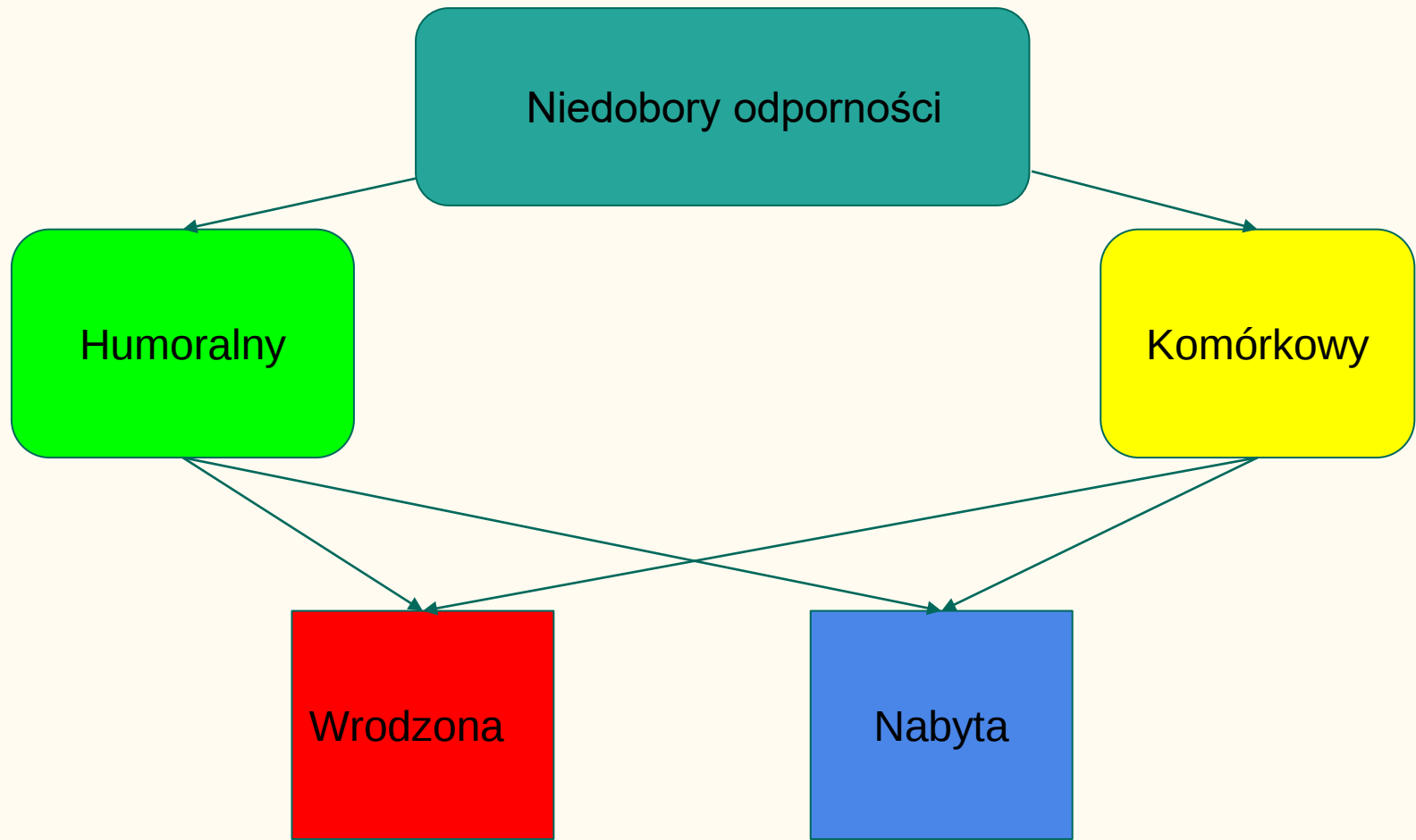




Pierwotne i wtórne niedobory odporności-nowe możliwości diagnostyki i terapii-rola lekarzy nie immunologów w poprawie rokowania w tej grupie chorych

