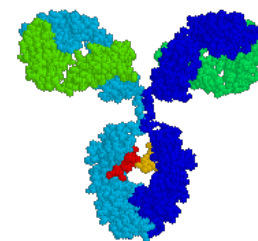
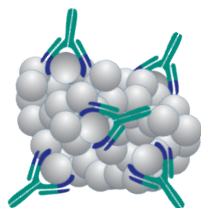


Pacjent z WNO w gabinecie lekarza rodzinnego -profilaktyka i leczenie infekcji



© 1996 Mike Clark



Jacek Roliński
Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Poradnia i Oddział Immunologii COZL w Lublinie



Deklaracja o konflikcie interesów:

Oświadczam, że współpracowałem w zakresie wygłaszania wykładów i udziału w kongresach z niżej wymienionymi firmami:

Shire

Behring

Octapharma

Opinie i poglądy przedstawione przez Autora na kolejnych slajdach nie są ani nie powinny być rozumiane ani cytowane jako przedstawione w imieniu Shire

Niedobory odporności u dorosłych

Pierwotne czy wtórne?

Pierwotne niedobory odporności (wrodzone) -(ang.PID) -

uwarunkowane genetycznie, autosomalne recesywne lub sprzężone z X

Dzielimy zależnie od miejsca uszkodzenia układu odpornościowego:

- Limfocyty B - upośledzenie odpowiedzi humoralnej
- Limfocyty T upośledzenie odpowiedzi komórkowej
- Układ dopełniacza (odpowieź nieswoista)
- Granulocyty, itd...

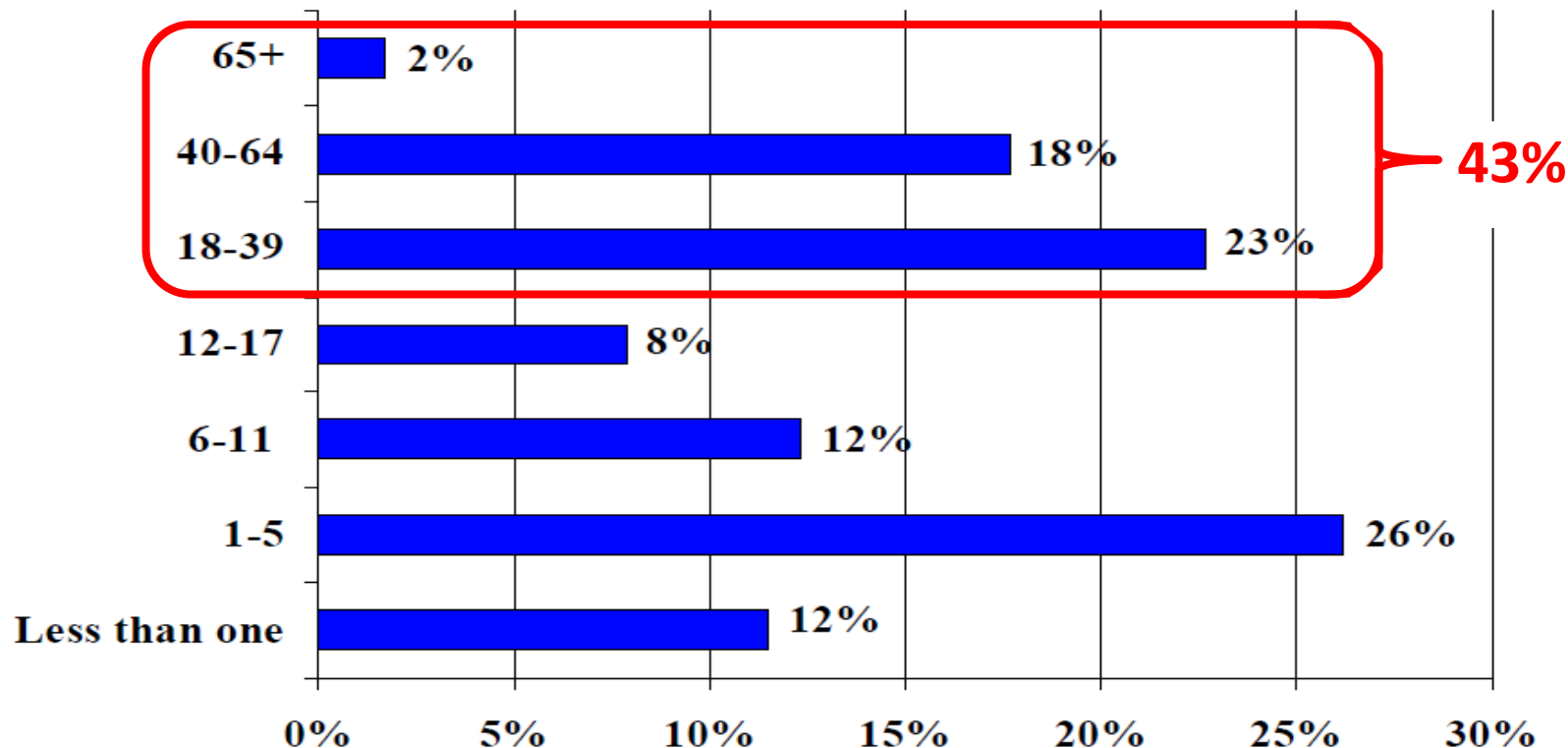
Wtórne niedobory odporności (nabyte) – częstsze w porównaniu z PID, przyczyna zewnętrzna:

- HIV/AIDS
- Nowotwory
- Iatrogenne (immunosupresja, chemioterapia, biologiczne leki przeciwreumatyczne, glikokortykosteroidy, itd)
- Niedożywienie
- Starzenie się

Pierwotne niedobory odporności (PNO) nie są domeną pediatrii równie często występują u dorosłych

