



Ασθενής με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογαμμασφαιριναιμία

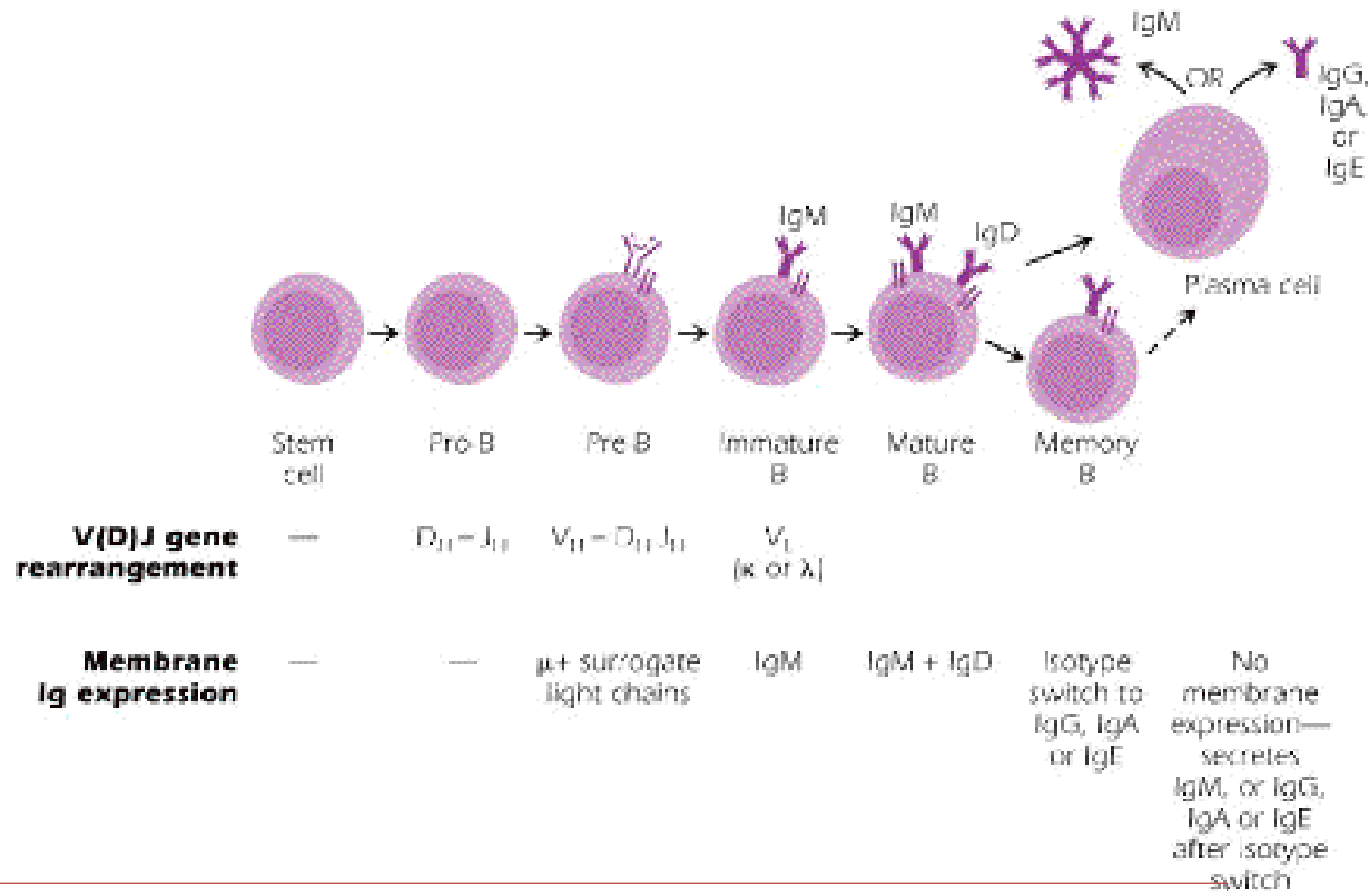
N. Γιαννακούλας

Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας Ιατρικό
Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



