατά συστήματα παρουσίαση των εκδηλώσεων και των επιπλοκών των PADs.<sup>106</sup>

Εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα
Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα είναι οι συχνότερες εκδηλώσεις με τις οποίες εμφανίζονται οι PADs
Λεμφοκυτταρικές ή κοκκιωματώδεις πνευμονικές διηθήσεις (10%)
Βρογχεκτασίες και πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων (17–76%)
Εκδηλώσεις από το πεπτικό σύστημα
Χρόνια διάρροια (40–60%)
Διάρροια λοιμώδους αιτιολογίας (5–32%)
Ατροφία των εντερικών θηλών (2,5%)
Κοκκιώματα μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα
Οζώδης λεμφική υπερπλασία (0,5–30%)
Άλλα:
Ατροφική γαστρίτιδα
Κακοήθης αναιμία
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, συνήθως με κοκκιωματώδη εμφάνιση
Ηπατικές εκδηλώσεις
Η λοιμώδης ηπατίτιδα είναι σπάνια
Οι διαταραχές των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας οφείλονται συνήθως στην οζώδη αναγεννητική υπερπλασία (nodular regenerative hyperplasia) της CVID
Η ηπατομεγαλία, συνήθως με κοκκιωματώδη ιστολογική εικόνα, είναι συνήθης
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
Η σκληρυντική χολαγγειίτιδα αποτελεί ασυνήθη επιπλοκή, ιδίως μετά από λοίμωξη με κρυπτοσπορίδια
Αιματολογικές εκδηλώσεις (30%)
Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, σύνδρομο Evans και ουδετεροπενία (2,5–11%)
Κακοήθη νοσήματα
Αύξηση του σχετικού κινδύνου $\times 1,8$ –13
Συνηθέστερα είναι τα λεμφώματα
Επιθηλιακοί όγκοι εμφανίζονται σπανιότερα
Νευρολογικές εκδηλώσεις
Οι λοιμώξεις από βακτήρια που φέρουν κάψα είναι το συνηθέστερο αίτιο μηνιγγίτιδας
Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από εντεροϊούς
Ανεξήγητη νευροεκφυλιστική νόσος μπορεί να εμφανιστεί, παρά τη θεραπεία με ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες – μερικά από τα σημεία της πιθανόν να μιμούνται την ανεπάρκεια της βιταμίνης E
Ρευματολογικές εκδηλώσεις
Μη ειδική αρθρίτιδα
Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων
Η συσχέτιση με αυτοάνοσης αιτιολογίας νοσήματα του συνδετικού ιστού είναι σπάνια
Δερματικές εκδηλώσεις
Λοιμώξεις
Κοκκιώματα

PADs: Πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες, CVID: Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια

**Πίνακας 2.** Οι λοιμώξεις με τις οποίες εμφανίζονται οι ασθενείς με PADs.

Εντόπιση	Συχνότητα (%)
Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος	37–90
Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των παραρρινίων κόλπων	19–98
Λοιμώξεις του πεπτικού συστήματος	6–38
Δερματικές λοιμώξεις	1–13
Λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος/ μηνιγγίτιδα	2–9
Άσηπτη αρθρίτιδα/οστεομυελίτιδα	1–7
Οφθαλμικές λοιμώξεις	1,4–10

PADs: Πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες

**Πίνακας 3.** Τα συνηθέστερα αίτια λοιμώξεων στους ασθενείς με PADs.

Λοιμώξεις	Παθογόνα
Λοιμώξεις των παραρρινίων κόλπων και του αναπνευστικού συστήματος	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Σηπτική αρθρίτιδα	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma spp</i>
Λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος	<i>Ureaplasma spp</i>
Μηνιγγίτιδα	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Λοιμώξεις του πεπτικού συστήματος	<i>Cryptosporidium spp</i> , <i>Giardia spp</i> , <i>Campylobacter spp</i>
Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	Εντεροϊοί

γικό χαρακτηριστικό των συγκεκριμένων ασθενών, στη σειρά των Malphettes et al<sup>43</sup> ήταν η σημαντική ελάττωση του αριθμού των CD4<sup>+</sup> T-λεμφοκυττάρων. Ως αποτέλεσμα αυτής της παρατήρησης, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με καθυστερημένη εκδήλωση της CVID ενδέχεται να αποτελούν ξεχωριστή ομάδα της CVID με διακριτά παθογενετικά χαρακτηριστικά (late-onset combined immune deficiency).

Σηπτική ή άσηπτη χρόνια μονοαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα ενδέχεται να συνοδεύει ή και να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση των PADs. Σπανιότερα, η αρθρίτιδα που συνοδεύει τις PADs αποτελεί εκδήλωση αυτοανοσίας, ενώ στο 10–20% των ασθενών με CVID περιγράφεται αρθρίτιδα που μιμείται την εικόνα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.<sup>44</sup>

Οι λοιμώξεις αποτελούν τη μοναδική κλινική εκδήλωση της CVID στο 30% περίπου των περιπτώσεων. Στους υπόλοιπους ασθενείς, την κλινική πορεία της νόσου, εκτός από τις λοιμώξεις, χαρακτηρίζει η εμφάνιση μιας ποικιλίας

φλεγμονωδών ή και αυτοάνοσων διαταραχών.<sup>15</sup> Στις περιπτώσεις αυτές, επιβάλλεται πολλές φορές η χρήση άλλοτε άλλου βαθμού ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γεγονός που επιδεινώνει την πρόγνωση της νόσου.<sup>45</sup>

Η συχνότερη από τις φλεγμονώδεις διαταραχές που συνοδεύουν τη CVID είναι η προϊούσα πνευμονική νόσος, που παρατηρείται στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων. Έως ένα βαθμό, το γεγονός αυτό ερμηνεύεται ως αποτέλεσμα των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εν τούτοις, στο 10% περίπου των ασθενών ανευρίσκονται άσχετες με τις λοιμώξεις, λεμφοκυτταρικές ή και κοκκιωματώδεις πνευμονικές βλάβες, που εκδηλώνονται ως λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP), λεμφοζιδιακή βρογχιολίτιδα ή λεμφοϋπερπλασία. Οι βλάβες αυτές φέρονται συλλήβδην υπό τον όρο κοκκιωματώδης-λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονική νόσος (granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease, GLILD) και φαίνεται ότι επιταχύνουν την εμφάνιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας.<sup>46–48</sup> Η ανάπτυξη τέτοιου είδους βλαβών σε τόσο μεγάλο ποσοστό ασθενών με CVID, καθώς και το γεγονός ότι η εμφάνισή τους δεν εξαρτάται από τη διάρκεια της νόσου, υποδηλώνουν ότι η νόσος συνοδεύεται από μια, ανεξάρτητη από τις λοιμώξεις, έντονη, ενδογενή φλεγμονώδη διεργασία, που παραμένει μέχρι στιγμής ανεξήγητη.

Οι διάχυτες πολυκλωνικές λεμφοϋπερπλαστικές βλάβες αποτελούν γενικότερο χαρακτηριστικό της CVID. Η λεμφαδενοπάθεια είναι σύνηθες εύρημα και κατά κανόνα αφορά στους αυχενικούς ή και στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου και της κοιλιάς. Λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, η παρουσία των οποίων πενταπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικών όγκων, εκτός από τους πνεύμονες, απαντώνται, επίσης, στο ήπαρ και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Σπληνομεγαλία απαντάται στο 30% των περιπτώσεων και σε ορισμένους ασθενείς αποτελεί σταθερό εύρημα καθ' όλη την πορεία της νόσου.<sup>14</sup> Η σπληνομεγαλία ή και ο υπερσπληνισμός, σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη παρουσία αυτοάνοσης θρομβοπενίας ή και αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, οδηγούν σημαντικό ποσοστό ασθενών σε σπληνεκτομή, η οποία βέβαια συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα.<sup>13</sup>

Σε ποσοστό 8–20% των περιπτώσεων, στους λεμφικούς ιστούς αναπτύσσονται, επίσης, μη τυροειδοποιούμενα κοκκίωματα, ανάλογα εκείνων που χαρακτηρίζουν τη σαρκοείδωση.<sup>49</sup> Εκτός από τους πνεύμονες, η κοκκιωματώδης νόσος μπορεί να εντοπίζεται στους λεμφαδένες, στο σπλήνα, στο ήπαρ και στο δέρμα, αλλά και σε οποιονδήποτε άλλον ιστό, ακόμη και στο χοριοειδή χιτώνα των οφθαλμών.<sup>50</sup> Για ανεξήγητους λόγους, η συχνότητα των αυτοάνοσων

διαταραχών είναι πολύ μεγαλύτερη στους ασθενείς με CVID και κοκκιωματώδη νόσο.

Οι συνηθέστερες αυτοάνοσες εκδηλώσεις της CVID είναι οι κυτταροπενίες και ειδικότερα η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, που απαντάται έως και στο 60% των περιπτώσεων, ακολουθούμενη σε συχνότητα από την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Είναι ενδιαφέρον ότι οι αυτοάνοσες αιματολογικές εκδηλώσεις φαίνεται να προηγούνται της διάγνωσης της CVID σε ποσοστό 14–54%, ενώ στο 2% περίπου των ασθενών αποτελούν το μοναδικό σύμπτωμα κατά την εμφάνιση της νόσου. Γι' αυτό και η αναζήτηση τυχόν υποκείμενης CVID προτείνεται σε κάθε περίπτωση αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας ή αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας. Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα που μπορεί να συνοδεύουν τη CVID είναι η κακοήθης αναιμία, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η αλωπεκία, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η κοιλιοκάκη, ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο Guillain-Barré, η μυασθένεια, η θυρεοειδίτιδα και η δερματομυοσίτιδα.<sup>51</sup> Τα αυτοάνοσα νοσήματα, αλλά και οι ατοπικές εκδηλώσεις αποτελούν, επίσης, συνηθείς εκδηλώσεις και των άλλων PADs.

Συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα εμφανίζουν οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με CVID. Επιμένουσα ή χρόνια διάρροια και δυσαπορρόφηση με σημαντική απώλεια βάρους εμφανίζει ποσοστό >60% και 10%, αντίστοιχα, των ασθενών με CVID που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης.<sup>52</sup> Στους ασθενείς με CVID, τις περισσότερες φορές, η διάρροια είναι λοιμώδους αιτιολογίας με συχνότερο αίτιο την *Giardia lamblia* και σπανιότερα τη *Salmonella*, τη *Shigella* και το *Campylobacter*. Η τυχόν απώλεια πρωτεϊνών, λόγω υποκείμενης εντεροπάθειας, πρέπει να ελέγχεται σε κάθε περίπτωση ασθενούς με CVID, ο έλεγχος της οποίας απαιτεί την αύξηση της δόσης των ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών. Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό πρόβλημα για ένα ποσοστό 19–32% των ασθενών με CVID. Στη βιοψία εντέρου, οι ασθενείς με CVID εμφανίζουν συνήθως μη ειδική ατροφία των εντερικών θηλών, καθώς και οζώδη λεμφική υπερπλασία, με υπεροχή των Β-λεμφοκυττάρων και ελαττωμένα πλασματοκύτταρα, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από δυσαπορρόφηση.<sup>53,54</sup> Η νοσηρότητα από το πεπτικό σύστημα (κυρίως λοιμώξεις και λεμφώματα) στα συμπτωματικά άτομα με IgAD φαίνεται ότι είναι συχνότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς με CVID.

Σε ποσοστό 12% των ασθενών με CVID παρατηρείται οζώδης αναγεννητική υπερπλασία του ήπατος (nodular regenerative hyperplasia, NRH). Πρόκειται για μια καλοήγη εξαλλαγή του ηπατικού παρεγχύματος που λαμβάνει τη μορφή μικρών αναγεννητικών οζιδίων, χωρίς ινωτικά χαρα-

κτηριστικά. Η κατάσταση αυτή παραμένει κλινικά σιωπηλή για πολλά χρόνια. Μόνο το 25% των ασθενών παρουσιάζουν ενδείξεις διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας και ελάχιστοι αναπτύσσουν πυλαία υπέρταση. Η διήθηση των βλαβών με Τ-λεμφοκύτταρα, η εμφάνιση κατά τη διάρκεια της κλινικής της πορείας της NRH, ή πριν από αυτή, ενός συνδρόμου ανάλογου της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, καθώς και η ισχυρή συσχέτισή της με άλλες αυτοάνοσες επιπλοκές της CVID, υποστηρίζουν την αυτοάνοση αιτιολογία της.<sup>55-57</sup>

Τέλος, στους ασθενείς με PADs η επίπτωση των νεοπλασιών είναι πενταπλάσια από εκείνη στο γενικό πληθυσμό. Στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων πρόκειται για λεμφώματα και λευχαιμίες, ενώ αυξημένη φαίνεται να είναι και η συχνότητα του καρκίνου του στομάχου.<sup>58</sup> Ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών με CVID για την εμφάνιση μη Hodgkin λεμφώματος<sup>66</sup> εκτιμάται ότι είναι 30-400 φορές και για την εμφάνιση καρκίνου του στομάχου<sup>59</sup> 10 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού. Οι νεοπλασίες αυτές, αν και εμφανίζονται σε νεαρότερη ηλικία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, κατά κανόνα δεν αποτελούν την πρώτη εκδήλωση των PADs,<sup>60</sup> παρ' ότι έχει περιγραφεί η περίπτωση λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος σε παιδί ως πρώτη εκδήλωση CVID.<sup>61</sup> Τα κακοήγη νοσήματα, εν τούτοις, αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών με CVID η οποία πρωτοεμφανίζεται κατά την ενήλικη ζωή.<sup>62</sup>

### 3.2. Κλινικοί φαινότυποι της CVID

Η μεγαλύτερη μέχρι στιγμής σειρά ασθενών, στην οποία μελετήθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά της CVID, είναι εκείνη του European Variable Immunodeficiency Disorders registry, η οποία περιλαμβάνει τα δεδομένα 334 ασθενών που παρακολούθηθηκαν για μέσο χρόνο 25,6 έτη.<sup>14</sup> Η μελέτη αυτή έδειξε ότι υπάρχουν πέντε διακριτοί κλινικοί φαινότυποι της CVID, οι οποίοι, εκτός από τις λοιμώξεις, χαρακτηρίζονται από (α) την απουσία άλλων εκδηλώσεων, (β) την εκδήλωση αυτοάνοσων διαταραχών, (γ) την παρουσία πολυκλωνικών λεμφοκυτταρικών διηθήσεων, (δ) την παρουσία εντεροπάθειας και (ε) την ανάπτυξη λεμφοϋπερπλαστικών όγκων. Το ενδιαφέρον είναι ότι 83% των ασθενών παρουσιάζουν ένα μόνο από αυτούς τους φαινότυπους και μόλις το 12,6% πληροί τα κριτήρια δύο κλινικών φαινοτύπων. Ένα επί πλέον σημαντικό εύρημα της μελέτης, τα αποτελέσματα της οποίας φαίνεται ότι επιβεβαιώνονται σε μεταγενέστερες δημοσιεύσεις,<sup>63</sup> είναι ότι αυτοί οι κλινικοί φαινότυποι σχετίζονται με τη θνητότητα των ασθενών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με εντεροπάθεια και αυτοί με πολυκλωνικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις εμφανίζουν τετραπλάσιο και τριπλάσιο, αντίστοιχα, σχετικό

κίνδυνο θνητότητας. Η σημασία της εν λόγω παρατήρησης γίνεται ακόμη μεγαλύτερη, όταν εξετάζεται σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα πολλών πολυκεντρικών μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης. Οι συγκεκριμένες μελέτες δείχνουν ότι, ενώ οι ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες έχουν επιφέρει θεαματική μεταβολή όσον αφορά στη συχνότητα, στη βαρύτητα και στις επιπλοκές των λοιμώξεων, κάτι ανάλογο δεν έχει συμβεί με τις φλεγμονώδεις επιπλοκές της CVID, με αποτέλεσμα η κοκκιωματώδης φλεγμονή, η διάμεση πνευμονική νόσος, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και οι συνοδές κακοήθειες να συνεχίζουν να αποτελούν θεραπευτική πρόκληση.

Μετά από αυτά και δεδομένου ότι, στα αρχικά τους τουλάχιστον στάδια, η αποκάλυψη της κοκκιωματώδους νόσου και της λεμφαδενοπάθειας δεν είναι πάντοτε κλινικά ευχερής, το ζήτημα της έγκαιρης διάγνωσης της CVID προβάλλει πολύ επιτακτικότερο. Έτσι, πολλοί ερευνητές, αναζητώντας δυνητικούς εργαστηριακούς δείκτες της νόσου, έχουν επιχειρήσει να προσδιορίσουν ενδεχόμενες συσχετίσεις των κλινικών φαινοτύπων της CVID με εργαστηριακές παραμέτρους. Όπως είναι αναμενόμενο, το ζήτημα της κρίσιμης συγκέντρωσης της IgG έχει απασχολήσει από παλιά τη βιβλιογραφία και από νωρίς έχει δειχθεί ότι ούτε οι λοιμώξεις ούτε οι θεωρούμενες επιπλοκές των λοιμώξεων (βρογχεκτασίες), αλλά ούτε και οι υπόλοιπες εκδηλώσεις της CVID εξαρτώνται από τα επίπεδα της IgG.<sup>64</sup> Είναι χαρακτηριστικό ότι, στην πολυκεντρική μελέτη των Chapel et al,<sup>14</sup> επίπεδα IgG <1,5 g/L δεν συσχετιζονταν με την παρουσία σοβαρών λοιμώξεων στο ιστορικό των ασθενών. Το γεγονός, επίσης, ότι από την ίδια μελέτη φάνηκε πως το 94,2% των ασθενών είχαν κατά τη διάγνωση επίπεδα IgG <4,5 g/L θέτει θέμα αναθεώρησης των διαγνωστικών κριτηρίων που ισχύουν για τη CVID, τα οποία αναφορικά με τα επίπεδα της IgG προβλέπουν να είναι χαμηλότερα των δύο σταθερών αποκλίσεων από τη μέση για την ηλικία του ασθενούς τιμή της ανοσοσφαιρίνης.<sup>65-67</sup>

Από πολύ παλιά είχε διαπιστωθεί ότι η CVID συνοδεύεται από διαταραχές των Β-λεμφοκυττάρων.<sup>68</sup> Με τη διάδοση της κυτταρομετρίας ροής έγινε εφικτή η παραπέρα μελέτη αυτών των διαταραχών και επιχειρήθηκε η συσχέτισή τους με την παθοφυσιολογία της νόσου. Τα κυκλοφορούντα Β-λεμφοκύτταρα κυμαίνονται περί τα κατώτερα φυσιολογικά όρια στο 90% των ασθενών με CVID, ενώ στο 10% ανευρίσκονται σε ποσοστό <1% του συνόλου των λεμφοκυττάρων.<sup>15</sup> Η τελευταία ομάδα, λόγω των δυσχερειών της παραπέρα κυτταρομετρικής ανάλυσης, φέρεται γενικά ως «B-» και χαρακτηρίζεται από βλάβες, οι οποίες επηρεάζουν την πρώιμη διαφοροποίηση της Β-σειράς, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των μεταλλάξεων του ICOS.<sup>24</sup> Στους υπόλοι-