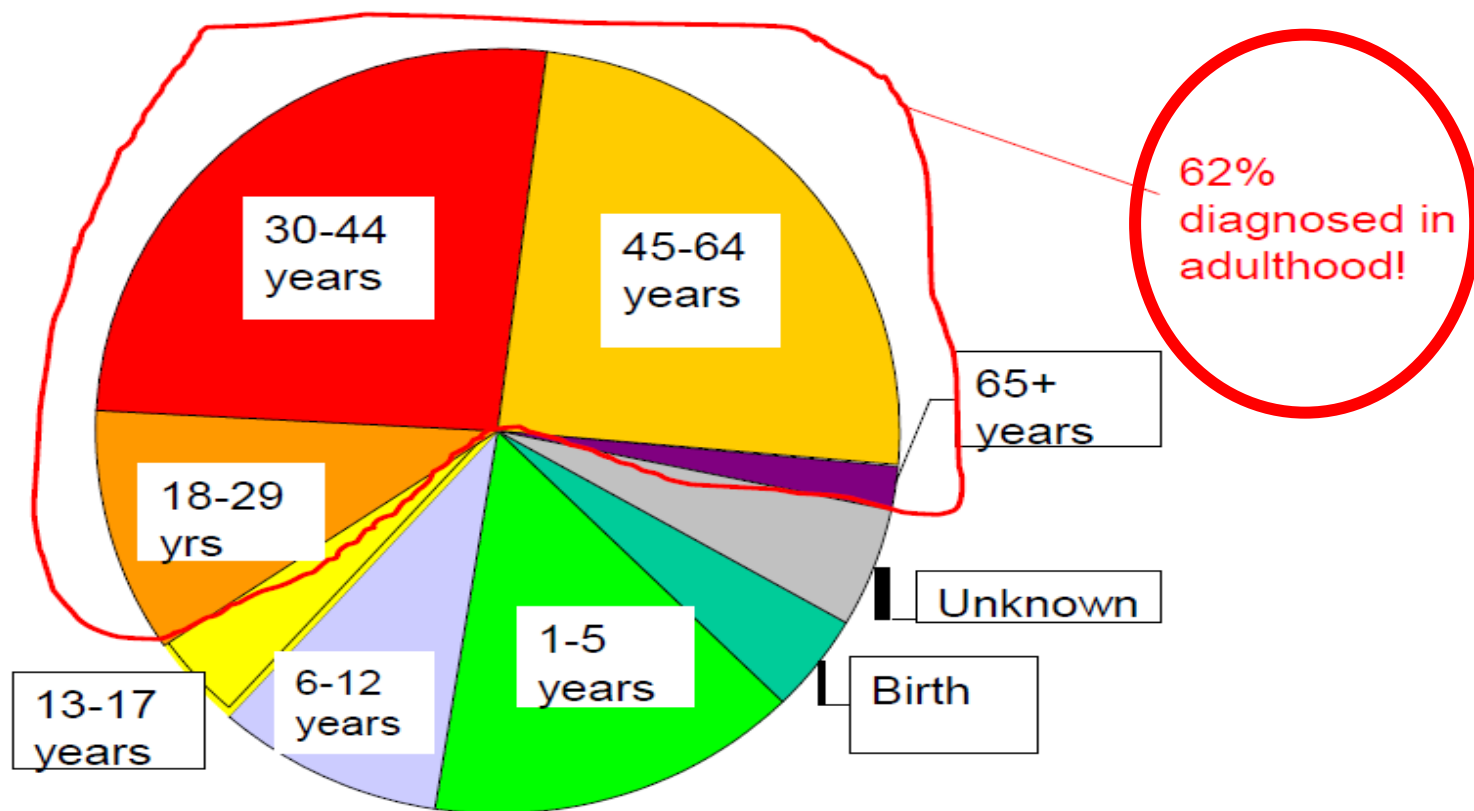
PNO u osób dorosłych stanowią 25-50% wszystkich rozpoznawanych pierwotnych niedoborów odporności

Age at Diagnosis with PID



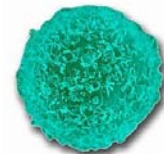
Pierwotne niedobory odporności (PNO) nie są domeną pediatrii równie często występują u dorosłych

Most Patients with Primary Immunodeficiency are Diagnosed in Adulthood



N=1030 patients on immunoglobulin replacement therapy for primary immune deficiency; Immune Deficiency Foundation Survey 2008

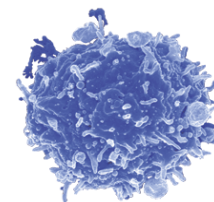
Pierwotne i wtórne niedobory odporności



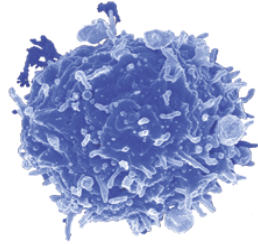
Wtórne niedobory odporności podobnie jak pierwotne, prowadzą do zwiększonej zapadalności na infekcje, choroby nowotworowe i autoimmunologiczne.

Najczęściej spotykamy niedobory odporności humoralnej

Manifestacja kliniczna niedoborów odporności humoralnej, czyli braku przeciwciał (Ig), to głównie nawracające, o przewlekłym przebiegu zakażenia płuc, oskrzeli, zatok lub uszu.



Wtórne niedobory odporności (nabyte) przyczyna zewnętrzna



W wyniku stosowania leków

- Steroidoterapia
- Immunosupresja w przebiegu chemioterapii
- Immunosupresja w transplantologii, reumatologii
- Terapia celowana (anty CD20, TKI inh)

W przebiegu innych chorób

- Zakażenia zwłaszcza wirusowe (np. HIV, EBV,)
- Przewlekłe choroby (cukrzyca, mocznica, niewydolność wątroby, niektóre nowotwory)
- Inne (np. stan po splenektomii)

Wtórne jatrogenne niedobory odporności

Leki najczęściej indukujące hypogammaglobulinemię

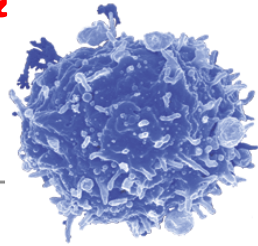


Table 2 | Main causes of drug-induced hypogammaglobulinemia.