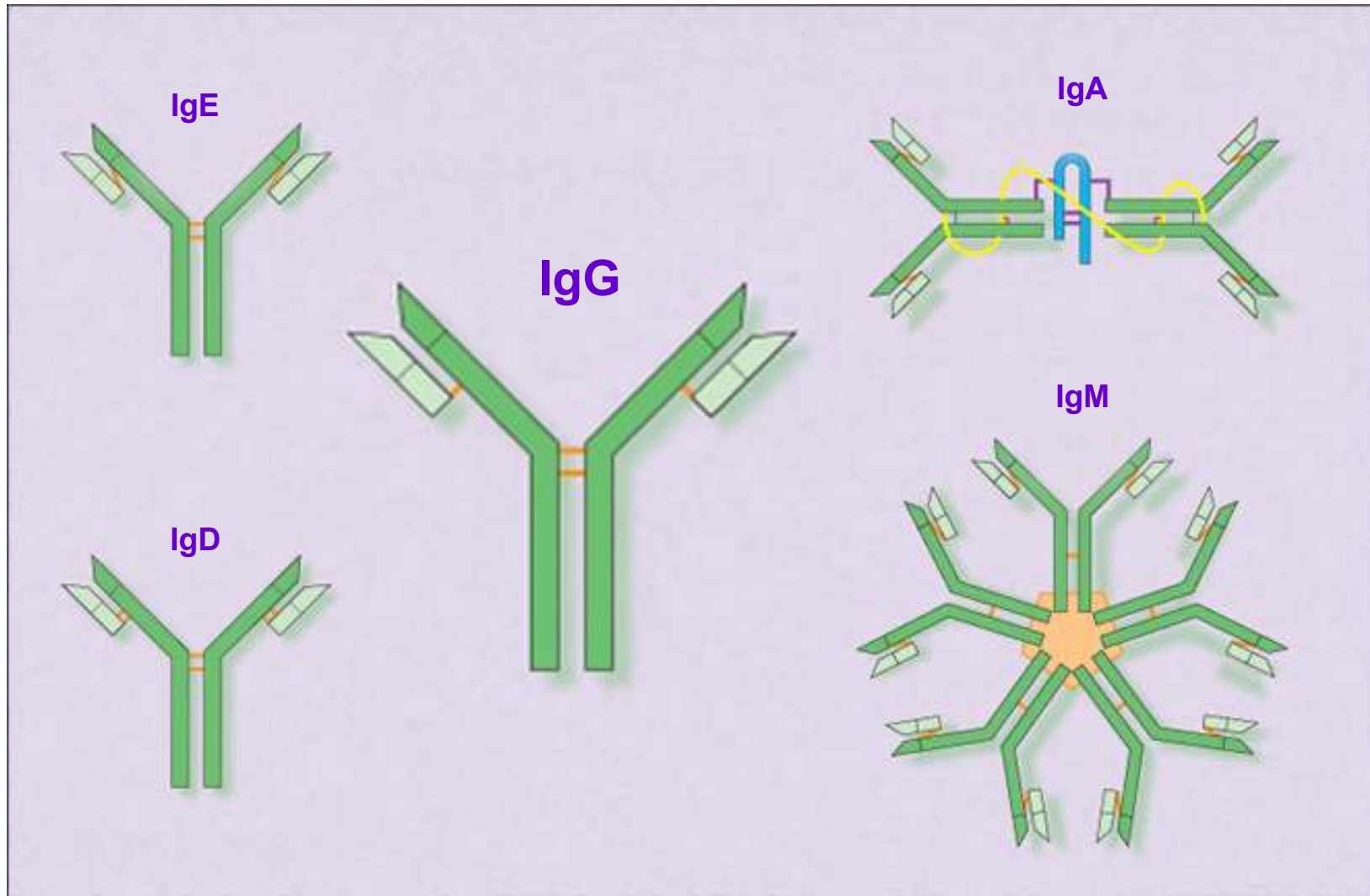
Δήλωση συμφερόντων

	Honoraria	Advisory Board
TAKEDA	√	√
CELGENE		√
GENESIS	√	√
NOVARTIS	√	√
AMGEN	√	√
JANSSEN	√	√
ROCHE	√	√



- Τα πλασματοκύτταρα αποτελούν την τελική μορφή διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων και συνθέτουν τις ανοσοσφαιρίνες
- Φυσιολογικά οι ανοσοσφαιρίνες είναι πολυκλωνικές επειδή παράγονται από εκατομμύρια διαφορετικά πλασματοκύτταρα

Immunoglobulin Structure



Ορισμός υπογαμμασφαιριναιμίας

- Μείωση επιπέδου ανοσοσφαιρινών
 - IgG (φ.τ 847-1690 mg/dl)
 - IgA (φ.τ 99-300 mg/dl)
 - IgM (φ.τ 64-249 mg/dl)
- Αποτελεί χαρακτηριστικό της ανεπάρκειας της ειδικής ανοσίας

Προσδιορισμός πρωτεϊνών στον ορό

- Ποιοτικές μέθοδοι

Ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης

Διάκριση σε 5 διακριτές περιοχές αλβουμίνη, α_1 , α_2 , β και γ .