πους ασθενείς, το σημείο της διαδικασίας διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων, στο οποίο εντοπίζονται οι πιθανές διαταραχές, δεν έχει αναγνωρισθεί. Χαρακτηριστική, εν τούτοις, στους ασθενείς με CVID είναι η ελάττωση του αριθμού των μνημονικών Β-λεμφοκυττάρων μετά την ισοτυπική μεταστροφή (class-switched memory B cells, CD27<sup>+</sup> IgM<sup>-</sup> IgD<sup>-</sup>) που παρατηρείται στο 50–75% των ασθενών.<sup>69</sup>

Στη βάση των διαταραχών αυτού του τελευταίου υποπληθυσμού των Β-λεμφοκυττάρων έχουν επιχειρηθεί πολλές προσπάθειες ταξινόμησης της CVID, οι οποίες αποσκοπούν στο συνδυασμό των κλινικών με τα παθοφυσιολογικά ή παθογενετικά χαρακτηριστικά της νόσου. Σημαντικότερη μεταξύ αυτών είναι εκείνη του EUROclass trial,<sup>70</sup> στην οποία αναλύθηκαν τα ανοσοφαινοτυπικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά 303 ασθενών με CVID. Συνοπτικά, η μελέτη αυτή αποκάλυψε ότι η μεγάλη ελάττωση του αριθμού των CD27<sup>+</sup> IgM<sup>-</sup> IgD<sup>-</sup> Β-λεμφοκυττάρων συνδέεται με την εμφάνιση κοκκιωματώδους νόσου, σπληνομεγαλίας και αυτοάνοσων κυτταροπενιών, ενώ η αύξηση άλλων υποπληθυσμών, όπως των μεταβατικών και των CD21<sup>lo</sup> Β-λεμφοκυττάρων, συσχετίζεται με τη λεμφαδενοπάθεια και τη σπληνομεγαλία, αντίστοιχα. Τόσο αυτές, όμως, όσο και ανάλογες συσχετίσεις που έχουν περιγραφεί από μικρότερες μελέτες, είναι αρκετά ασαφείς και η αξιοπιστία τους, στο διαγνωστικό τουλάχιστον επίπεδο, δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη.

#### 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στην κλινική πράξη, τα βασικά προβλήματα σε σχέση με τη διαγνωστική των PADs είναι δύο. Το πρώτο αφορά στον αποκλεισμό των δευτερογενών αιτιών της υπογαμμασφαιριναιμίας και το δεύτερο στην αναζήτηση της διάγνωσης της CVID (δευτερευόντως και των υπολοίπων PADs) σε ασθενείς που εμφανίζουν τις εκδηλώσεις και τις επιπλοκές της νόσου, όπως περιγράφηκαν παραπάνω. Έχοντας υπ' όψη ότι η διαφορική διάγνωση της υπογαμμασφαιριναιμίας μπορεί να εξελιχθεί σε μια πολύπλοκη διαδικασία, απαραίτητο πρώτο βήμα της διαγνωστικής προσέγγισης είναι η επιβεβαίωση του ευρήματος σε νέο δείγμα αίματος του ασθενούς, ιδιαίτερα στις πολύ συχνές περιπτώσεις όπου η υπογαμμασφαιριναιμία είναι τυχαίο εύρημα. Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια οξείων λοιμώξεων ή, αντίθετα, μπορεί να συνοδεύει χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες ή βαρύ υποσιτισμό. Από την άλλη πλευρά, η έντονη φυσική δραστηριότητα και το μεγάλο stress, όπως συμβαίνει π.χ. στους αθλητές, είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την παραγωγή των ανοσοσφαιρινών.<sup>71</sup> Η κρουοσφαιριναιμία, επίσης, είναι δυνατό να οδηγήσει σε ψευδή προσδιορισμό υπογαμμασφαιριναιμίας.<sup>72</sup>

#### 4.1. Δευτεροπαθής υπογαμμασφαιριναιμία

Παρά το γεγονός ότι στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα αναφορικά με την επίπτωση της δευτεροπαθούς υπογαμμασφαιριναιμίας, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι, στους ενήλικες τουλάχιστον, είναι κατά πολύ συχνότερη της πρωτοπαθούς. Το πρωταρχικό, κατά συνέπεια, μέλημα στις περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζονται με υπογαμμασφαιριναιμία είναι ο αποκλεισμός των δευτερογενών αιτιών. Οι καταστάσεις που συνοδεύονται από δευτεροπαθή υπογαμμασφαιριναιμία διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: (α) Νοσήματα που χαρακτηρίζονται από απώλεια ανοσοσφαιρινών, (β) διαταραχές της παραγωγής των ανοσοσφαιρινών και (γ) επαγόμενη από φάρμακα υπογαμμασφαιριναιμία.<sup>73</sup>

**4.1.1. Υπογαμμασφαιριναιμία από απώλεια ανοσοσφαιρινών.** Η απώλεια πρωτεϊνών λόγω νεφρικής νόσου ή εντεροπάθειας είναι οι συνηθέστερες καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε ελάττωση της συγκέντρωσης των ανοσοσφαιρινών. Η ανίχνευση πρωτεϊνουρίας και απώλειας πρωτεϊνών στα κόπρανα μπορούν να καθοδηγήσουν ανάλογα τη διαγνωστική προσέγγιση. Η αυξημένη κάθαρση α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης επιβεβαιώνει με μεγάλη ευαισθησία την απώλεια πρωτεϊνών από τον πεπτικό σωλήνα, αν και πρόκειται για εργώδη δοκιμασία, αφού προϋποθέτει συλλογή κοπράνων για 3 συνεχόμενες ημέρες. Το νεφρωσικό σύνδρομο συνοδεύεται από βαριά συνήθως υπογαμμασφαιριναιμία, η οποία μάλιστα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση βακτηριακών λοιμώξεων στους ενήλικες ασθενείς, αλλά δεν προβάλλει ως θέμα διαφορικής διάγνωσης.<sup>74</sup> Από τις εντεροπάθειες, εκείνες που συνηθέστερα συνοδεύονται από υπογαμμασφαιριναιμία είναι η αυτοάνοση εντεροπάθεια και η εντερική λεμφαγγειεκτασία.

Η διάκριση μεταξύ *αυτοάνοσης εντεροπάθειας* και CVID δεν είναι εύκολη. Η χρόνια διάρροια, που είναι το προεξάρχον σύμπτωμα της πρώτης, αποτελεί πολλές φορές και το μοναδικό σύμπτωμα με το οποίο εμφανίζονται οι ασθενείς με CVID. Σαφείς διαφορές μεταξύ των δύο καταστάσεων δεν υπάρχουν ούτε στο ιστοπαθολογικό επίπεδο, ενώ σε μικρό αριθμό περιπτώσεων τα νοσήματα αυτά φαίνεται ότι συνυπάρχουν. Η υπογαμμασφαιριναιμία, πάντως, φαίνεται ότι είναι ηπιότερη στην αυτοάνοση εντεροπάθεια και η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων έναντι των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου υποστηρίζει τη διάγνωση της.<sup>75,76</sup>

Η *εντερική λεμφαγγειεκτασία* (νόσος Waldmann) είναι αποτέλεσμα της απόφραξης των εντερικών λεμφαγγείων που οδηγεί σε διαφυγή λέμφου και ανοσοσφαιρινών εντός του εντερικού αυλού. Στην περίπτωση της πλήρως ανεπτυγμένης κλινικής εικόνας του νοσήματος δεν τίθεται θέμα αναγνώρισης και διάκρισής του από τις PADs. Εν τούτοις,



ιστολογικά επιβεβαιωμένη εντερική λεμφαγγειεκτασία ανευρίσκεται τυχαία σε ποσοστό έως και 2% των ενδοσκοπικών βιοψιών. Έχει, επίσης, δειχθεί ότι σε αρκετές περιπτώσεις η υπογαμμασφαιριναιμία που παρατηρείται στη νόσο συνοδεύεται τόσο από ελαττωμένες αντισωματικές απαντήσεις όσο και από λεμφοπενία, καθώς και από διαταραχές των Τ-κυττάρων, η αιτιολογία των οποίων παραμένει ακόμη ασαφής. Κατόπιν αυτών, η εντερική λεμφαγγειεκτασία δεν μπορεί να αποκλειστεί ως πιθανό δευτεροπαθές αίτιο σε ασθενείς που εμφανίζονται με προεξάρχον εύρημα την υπογαμμασφαιριναιμία.<sup>77</sup>