Drug-induced hypogammaglobulinemia

Anti B cells monoclonal antibodies

Rituximab

Belimumab

Immunosuppressants and chemotherapeutics

Steroids

Gold salts

Azathioprine

TKI inhibitors

Imatinib

Dasatinib

Anticonvulsants

Carbamazepine

Valproate

Others (sporadically described)

Ramipril

Acetylsalicylic acid

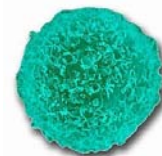
Wtórne niedobory odporności u dorosłych

PRZYCZYNY

Conditions associated with secondary immunodeficiency

Malignancy	
Hodgkin disease	
Chronic lymphocytic leukemia	Hypogammaglobulinemia
Multiple myeloma	
Solid tumors	
Disorders of biochemical homeostasis	
Diabetes mellitus	
Renal insufficiency/dialysis	
Hepatic insufficiency/cirrhosis	
Malnutrition	
Autoimmune disease	
Systemic lupus erythematosus	
Rheumatoid arthritis	

Pierwotne i wtórne niedobory odporności



Rozmowa z chorym i dobrze zebrany wywiad

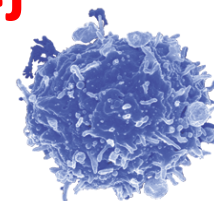
podstawą dalszej diagnostyki

infekcje, choroby nowotworowe, autoimmunologiczne, alergię,

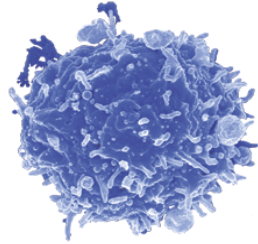
*np. nawracająca opryszczka, nadwrażliwość na komary
o to wszystko i o wiele innych problemów pytamy
chorego!!!*



Ocena odporności komórkowej



Wtórne niedobory odporności (nabyte) przyczyna zewnętrzna



W wyniku stosowania leków

- Steroidoterapia
- Immunosupresja w przebiegu chemioterapii
- Immunosupresja w transplantologii, reumatologii
- Terapia celowana (anty CD20, TKI inh)

W przebiegu innych chorób

- **Zakażenia zwłaszcza wirusowe (np. HIV, EBV,)**
- Przewlekłe choroby (cukrzyca, mocznica, niewydolność wątroby, niektóre nowotwory)
- Inne (np. stan po splenektomii)

Wtórne niedobory odporności u dorosłych

PRZYCZYNY

Zakażenia wirusowe:

✓ AIDS

Inne infekcje wirusowe – głównie z grupy herpes:

✓ HSV1 i 2

✓ EBV – znaczne upośledzenie wielu składowych układu odpornościowego (lim. B, T, NK, hyper lub hypogammaglobulinemia –np. CAEBV)

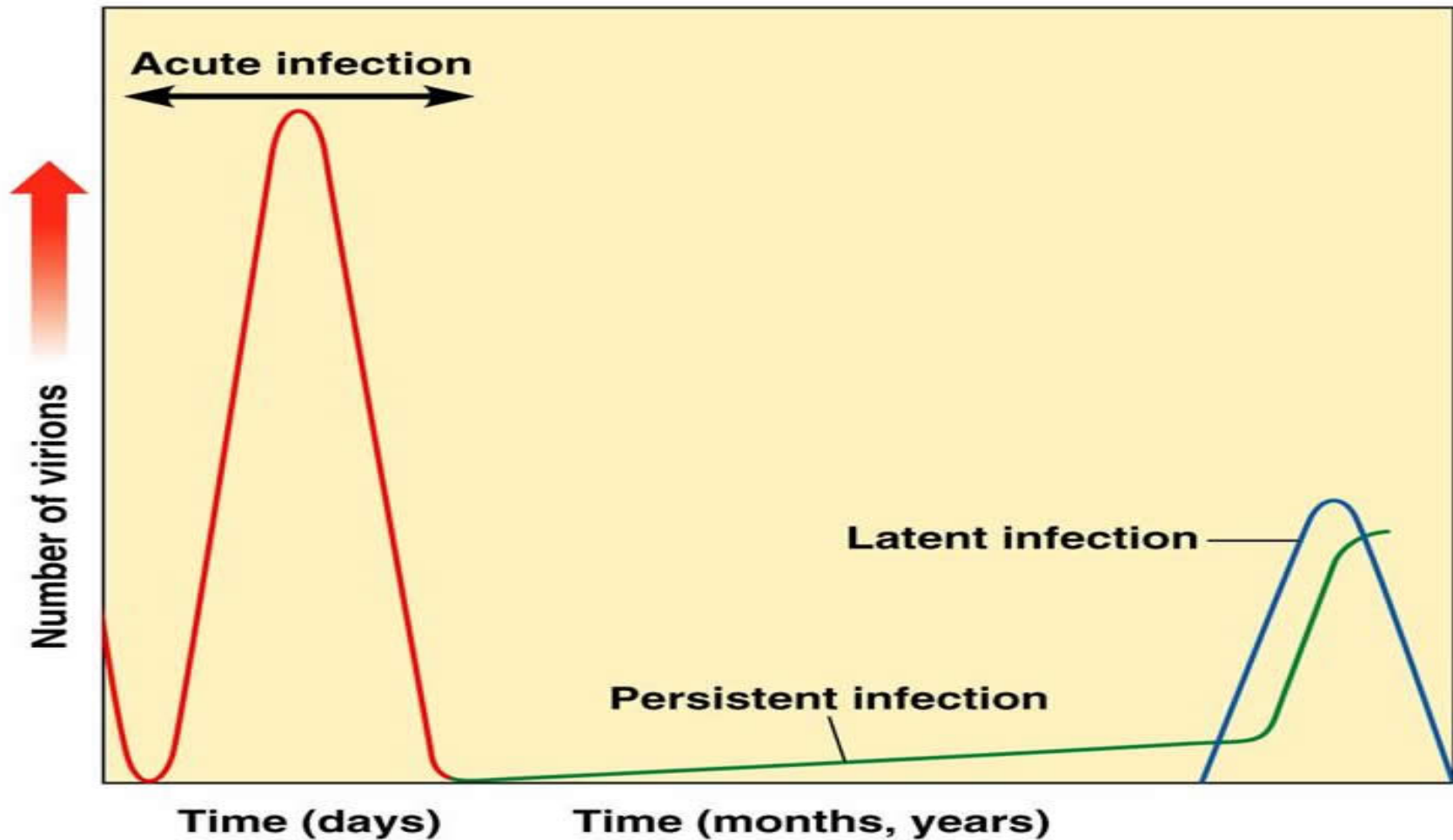
✓ CMV

✓ VZV

oraz odra – wirus powodujący znaczną immunosupresję prowadzącą do poważnych, czasami śmiertelnych superinfekcji bakteryjnych i grzybiczych

Obecnie wzrost zachorowań - obniżenie liczby szczepień przeciwko odrze!!!