Μονοκλωνικό κλάσμα ανιχνεύσιμο από α_2 έως γ περιοχή .

Ποσοτικά μετρήσιμο ως ποσοστό του συνόλου της περιοχής των σφαιρινών όπου εντοπίζεται.

- Ποσοτικές μέθοδοι

Κυκλοτερής ανοσοδιάχυση

Νεφελομετρία

Serum Protein Electrophoresis

Polyclonal increase in gamma globulins



Normal

Abnormal

Hypogammaglobulinemia



Normal

Abnormal

Monoclonal gammopathy (paraprotein)



Normal

Abnormal

υπογαμμασφαιριναιμία

- Επιβεβαίωση του ευρήματος
- **Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία**
 - Οξείες λοιμώξεις
 - Χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες
 - Υποσιτισμός
 - Έντονη φυσική δραστηριότητα και stress
 - κρυοσφαιριναιμία

Είδη υπογαμμασφαιριναιμίας

- Πρωτοπαθής
- Δευτεροπαθής
 - Νοσηρότητα
 - Κακή ποιότητα ζωής
 - Μείωση προσδόκιμου επιβίωσης
 - Εισαγωγή από τις αρχές του '90 της ενδοφλέβιας χορήγησης ανοσοσφαιρινών

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

- A) Ανεπάρκειες της ειδικής ανοσίας
- B) Ανεπάρκειες της μη ειδικής ανοσίας

A) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες ανοσοσφαιρινών

- 1) Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία
- 2) Αυτοσωματική υπολειπόμενη αγαμμασφαιριναιμία
- 3) Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια
- 4) Εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA
- 5) Εκλεκτική ανεπάρκεια υποτάξεων της IgG
- 6) Αντισωματική ανεπάρκεια με φυσιολογικές τιμές ανοσοσφαιρινών
- 7) Παροδική νεογνική υπογαμμασφαιριναιμία

B) Συνδυασμένες πρωτοπαθείς ανεπάρκειες B και T–λεμφοκυττάρων

- 1) Severe Combined Immunodeficiencies (SCID)
- 2) Bare Lymphocyte Syndromes (BLS)
- 3) Ανεπάρκεια της ZAP–70
- 4) Αντισωματική ανεπάρκεια με αυξημένη IgM (Υπερ–IgM σύνδρομο)

Γ) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες T–λεμφοκυττάρων (?)

- 1) Ιδιοπαθής CD4 λεμφοπενία

Δ) Συγγενή σύνδρομα τα οποία συνοδεύονται από ανεπάρκειες της ειδικής ανοσίας

- 1) Σύνδρομο Wiskott-Aldrich
- 2) Αταξία – Τηλαγγειεκτασία
- 3) Σύνδρομο Di George

Ε) Διαταραχές ανοσορρύθμισης

- 1) Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- 2) Αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- 3) Ανεπάρκεια της οδού γ -ifn/IL-12

Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες ανοσοσφαιρινών

- 1) Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία
- 2) Αυτοσωματική υπολειπόμενη αγαμμασφαιριναιμία
- 3) Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια
- 4) Εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA
- 5) Εκλεκτική ανεπάρκεια υποτάξεων της IgG
- 6) Αντισωματική ανεπάρκεια με φυσιολογικές τιμές ανοσοσφαιρινών
- 7) Παροδική νεογνική υπογαμμασφαιριναιμία

Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID)

- Ετερογενής ομάδα διαταραχών
- **Υπογαμμασφαιριναιμία**
 - Μείωση IgG (μείωση και της IgA, IgM 50%)
- **Διαταραχές B λεμφοκυττάρων**
 - Αδυναμία διέγερσης και διαφοροποίησης
 - Αδυναμία έκκρισης ανοσοσφαιρινών
 - Διαταραχή ανοσορύθμισης T λεμφοκυττάρων
 - Αυτοαντισώματα έναντι B και T λεμφοκυττάρων
- **Υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις**
- **Ανεπάρκεια αντισωματικής απάντησης**
- **Αυξημένη επίπτωση λεμφοϋπερπλαστικών και κοκκιωματωδών βλαβών, αυτοάνοσων νοσημάτων και κακοηθειών**

Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID)

