



ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Μερμίγκης Δημήτριος, Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α',
Γεωργακοπούλου Βασιλική, Ειδικευόμενη Ιατρός,
Δρ. Τσιαφάκη Ξανθή, Συντονίστρια Διευθύντρια
Α' Πνευμονολογική Κλινική, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο



Διαφορική διάγνωση

Επαναλαμβανόμενα επεισόδια εμπυρέτου με πνευμονικά διηθήματα

- ✓Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού (ανοσοκαταστολή;)
 - ✓Φυματίωση
 - ✓Κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία
 - ✓Χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία

Ο άμεσος ανοσοφθορισμός του BAL για *P. Jiroveci* ήταν θετικός



ΔΙΑΓΝΩΣΗ = PCP

Risk factors for *Pneumocystis* pneumonia in patients without HIV infection

Glucocorticoid use in patients with another cause of immunocompromise

Other immunosuppressive drugs such as:

Antirejection medications

Purine analogs (eg, fludarabine)

Tumor necrosis factor-alpha inhibitors (eg, infliximab)

Temozolomide (especially when used in combination with radiation)

Alemtuzumab

Ibrutinib

Idelalisib

Defects in cell-mediated immunity

Cancer (particularly hematologic malignancy)

Hematopoietic cell transplantation (HCT; especially allogeneic HCT)

Solid organ transplantation

Treatment for rejection

Treatment for inflammatory conditions (eg, granulomatosis with polyangiitis [Wegener's])

Severe malnutrition (especially protein malnutrition)

Primary immunodeficiencies (particularly severe combined immunodeficiency)

Prematurity



**Πάσχει η ασθενής από κάποια
ανοσοανεπάρκεια;**



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ



Οξειδωτική ικανότητα πολυμορφοπυρήνων

Φυσιολογική οξειδωτική ικανότητα **μόνο στο 6%**
των πολυμορφοπυρήνων (μέθοδος DHR)



Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος

Γενετικά ετερογενής νόσος που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες, συχνά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις από βακτήρια και μύκητες, ανάπτυξη κοκκιωμάτων και άλλες φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Μεταλλάξεις της NADPH οξειδάσης

Ανικανότητα των φαγοκυττάρων να καταστρέψουν συγκεκριμένα μικρόβια κυρίως catalase (+)