Niektóre wirusy latentne są obecne u ponad 90% ludzi i towarzyszą im (nam) przez całe życie



Nawracające infekcje wirusowe – najczęściej występują w zaburzeniach odporności komórkowej

Przykładem jest opryszczka nawrotowa. Jest to choroba zakaźna wywołana przez wirus opryszczki (*Herpes simplex virus* – HSV; dwa typy wirusa HSV-1 i HSV-2), który zakaża wyłącznie ludzi.



Wirus EBV i nadwrażliwość na komary

Journal of Dermatological Science (2007) 45, 153–160

Hypersensitivity to mosquito bites: A unique pathogenic mechanism linking Epstein-Barr virus infection, allergy and oncogenesis



Hideo Asada *

Hypersensitivity to mosquito bites (HMB)

Summary Hypersensitivity to mosquito bites (HMB) is characterized by intense local skin reactions and systemic symptoms, such as high fever, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. Half of the patients reported died of hemophagocytic syndrome or lymphocyte proliferative disorders. Clinical and laboratory studies have revealed that HMB occurs in association with natural killer (NK) cell lymphocytosis related to chronic Epstein-Barr virus (EBV) infection. Recent studies have clarified the unique pathogenic mechanism of this mysterious disease, and demonstrated the close relationship between HMB and EBV-carrying NK cell lymphocytosis; i.e., CD4⁺ T cells from the patients markedly responded to mosquito salivary gland extracts, and the CD4⁺ T cells stimulated by mosquito bites may play a key role in the development of HMB and NK cell oncogenesis via the induction of EBV reactivation and EBV-oncogene expression, respectively.

CD4+ T-Lymphocyte–Induced Epstein-Barr Virus (EBV) Reactivation in a Patient With Severe Hypersensitivity to Mosquito Bites and EBV–Infected NK Cell Lymphocytosis

Arch Dermatol. 2003;139(12):1601-1607.

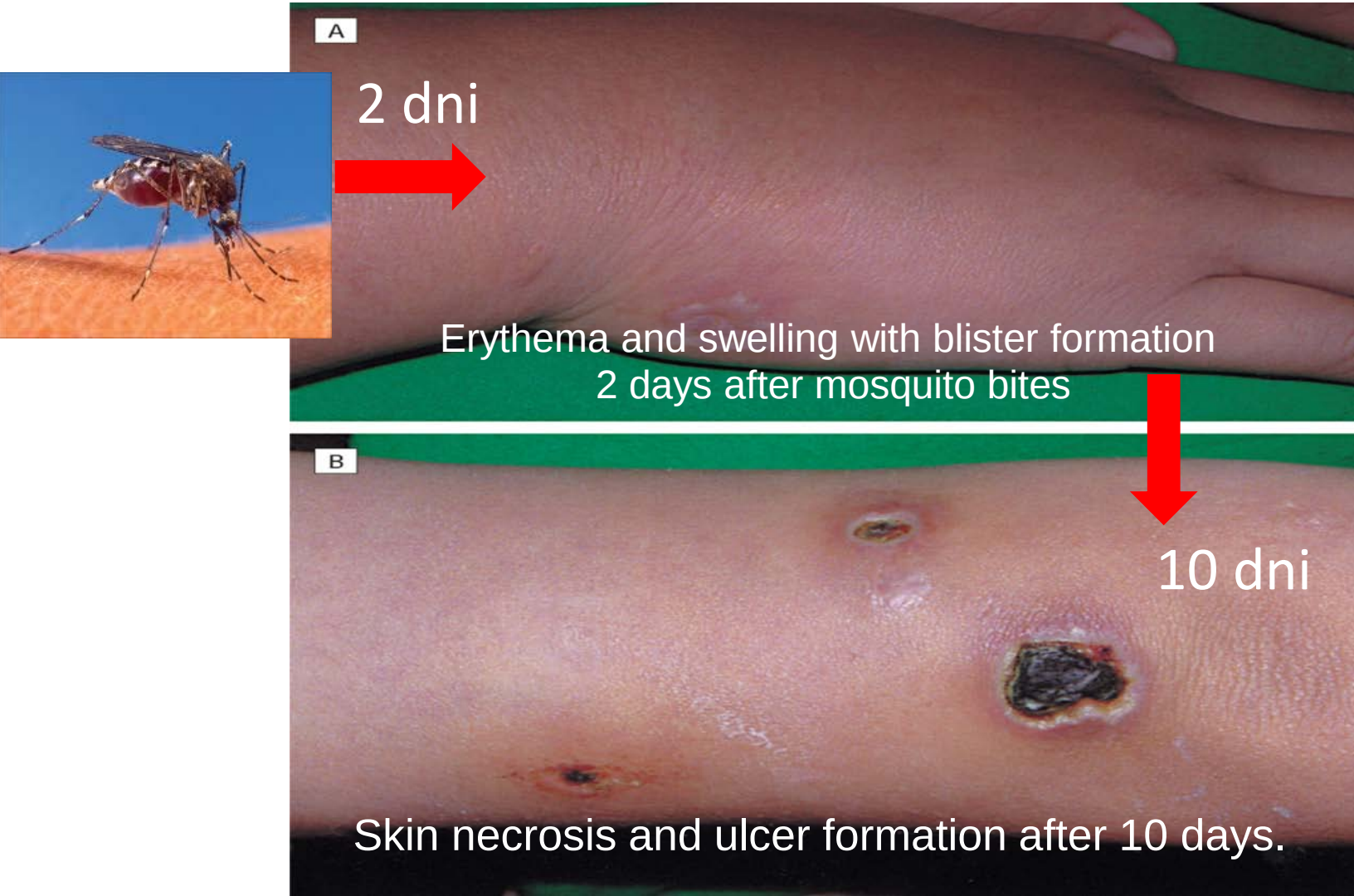


Figure 1 Hemorrhagic bulla with intense erythematous swelling at mosquito-bitten sites on the (A) right leg dorsum and (B) palm.