- Πιο συχνή στη 2^η -3^η δεκαετία (προσβάλλονται όλες οι ηλικίες)
- Γενετική βάση (τρόπος μεταβίβασης ασαφής)
- Η κλινική έκφραση της CVID μπορεί να είναι αποτέλεσμα συρροής ανοσογενετικών βλαβών η/και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα την παραγωγή της IgG

Εκλεκτική ανεπάρκεια IgA

- $< 0.07 \text{ g/L}$
- Φυσιολογικά επίπεδα IgG, IgM
- Μερική ανεπάρκεια IgA: μείωση της συγκέντρωσης της κάτω από δύο αποκλίσεις από τα μέσα για την ηλικία του ασθενούς επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης
- Η συνηθέστερη βλάβη
- Συχνά ασυμπτωματική
- 1/3 υποτροπιάζουσες λοιμώξεις βλεννογόνων, αλλεργίες ή αυτοάνοσα νοσήματα
- Μοριακοί μηχανισμοί ασαφείς

Εκδηλώσεις σε COVID

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 COVID
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

Εντόπιση	Συχνότητα (%)
Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος	37–90
Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των παραρρίνιων 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

Λοιμώσεις	Παθογόνα
Λοιμώσεις των παραρρίνιων 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</i> spp
Λοιμώσεις του ουροποιογεννητικού συστήματος	<i>Ureaplasma</i> spp
Μηνιγγίτιδα	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Λοιμώσεις του πεπτικού συστήματος	<i>Cryptosporidium</i> spp, <i>Giardia</i> spp, <i>Campylobacter</i> spp
Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	Εντεροϊοί

10 προειδοποιητικά σημεία (warning signs) που θέτουν σοβαρά την υπόνοια Πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας 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)

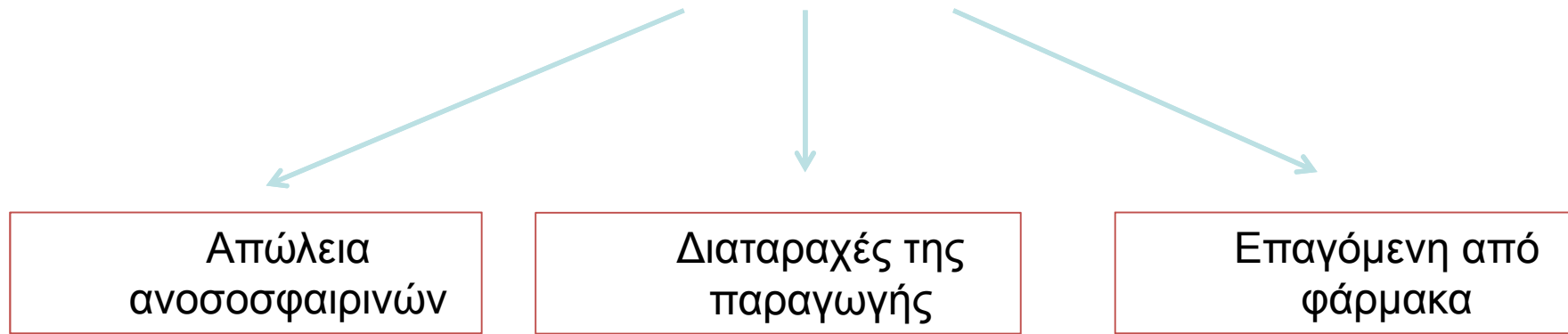
Δευτεροπαθείς υπογαμμασφαιριναιμίες

- Στους ενήλικες πολύ συχνότερες από τις πρωτοπαθείς
 - Αποκλεισμός δευτεροπαθούς αιτίου

ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

- A) Συγγενή Σύνδρομα
- B) Λοιμώδη Νοσήματα
- Γ) Νεοπλασματικά Νοσήματα
- Δ) Αυτοάνοσα Νοσήματα
- E) Απώλεια Λευκώματος
- ΣΤ) Μεταβολικά Αίτια
- Z) Θεραπευτικές παρεμβάσεις
- H) Ηλικία

Μηχανισμοί πρόκλησης δευτεροπαθούς υπογαμμασφαιριναιμίας



Υπογαμμασφαιριναιμία από απώλεια ανοσοσφαιρινών

- Νεφρική νόσος
 - Νεφρωσικό σύνδρομο
- Εντεροπάθεια
 - Αυτοάνοση εντεροπάθεια
 - Χρόνια διάρροια (δ/δ από COVID: ηπιότερη, παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι επιθηλιακών κυττάρων)
 - Εντερική λεμφαγγειεκτασία (νόσος Waldmann): απόφραξη εντερικών λεμφαγγείων και διαφυγή λέμφου και ανοσοσφαιρινών στον εντερικό αυλό, ελαττωμένες αντισωματικές απαντήσεις, λεμφοπενία, διαταραχές T λεμφοκυττάρων