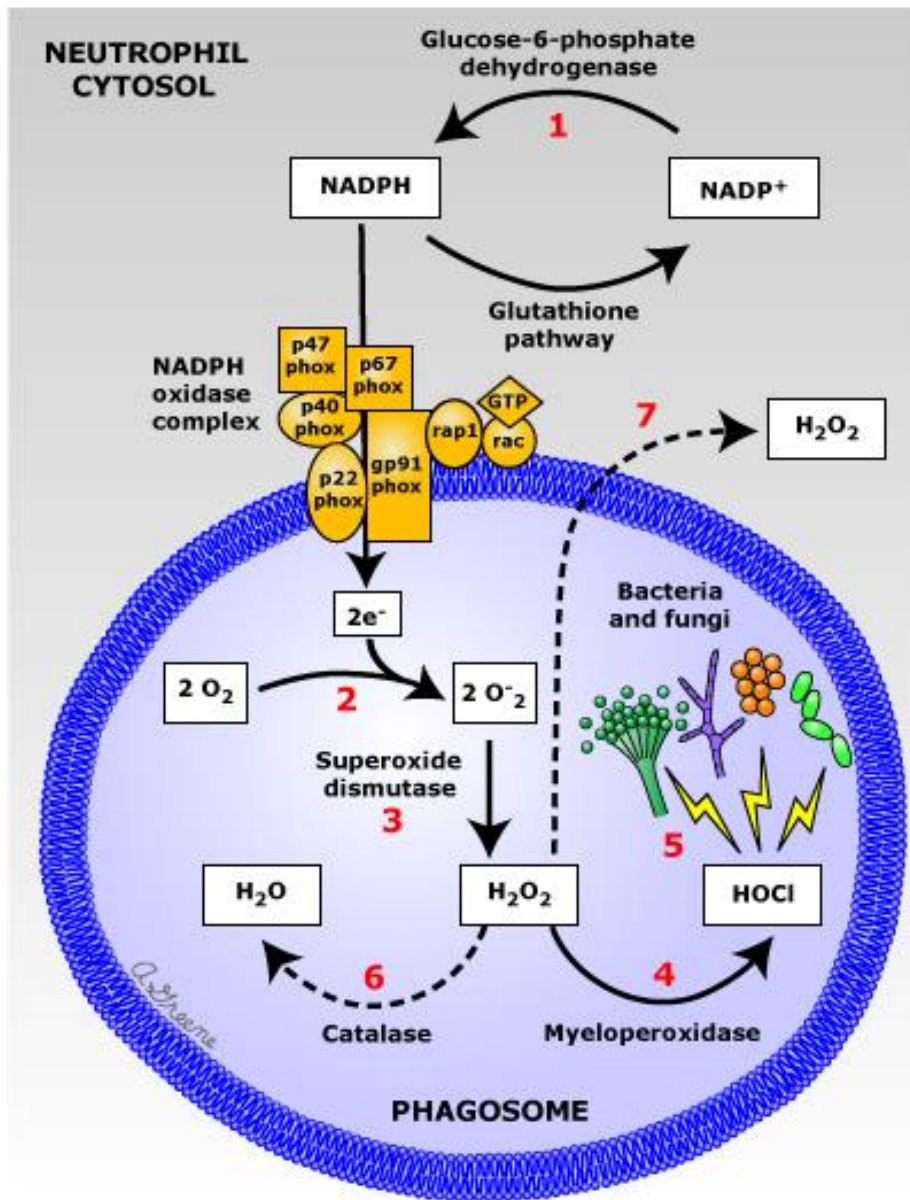


Χρήση NADPH οξειδάσης από φαγοκύτταρα για παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου.

Μεταλλάξεις που οδηγούν σε απενεργοποίηση έστω μιας υπομονάδας του συμπλέγματος της **NADPH οξειδάσης είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση της νόσου.**

NADPH οξειδάση : 2 τμήματα

- Το ετεροδιμερές που είναι συνδεδεμένο με τη **μεμβράνη**, ονομάζεται cytochrome b-245 ή b588, και αποτελείται από τις πρωτεΐνες **gp91phox** και **p22phox**
- Πρωτεΐνες στο υγρό μέσο του κυτταροπλάσματος (**p47phox**, **p67phox**, and **p40phox**)



Ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης

Μεταλλάξεις που σχετίζονται με CGD



Υπάρχει 1 σχετιζόμενη με το X χρωμόσωμα και 4 αυτοσωμικές υπολειπόμενες μορφές της νόσου.

- Η πρωτεΐνη **gp91phox** κωδικοποιείται από CYBB που εδράζεται στο Χρ21.1. Μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου προκαλούν τη συνδεόμενη με το **X χρωμόσωμα** CGD, υπεύθυνη για το **65-70%** των περιπτώσεων σε Ευρώπη και Αμερική.
- Η πρωτεΐνη **p22phox** κωδικοποιείται από το CYBA που εδράζεται στο χρωμόσωμα 16q24. Μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου προκαλούν αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή CGD, υπεύθυνη για λιγότερο από το **5 %** των περιπτώσεων.



- Η πρωτεΐνη **p47phox** κωδικοποιείται από *NCF1*, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 7q11.23. Μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου είναι υπεύθυνες για το **25%** των περιπτώσεων.
- Η πρωτεΐνη **p67phox** κωδικοποιείται από το *NCF2*, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 1q25. Μεταλλάξεις στο *NCF2* είναι υπεύθυνες για λιγότερο από το **5%** των περιπτώσεων.
- Η πρωτεΐνη **p40phox**, κωδικοποιείται από το *NCF4*, που εδράζεται στο 22a13.1. Μεταλλάξεις στο *NCF4* έχουν συσχετιστεί και με *IΦNE*.



Επιδημιολογία

Worldwide 1: 200.000 -250.000

Η νόσος επηρεάζει κυρίως άντρες καθώς οι μεταλλάξεις είναι ως επί το πλείστον συνδεόμενες με το X χρωμόσωμα

Διάγνωση συνήθως πριν την ηλικία των 5 ετών , κυρίως 2.5-3 έτη

***Καθυστερημένη διάγνωση σε αυτοσωμικές μορφές
Πρωιμότερη έναρξη και χειρότερη πρόγνωση στη
φυλοσύνδετη μορφή της νόσου***



Κλινικές εκδηλώσεις

Λοιμώξεις

Επαναλαμβανόμενες βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις

Φυσιολογική απάντηση σε ιογενείς λοιμώξεις

Οι μυκητιασικές λοιμώξεις μπορεί να είναι ολιγο ή ασυμπτωματικές



Οι κυριότερες λοιμώξεις:

Πνευμονία

Αποστήματα (ιστών , δέρματος, οργάνων)

Πυώδης αδενίτιδα

Οστεομυελίτιδα

Βακτηραιμία (B. cepacia complex , S. marcescens, Chromobacterium violaceum) – Μυκηταιμία

Δερματικές λοιμώξεις (κυτταρίτιδα-μολυσματικό κηρίο)