Lee WI, Lin JJ, Hsieh MY, Lin SJ, Jaing TH, et al. (2013) Immunologic Difference between Hypersensitivity to Mosquito Bite and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Epstein-Barr Virus Infection. PLOS ONE 8(10): e76711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076711>

Wirus EBV i nadwrażliwość na komary

Hypersensitivity to mosquito bites (HMB)

Miejscowa reakcja skórna

- -Objawy ogólnoustrojowe:

- -wysoka gorączka
- powiększenie węzłów chłonnych
- powiększenie wątroby
- powiększenie śledziony



Patomechanizm związany z zakażeniem EBV

- zwiększona bezwzględna liczba komórek NK zakażonych EBV
- -reaktywacja EBV w zakażonych komórkach NK
- Proliferacja komórek T CD4+ pod wpływem ekstraktów z gruczołów ślinowych komarów

EBV i nadwrażliwość na komary w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej EBV+



Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im św. Jana z Dukli
MEDYCZNE LABORATORIUM DIAGNOSTYCZNE
I cz. kodu resort. 0600025 V cz.05
20-090 Lublin, Dr K. Jaczewskiego 7
REGON: 431219360-00043 NIP: 712-213-58-22
Kod ident. zakładu: 06-0002-05
tel. 81 747 75 11

Wynik badania

Zlecenie z: 27-05-2013 / 11:00 Tryb: Rutyna
Nr zlecenia: 800211974 Nr dzienny: 221.0229
Lekarz: Roliński Jacek
Zleceńodawca: Poradnia Immunologiczna

Jaka jest przyczyna wysokiego białka całkowitego u tej chorej?

data ur.: 29-04-1991

pleć: Kobieta

PESEL:

MIP: 000-317-149

BIOCHEMIA

data badania: 27.05.2013 12:45

Nazwa badania	Wynik	Jednostka	Wartości ref.	Komentarz
Białko całkowite	12,09 H	g/dl	6,40 - 8,20	
Białko c-reaktywne (CRP)	3,69 H	mg/L	0,00 - 3,00	
IgA	574 H	mg/dl	87 - 474	
IgG	52 H	g/l	7 - 16	
IgG 4	1,92	g/l	0,03 - 2,00	
IgM	92	mg/dl	48 - 312	
Transaminaza asparaginianowa	72 H	U/L	15 - 35	
Transaminaza alaninowa	38	U/L	15 - 45	
Sód	132 L	mmol/l	136 - 145	
Potas	4,45	mmol/l	3,50 - 5,10	
GGTP	103 H	U/L	5 - 36	

Nawracające zakażenia i zapalenia płuc u chorej z niedoborem IgG2 i gG4 oraz przewlekłym zakażeniem EBV

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im św. Jana z Dukli
MEDYCZNE LABORATORIUM DIAGNOSTYCZNE
I cz. kodu resort. 0600025 V cz.05
20-090 Lublin, Dr K. Jaczewskiego 7
REGON: 431219360-00043 NIP: 712-213-58-22
Kod ident. zakładu: 06-0002-05
tel. 81 747 75 11

Wynik badania

Zlecenie z: **02-08-2013 / 08:29** Tryb: Rutyna
Nr zlecenia: 800150242 Nr dzienny: 315.0124
Lekarz: Roliński Jacek
Zleceńodawca: Poradnia Immunologiczna

płeć: **Kobieta**
MIP: **000-324-832**

BIOCHEMIA

data badania: 02.08.2013 11:53

Nazwa badania	Wynik		Jednostka	Wartości ref.	Komentarz
Białko c-reaktywne (CRP)	20,28	H	mg/L	0,00 - 3,00	
IgG	24,90	H	g/l	7 - 16	
IgG 1	22,400	H	g/l	4,050 - 10,110	
IgG 2	1,020	L	g/l	1,690 - 7,860	
IgG 3	0,875	H	g/l	0,11 - 0,85	
IgG 4	0,019	L	g/l	0,030 - 2,010	
GGTP	82	H	U/L	5 - 36	

Niedobór podklas IgG

Podklasy IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

Patogeneza: nieznana.

Często występuje w przebiegu CVID (pospolitego zmiennego niedoboru odporności), niedoboru IgA i wtórnych niedoborów odporności. Możliwe, że niektóre przypadki to CVID w początkowym okresie.

Klinika:

Podobnie jak CVID występuje w każdym wieku.

Nawracające infekcje, szczególnie w przypadku niedoboru IgG2 i IgG4. Deficyt IgG4 łączono z występowaniem rozstrzeni oskrzeli. Astma często łączona jest z niedoborem IgG3, podobnie nawracające zapalenia zatok.

Niedobór IgG2 – nawracające zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe: pneumokoki , hemophilus i inne

Table 2. Sublcass profile of specific antibody responses

Antigen	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Tetanus toxoid	+++	+	+	++
Polysaccharides	++	+++	+	(+)
Polysaccharides to bakterie otoczkowe: pneumokoki, Haemophilus influenzae, meningokoki				
Phosp	Przy niedoborze IgG2 chorzy bronią się przeciwko zakażeniom bakteryjnym (pneumokoki, meningokoki, Haemophilus influenzae) innymi podklasami IgG – w przypadku prezentowanej chorej IgG1			+
Phosp				+++

* Response in bee-keepers

Nawracające zakażenia i zapalenia płuc u chorej z niedoborem IgG2 i gG4 oraz przewlekłym zakażeniem EBV

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im św. Jana z Dukli
MEDYCZNE LABORATORIUM DIAGNOSTYCZNE
I cz. kodu resort. 0600025 V cz.05
20-090 Lublin, Dr K. Jaczewskiego 7
REGON: 431219360-00043 NIP: 712-213-58-22
Kod ident. zakładu: 06-0002-05
tel. 81 747 75 11

Wynik badania

Zlecenie z: **02-08-2013 / 08:29** Tryb: Rutyna
Nr zlecenia: 800150242 Nr dzienny: 315.0124
Lekarz: Roliński Jacek
Zleceńodawca: Poradnia Immunologiczna

płeć: **Kobieta**
MIP: **000-324-832**

BIOCHEMIA

data badania: 02.08.2013 11:53

Nazwa badania	Wynik		Jednostka	Wartości ref.	Komentarz
Białko c-reaktywne (CRP)	20,28	H	mg/L	0,00 - 3,00	
IgG	24,90	H	g/l	7 - 16	
IgG 1	22,400	H	g/l	4,050 - 10,110	
IgG 2	1,020	L	g/l	1,690 - 7,860	
IgG 3	0,875	H	g/l	0,11 - 0,85	
IgG 4	0,019	L	g/l	0,030 - 2,010	
GGTP	82	H	U/L	5 - 36	