Υπογαμμασφαιριναιμία από διαταραχές της παραγωγής των ανοσοσφαιρινών

- Κακοήθη νοσήματα του λεμφικού ιστού
 - Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία
 - 85% των ασθενών
 - Ο βαθμός εξαρτάται από τη διάρκεια και τη βαρύτητα της νόσου (όχι πάντα)
 - Κύρια αιτία εμφάνισης λοιμώξεων (νοσηρότητα –θνητότητα)
 - Επιδείνωση συχνά με τη θεραπεία
 - 3% των ασθενών με ΧΛΛ προηγείται η υπογαμμασφαιριναιμία της εμφάνισης της νόσου
- Λεμφώματα
- Πολλαπλό μυέλωμα
 - Μη εκκριτικό
 - Ελαφρών αλύσεων

Υπογαμμασφαιριναιμία επαγόμενη από φάρμακα

- Μεγάλη σειρά φαρμάκων
- Μηχανισμός πρόκλησης ασαφής
 - Αντιεπιληπτικά (φαινυντοΐνη, καρβαμαζεπίμη)
 - κορτικοστεροειδή
 - Μονοκλωνικά έναντι Β λεμφοκυττάρων (Rituximab)
- Αποκατάσταση της τιμής των ανοσοσφαιρινών μετά τη διακοπή του φαρμάκου
 - Κορτικοειδή ως 2 έτη
 - Καρβαμαζεπίνη ως αρκετοί μήνες
 - Rituximab ως 7 έτη

Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency

Primary immunodeficiency is caused by inherent defects of the immune system and results in recurrent, severe or unusual infections. Appropriately treating PI with IVIG preserves organ function, improves quality of life, prevents infection-related death, and increases lifespan. The long-term goal of IVIG therapy is to render the patient infection free, to the greatest extent possible.

An anonymous survey of the AAAAI membership ascertained that >95% of our member physicians feel that current reimbursement standards present a risk to the health of their patients with PI. This document provides you with important information to help guide you in appropriately providing coverage for IVIG to patients whose lives depend upon it.

Outline here are eight guiding principles for the safe, effective and appropriate use of IVIG for PI. These principles are listed below and are described in greater detail with supporting materials and specific references in the appendices.

- 1) **Indication** - IVIG therapy is indicated as replacement therapy for patients with PI characterized by absent or deficient antibody production. This is an FDA-approved indication for IVIG, for which all currently available products are licensed.
- 2) **Diagnoses** - There are a large number of PI diagnoses for which IVIG is indicated and recommended. Many have low total levels of IgG, but some have a normal level with documented specific antibody deficiency.
- 3) **Frequency of IVIG treatment** - IVIG is indicated as continuous replacement therapy for primary immunodeficiency. Treatment should not be interrupted once a definitive diagnosis has been established.
- 4) **Dose** - IVIG is indicated for patients with primary immunodeficiency at a starting dose of 400-600 mg/kg every 3-4 weeks. Less frequent treatment, or use of lower doses, is not substantiated by clinical data.
- 5) **IgG trough levels** – IgG trough levels can be useful in some diagnoses to guide care but are NOT useful in many and should NOT be a consideration in access to IVIG therapy.
- 6) **Site of care** – The decision to infuse IVIG in a hospital, hospital outpatient, community office, or home based setting must be based upon clinical characteristics of the patient.
- 7) **Route** – Route of immunoglobulin administration must be based upon patient characteristics. The majority of patients are appropriate for intravenous and a subset for subcutaneous therapy.
- 8) **Product** - IVIG is not a generic drug and IVIG products are not interchangeable. A specific IVIG product needs to be matched to patient characteristics to insure patient safety. A change of IVIG product should occur only with the active participation of the prescribing physician.

Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence



**Elena E. Perez, MD, PhD,^a Jordan S. Orange, MD, PhD,^b Francisco Bonilla, MD, PhD,^c Javier Chinen, MD, PhD,^b
Ivan K. Chinn, MD,^b Morna Dorsey, MD, MMSc,^d Yehia El-Gamal, MD, PhD,^e Terry O. Harville, MD, PhD,^f
Elham Hossny, MD, PhD,^e Bruce Mazer, MD,^g Robert Nelson, MD,^h Elizabeth Secord, MD, PhD,ⁱ
Stanley C. Jordan, MD,^j E. Richard Stiehm, MD,^k Ashley A. Vo, PharmD,^l and Mark Ballow, MD^m**

*North Palm Beach
and St Petersburg, Fla; Houston, Tex; Boston, Mass; San Francisco and Los Angeles, Calif; Cairo, Egypt; Little Rock, Ark; Montreal, Quebec,
Canada; Indianapolis, Ind; and Detroit, Mich*

TABLE I. FDA-approved indications of IVIG

Disease state	No. of FDA-licensed products*	Indication†
PI disease, or primary humoral immunodeficiency	15	Indicated for the treatment of PI states, or for elevation of circulating antibody levels in PI, or for replacement therapy of PI states in which severe impairment of antibody forming capacity has been shown
Idiopathic thrombocytopenic purpura	7	Indicated when a rapid rise in platelet count is needed to prevent and/or control bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura, or to allow a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura to undergo surgery
B-cell CLL	2	Indicated for the prevention of bacterial infections in patients with hypogammaglobulinemia and/or recurrent bacterial infections associated with B-cell CLL
CIDP	2	Indicated for the treatment of CIDP to improve neuromuscular disability and impairment and for maintenance therapy to prevent relapse
KD	2	Indicated for the prevention of coronary artery aneurisms associated with Kawasaki disease
MMN	1	Indicated as a maintenance therapy to improve muscle strength and disability in adult patients with MMN
Bone marrow transplantation	0	Indicated for bone marrow transplant patients ≥ 20 y of age to decrease the risk of septicemia and other infections, interstitial pneumonia of infectious or idiopathic etiologies and acute GVHD in the first 100 d after transplantation
HIV infection	0	Indicated for pediatric patients with HIV infection to decrease the frequency of serious and minor bacterial infections and the frequency of hospitalization, and increase time free of serious bacterial infection

TABLE XIV. Adverse events with IVIG administration

Frequency	Adverse event
Common†	Headache; myalgia, back pain, arthralgia; chills; malaise, fatigue, anxiety; fever; rash, flushing; nausea, vomiting; tingling, infusion site pain/swelling, erythema; hypo- or hypertension, tachycardia; fluid overload
Uncommon (multiple reports)	Chest pain or tightness; dyspnea; severe headaches; aseptic meningitis; pruritis, urticaria; thromboembolic*; (cerebral ischemia, strokes; myocardial infarction; deep vein thrombosis; pulmonary emboli; renal toxicity†); hemolytic reactions due to isoagglutinins to Rh or other blood groups; anaphylactic/anaphylactoid reactions
Rare (isolated reports)	Anaphylaxis due to IgE or IgG antibodies to IgA in the immunoglobulin product; progressive neurodegeneration; arthritis; cardiac rhythm abnormalities; transfusion-related acute lung injury (granulocyte antibody mediated); neutropenia; pseudohyponatremia; uveitis; noninfectious hepatitis; hypothermia; lymphocytic pleural effusion; skin (leukocytoclastic vasculitis of the skin, erythema multiforme, urticaria, dyshidrotic eczema, maculopapular or eczematoid rashes, alopecia)

Θεραπεία υποκατάστασης σε CVID

- Δια βίου
- Ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση ανοσοσφαιρινών
 - 400-600 mg/Kg/mo (2-8 χορηγούμενες δόσεις υποδορίως ή 1 δόση ενδοφλέβια ανά 3-4 βδομάδες)
 - Χρόνος ημίσειας ζωής 30 μέρες (ποικίλει, σαφώς μικρότερος σε ασθενείς με πνευμονική νόσο ή προσβολή του πεπτικού συστήματος)
 - Τιμή στόχος της IgG 600 mg/dl (βασική συγκέντρωση <100)
 - Τιμή στόχος 900 mg/dl (βασική τιμή 300)
 - Η τάση είναι η επίτευξη τιμής IgG 700-800 mg/dl
- Εξαφάνιση της εμφάνισης βακτηριαιμίας, βακτηριακής μηνιγγίτιδας και μείωση της πνευμονίας
- Μεγαλύτερες δόσεις ??

ORANGE JS, GROSSMAN WJ, NAVICKIS RJ, WILKES MM.

Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immuno- deficiency:

A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010, 137:21–30

Θεραπεία υποκατάστασης

- Επιπλοκές (π.χ. βρογχεκτασίες, επίμονη διάρροια) μειώνουν την ανταπόκριση στη θεραπεία υποκατάστασης
- Οι κοκκιωματώδεις, αυτοάνοες, και λεμφοϋπερπλαστικές εκδηλώσεις της νόσου ελάχιστα ανταποκρίνονται στη θεραπεία υποκατάστασης, ακόμη και σε αυξημένες δόσεις
- Ασφάλεια ικανοποιητική
- Ετήσιος έλεγχος για ηπατίτιδα C
- Αποκλειστική χορήγηση IgA free σκευασμάτων σε ασθενείς με έλλειψη IgA συζητείται
- Ασθενείς με sIgA δεν χρήζουν θεραπεία υποκατάστασης
 - Αντιβιοτικά
- Εκλεκτικές ανεπάρκειες υποτάξεων IgG δεν αποτελούν ένδειξη για θεραπεία υποκατάστασης

Υπογαμμασφαιριναιμία σε ΧΛΛ

- Χαμηλά επίπεδα IgG
- Συχνές λοιμώξεις
- Iv ή υποδόρια

Table 4. IVIG studies in CLL.

<i>Reference</i>	<i>patient no.</i>	<i>Pts in advanced stage*</i>	<i>Type of study</i>	<i>Dose IVIG/ schedule</i>	<i>Study duration (months)</i>	<i>Infection rate during IVIG administration</i>
Cooperative Group (7)	81	32 (39.5%)	Controlled, randomized double-blind	400 mg/kg/21 days	12	Decreased
Jurlander et al. (17)	15	8 (53.3%)	not controlled, pilot	10 g/28 days	12 (mean time)	Decreased
Chapel et al. (11)	34	15 (44.1%)	Controlled, randomized double-blind	250 mg/kg versus 500 mg/kg/28 days	12	Decreased
Sklenar et al. (21)	31	2 (6.4%)	dose-finding	100 to 800 mg/kg/21 days	4.5	Decreased
Griffiths et al. (15)	10	3 (30%)	Controlled, randomized double-blind	400 mg/kg/21 days	12	Decreased
Boughton et al. (23)	42	15 (35.7%)	randomized	18 g/21 days	12	Decreased
Present study	30	25 (83.3%)	randomized, crossover	300 mg/kg/28 days	6 or 12	Decreased

*Binet stage C or Rai III - IV.

ΧΛΛ προφυλακτική χορήγηση IVIG

- Μείωση των ήπιων λοιμώξεων αλλά όχι των σοβαρών λοιμώξεων
- Η χρήση χαμηλών δόσεων προφυλακτικής IVIG επίσης οδήγησε σε μείωση των λοιμώξεων σε ορισμένες μελέτες
- Η αύξηση των επιπέδων της ανοσοσφαιρίνης δεν συσχετίζονταν πάντα με τη μείωση των λοιμώξεων
- Η σχέση κόστους ωφέλους παραμένει αδιευκρίνηστη, ιδιαίτερα σε σύγκριση με την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών
- Οι μελέτες αφορούν σε μικρό αριθμό ασθενών
- Απουσία σαφών κατευθυντήριων οδηγιών
- Χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΧΛΛ και υπογαμμασφαιριναιμία με συχνές υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