Dr n. med. Aleksandra Matyja-Bednarczyk
Oddział Alergii i Immunologii, Poradnia Chorób Immunologicznych i
Nadkrzepliwości K rwi
Szpitala Uniwersyteckiego w K rakowie



Wywiad i potwierdzenie infekcji:

- rodzaj patogenów
- przebieg infekcji
- nawrotowość
- stosowane leczenie

Badanie fizykalne:

- ↓ BMI
- powikłania po nawrotowych infekcjach
- hepatosplenomegalia
- limfadenopatia
- objawy aktywnej infekcji

Dodatni wywiad rodzinny

- nawrotowe gorączki
- zgony z powodu infekcji
- nowotwory i autoimmunizacje



PNO czy WNO??

WZORZEC INFЕКCJI

- nawrotowe zapalenia zatok
- przewlekłe zap. jelit
- sepsa
 - zap. opon M-R
- częste patogeny:
 - S. pneumoniae
 - H. influenzae t. B
 - N. meningitidis
 - Giardia,
 - Cryptosporidia
 - Campylobacter



Defekt immunoglobulin I/lub dopełniacza

- nawrotowe, ciężkie choroby skóry i tkanek miękkich (ropnie wymagające nacięcia)
- częste patogeny:
 - S. aureus
 - G- bakterie
 - Aspergillus
 - Nocardia



Defekt neutrofili

- ciężki przebieg zwykle łagodnych chorób wirusowych
- zakażenia oportunistycznymi wewnątrzkomórkowym patogenami
- zakażenia grzybicze
- częste patogeny:
 - CMV, EBV, inne z g.
 - Herpes
 - Mykobakterie
 - Grzyby (Candida, Cryptococcus, Pneumocystis)



Defekt limfocytów T

Wrodzone zaburzenia odporności humoralnej

Choroba	Cechy charakterystyczne
Agammaglobulinemia	↓IgG, ↓IgM, ↓IgA, ↓IgE i brak limf. B w krwi obwodowej
Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)	↓ IgG + ↓IgA i/lub ↓ IgM, słaba lub brak odpowiedzi poszczepiennej, brak izohemaglutynin, limf. B obecne (niedobór CD27+ switched memory B)
Zespół hiper IgM	↓ IgG + ↓IgA i/lub ↑ lub norma IgM, prawidłowa liczba limf. B

Wrodzone zaburzenia odporności humoralnej-cd.

Choroba	Cechy charakterystyczne
Selektywny niedobór IgA	IgA <7 mg/dl, IgG i IgM-norma
Niedobór podklas IgG	Klinicznie istotny niedobór jednej z podklas IgG
Niedobór podklas IgG+niedobór IgA	Nawrotowe infekcje bakteryjne + ↓ IgA i ↓ min. 1 z podklas IgG
Niedobór odpowiedzi na antygeny swoiste	Norma: IgG, IgA, IgM, liczba limf. B, brak odpowiedzi poszczepiennej

Cukrzyca

Zakażenie
HIV

Marskość
wątroby

Zsp.
nerczycowy

**Wtórne niedobory
odporności**

Inne zsp. utraty
białek
(enteropatie,
oparzenia, dializy
otrzewnowe

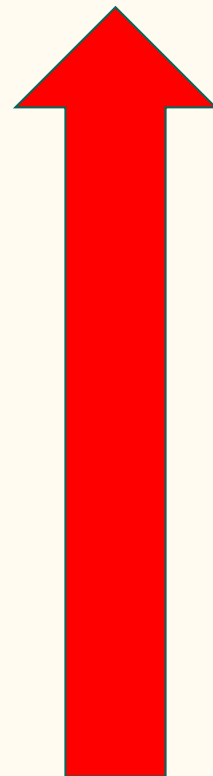
Nowotwory

Splenektomia

Niedożywienie

Hematologiczne przyczyny WNO

- Chłoniaki-36%
- Szpiczak-19%
- CLL-21%
- ALL-11%
- MDS, CML-4%
- Makroglobulinemia Waldenstroma-2%
- Amyloidoza-1%