Zakażenia u osób dorosłych

Zakażenia należą do częstych powikłań i są jedną z ważnych przyczyn śmiertelności u chorych starszym wieku

Szczepienia ochronne



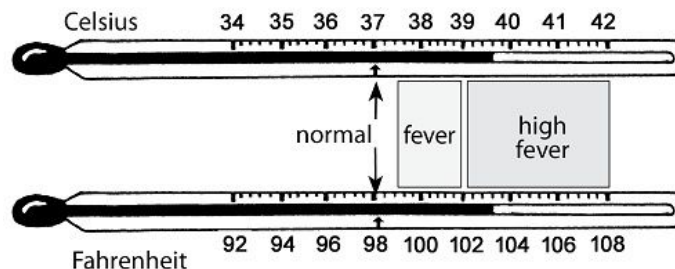
Diagnostyka zakażeń u chorych na schorzenia limfoproliferacyjne/nowotwory/ w trakcie immunosupresji

Badania serologiczne (oznaczanie swoistych przeciwciał w klasie IgM i IgG) **celem diagnostyki zakażeń wirusowych lub bakteryjnych u chorych na nowotwory czy w stanie immunosupresji, są często niewiarygodne** – w/w chorzy często nie wytwarzają przeciwciał z uwagi na zaburzenia odporności lub jako następstwo leczenia prowadzącego do hypogammaglobulinemii.

Zakażenia u osób w podeszłym wieku/z nowotworem często przebiegają bezobjawowo

Zakażenia u starszych chorych szczególnie w przypadku limfoproliferacji oraz w trakcie leczenia immunosupresyjnego często przebiegają bezobjawowo.

Proces zapalny często przebiega bez gorączki i nasilonych objawów klinicznych, prowadząc do znacznych zmian destrukcyjnych.



„Profil immunologicznego ryzyka” “Immune risk profile” (IRP)

Osoby w starszym wieku u których występują pewne charakterystyczne zmiany dotyczące układu odpornościowego, **posiadają „profil immunologicznego ryzyka” i są bardziej narażone na ryzyko zgonu.** (these individuals demonstrate high mortality at two, four, and six years of follow-up). Profil immunologicznego ryzyka to: niska liczba limfocytów B, słaba odpowiedź proliferacyjna limfocytów T na mitogeny, odwrócony stosunek komórek CD4/CD8 i obecność przeciwciał przeciwko cytomegalowirusowi (CMV). Podobną rolę dotyczącą IRP wydaje się odgrywać wirus EBV.

Zakażenia u osób w podeszłym wieku często przebiegają bezobjawowo

Fever in the Elderly

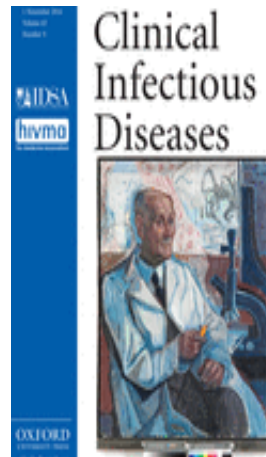
Dean C. Norman

Department of Medicine, Division of Geriatrics, University of California of Los Angeles School of Medicine, and Veterans' Affairs—Greater Los Angeles Healthcare System

Infections in the elderly, similar to other acute illnesses in this age group, may present in atypical, nonclassical fashions. Fever, the cardinal sign of infection, may be absent or blunted 20%–30% of the time. An absent or blunted fever response may in turn contribute to diagnostic delays in this population, which is already at risk for increased morbidity and mortality due to infection. On the other hand, the presence of a fever in the geriatric patient is more likely

Zakażenia u osób w starszym wieku w 20-30% przebiegają bez gorączki

Objawy zakażenia często są niespecyficzne np. delirium, anoreksja lub uogólnione osłabienie



Problemy diagnostyczne zaburzeń odporności u osób dorosłych

**GROUPE HOSPITALIER
LARIBOISIERE – FERNAND WIDAL**
2, rue Ambroise Paré
75475 Paris Cedex 10
Standard : 01 49 95 65 65
Réanimation médicale et toxicologique : 01 49 95 84 42

**Polak lat 36 u którego CVID rozpoznano
we Francji w maju 2013 roku, po 14
latach od pojawienia się pierwszych
objawów klinicznych**

Zaświadczenie lekarskie

Ja, niżej podpisany Dr Jean Serbource-Goguel, lekarz na oddziale intensywnej terapii medycznej i toksykologicznej Szpitala Laribotsiere zaświadczam, że na ww. oddziale zajmowałem się pacjentem :

Panem [REDACTED] urodzonym dnia 3/07/1977 od dnia 21.02.2013.

Patologie stwierdzone w chwili przyjęcia:

- Bakteryjne pneumokokowe zapalenie płuc
- Pospolity zmieszany niedobór odporności

Powikłania.

- Cholestaza związana prawdopodobnie z sepsą, w kontekście złe określonej patologii wątroby
- Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną wywołane *Pseudomonas aeruginosa*
- Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)
- Kolonizacja przewodu pokarmowego pałeczka *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazy OXA 48
- Niedożywienie
- Martwica ze względu na zator tętniczy prawego palca wskazującego (amputacja)
- Wstrzymanie oddechu (tracheotomia)
- Neuro-miopatja po reanimacyjna
- Zakrzepica wewnętrznej żyły szyjnej na centralnym cewniku

J130

D839

K710

J151

J80

Z290

E43

I742

Z991 +0

G720

I828

Problemy diagnostyczne zaburzeń odporności u osób dorosłych

Polak lat 36 u którego CVID rozpoznano we Francji w maju 2013 roku, po 14 latach od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych. W Polsce pomimo ciężkich nawracających zakażeń nigdy nie sprawdzono stężenia Ig

Zaświadczenie lekarskie

Ja, niżej podpisany Dr Jean Serbource-Goguel, lekarz na oddziale intensywnej terapii medycznej i toksykologicznej Szpitala Lariboisiere zaświadczam, że na ww. oddziale zajmowałem się pacjentem :

Przewidywany czas trwania leczenia:

- Pełna analiza niedoboru immunologicznego na specjalistycznym oddziale immunologii i hematologii: 15 dni
- Rehabilitacja pulmonologiczna i motoryczna ze względu na neuro-mięśniową po reanimacji i zespół niewydolności oddechowej: 1 -2 miesiące

Zalecany transport:

- Ambulans w pozycji leżącej
- lub samolot (pozycji siedzącej przez kilka godzin), a następnie ambulans w pozycji siedzącej

Zaświadczenie sporządzone na wniosek osoby zainteresowanej i przekazane do rąk własnych celem przedstawienia odpowiednim władzom.