**4.1.2. Υπογαμμασφαιριναιμία από διαταραχές της παραγωγής των ανοσοσφαιρινών.** Ελάττωση της συγκέντρωσης των ανοσοσφαιρινών μπορεί να παρατηρηθεί σε όλα τα κακοήθη νοσήματα του λεμφικού ιστού, αλλά είναι πολύ μεγαλύτερη και συχνότερη στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (chronic lymphocytic leukemia, CLL). Η υπογαμμασφαιριναιμία αποτελεί την κυριότερη εκδήλωση της ανοσοανεπάρκειας που συνοδεύει τη CLL, προσβάλλει το σύνολο σχεδόν των ανοσολογικών λειτουργιών και ευθύνεται για την εμφάνιση των λοιμώξεων, που αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στο 25–50% των ασθενών. Υπογαμμασφαιριναιμία απαντάται στο 85% των ασθενών με CLL και ο βαθμός της εξαρτάται από το στάδιο και τη διάρκεια της νόσου. Εν τούτοις, ο ουδός της συγκέντρωσης των ανοσοσφαιρινών, κάτω από τον οποίο αυξάνεται ο κίνδυνος των ασθενών με CLL για εμφάνιση λοιμώξεων, είναι πολύ υψηλότερος από τον αντίστοιχο των ασθενών με PADs. Επίπεδα ολικών ανοσοσφαιρινών <700 mg/dL αποτελούν παράγοντα που συσχετίζεται ανεξάρτητα με τη μείωση της επιβίωσης.<sup>78</sup> Αυτό, πάντως, που έχει ιδιαίτερο διαφορικό διαγνωστικό ενδιαφέρον είναι ότι η υπογαμμασφαιριναιμία ενδέχεται να εμφανιστεί πολύ πρώιμα κατά την πορεία της CLL, καθώς και ότι μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο νόσου, ενώ είναι ανεξάρτητη από τη θεραπεία, η οποία, όπως αναφέρεται στη συνέχεια, την επιδεινώνει.<sup>79</sup> Σχετικά πρόσφατη προδρομική μελέτη έδειξε ότι στο 3% των ασθενών με CLL η υπογαμμασφαιριναιμία προηγείτο της εμφάνισης της νόσου έως και 3 έτη.<sup>80</sup> Παρ' ότι ανάλογες πληροφορίες σχετικά με την παρουσία υπογαμμασφαιριναιμίας κατά την εμφάνιση των άλλων κακοήθων νοσημάτων του λεμφικού ιστού (λεμφώματα) δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία, η εμπλοκή τους στη διαφορική διάγνωση θεωρείται δεδομένη, ιδιαίτερα εν όψει του γεγονότος της αυξημένης επίπτωσης τους στη CVID.

Το πολλαπλούν μύελωμα δεν αποτελεί, πρακτικά, διαφορικό διαγνωστικό πρόβλημα, αφού οι περιπτώσεις μη εκκριτικού μυελώματος (χωρίς δηλαδή την παρουσία μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης), με ταυτόχρονη εμφάνιση υπογαμμασφαιριναιμίας, είναι εξαιρετικά σπάνιες. Πιο

περιπελεγμένο, αν και επίσης σπάνιο, είναι ενδεχομένως το διαφορικό διαγνωστικό πρόβλημα στις περιπτώσεις του συνδρόμου συστηματικής τριχοειδικής διαφυγής (systemic capillary leak syndrome, σύνδρομο Clarkson), ιδιαίτερα μετά από την περιγραφή περιπτώσεων που συνοδεύονταν από υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις.<sup>81</sup> Η χαρακτηριστική, εν τούτοις, κλινική εικόνα του συνδρόμου (επεισόδια οξείας βαριάς υπότασης με αιμοσυμπύκνωση και υπολευκωματιναιμία) και η παρουσία μονοκλωνικής γαμμαπάθειας στο 80% περίπου των ασθενών δεν αφήνουν περιθώρια σύγχυσης της εμφάνισής του με την οξεία εισβολή σηπτικού επεισοδίου.

**4.1.3. Επαγόμενη από φάρμακα υπογαμμασφαιριναιμία.** Μια μεγάλη σειρά φαρμάκων έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση υπογαμμασφαιριναιμίας. Για ορισμένα από αυτά (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) η συσχέτιση με την υπογαμμασφαιριναιμία είναι καλά τεκμηριωμένη, ενώ για πολλά άλλα υπάρχουν ανεπιβεβαιώτες ενδείξεις. Ο μηχανισμός πρόκλησης της υπογαμμασφαιριναιμίας είναι γνωστός σε ελάχιστες περιπτώσεις, κυρίως βιολογικών παραγόντων, όπως οι αντι-CD20 παράγοντες (ριτουξιμάμπη), σχετικά με τους οποίους είναι καλά μελετημένες, επίσης, και οι κλινικές επιπτώσεις από πλευράς αύξησης του κινδύνου λοιμώξεων.<sup>82</sup>

Το ενδεχόμενο της επαγόμενης από φάρμακα υπογαμμασφαιριναιμίας πρέπει να αποκλείεται πριν από κάθε προσπάθεια περαιτέρω διαγνωστικής διερεύνησης τέτοιων περιπτώσεων. Κανονικά, αυτό προϋποθέτει την αποκατάσταση της συγκέντρωσης των ανοσοσφαιρινών στα όρια αναφοράς μετά από τη διακοπή του φαρμάκου. Εν τούτοις, ο χρόνος που απαιτείται γι' αυτό ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων και, σε πολλές από τις περιπτώσεις που έχει υπολογιστεί, φαίνεται ότι είναι αρκετά παρατεταμένος. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι σοβαρή υπογαμμασφαιριναιμία έχει παρατηρηθεί ακόμη και 7 χρόνια μετά από τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη.<sup>83,84</sup> Ο αντίστοιχος για την καρβαμαζεπίνη ανέρχεται σε αρκετούς μήνες, ενώ για τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να παρατείνεται έως και 2 έτη.

## 4.2. Η διάγνωση της CVID

**4.2.1. Κριτήρια.** Όπως φαίνεται από την παραπάνω περιγραφή της νόσου, μέχρι στιγμής δεν έχουν προσδιοριστεί γενετικοί ή άλλοι βιοδείκτες, οι οποίοι μπορούν να υποστηρίξουν τη διάγνωση της CVID. Κατά τούτο, η CVID συνεχίζει να είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού, για την οποία, όμως, δεν έχουν ακόμη διαμορφωθεί επικυρωμένα κριτήρια. Ο αποκλεισμός που προϋποθέτει η διάγνωση της CVID δεν αφορά μόνο στις δευτεροπαθείς υπογαμμασφαι-

ριναίμιες, αλλά και στις άλλες σπανιότερες PADs, είτε αυτές είναι οι PADs με «φυσιολογικά» επίπεδα ανοσοσφαιρινών είτε οι εκλεκτικές CSR ανεπάρκειες, που επίσης μπορούν να εμφανιστούν κατά την ενήλικη ζωή. Για τις πρώτες από αυτές ισχύουν όσα αναφέρθηκαν στην περιγραφή τους στα παραπάνω κεφάλαια, ενώ για τις εκλεκτικές CSR ανεπάρκειες απαιτείται σειρά γενετικών δοκιμασιών.

Η διάσταση του αποκλεισμού καταγράφεται ρητά στα διατυπωμένα από το 1999 κριτήρια των Conley et al,<sup>65</sup> στα οποία, χαρακτηριστικά, δεν προτείνεται καν οριστική διάγνωση της νόσου, υπό την έννοια της >98% πιθανότητας ισχύος της ίδιας διάγνωσης για τα επόμενα 20 χρόνια. Αντίθετα, καταγράφονται κριτήρια πιθανής (probable) διάγνωσης, τα οποία καλύπτουν πιθανότητα >85% ισχύος της ίδιας διάγνωσης για τα επόμενα 20 χρόνια, καθώς και κριτήρια δυνατής (probable) διάγνωσης που περιλαμβάνει τους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μερικά, αλλά όχι όλα τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου.

Κοινό απαραίτητο κριτήριο της πιθανής και της δυνατής διάγνωσης της CVID είναι η ανίχνευση ανεπαρκούς IgG-απάντησης στα πολυσακχαριδικά αντιγόνα, όπως ορίζεται και με τους περιορισμούς που περιγράφονται στα παραπάνω κεφάλαια. Η διαφορά μεταξύ πιθανής και δυνατής διάγνωσης εντοπίζεται στην απαιτούμενη εκσεσημασμένη ελάττωση (κάτω των δύο σταθερών αποκλίσεων από τη μέση για την ηλικία του ασθενούς τιμή) της συγκέντρωσης των μειζόνων τάξεων των ανοσοσφαιρινών. Έτσι, κριτήριο για την πιθανή διάγνωση είναι η εκσεσημασμένη ελάττωση της συγκέντρωσης τόσο της IgG όσο και της IgA, ενώ για τη δυνατή διάγνωση εκείνη μίας τουλάχιστον από τις μειζονες τάξεις (IgM, IgG ή IgA). Όπως ήδη αναφέρθηκε, όμως, οι συσχετίσεις μεταξύ της συγκέντρωσης των ανοσοσφαιρινών κατά τη διάγνωση και των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου (κυρίως λοιμώξεις) που έχουν προκύψει από τη μελέτη μεγάλων σειρών ασθενών,<sup>14</sup> υποδεικνύουν την ανάγκη αναθεώρησης αυτού του κριτηρίου.