Hematologia

Reumatologia

Onkologia

Pulmonologia

**Wtórne niedobory
odporności-polekowe**

Gastroenterologia

Neurologia

Dermatologia

Okulistyka

Transplantologia

Monoklonalne Ab p/limfocytom B

➔ **rytuksymab** (↓IgG, ↓ odp. na polisacharydowe szczepionki, specyficzne infekcje:

- ❑ PML-reaktywacja latentnego wirusa JC
- ❑ reaktywacja latentnego HBV
- ❑ ciężki przebieg zakażenia CMV

➔ **ofatumumab** (reaktywacja HBV, pancytopenie)

➔ **inotuzumab** (pancytopenie, małe ryzyko infekcji)

Czynniki ryzyka WNO w trakcie leczenia RTX

- Niskie wyjściowe stężenie immunoglobulin przed RTX
- Przebieg choroby i różne linie leczenia
- Dodatkowe leczenie immunosupresyjne (np. AZA, MTX)
- Poprzednie leczenie: CTX, GKS
- Łączenie RTX z analogami puryn (MMF)
- Zakażenia połączone z niskim IgG dłużej niż 6 m, przewlekła choroba płuc lub serca
- starszy wiek
- Brak liniowej zależności-większe ryzyko w okresie nawrotu npl i intensyfikacji chemioterapii !
- Zwróć uwagę na dokładną ocenę chorób współistniejących !

Inhibitory kinaz

➤ **Ibrutynib** -inhibitor kinazy Brutona (BTK): neutropenia i hypogammaglobulinemia

➤ **inhibitory kinazy Janus (JAK):**

Np. tofacitinib-zwiększone ryzyko VZV

➤ **ruxolilitinib** (wpływ na układ immunologiczny-w trakcie badań)

NIE ZAPOMINAJMY O INNYCH LEKACH!

- **Leki p/drgawkowe** (karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy)
- **Leki p/ zapalne** (sulfasalazyna, hydroksychlorochina)
- **Leki immunosupresyjne** (CTX, AZA, CYC, MMF, 6-merkaptopuryna, takrolimus)
- **GKS- RYZYKO WZRASTA PRZY LECZENIU >1 ROK W DAWCE >12,5 MG/ DOBĘ (PREDNIZON)**

Diagnostyka humoralnego niedoboru odporności (PNO)

- Proteinogram
- Stężenie IgG, IgM, IgA
- Stężenie podklas IgG (IgG1-IgG3)
- Ocena odpowiedzi poszczepiennej (pneumokoki (IgG2), tężec (IgG1), HBV)
- Immunofenotyp limfocytów krwi obwodowej (podstawowy (B, T, NK, CD4/CD8; optymalnie immunofenotyp limf. B- - istotne: marginal zone i switched memory B cells)
- Badania genetyczne

Diagnostyka humoralnego niedoboru odporności (WNO)