Paris, le 19.04.2013

SERVICE DU PRÉBATO
RÉANIMATION MÉDICALE ET TOXICOLOGIQUE
HÔPITAL LARIBOISIÈRE
2, rue Amboise Paris
75475 PARIS Cedex 10
TEL : 01 49 26 44 61

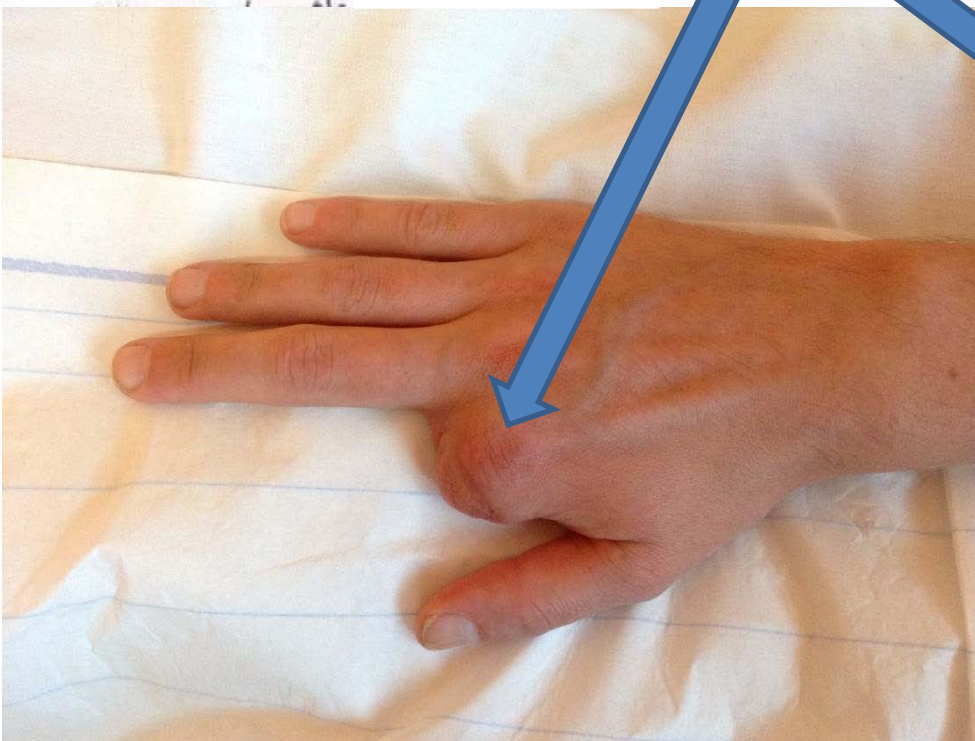
Polak u którego CVID rozpoznano we Francji w maju 2013 roku, po 14 latach od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych. W Polsce pomimo ciężkich nawracających zakażeń nigdy nie sprawdzono stężenia Ig

Zaświadczenie lekarskie

Ja, niżej podpisany Dr Jean Serbource-Goguel, lekarz na oddziale intensywnej terapii medycznej i toksykologicznej Szpitala Lariboisiere zaświadczam, że na ww. oddziale zajmowałem się pacjentem :

- Martwica ze względu na zator tętniczy prawego palca wskazującego (amputacja)
- Wstrzymanie oddechu (tracheotomia)