Γενικά, επί κλινικής υποψίας της νόσου και όταν τα επίπεδα της IgG είναι <150 mg/dL, η διάγνωση μπορεί να θεωρείται βέβαιη και η αναζήτηση της ανεπαρκούς αντισωματικής απάντησης περιττεύει. Απαιτείται πιο ενδελεχής έλεγχος στις περιπτώσεις μικρότερης ελάττωσης της IgG (450–600 mg/dL) και ιδιαίτερα όταν η συγκέντρωση της IgA δεν είναι σημαντικά επηρεασμένη. Αυτοί οι τελευταίοι ασθενείς φαίνεται ότι διατηρούν ικανοποιητική παραγωγή IgG-αντισωμάτων και τα περιθώρια να ωφεληθούν από τη θεραπεία υποκατάστασης είναι περιορισμένα. Σε αυτούς ακριβώς τους ασθενείς επιβάλλεται λεπτομερέστερος έλεγχος της αντισωματικής απάντησης. Σε μερικές περιπτώσεις, η αναζήτηση των IgG-αντισωμάτων 6 μήνες μετά από τον

εμβολιασμό φαίνεται ότι είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της ικανότητας παραγωγής τους. Αν, σε τέτοιους ασθενείς, αρχίσει θεραπεία υποκατάστασης χωρίς να έχει προηγηθεί λεπτομερής έλεγχος και, στη συνέχεια, αμφισβητηθεί η αποτελεσματικότητά της, προκειμένου να πραγματοποιηθεί έλεγχος της αντισωματικής απάντησης σε δεύτερο χρόνο, απαιτείται διακοπή της θεραπείας για 5 μήνες περίπου.<sup>65</sup>

**4.2.2. Ειδικά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στους ενήλικες.** Το πρώτο και καθοριστικότερο βήμα για τη διάγνωση της CVID είναι αφ' ενός να συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση του πλήθους των συμπτωμάτων με τα οποία ενδέχεται να εμφανιστεί και αφ' ετέρου να αναζητηθούν τα χαρακτηριστικά της ευρήματα στο ιστορικό του ασθενούς. Πρωτεύουσα μεταξύ αυτών σημασία έχουν, ασφαλώς, η συχνότητα, το είδος και η εντόπιση των λοιμώξεων, καθώς και οι αυτοάνοσες εκδηλώσεις, η τυχόν εντόπιση των οποίων στο οικογενειακό ιστορικό είναι, επίσης, υποστηρικτική της διάγνωσης. Λόγω, όμως, της παρατηρούμενης καθυστέρησης της διάγνωσης της νόσου, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις ενηλίκων ασθενών όπου τα προεξάρχοντα συμπτώματα προέρχονται κυρίως από τις επιπλοκές των υποτροπιαζουσών λοιμώξεων ή της ίδιας της νόσου, δημιουργώντας έτσι πολυπλοκότερα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα.

Σοβαρό πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης υπάρχει στους ενήλικες μεταξύ CVID και σαρκοειδωσης. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται αρκετές περιπτώσεις ενηλίκων ασθενών με CVID, στους οποίους η νόσος εκδηλώθηκε ως σύνδρομο ανάλογο της σαρκοειδωσης (sarcoid-like syndrome), ακόμη και χωρίς ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων.<sup>86–88</sup> Σε ορισμένους μάλιστα από αυτούς, η διάγνωση της CVID τέθηκε αρκετά χρόνια μετά από την προηγούμενη λανθασμένη διάγνωση της σαρκοειδωσης. Οι συνέπειες σε περιπτώσεις όπως η τελευταία μπορεί να είναι εξαιρετικά δυσμενείς για τους ασθενείς με CVID, επειδή η χορήγηση κορτικοειδών για την αντιμετώπιση της υποτιθέμενης σαρκοειδωσης μπορεί να επιδεινώσει σημαντικά τις συνέπειες της υποκείμενης ανοσοανεπάρκειας. Τα συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζονται στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς με CVID είναι δύσπνοια, επίμονος βήχας, αδυναμία, απώλεια βάρους ή και πυρετός, ενώ η διάκριση από τη σαρκοειδωση γίνεται ακόμη δυσκολότερη όταν συνυπάρχουν αρθραλγίες, ηπατοσπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια. Η κοκκιωματώδης νόσος μπορεί και στα δύο νοσήματα να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο, αν και καρδιακή προσβολή δεν έχει περιγραφεί στη CVID. Παρεμφερή μπορεί, επίσης, να είναι και στα δύο νοσήματα τα ευρήματα από το λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής, τον απεικονιστικό έλεγχο του θώρακα και την παθολογοανατομική εξέταση των κοκκιωμάτων. Η μέτρηση των επιπέδων

του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (angiotensin converting enzyme, ACE) στον ορό, που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της σαρκοειδωσης, στερείται ειδικότητας, αφού αυξημένο ACE μπορεί να ανευρεθεί σε πολλές άλλες καταστάσεις, περιλαμβανομένων διαφόρων άσχετων κοκκιωματώδων νοσημάτων, όπως η φυματίωση, η ασβέστωση, αλλά και η κοκκιωματώδης νόσος της COVID. Η μέτρηση της συγκέντρωσης των ανοσοσφαιρινών του ορού, αντίθετα, είναι ιδιαίτερα υποβοηθητική, αφού κατά κανόνα η σαρκοειδωση συνοδεύεται από υπεργαμμασφαιριναιμία, ενώ η ανίχνευση ανεπαρκούς απάντησης στα πολυσακχαριδικά αντιγόνα θέτει οριστικά τη διάγνωση της COVID. Κατόπιν αυτών, σε κάθε περίπτωση πιθανής διάγνωσης σαρκοειδωσης συνιστάται η μέτρηση των ανοσοσφαιρινών του ορού, ενώ ορισμένοι προτείνουν και τον περιοδικό επανέλεγχο κατά την πορεία της νόσου. Στην τελευταία περίπτωση, βέβαια, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η υπογαμμασφαιριναιμία που μπορεί να έχει προκληθεί από την εν τω μεταξύ χορήγηση κορτικοειδών.<sup>89</sup> Ο προσδιορισμός της διαγνωστικής αξίας των διαφορών που εντοπίστηκαν μεταξύ των δύο καταστάσεων στην πρόσφατη, ενδιαφέρουσα αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων της Groupe Sarcoidose Francophone<sup>90</sup> πιθανόν να φανεί μελλοντικά χρήσιμος στην κλινική πράξη.

Δεδομένου ότι οι πνευμονικές επιπλοκές της νόσου, γενικότερα, αποτελούν, μαζί με τα κακοήθη νοσήματα, τις βασικές αιτίες θανάτου των ασθενών με COVID, και λαμβανομένων υπόψη των προβλημάτων που υπάρχουν ως προς την αντιμετώπισή τους, επιβάλλεται ιδιαίτερη εγρήγορση ως προς την έγκαιρη διάγνωση και την παρακολούθησή τους. Συρρέουσες ενδείξεις υποστηρίζουν ότι τη μέθοδο αναφοράς για την αποκάλυψη τόσο των βρογχεκτασιών όσο και της διάμεσης πνευμονικής νόσου αποτελεί η αξονική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (high-resolution computed tomography thorax, HRCT). Σε κάθε περίπτωση, πάντως, συνιστάται η κατά το δυνατόν πιο έγκαιρη παραπομπή και εκτίμηση των ασθενών με COVID από πνευμονολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση της νόσου.<sup>91,92</sup>

Οι διαφορών ειδών βλάβες του πεπτικού συστήματος (λοιμώξεις, αυτοάνοσες, φλεγμονώδεις ή κακοήθειες), που μπορεί να συνοδεύουν τη COVID, εκδηλώνονται με την ίδια συμπτωματολογία και είναι αρκετά δύσκολο να διακριθούν, αν και απαραίτητο λόγω της ανθεκτικότητας που φαίνεται να παρουσιάζουν στη θεραπεία υποκατάστασης. Η διαφορική διάγνωση της διάρροιας, που αποτελεί και το συχνότερο σύμπτωμα, είναι προβληματική, τόσο λόγω των δυσχερειών ανίχνευσης των υπεύθυνων μικροοργανισμών, όσο και επειδή οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του λεπτού εντέρου μιμούνται την ατροφία των θηλών που παρατηρείται στην κοιλιοκάκη.<sup>93,94</sup> Η λεμφοκυτταρική κολίτιδα, η κολλαγονική εντεροκολίτιδα, η κοιλιοκάκη, η λεμφοκυτταρική γαστρίτι-

δα, η κοκκιωματώδης νόσος, η οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι τα νοσήματα του πεπτικού συστήματος, την εμφάνιση των οποίων μπορεί να μιμηθούν οι εκδηλώσεις της COVID.<sup>95</sup>

Ποσοστό 44% των ασθενών με COVID εμφανίζουν κατά την πορεία της νόσου ενδείξεις διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας, συνηθέστερα αίτια της οποίας είναι η NRH, η ενδοηπατική χολόσταση, η κοκκιωματώδης νόσος και οι λεμφοκυτταρικές διηθήσεις. Οι συχνότερες εκδηλώσεις ηπατικής συμμετοχής είναι η συνήθως ανικτερική χολόσταση (65%) και η πυλαία υπέρταση (50%), ενώ συνηθέστερο εύρημα είναι η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης.<sup>55-57</sup> Στη βιβλιογραφία, εν τούτοις, δεν υπάρχουν ακριβείς πληροφορίες για το κατά πόσο αυτά μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της COVID.