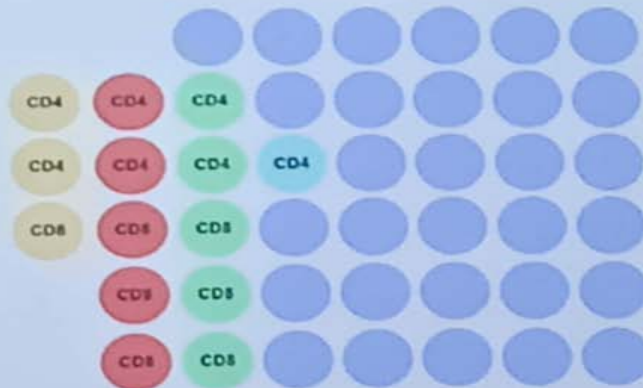
- Stężenie IgG, IgM, IgA
- Stężenie podklas IgG (IgG1-IgG3)
- Ocena odpowiedzi poszczepiennej (pneumokoki (IgG2), tężec (IgG1), HBV)-w wybranych przypadkach
- Immunofenotyp limfocytów krwi obwodowej (podstawowy (B, T, NK, CD4/CD8; optymalnie immunofenotyp limf. B- - istotne: marginal zone i switched memory B cells
- PRAWIDŁOWY WYNIK IgG NIE WYKLUCZA WNO
- ROLA KOMÓRKOWEGO NIEDOBORU ODPORNOŚCI

SAD + T cells = CID in CLL (also therapy eg FCR)