Οι συχνότεροι μικροοργανισμοί στη CGD

- *Aspergillus* species
- *S. aureus* (δερματική, ηπατική προσβολή και προσβολή των λεμφαδένων , ανθεκτική ακμή προσώπου και επώδυνη φλεγμονή των ρωθώνων)
- *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* complex (πνευμονικές λοιμώξεις)
- *Serratia marcescens* (λοιμώξεις μαλακών μορίων και οστών)
- *Nocardia* species



Άλλοι βακτηριακοί μικροοργανισμοί που απομονώνονται λιγότερο συχνά είναι:

Salmonella, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), Streptococcus species, Neisseria meningitidis, Acinetobacter junii,

Candida species, Klebsiella pneumonia and Klebsiella oxytoca, Mycobacterium tuberculosis, nontuberculous mycobacteria,

Proteus species και

Leishmania species

Granulibacter bethesdensis

(Πυρετός, απώλεια βάρους, νεκρωτική λεμφαδενίτιδα)



Μυκητιασικές λοιμώξεις

Πρώτη αιτία θανάτου σε CGD

Aspergillus fumigatus, *nonfumigatus Aspergillus species*,

Paecilomyces variotti, *Geosmithia argillacea*,

Aspergillus nidulans (συχνότερη αιτία οστεομυελίτιδας),

Penicillium riceum (πνευμονικοί όζοι, οστεομυελίτιδα)



Κοκκιώματα

Κυρίως στο γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα, και σε άλλους ιστούς ,όπως ο αμφιβληστροειδής, το ήπαρ, οι πνεύμονες και οστά.

Γαστρεντερικό

Κοιλιακό άλγος, διάρροια, κολίτιδα, πρωκτίτιδα, στενώσεις , συρίγγια, και απόφραξη

Ήπαρ

Αύξηση ηπατικών ενζύμων, φαρμακευτική ηπατίτιδα, κοκκιώματα, λοβαία ηπατίτιδα, προσβολή της πυλαίας φλέβας με σπληνομεγαλία, ηπατικά αποστήματα, ηπατομεγαλία, Πυλαία υπέρταση : σημαντικός παράγοντας θνητότητας



Ουρογεννητικό

Ουρητηρικές και ουρηθρικές στενώσεις, ουρολοιμώξεις, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, και κοκκιωμάτωση ουροδόχου κύστεως.

Οφθαλμικές

Χοριοαμφιβληστροειδικές βλάβες
Κερατίτιδα



Πνευμονικές

Χρόνια αναπνευστική νόσος λόγω επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων που περιλαμβάνει βρογχεκτασίες , αποφρακτική βρογχιολίτιδα, και χρόνια ίνωση.

Κλινική οντότητα ειδική για την CGD είναι η πνευμονίτιδα από οργανικό λίπασμα που χαρακτηρίζεται από δύσπνοια, υποξία και εμπύρετο που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια από εισπνοή μεγάλης ποσότητας σπόρων μυκήτων και υφών

Πνευμονικές σκιάσεις μη λοιμώδους αιτιολογίας



Στοματικές

Περιοδοντίτιδα, ουλίτιδα, στοματίτιδα, αφθώδη έλκη και υπερτροφία ούλων.

Δερματικές

Μη λοιμώδεις δερματικές εκδηλώσεις της CGD περιλαμβάνουν φωτοευαισθησία, δισκοειδή λύκο, κοκκιωματώδεις βλάβες και αγγειίτιδα.



Αυτοάνοσες

Δισκοειδής λυκός και ΣΕΛ

Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα

Αυτοάνοσες πνευμονικές παθήσεις, IgA νεφροπάθεια,
αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, υποτροπιάζουσα
περικαρδίτιδα

Διαταραχές της ανάπτυξης

Μειωμένο βάρος και ύψος κατά τη διάγνωση

Ανάγκη παρεντερικής θρέψης

Μεταμόσχευση μυελού των οστών διορθώνει τις διαταραχές
της ανάπτυξης



McLeod syndrome

Το γονίδιο που κωδικοποιεί το σύστημα αντιγόνων K των ερυθρών κυττάρων εδράζεται Χρ21, γειτονικά με το γονίδιο για το gp91phox.

Μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα μπορεί να οδηγήσουν στη μη έκφραση και των δύο γονιδίων στην συνδεόμενη με το X χρωμόσωμα CGD και το σύνδρομο McLeod .

McLeod syndrome :ακανθοκυττάρωση και χαμηλή ή και καθόλου έκφραση των K αντιγόνων των ερυθρών κυττάρων , αναιμία, αυξημένη CPK, και κλινικές εκδηλώσεις από το περιφερικό και κεντρικό ΚΝΣ.