*4.2.3. Το πρόβλημα της έγκαιρης διάγνωσης.* Από όλα τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι η διάγνωση, η διαφορική διάγνωση, αλλά και η παρακολούθηση τόσο της COVID, όσο και των άλλων PADs, δεν μπορεί να εξυπηρετηθεί παρά μόνο σε εξειδικευμένα για τα εν λόγω νοσήματα κέντρα. Προϋπόθεση, όμως, γι' αυτό είναι κατ' αρχήν η ύπαρξη τέτοιων κέντρων, όπως προβλέπεται από τις σχετικές συστάσεις της Ευρωπαϊκής Ένωσης,<sup>96</sup> αλλά και η παραπομπή των ασθενών με υποψία της νόσου από τους ιατρούς των διαφόρων ειδικοτήτων που έρχονται σε πρώτη επαφή με το πλήθος των μη ειδικών συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν τη νόσο (πίν. 4).<sup>97</sup>

Η ευρέως διαδεδομένη αλλά ανακριβής αντίληψη ότι η COVID και γενικότερα οι PIDs είναι σπάνια νοσήματα της παιδικής ηλικίας έχει συντείνει στην έλλειψη σχετικής ενημέρωσης και στο χαμηλό βαθμό εγρήγορσης που απαιτείται για την έγκαιρη διάγνωση, με αποτέλεσμα ο βαθμός

**Πίνακας 4.** Τα δέκα προειδοποιητικά σημεία (warning signs) που θέτουν σοβαρά την υπόνοια υποκείμενης PID σε ενήλικες ασθενείς.\*

---

>2 ωτίτιδες μέσα σε 1 χρόνο
>2 σοβαρές ιγμορίτιδες μέσα σε 1 χρόνο απουσία αλλεργίας
>1 πνευμονία μέσα σε 1 χρόνο
Χρόνια διάρροια με απώλεια βάρους
Υποτροπιάζουσες ιογενείς λοιμώξεις (κρυολόγημα, έρπητας, μυρμηκίες, κονδυλώματα)
Ανάγκη ενδοφλέβιας αγωγής για αντιμετώπιση λοιμώξεων
Υποτροπιάζοντα αποστήματα δέρματος, μυών, σπλάγχχνων
Επίμονες στοματίτιδες ή δερματικές λοιμώξεις
Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια
Οικογενειακό ιστορικό PID

---

\* ©2009 Jeffrey Modell Foundation (www.info4pi.org)  
PID: Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια

υποδιάγνωσης της COVID να παραμένει ακόμη αρκετά υψηλός και μεγάλο ποσοστό ασθενών να εμφανίζονται κατά τη διάγνωση με πολλές από τις επιπλοκές είτε των υποτροπιαζουσών λοιμώξεων είτε της ίδιας της νόσου.<sup>67</sup>

## 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η διά βίου θεραπεία υποκατάστασης με ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση ανοσοσφαιρινών έχει βελτιώσει θεαματικά την πορεία των λοιμώξεων και την ποιότητα ζωής των ασθενών με COVID.<sup>98</sup> Η συνήθης δοσολογία είναι 400–600 mg/kg\*/μήνα χορηγούμενη σε 2–8 δόσεις υποδοριώς ή σε μία δόση ανά 3–4 εβδομάδες ενδοφλεβίως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των ενδοφλεβίως χορηγούμενων ανοσοσφαιρινών είναι περίπου 30 ημέρες.<sup>99</sup> Για απροσδιόριστους λόγους, πάντως, ο χρόνος αυτός φαίνεται να διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή, ενώ είναι σαφώς μικρότερος σε ασθενείς με χρόνια πνευμονική νόσο ή προσβολή του πεπτικού συστήματος.

Η τιμή-στόχος της συγκέντρωσης της IgG στον ορό των ασθενών, ώστε να επιτευχθεί η πρόληψη των λοιμώξεων, εξαρτάται από την πριν την έναρξη της θεραπείας βασική συγκέντρωση. Τιμή-στόχος στα 600 mg/dL περίπου φαίνεται ότι είναι αρκετή για ασθενείς με βασική συγκέντρωση <100 mg/dL. Αντίθετα, σε ασθενείς με βασική συγκέντρωση 300 mg/dL, αλλά χωρίς ικανότητα αντισωματικής απάντησης, η τιμή-στόχος, ώστε να διαθέτουν τα ελάχιστα απαιτούμενα επίπεδα λειτουργικής ανοσοσφαιρίνης, μπορεί να είναι έως και 900 mg/dL. Κατά τούτο, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτάται, κατ' αρχήν, από την ακριβή εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς κατά την εμφάνιση της νόσου.<sup>100</sup> Στο πλαίσιο αυτό εμπίπτουν και οι περιπτώσεις ασθενών που λόγω υποδιάγνωσης ή εσφαλμένης αρχικής διάγνωσης έχουν λάβει, κατά τη στιγμή της διάγνωσης της COVID, κορτικοειδή για μακρά χρονικά διαστήματα. Τα χαμηλά επίπεδα IgG στον ορό των συγκεκριμένων ασθενών δεν ανταποκρίνονται στο βαθμό της αντισωματικής ανεπάρκειας και η απάντησή τους στη θεραπεία υποκατάστασης δεν είναι η αναμενόμενη.

Η τάση που επικράτησε, πάντως, τα τελευταία χρόνια είναι η προσαρμογή της δόσης υποκατάστασης, ώστε να επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις IgG στον ορό των ασθενών που να εμπίπτουν εντός των φυσιολογικών ορίων (700–800 mg/dL). Αυτή η πρακτική είναι βέβαιο ότι έχει σχεδόν εξαφανίσει τα επεισόδια βακτηριαμίας και βακτηριακής μηνιγγίτιδας και έχει περιορίσει σημαντικά τη συχνότητα της πνευμονίας.<sup>101</sup> Το τελευταίο επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα της πρόσφατης μετα-ανάλυσης των Orange et al,<sup>102</sup> από την οποία προκύπτει ότι η επίπτωση της

πνευμονίας στους ασθενείς στους οποίους επιτυγχάνεται συγκέντρωση IgG 1.000 mg/dL είναι υποδεκαπλάσια απ' ό,τι σε εκείνους με συγκέντρωση IgG 500 mg/dL. Το κατά πόσο, βέβαια, η συνεχιζόμενη τάση για ολοένα υψηλότερες τιμές-στόχους της συγκέντρωσης της IgG μπορεί να επιτύχει περαιτέρω μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων σε ασθενείς με COVID αμφισβητείται, αφού δεν επαληθεύεται από τις μελέτες παρακολούθησης του θέματος που αφορούν στα τελευταία 20 χρόνια.<sup>103</sup> Το πιθανότερο είναι ότι ορισμένοι από τους ασθενείς επωφελούνται πράγματι από τις υψηλότερες δόσεις, αλλά αυτό μάλλον δεν μπορεί να θεωρηθεί ως γενικός θεραπευτικός στόχος.<sup>100</sup>

Πολύ περισσότερο, οι γενικοί θεραπευτικοί στόχοι (εξαφάνιση σοβαρών λοιμώξεων, μείωση χρόνου νοσοκομειακής νοσηλείας, αποχής από την εργασία κ.λπ.), τους οποίους καλύπτουν όλα τα διατιθέμενα φαρμακευτικά προϊόντα ενδοφλεβίως και υποδοριώς χορηγούμενων ανοσοσφαιρινών σύμφωνα με τα αποτελέσματα των σχετικών κλινικών δοκιμών, δεν πρέπει να δημιουργούν την προσδοκία της άμεσης εξαφάνισης των λοιμώξεων ή και των άλλων συμπτωμάτων της νόσου. Γενικά, όσο περισσότερες και βαρύτερες είναι οι επιπλοκές των λοιμώξεων (π.χ. βρογχεκτασίες) που έχουν ήδη αναπτυχθεί κατά τη διάγνωση της νόσου, τόσο μικρότερη φαίνεται ότι είναι και η ανταπόκριση στη θεραπεία υποκατάστασης. Στις περιπτώσεις, επίσης, όπως η επίμονη διάρροια, όπου συνυπάρχει απώλεια ανοσοσφαιρινών, η ανταπόκριση αναφορικά με τις λοιμώξεις των παραρρινίων κόλπων και του ρινοφάρυγγα, ακόμη και στην αυξημένη δοσολογία της θεραπείας υποκατάστασης, είναι περιορισμένη. Είναι πολύ πιθανό ότι η συνοδός απώλεια IgA μειώνει, σε αυτές τις περιπτώσεις, την προστασία των βλεννογόνων έναντι των μικροοργανισμών. Για τον ίδιο ενδεχομένως λόγο, η διάρροια και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι από τις λιγότερο ανταποκρινόμενες στη θεραπεία υποκατάστασης εκδηλώσεις της COVID. Τέλος, στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν έγκυρα δεδομένα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης σχετικά με τις φλεγμονώδεις εκδηλώσεις της νόσου. Οι μέχρι τώρα ενδείξεις, πάντως, υποδεικνύουν ότι οι κοκκιωματώδεις, οι λεμφοϋπερπλαστικές και οι αυτοάνοσες εκδηλώσεις ελάχιστα ανταποκρίνονται, ακόμη και όταν οι ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες χορηγούνται περιστασιακά σε πολύ υψηλότερες από εκείνες της συντήρησης δόσεις (π.χ. αυτοάνοσες αιματολογικές εκδηλώσεις).

Από πλευράς ασφάλειας, η θεραπεία υποκατάστασης δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα, αν και στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης συνιστάται ο ετήσιος έλεγχος για ηπατίτιδα C.<sup>104</sup> Η αποκλειστική χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων ανοσοσφαιρινών που δεν περιέχουν IgA, στους ασθενείς με COVID και sIgA, για την αποφυγή του κινδύνου

αναφυλακτικών αντιδράσεων, είναι υπό συζήτηση.<sup>105</sup> Παρ' όλα αυτά, θεωρείται σκόπιμη σε εκείνους τους ασθενείς που διαπιστωμένα έχουν αντι-IgA αντισώματα. Πρακτικά, πάντως, οι περιπτώσεις ασθενών με CVID και αντι-IgA αντισώματα είναι τόσο σπάνιες που δεν συνιστάται καν η αναζήτησή τους.

Η παρουσία διαφόρων αντισωμάτων στα φαρμακευτικά προϊόντα ανοσοσφαιρινών που χρησιμοποιούνται για θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ορολογικές δοκιμασίες, όπως αυτές της ηπατίτιδας Β, του ιού Epstein-Barr, του κυτταρομεγαλοϊού, των αντιθυροειδικών αντισωμάτων ή στη δοκιμασία Coombs.<sup>106</sup> Αν και αυτό έχει διαπιστωθεί μόνο από μελέτες σε παιδιά, είναι φρόνιμο να λαμβάνεται υπ' όψη όταν υπάρχει σχετικό θέμα και κατά την εκτίμηση ενηλίκων ασθενών.