(A) Healthy

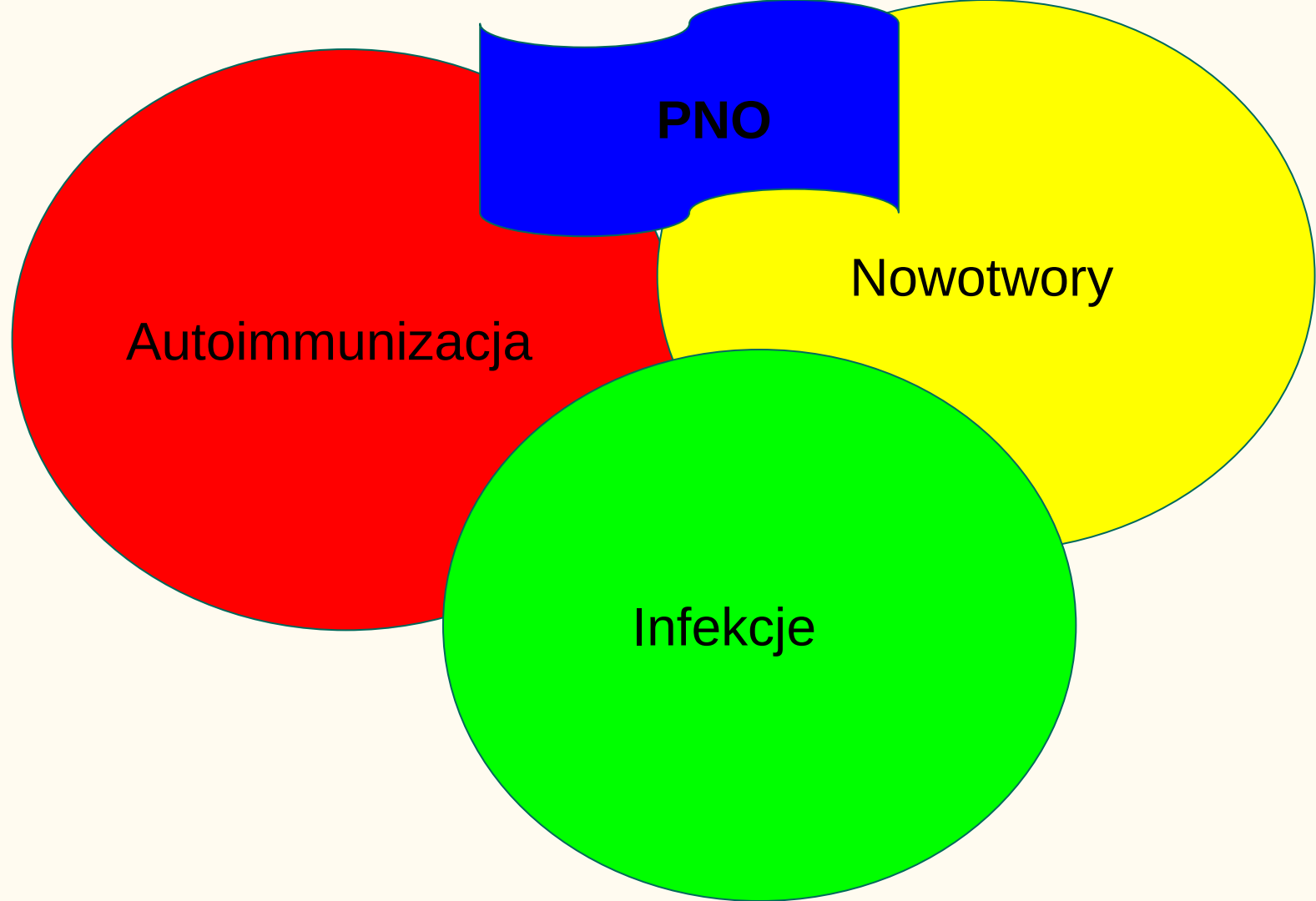


CLL



- CLL cell
- Naive T cell
- Memory T cell
- Terminally Diff Memory
- Treg cell

Note often overwhelming numbers of abnormal CLL cells compared to remain normal T and B cells
Cf Ig in MM



Przypadek nr 1

Pacjent z pospolitym zmiennym niedoborem odporności z cechami autoimmunizacji: AIH, ITP, bielactwo

mężczyzna: SJ, l. 29

zawód: pracownik biurowy

Wywiad rodzinny: matka-ch. Hashimoto, siostra-niedokrwistość z niedoboru Fe, siostra ojca-rak piersi, matka ojca- nieokreślony npl.

Badanie fizykalne: liczne plamy bielacze, liczne rozstępy po GKS, splenomegalia

Choroby współistniejące

- małopłytkowość autoimmunologiczna
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna
- przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa
- bielactwo
- splenomegalia
- kamica i polip pęcherzyka żółciowego
- HRCT płuc-linijne zmiany bliznowate i niedodmowe nadprzeponowo, po stronie prawej, zgrubienie opłucnej po stronie lewej

Historia choroby

- od 2005r -pierwsze plamy bielacze ze stopniowym nasileniem zmian
- 2007r-małopłytkowość; min. 5 tys/ul (wykluczono SLE, APS); (2007-2012r)-liczne nawroty ITP; dobra odpowiedź na leczenie GKS; wynik trepanobiopsji szpiku-bez patologii
- 2012r-splenomegalia
- 2014r- AIH (BTA +++, na krwinkach przeciwciała klasy IgG, wolne przeciwciała typu ciepłego anty RhD)-pierwszy epizod hemolizy po infekcji wirusowej
- 2014r- nawrotowe zap. zatok obocznych nosa- zaostrzenia średnio 2x na rok

Historia choroby-cd.

➤ od 2017r - kontynuacja diagnostyki hematologicznej:

kolejna trepanobiopsja szpiku-wynik prawidłowy, poza nieco liczniejszymi megakariocytami-obraz jak w ITP

wykluczono NNH, sferocytozę, talasemię, hemoglobinopatię

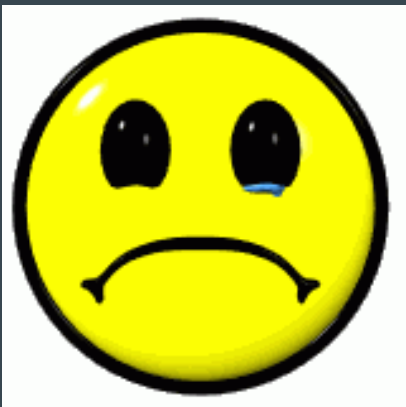
!!! Pierwsze oznaczenie stęż. IgG-3,6 g/l

➤ kwiecień 2017r-diagnostyka w Oddz. Alergii i Immunologii SU

IgG-2,5 g/l, IgG1-1,91 g/l, IgG2-0,59 g/l, IgG4-0,01 g/l, IgM-0,22 g/l,

IgA- 0,16 g/l, brak przeciwciał poszczepiennych: tężec i pneumokoki !!!