Φορείς της μετάλλαξης στο X χρωμόσωμα

Στις προσβεβλημένες γυναίκες η αδρανοποίηση του ενός X χρωμοσώματος σε κάθε κύτταρο οδηγεί σε **2 υποπληθυσμούς φαγοκυττάρων** : ένα με φυσιολογική αναπνευστική έκκριση και σε ένα με επηρεασμένη.

Απαιτείται **20%** φυσιολογικών ουδετεροφίλων για την πρόληψη των λοιμώξεων .

Οι περισσότερες γυναίκες φορείς των μεταλλάξεων του X χρωμοσώματος έχουν φυσιολογική απόκριση στις λοιμώξεις.

Η προοδευτική αδρανοποίηση του X χρωμοσώματος με την ηλικία σε προηγουμένως υγιείς φορείς μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη εμφάνιση της νόσου.

Φορείς με λιγότερο από 20% λόγω προοδευτικής αδρανοποίησης του X-χρωμοσώματος εκφράζουν μέτρια προς σοβαρή CGD.



Εργαστηριακά ευρήματα

- Υπεργαμμασφαιριναιμία , πιθανόν λόγω χρόνιας φλεγμονής
- Αναιμία χρόνιας νόσου
- Αυξημένη ΤΚΕ , CRP, συνήθως κατά την διάρκεια των λοιμώξεων
- Υποαλβουμιναιμία , στο 70% των ασθενών με συμμετοχή του γαστρεντερικού και στο 25 % χωρίς γαστρεντερικές εκδηλώσεις.
- Χαμηλός αριθμός κυκλοφορούντων Β κυττάρων μνήμης και CD4 Τ λεμφοκυττάρων (χωρίς προδιάθεση για παθογόνα που αντιμετωπίζονται από τα Τ λεμφοκύτταρα).

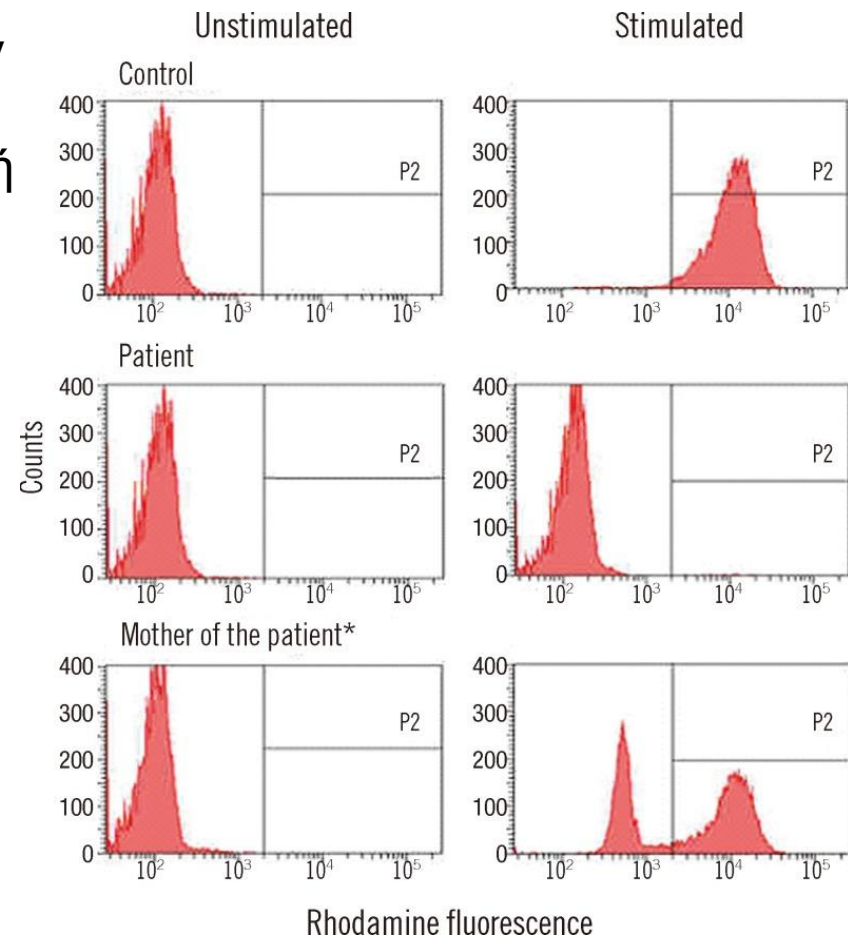


DHR test

Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται για την ποσοτική μέτρηση των παραγόμενων ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά την αναπνευστική έκρηξη του κυττάρου.