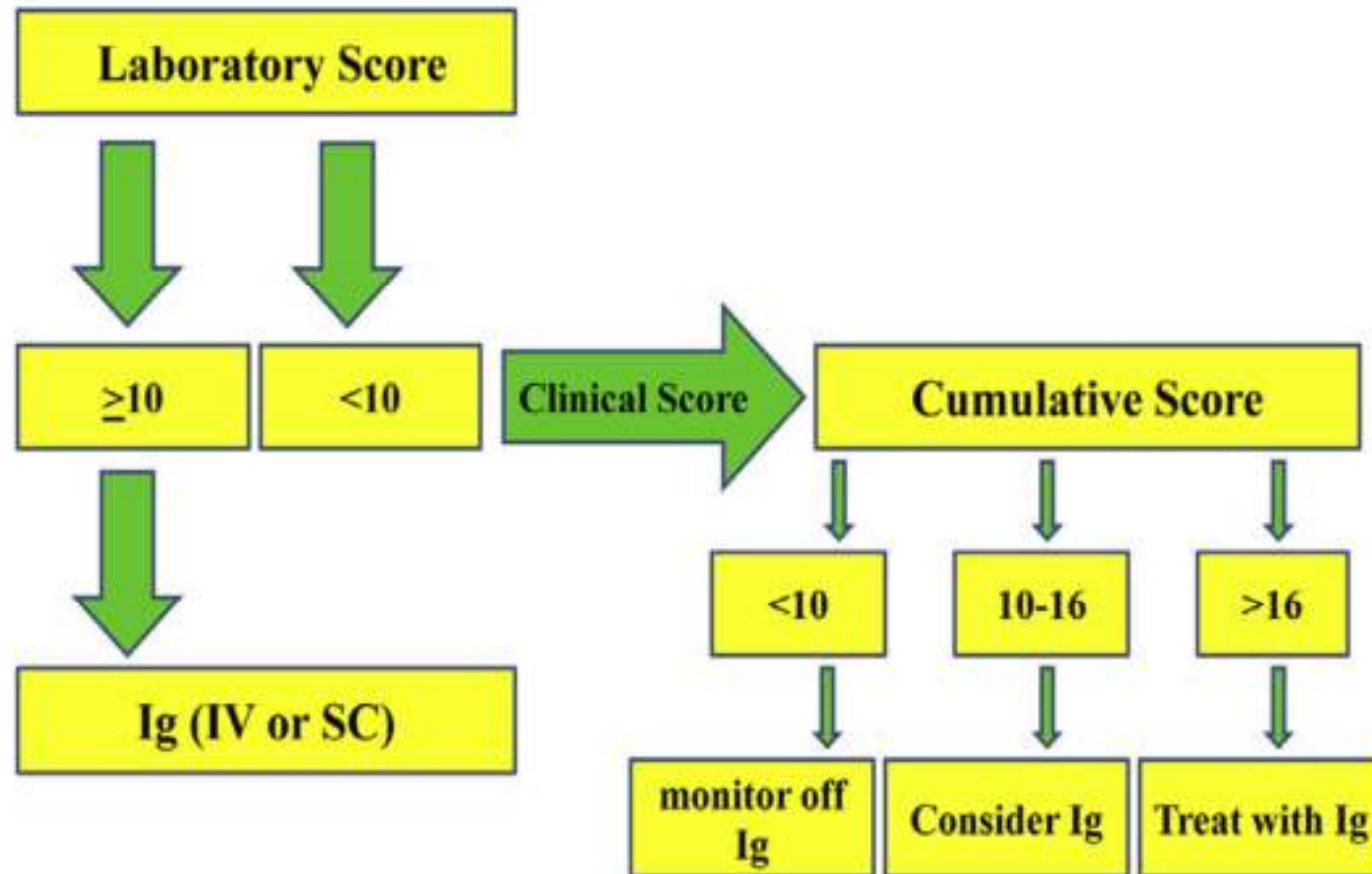
Treatment of hypogammaglobulinemia in adults: A scoring system to guide decisions on immunoglobulin replacement

Shradha Agarwal, MD and Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

J Allergy Clin Immunol. 2013 June ; 131(6): 1699–1701

	POINT VALUE	0	1	2	3	4	5
Laboratory	IgG (mg/dl)	600+	350-599		150-349		0-149
	IgA (mg/dl)	normal			reduced		<10
	IgM (mg/dl)	normal			reduced		<15
	diphtheria or tetanus	protective					nonprotective
	% of protective pneumococcal serotypes	>50%			20-49%		0-19%
Clinical History	Pneumonia/lifetime	none	1	2	3	4	five or more
	Upper Respiratory Infections/year	none	1	2	3		>3
	Antibiotic Courses/year	none	1	2	3	4	five or more or prophylactic
	Autoimmune Disease-ITP, AIHA, or other	none			present		
	Sepsis / Meningitis/ Osteomyelitis/ Empyema/ Septic Arthritis	none					present
	Splenomegaly or Splenectomy	none			present		
	Lymphadenopathy	none			present		
	Infectious Diarrhea (excluding <i>Clostridium difficile</i>)	none			present		
	Malabsorption, Chronic Gastroenteritis, Inflammatory Bowel-like Disease	none			present		
	Weight Loss/ Failure to Thrive	none			present		
	Hospitalizations/5 years	none	1	2	3	4	five or more
Other	Pulmonary Function Tests	normal	FEV1/FVC or TLC < 80% predicted		FEV1/FVC or TLC < 70% predicted		FEV1/FVC or TLC < 60% predicted
	Bronchiectasis	none					present



Συμπεράσματα

- Η υπογαμμασφαιριναιμία αποτελεί σημαντικό πρόβλημα
- Η πρωτοπαθής υπογαμμασφαιριναιμία συχνά υποδιαγιγνώσκεται ενώ σημαντικό ποσοστό ασθενών διαγιγνώσκεται στην ενήλικη ζωή
- Αναζήτηση δευτεροπαθούς αιτίου
- Θεραπεία υποκατάστασης με IVIG