Maj 2017r. - rozpoznanie CVID
Opóźnienie rozpoznania o 10 lat !!!



Leczenie

- czerwiec 2017r-pierwsza dawka substytucyjna IGIV (35g/miesiąc), obecnie terapia podskórna-fSCIG (20g co 2 tyg.)
- nadal GKS-stopniowa redukcja dawki-aktualnie prednizon 10 mg/dz.

Powikłania:

04.2018r-OZT, żółtaczka mechaniczna, ostra niewydolność oddechowa- w CT j. brzusznej-martwicze zap. trzustki; zakwalifikowany do planowej cholecystektomii, półpasiec

12.2018r-nagły spadek PLT do 5 tys/ul i hemoliza-HgB-6,6 g/l (leczenie: pulsy metyloprednizolonu, RTX, pulsy z Dexametazonu)

01. 2019r-kolejne dawki RTX (2x200mg)

07.2019r-stabilna morfologia krwi, nadal GKS, fSCIG

cdn??

Szczepienia



- ❖ Zalecane przed chemioterapią, immunosupresją, leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi (głównie RTX)-NIE ZAWSZE MOŻLIWE
- ❖ Coroczne szczepienie p/grypie
- ❖ Zalecane szczepienia: p/ Streptococcus pneumoniae (PCV13+PPSV23), p/ H. influenzae, p/ Neisseria meningitidis (ACWY+B ?)
- ❖ Dyskusyjne szczepienie p/ Herpes zoster
- ❖ Nie szczepić żywymi szczepionkami (p/MMR, p/rotawirusom, p/ospie wietrznej, p/żółtej gorączce) !
- ❖ Zalecane sprawdzenie odpowiedzi poszczepiennej (problem z dostępnością)
- ❖ Niestety dane częściowe, brak prospektywnych badań