Στους ασθενείς με sIgA δεν τίθεται θέμα θεραπείας υποκατάστασης. Οι περισσότεροι από εκείνους που παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με τη χρήση αντιβιοτικών. Στις εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις όπου τα αντιβιοτικά αποτυγχάνουν να επιτύχουν τον έλεγχο των λοιμώξεων, μπορεί να δοκιμαστεί η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών. Οι εκλεκτικές ανεπάρκειες των υποτάξεων της IgG, επίσης, δεν αποτελούν ένδειξη θεραπείας υποκατάστασης. Περιστασιακή χορήγηση ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών μπορεί να εφαρμοστεί σε εκείνους οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρές λοιμώξεις που δεν ελέγχονται με τα αντιβιοτικά. Το θέμα δεν είναι διευκρινισμένο όσον αφορά στους ενήλικες ασθενείς με SADNI. Στα παιδιά με SADNI εξετάζεται η συστηματική θεραπεία υποκατάστασης, εφ' όσον αποτύχει ο έλεγχος των λοιμώξεων μετά από χημειοπροφύλαξη 6 μηνών.<sup>17</sup>

## ABSTRACT

### Primary antibody deficiencies in adults: A contemporary clinical approach

M. SPELETAS, A.E. GERMENIS

*Department of Immunology and Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(4):420–435*

Primary antibody deficiencies (PADs) are no longer considered rare diseases. Given that about half of these disorders are diagnosed in adult life with a 5-year delay, while at death the median age of patients is above the 50th year of life, PADs represent a common and challenging problem for the adult medicine. The vast majority of patients requiring medical care for PADs during adult life suffer from common variable immunodeficiency (CVID). This is a review of adult-onset PADs focusing on their as yet unexplained inflammatory and lymphohyperplastic manifestations, which dominate the clinical picture of CVID, especially after effective management of infections and their complications by intravenous immunoglobulin treatment. The proposed classifications of CVID are presented which address both the clinical and the pathogenetic aspects of the disease. These classifications and the surrogate immunophenotype markers might be helpful for the early identification of patients with PADs, particularly those presenting with granulomatous disease and/or lymphadenopathy that are not easily detectable. The criteria for and specific differential diagnostic aspects of CVID in adult patients are reviewed, and the effectiveness of immunoglobulin therapy as assessed 30 years after its first introduction is evaluated.

**Key words:** Class switch recombination selective deficiencies, Common variable immunodeficiency, Primary antibody deficiencies, Selective IgA deficiency, Specific antibody deficiency with normal immunoglobulin levels

## Βιβλιογραφία

1. BUCKLEY RH. Variable phenotypic expression of mutations in genes of the immune system. *J Clin Invest* 2005, 115:2974–2976
2. KUMAR A, TEUBER SS, GERSHWIN ME. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clin Dev Immunol* 2006, 13:223–259
3. SEYMOUR B, MILES J, HAENEY M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005, 58:546–547
4. SIGSTAD HM, STRAY-PEDERSEN A, FRØLAND SS. Coping, quality of life, and hope in adults with primary antibody deficiencies. *Health Qual Life Outcomes* 2005, 3:31
5. ABOLHASSANI H, SADAGHIANI MS, AGHAMOHAMMADI A, OCHS HD, REZAEI N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Immunol* 2012, 32:1180–1192
6. WOOD P. Immunotherapy for primary immunodeficiency dis-

- eases. *Med Clin North Am* 2012, 96:433–454
7. RIMINTON DS, LIMAYE S. Primary immunodeficiency diseases in adulthood. *Intern Med J* 2004, 34:348–354
  8. BERGBREITER A, SALZER U. Common variable immunodeficiency: A multifaceted and puzzling disorder. *Expert Rev Clin Immunol* 2009, 5:167–180
  9. SALZER U, WARNATZ K, PETER HH. Common variable immunodeficiency – an update. *Arthritis Res Ther* 2012, 14:223
  10. HAMMARSTRÖM L, VORECHOVSKY I, WEBSTER D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000, 120:225–231
  11. ARASON GJ, JORGENSEN GH, LUDVIKSSON BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: Lessons from human diseases. *Scand J Immunol* 2010, 71:317–328
  12. NOTARANGELO L, HAMMARSTRÖM L. *Primary immunodeficiencies (PID). Driving diagnosis for optimal care in Europe - European Reference Paper*. Presentation to European Union Parliament Scientific and Technological Assessment Unit, 2004
  13. HERMASZEWSKI RA, WEBSTER ADB. Primary hypogammaglobulinemia: A survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993, 86:31–42
  14. CHAPEL H, LUCAS M, LEE M, BJORKANDER J, WEBSTER D, GRIMBACHER B ET AL. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008, 112:277–286
  15. CUNNINGHAM-RUNDLES C, BODIAN C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999, 92:34–48
  16. HAMMARSTRÖM L, EDVARD SMITH CI. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. Chapter 23. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM (eds) *Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 2007:313–325
  17. AGHAMOHAMMADI A, LOUGARIS V, PLEBANI A, MIYAWAKI T, DURANDY A, HAMMARSTRÖM L. Predominantly antibody deficiencies. Chapter 3. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds) *Primary immunodeficiency diseases*. Springer-Verlag, Berlin, 2008:97–130
  18. YEL L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010, 30:10–16
  19. LITZMAN J, BURIANOVA M, THON V, LOKAJ J. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in a 16 year old boy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996, 24:174–176
  20. AGHAMOHAMMADI A, MOHAMMADI J, PARVANEH N, REZAEI N, MOIN M, ESPANOL T ET AL. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2008, 147:87–92
  21. HAMMARSTRÖM L, PERSSON MA, SMITH CI. Immunoglobulin subclass distribution of human anti-carbohydrate antibodies: Aberrant pattern in IgA-deficient donors. *Immunology* 1985, 54:821–826
  22. OXELIUS VA, LAURELL AB, LINDQUIST B, GOLEBIOWSKA H, AXELSSON U, BJÖRKANDER J ET AL. IgG subclasses in selective IgA deficiency: Importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981, 304:1476–1477
  23. GRUBB R, HALLBERG T, HAMMARSTRÖM L, OXELIUS VA, SMITH CI, SÖDERSTRÖM R ET AL. Correlation between deficiency of immunoglobulin subclass G3 and Gm allotype. *Acta Pathol Microbiol Scand C* 1986, 94:187–191
  24. PAN-HAMMARSTRÖM Q, HAMMARSTRÖM L. Antibody deficiency diseases. *Eur J Immunol* 2008, 38:327–333
  25. CONLEY ME. Genetics of hypogammaglobulinemia: What do we really know? *Curr Opin Immunol* 2009, 21:466–471
  26. SPELETAS M, MAMARA A, PAPADOPOULOU-ALATAKI E, IORDANAKIS G, LIADAKI K, BARDAKA F ET AL. TNFRSF13B/TACI alterations in Greek patients with antibody deficiencies. *J Clin Immunol* 2011, 31:550–559
  27. MULLIGHAN CG, MARSHALL SE, WELSH KI. Mannose binding lectin polymorphisms are associated with early age of disease onset and autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 2000, 51:111–122
  28. LITZMAN J, FREIBERGER T, GRIMBACHER B, GATHMANN B, SALZER U, PAVLIK T ET AL. Mannose-binding lectin gene polymorphic variants predispose to the development of bronchopulmonary complications but have no influence on other clinical and laboratory symptoms or signs of common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2008, 153:324–330
  29. ALPER CA, XU J, COSMOPOULOS K, DOLINSKI B, STEIN R, UKO G ET AL. Immunoglobulin deficiencies and susceptibility to infection among homozygotes and heterozygotes for C2 deficiency. *J Clin Immunol* 2003, 23:297–305
  30. ULFARSSON J, GUDMUNDSSON S, BIRGISDÓTTIR B, KJELD JM, JENSSON O. Selective serum IgA deficiency in Icelanders. Frequency, family studies and Ig levels. *Acta Med Scand* 1982, 211:481–487
  31. CUNNINGHAM-RUNDLES C, KNIGHT AK. Common variable immune deficiency: Reviews, continued puzzles, and a new registry. *Immunol Res* 2007, 38:78–86
  32. KIRKPATRICK P, RIMINTON S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol* 2007, 27:517–524
  33. SORENSEN RU, MOORE C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000, 47:1225–1252
  34. GO ES, BALLAS ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98:205–215
  35. BOYLE RJ, LE C, BALLOCH A, TANG ML. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol* 2006, 146:486–492
  36. ASIA PACIFIC IMMUNOGLOBULINS IN IMMUNOLOGY EXPERT GROUP. *Consensus recommendations for the use of immunoglobulin replacement therapy in immune deficiency*. 2nd ed. APIIEG, 2009
  37. SORENSEN RU, HARVEY T, LEIVA LE. Selective antibody deficiency with normal immunoglobulins. Chapter 8. In: Metodiev K (ed) *Immunodeficiency*. InTech Prepress, Novi Sad, Croatia, 2012:191–206
  38. EPSTEIN MM, GRUSKAY F. Selective deficiency in pneumococcal antibody response in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995, 75:125–131
  39. KELESIDIST, YANG O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010, 135:347–363
  40. KELLEHER P, MISBAH SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003, 56:12–16
  41. OKSENHENDLER E, GÉRARD L, FIESCHI C, MALPHETTES M, MOUILLOT G, JAUSSAUD R ET AL. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008, 46:1547–1554
  42. BONILLA FA, GEHA RS. Primary immunodeficiency diseases. *J All*