Η **διϋδροροδαμίνη** είναι μια μεμβρανοδιαπερατή άχρωμη ουσία η οποία όταν οξειδωθεί από το H_2O_2 που εκλύεται κατά την τελική φάση της φαγοκυττάρωσης, μετατρέπεται σε φθορίζουσα κόκκινη χρωστική τη ροδαμίνη 1,2,3

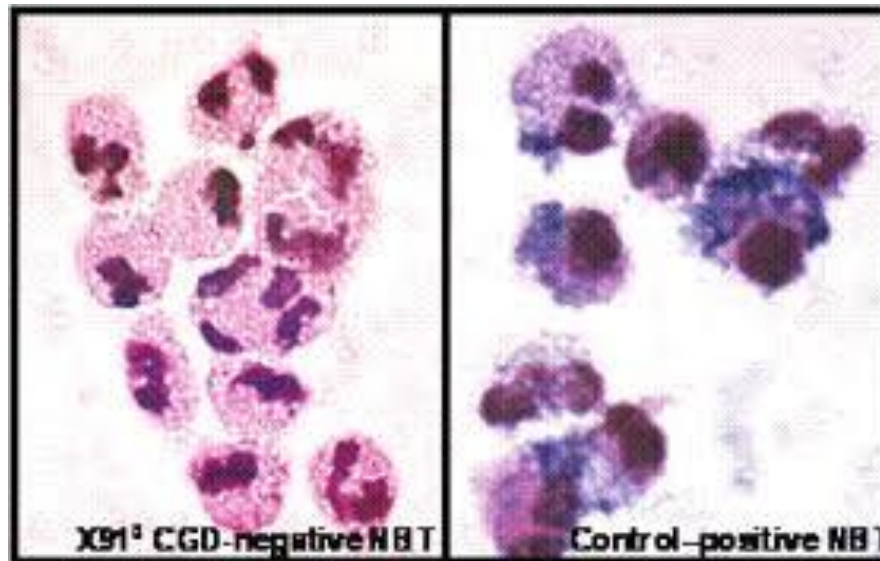
Το ποσοστό των κυττάρων που φθορίζουν με ροδαμίνη 1,2,3 και επομένως έχουν επαρκή οξειδωτικό μηχανισμό μετράται με κυτταρομετρία ροής.





Nitroblue Tetrazolium test

Το υπεροξειδίο που παράγεται από τα φυσιολογικά περιφερικά ουδετερόφιλα που διεγείρονται *in vitro* ανάγει το κίτρινο NBT σε σκούρο μπλέ/μαύρο φορμαζάνης.



Προγεννητικός έλεγχος

Λήψη δείγματος από τις χοριακές λάχνες ή το αμνιακό υγρό για γενετικό έλεγχο ή αίματος από το έμβρυο για NBT ή DHR test.



**Σε κάθε περίπτωση απαιτείται γενετικός έλεγχος
για την επιβεβαίωση της νόσου**



A guide for
**women carriers
of X-linked CGD**



Infections,
including
recurrent
abscesses

Infections: 23% of XL-CGD carriers who participated in the study had a history of significant infections, with 17% having recurrent abscesses.

Autoimmune
complications,
including joint pain,
ulcers and lupus

Joint pain and symptoms: 61% of XL-CGD carriers had joint pain (arthritis)

Mouth ulcers: 75% suffered from mouth ulcers, also known as aphthous ulcers or canker sores

Symptoms associated with lupus: 32% had associated symptoms.



Inflammation involving the skin and gut and, less frequently, the respiratory system

Skin complications: 71% of XL-CGD carriers were highly sensitive to the sun (photosensitive), 40% had the lupus facial butterfly rash (Malar rash) and 10% had adult acne

Gut (gastrointestinal) problems: 34% had abdominal pain, 30% had diarrhoea, 20% had rectal bleeding, 10% had constipation and 9% had other gut problems

Respiratory complications: These were less commonly reported as a symptom, although 12% reported having asthma.

Excessive fatigue

Fatigue: Over half of the people studied reported, unprompted, excessive fatigue. This result was validated using the measurement tool Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI).