**!!! NIE SZCZEPIĆ PACJENTÓW W TRAKCIE SUBSTYTUCJI IMMUNOGLOBULIN I
NIE DIAGNOZOWAĆ SEROLOGICZNIE**

Profilaktyka antybiotykowa



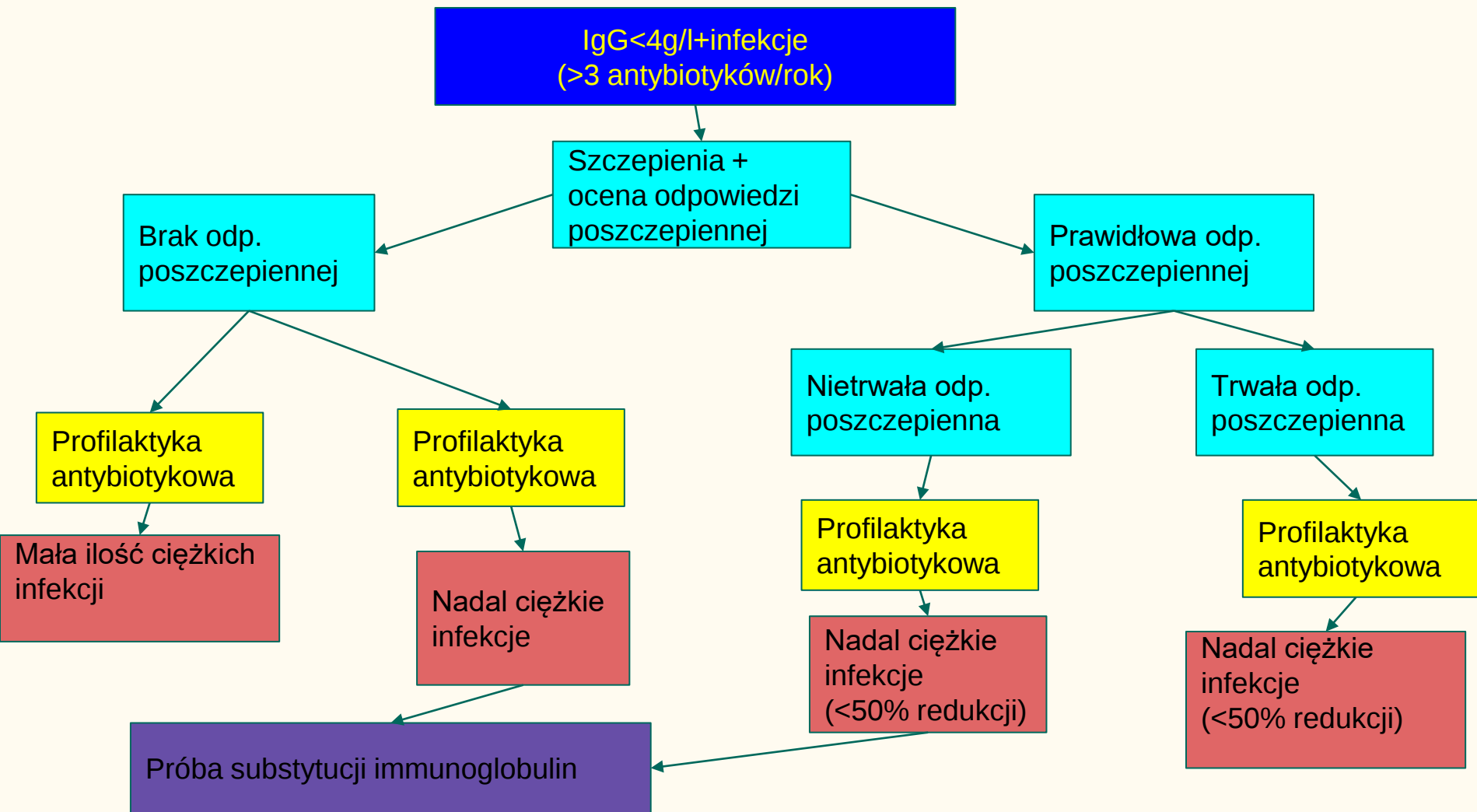
- Szczególnie w przypadkach z towarzyszącą neutropenią
- Uwzględnij alergie, objawy niepożądane, lokalną oporność patogenów
- Preferowana droga doustna (rozważ inhalacje w przypadku rozstrzeni oskrzeli)
- **Możliwe schematy:**
 - Amoksycyklina+kwas klawulanowy 2-3x na dzień p.o
 - Kotrimoksazol 2xdz. p.o
 - Azitromycyna 3x w tyg. p.o
 - Tobramycyna 2xdz. p.inh.

Kiedy substytucja immunoglobulin?

- **PNO**-kwalifikacja do programów lekowych NFZ wg kryteriów (IVIG, SCIG, fSCIG)-rola immunologa klinicznego
- **WNO**-indywidualizacja terapii

PODSTAWOWE KRYTERIUM:

**IgG<4 G/L I NAWROTOWE INFEKCJE
WYMAGAJĄCE>3 ANTYBIOTYKÓW/ROK**



Drogi podawania immunoglobulin

podskórna ułatwiona z
zastosowaniem hialuronidazy

podskórna
konwencjonalna

dożylna

Terapia IVIG

Zalety:

- podaż preparatu co ok. 3-4 tyg.
- wysokie stężenia immunoglobulin zaraz po podaniu (dodatkowy efekt immunosupresyjny)

Wady:

- konieczność hospitalizacji
- wkłucie dożylne
- szybki wzrost stężenia po podaniu i szybki spadek do 3-4 tyg. od podania
- uogólnione działania niepożądane (↑ ryzyko zakrzepicy i hemolizy)
- małe zaangażowanie w proces leczenia pacjenta (może być zaletą)
- wyższy koszt terapii