- lergy Clin Immunol* 2003, 111 (Suppl 2):S571–S581
43. MALPHETTES M, GÉRARD L, CARMAGNAT M, MOUILLOT G, VINCE N, BOUTBOUL D ET AL. Late-onset combined immune deficiency: A subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1329–1338
  44. SORDET C, CANTAGREL A, SCHAEVERBEKE T, SIBILIA J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine* 2005, 72:503–514
  45. CUNNINGHAM-RUNDLES C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012, 2012:301–305
  46. BATES CA, ELLISON MC, LYNCH DA, COOL CD, BROWN KK, ROUTES JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:415–421
  47. PARK JH, LEVINSON AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010, 134:97–103
  48. FERNÁNDEZ PÉREZ ER. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012, 32:621–632
  49. ARDENIZ O, CUNNINGHAM-RUNDLES C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009, 133:198–207
  50. PASQUET F, KODJIKIAN L, MURA F, RIVIERE S, HARROCHE J, BLANC AP ET AL. Uveitis and common variable immunodeficiency: Data from the DEF-I study and literature review. *Ocul Immunol Inflamm* 2012, 20:163–170
  51. LOPES-DA-SILVA S, RIZZO LV. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008, 28(Suppl 1):S46–S55
  52. SNELLER MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001, 321:42–48
  53. AGARWAL S, MAYER L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:658–664
  54. AGARWAL S, MAYER L. Gastrointestinal manifestations in primary immune disorders. *Inflamm Bowel Dis* 2010, 16:703–711
  55. WARD C, LUCAS M, PIRIS J, COLLIER J, CHAPEL H. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clin Exp Immunol* 2008, 153:331–337
  56. MALAMUT G, ZIOL M, SUAREZ F, BEAUGRAND M, VIALARD JF, LASCAX AS ET AL. Nodular regenerative hyperplasia: The main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol* 2008, 48:74–82
  57. FUSS IJ, FRIEND J, YANG Z, HE JP, HOODA L, BOYER J ET AL. Nodular regenerative hyperplasia in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2013, 33:748–758
  58. VAJDIC CM, MAO L, VAN LEEUWEN MT, KIRKPATRICK P, GRULICH AE, RIMINTON S. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood* 2010, 116:1228–1234
  59. DHALLA F, DA SILVA SP, LUCAS M, TRAVIS S, CHAPEL H. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol* 2011, 165:1–7
  60. AZAR AE, BALLAS ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. *Am J Med* 2007, 120:764–768
  61. BARÓN-RUIZ I, MARTÍN-MATEOS MA, PLAZA-MARTÍN AM, GINER-MUÑOZ MT, PIQUER M. Lymphoma as presentation of common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009, 37:51–53
  62. QUINTI I, AGOSTINI C, TABOLLI S, BRUNETTI G, CINETTO F, PECORARO A ET AL. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood* 2012, 120:1953–1954
  63. MAARSCHALK-ELLERBROEK LJ, HOEPELMAN AI, VAN MONTFRANS JM, ELLERBROEK PM. The spectrum of disease manifestations in patients with common variable immunodeficiency disorders and partial antibody deficiency in a university hospital. *J Clin Immunol* 2012, 32:907–921
  64. ALACHKAR H, TAUBENHEIM N, HAENEY MR, DURANDY A, ARKWRIGHT PD. Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2006, 120:310–318
  65. CONLEY ME, NOTARANGELO LD, ETZIONI A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999, 93:190–197
  66. BONILLA FA, BERNSTEIN IL, KHAN DA, BALLAS ZK, CHINEN J, FRANK MM ET AL. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 94(Suppl 5):S1–S63
  67. DE VRIES E; EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES (ESID) MEMBERS. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2011, 167:108–119
  68. COOPER MD, LAWTON AR. Circulating B-cells in patients with immunodeficiency. *Am J Pathol* 1972, 69:513–528
  69. PARK MA, LI JT, HAGAN JB, MADDOX DE, ABRAHAM RS. Common variable immunodeficiency: A new look at an old disease. *Lancet* 2008, 372:489–502
  70. WEHR C, KIVIOJA T, SCHMITT C, FERRY B, WITTE T, EREN E ET AL. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008, 111:77–85
  71. REID VL, GLEESON M, WILLIAMS N, CLANCY RL. Clinical investigation of athletes with persistent fatigue and/or recurrent infections. *Br J Sports Med* 2004, 38:42–45
  72. SAMSON M, AUDIA S, LAKOMY D, BONNOTTE B, TAVERNIER C, ORNETTI P. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine* 2011, 78:241–245
  73. ROSE ME, LANG DM. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. *Cleve Clin J Med* 2006, 73:133–137, 140, 143–144
  74. OGI M, YOKOYAMA H, TOMOSUGI N, HISADA Y, OHTA S, TAKAEDA M ET AL. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994, 24:427–436
  75. LEÓN F, OLIVENCIA P, RODRÍQUEZ-PENA R, SÁNCHEZ L, REDONDO C, ALVAREZ I ET AL. Clinical and immunological features of adult-onset generalized autoimmune gut disorder. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:1563–1571
  76. AKRAM S, MURRAY JA, PARDI DS, ALEXANDER GL, SCHAFFNER JA, RUSO PA ET AL. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Roch-

- ester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5:1282–1290
77. FREEMAN HJ, NIMMO M. Intestinal lymphangiectasia in adults. *World J Gastrointest Oncol* 2011, 3:19–23
  78. FURST DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: How low can you go? *Semin Arthritis Rheum* 2009, 39:18–29
  79. HAMBLIN AD, HAMBLIN TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* 2008, 87:49–62
  80. TSAI HT, CAPORASO NE, KYLE RA, KATZMANN JA, DISPENZIERI A, HAYES RB ET AL. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: A prospective study. *Blood* 2009, 114:4928–4932
  81. LASSOUED K, CLAUVEL JP, SIMILOWSKI T, AUTRAN B, BENGOUFA D, OKSENHENDLER E. Pulmonary infections associated with systemic capillary leak syndrome attacks in a patient with hypogammaglobulinemia. *Intensive Care Med* 1998, 24:981–983
  82. CASULO C, MARAGULIA J, ZELENETZ AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013, 13:106–111
  83. IRIE E, SHIROTA Y, SUZUKI C, TAJIMA Y, ISHIZAWA K, KAMEOKA J ET AL. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol* 2010, 91:501–508
  84. WALKER AR, KLEINER A, RICH L, CONNERS C, FISHER RI, ANOLIK J ET AL. Profound hypogammaglobulinemia 7 years after treatment for indolent lymphoma. *Cancer Invest* 2008, 26:431–433
  85. CUNNINGHAM-RUNDLES C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010, 116:7–15
  86. FASANO MB, SULLIVAN KE, SARPONG SB, WOOD RA, JONES SM, JOHNS CJ ET AL. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996, 75:251–261
  87. MECHANIC LJ, DIKMAN S, CUNNINGHAM-RUNDLES C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997, 127:613–617
  88. ARNOLD DF, WIGGINS J, CUNNINGHAM-RUNDLES C, MISBAH SA, CHAPEL HM. Granulomatous disease: Distinguishing primary antibody disease from sarcoidosis. *Clin Immunol* 2008, 128:18–22
  89. MORIMOTO Y, ROUTES JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005, 5:370–375
  90. BOUVRY D, MOUTHON L, BRILLET PY, KAMBOUCHNER M, DUCROIX JP, COTTIN V ET AL. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: A case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013, 41:115–122
  91. THICKETT KM, KUMARARATNE DS, BANERJEE AK, DUDLEY R, STABLEFORTH DE. Common variable immune deficiency: Respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002, 95:655–662
  92. TARZI MD, GRIGORIADOU S, CARR SB, KUITERT LM, LONGHURST HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009, 155:147–155
  93. LAI PING SO A, MAYER L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Semin Gastrointest Dis* 1997, 8:22–32
  94. AGARWAL S, MAYER L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, pii: S1542–3565(13)00313-3
  95. DANIELS JA, LEDERMAN HM, MAITRA A, MONTGOMERY EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): A clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* 2007, 31:1800–1812
  96. EUROPEAN REFERENCE PAPER. Primary immunodeficiencies (PID). Driving diagnosis for optimal care in Europe.
  97. WOOD P, STANWORTH S, BURTON J, JONES A, PECKHAM DG, GREEN T ET AL. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007, 149:410–423
  98. YONG PF, THAVENTHIRAN JE, GRIMBACHER B. “A rose is a rose is a rose,” but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol* 2011, 111:47–107
  99. BERGER M, CUNNINGHAM-RUNDLES C, BONILLA FA, MELAMED I, BICHLER J, ZENKER O ET AL. Carimune NF liquid is a safe and effective immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2007, 27:503–509
  100. CUNNINGHAM-RUNDLES C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2011, 164(Suppl 2):16–19
  101. ROIFMAN CM, BERGER M, NOTARANGELO LD. Management of primary antibody deficiency with replacement therapy: Summary of guidelines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008, 28:875–876
  102. ORANGE JS, GROSSMAN WJ, NAVICKIS RJ, WILKES MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010, 137:21–30
  103. LUCAS M, LEE M, LORTAN J, LOPEZ-GRANADOS E, MISBAH S, CHAPEL H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:1354–1360
  104. BUCKLEY RH (ed). *Diagnostic and clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases*. 2nd ed. Immune Deficiency Foundation, Towson, Maryland, 2009
  105. BRENNAN VM, SALOMÉ-BENTLEY NJ, CHAPEL HM; IMMUNOLOGY NURSES STUDY. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003, 133:247–251
  106. ABBOTT JK, CHURCH JA. *In vivo* assessment of clinically relevant autoantibodies in intravenous immunoglobulin preparations. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010, 23:121–123

*Corresponding author:*

A.E. Germenis, Department of Immunology & Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, GR-411 10 Biopolis, Larissa, Greece  
e-mail: agermen@med.uth.gr