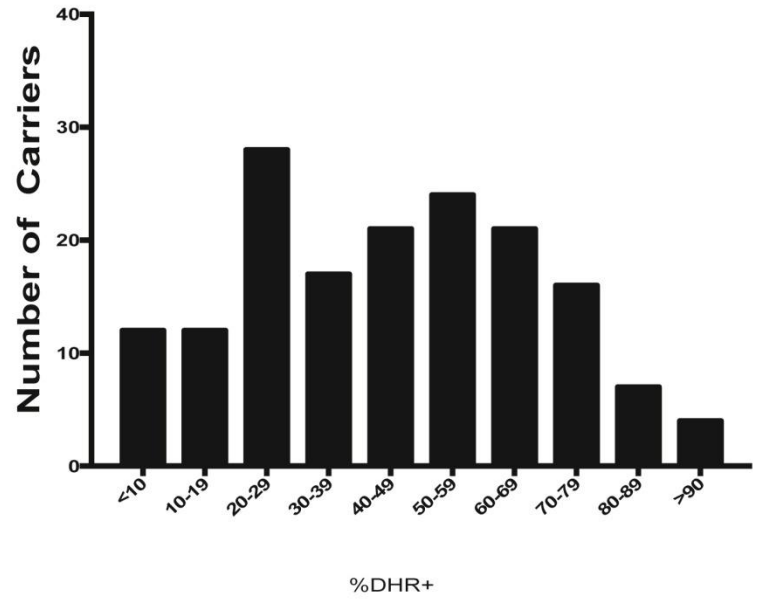
X-linked carriers of chronic granulomatous disease: Illness, lyonization, and stability

Beatriz E. Marciano, MD, Christa S. Zerbe, MD, E. Liana Falcone, MD, PhD, Li Ding, MD, Suk See DeRavin, MD, PhD, Janine Daub, CRNP, Samantha Kreuzburg, RN, Lynne Yockey, RN, Sally Hunsberger, PhD, Ladan Foruraghi, CRNP, Lisa A. Barnhart, RN, Kabir Matharu, MD, Victoria Anderson, CRNP, Dirk N. Darnell, RN, Cathleen Frein, CRNP, Danielle L. Fink, MS, Karen P. Lau, MS, Debra A. Long Priel, MS, John I. Gallin, MD, Harry L. Malech, MD, Gulbu Uzel, MD, Alexandra F. Freeman, MD, Douglas B. Kuhns, PhD, Sergio D. Rosenzweig, MD, PhD, Steven M. Holland, MD

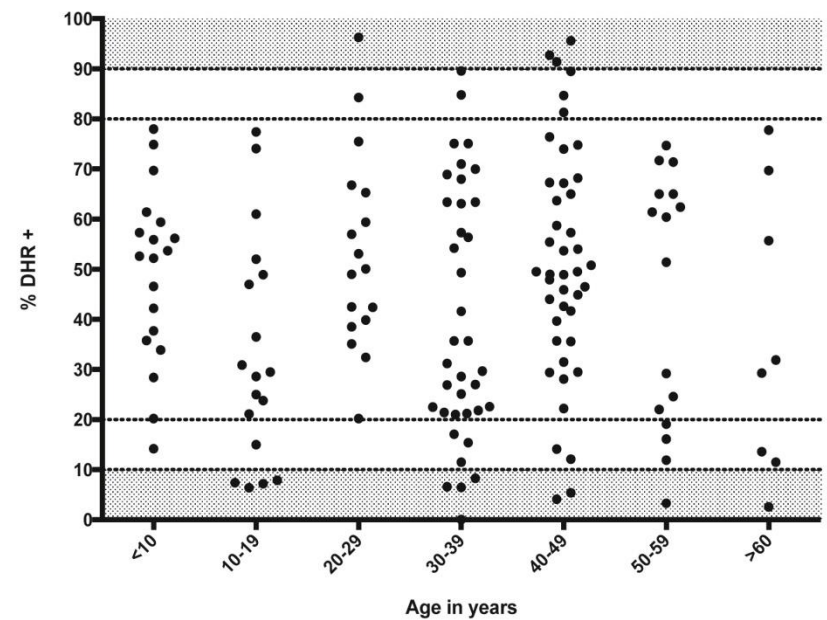
Journal of Allergy and Clinical Immunology
Volume 141, Issue 1, Pages 365-371 (January 2018)
DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.035