Terapia SCIG

Zalety:

- brak konieczności hospitalizacji (podaż w dogodnym terminie i warunkach, większa mobilność pacjenta, wizyty w szpitalu co ok.12 tyg. w ramach programu NFZ)
- brak konieczności założenia wkłucia dożylnego (podaż podskórna za pomocą specjalnych pomp lub metoda rapid push)
- wysokie stężenia immunoglobulin przez cały czas prowadzonej terapii-stabilne stężenia przy systematycznym stosowaniu
- mniejsza ilość ogólnoustrojowych działań niepożądanych
- niższy koszt terapii

Wady:

- podaż preparatu co ok. 1-2 tyg. (fSCIG co 3-4 tyg.)
- odczyny miejscowe (rzadko)
- większe zaangażowanie w proces leczenia pacjenta (może być też zaletą)

Terapia fSCIG z zastosowaniem hialuronidazy

Produkt HyQvia składa się z dwóch składników

Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20):

Ułatwia rozprowadzanie i wchłanianie IgG, co pozwala podać większe objętości roztworu w pojedyncze miejsce infuzji SC



Normalna immunoglobulina ludzka 10%:

Zapewnia efekt terapeutyczny

A co na to pacjenci?



Czego oczekują pacjenci z PNO od leczenia

- ☐ mniej lub brak skutków ubocznych
- ☐ krótszy czas podawania
- ☐ leczenie tabletkami, plastrami, zaprzestanie używania igieł
- ☐ możliwość podawania leku w domu
- ☐ dłuższa przerwa między infuzjami

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego przez IPOPI



Wpływ terapii immunoglobulinami (WNO)

SIGNS study

- ★ 307 pacjentów z WNO w przebiegu choroby nowotworowej (średnia wieku 63.7 ± 14.4 lat, 52% mężczyźni, w 31% przypadkach rozpoczęto leczenie IG)
- ★ 95.4% IVIG (średnia przerwa pomiędzy podaniami: 4.6 tyg., średnia dawka 199 mg/kg/miesiąc)
- ★ 4.6% SCIG (średnia przerwa pomiędzy podaniami: 2.6 tyg., średnia dawka: 343 mg/kg/miesiąc).
- ★ Średnie pierwsze udokumentowane stęż. IgG wynosiło 5.8 g/l (bez różnicy pomiędzy SCIG i IVIG i rodzaju npl.)
- ★ u 24.1% pacjentów leczenie okresowo przerywano (średnio 11.6 ± 6.3 m)
- ★ U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie IG częstość infekcji spadła z 82% do 21% /rok

Management of patients with malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice: Long-term data of the SIGNS study.

Reiser M1, Borte M2, Huscher D3, Baumann U4, Pittrow D5, Sommer C6, Stangel M7, Fasshauer M2, Gold R8, Hensel M9.

Eur J Haematol. 2017 Aug;99(2):169-177

Take home message



- ❖ Pomyśl o możliwym rozpoznaniu PNO i przeprowadź diagnostykę
- ❖ Oceń ryzyko infekcji, autoimmunizacji i npl.
- ❖ Dopasuj rodzaj terapii
- ❖ Oceń stężenie immunoglobulin przed rozpoczęciem chemioterapii lub leczenia immunosupresyjnego
- ❖ Regularna ocena pod kątem WNO u pacjentów w trakcie terapii wpływającej supresyjnie na układ immunologiczny

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ



ZAPRASZAM NA KONFERENCJĘ RZADKIE CHOROBY IMMUNOLOGICZNE - ODMIANA PRZEZ PRZYPADKI 28-29.02.2020r KRAKÓW

28 luty



**Kontakt: matyjabed@gmail.com
www.e-immunologia.pl**



**RZADKIE CHOROBY IMMUNOLOGICZNE
ODMIANA PRZEZ PRZYPADKI**