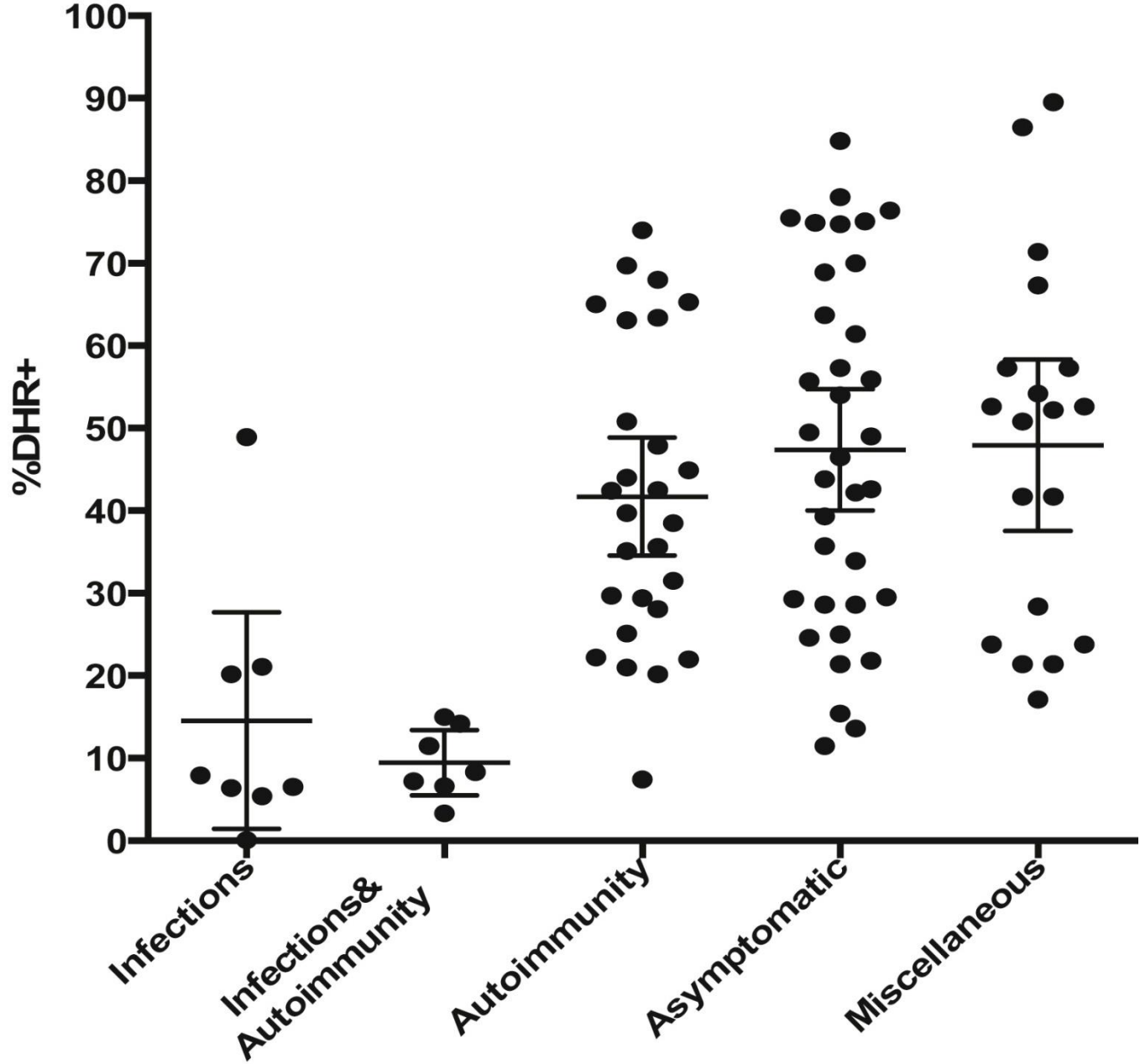


A
Distribution according %DHR+



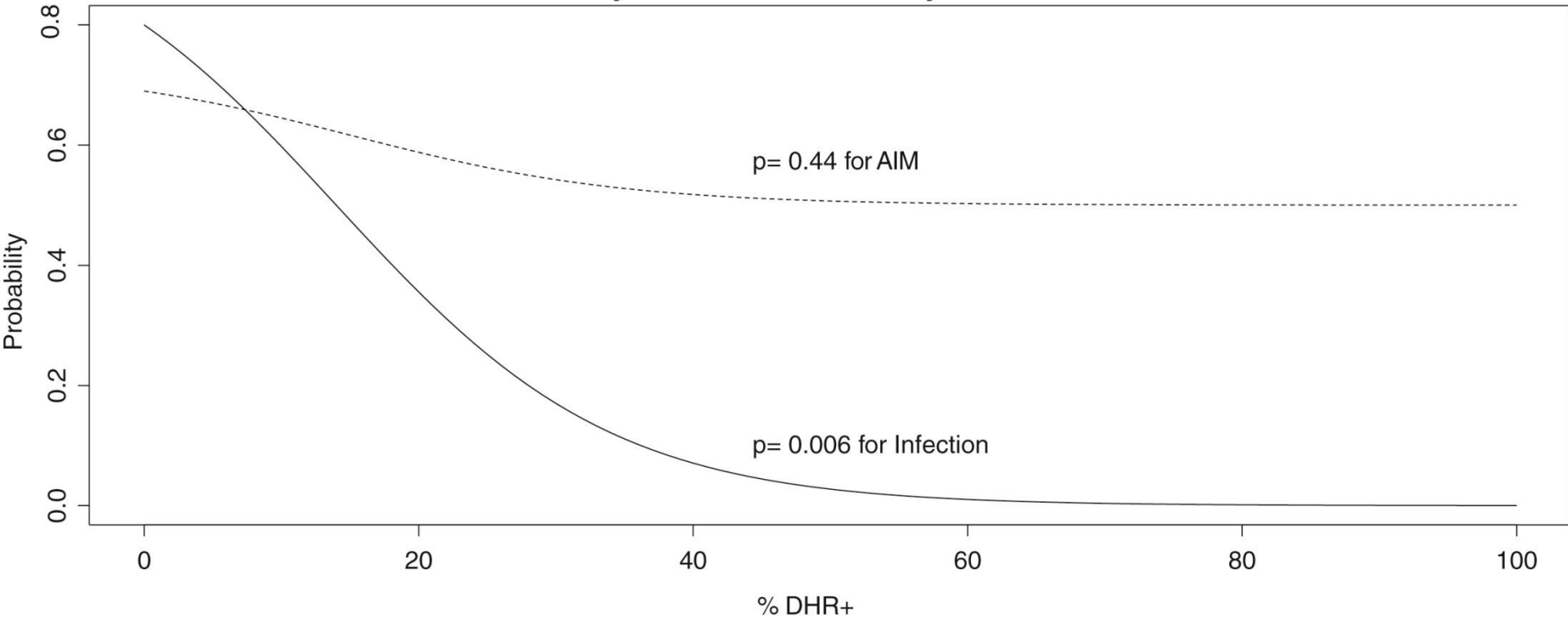
B
Plot of %DHR+ by age in female carriers of CGD







Probability of Infection or AIM by % DHR+





Διαφορική διάγνωση

- Κυστική ίνωση
- Υπερ IgE σύνδρομο
- Έλλειψη G6PD
- Έλλειψη GS
- Νόσος Crohn (σε ασθενείς με φλεγμονή περιορισμένη στο ορθό)



Αντιμετώπιση

Οι στόχοι της αντιμετώπισης της CGD είναι:

- η αντιμικροβιακή και ανοσοτροποποιητική προφύλαξη ,
 - έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία
 - η επιθετική αντιμετώπιση των επιπλοκών των λοιμώξεων.
- Προφυλακτική χορήγηση **τριμεθοπρίμης- σουλφομεθοξαζόλης** για αντιβακτηριδιακή προφύλαξη. Δόση 5 mg/kg/ημέρα, με βάση την τριμεθοπρίμη, από του στόματος διαιρεμένη σε 2 δόσεις ημερησίως
- Εναλλακτικά πενικιλίνες για μικρόβια που παράγουν β-λακταμάση, κεφαλοσπορίνες και κινολόνες.



- Αντιμυκητιασική προφύλαξη με **ιτρακοναζόλη** 200 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα για ηλικίες άνω των 13 ή πάνω από 50 kg και 100 mg την ημέρα για νεαρότερους ή με μικρότερο βάρος.
- Προσθήκη **ιντερφερόνης -γάμμα** στην προφύλαξη. Προτεινόμενη δόση 50 mcg/m² υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα, για παιδιά < 0.5 m², 1.5 mcg/kg.
- Η θεραπεία των λοιμώξεων πρέπει να είναι **επιθετική**.

Αφού έχουν ληφθεί καλλιέργειες οι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται εμπειρικά για gram-αρνητικές , gram-θετικές , Nocardia, και μυκητιασικές λοιμώξεις μέχρι να ταυτοποιηθεί το υπεύθυνο παθογόνο.

Συχνά απαιτούνται αρκετές εβδομάδες θεραπείας.



- **Γλυκοκορτικοειδή** από του στόματος είναι η πιο συχνή θεραπεία για τις φλεγμονώδεις εκδηλώσεις της CGD.
Εναλλακτικά **αζαθειοπρίνη**.
Η **σουλφασαλαζίνη** αποτελεσματική για προσβολή του εντέρου.
Άλλοι παράγοντες G-CSF, **κυκλοσπορίνη** και **θαλιδομίδη**.

Η χρήση των αναστολέων (TNF-alpha) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων.

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των φλεγμονωδών εκδηλώσεων.

- Η επιτυχής μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι η οριστική θεραπεία της νόσου.

Πρόγνωση



- Η νοσηρότητα και η θνητότητα της CGD έχει βελτιωθεί με τη χορήγηση της αντιμικροβιακής και ανοσοτροποποιητικής προφύλαξης.
- Η μέση επιβίωση είναι **40 έτη** και θα συνεχίσει να αυξάνεται.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ