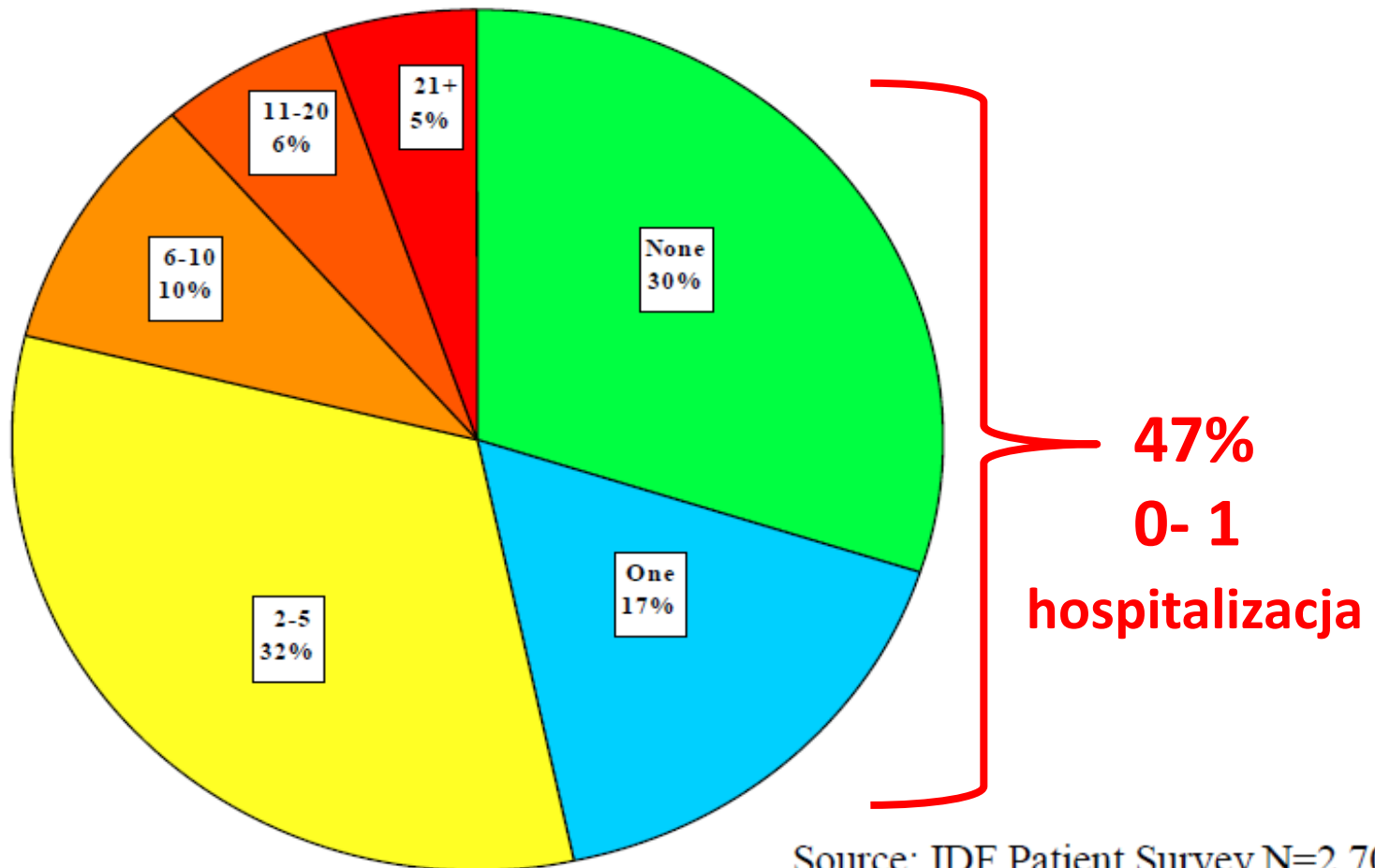
1776
Z991 +0
G720
1828



Niedobory odporności - liczba hospitalizacji przed ustaleniem rozpoznania

**Ponad 50% chorych jest wielokrotnie hospitalizowana
zanim zostanie ustalone rozpoznanie NO**

Times Hospitalized before Diagnosis



Problemy diagnostyczne na przykładzie CVID

Pospolity zmienny niedobór odporności

PID najczęściej występujący u osób dorosłych

- Choroba typu „wastebasket – kosz na śmieci” a może grupa chorób?



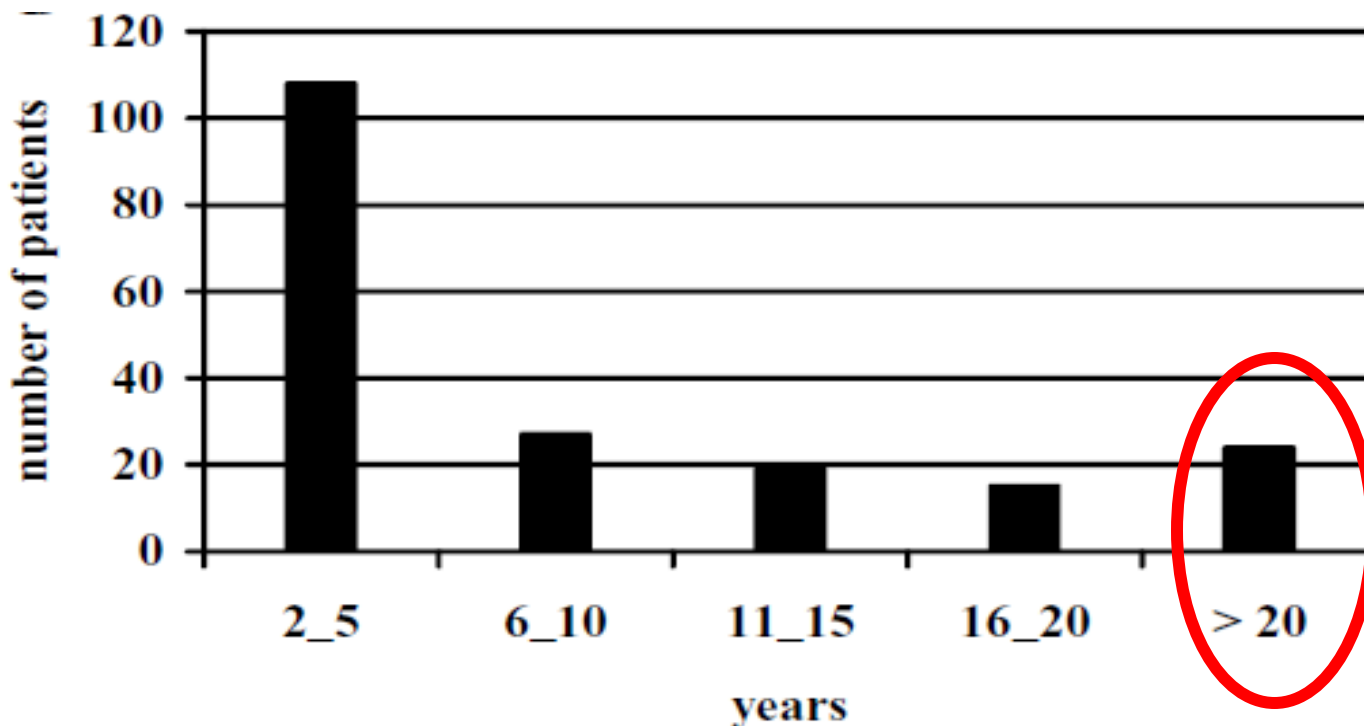
- Jak rozpoznawać i leczyć pierwotne niedobory odporności u dorosłych ?



Opóźnione rozpoznanie CVID jest bardzo częste

Delayed recognition of CVID is common

Czas od pojawienia się pierwszych objawów do postawienia diagnozy wynosi średnio ok. 8-9 lat



U > 55% chorych, diagnoza jest stawiana po 2-5 latach od początku objawów klinicznych

Pospolity zmienny niedobór odporności

CVID – manifestacja kliniczna

- Zakażenia - 94%
- Choroby autoimmunologiczne (cytopenie, choroby tarczycy, cukrzyca i wiele innych) - 29%
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc - 29%
- Splenomegalia – 25%
- Rozstrzenia oskrzeli - 11%
- „Zapalne” choroby przewodu pokarmowego – 15%
- Zespół złego wchłaniania – 6%
- Ziarniniaki w różnych narządach – 10%
- Zapalenia wątroby – 9%
- **Chłoniaki – 8%**
- Inne nowotwory – 7%

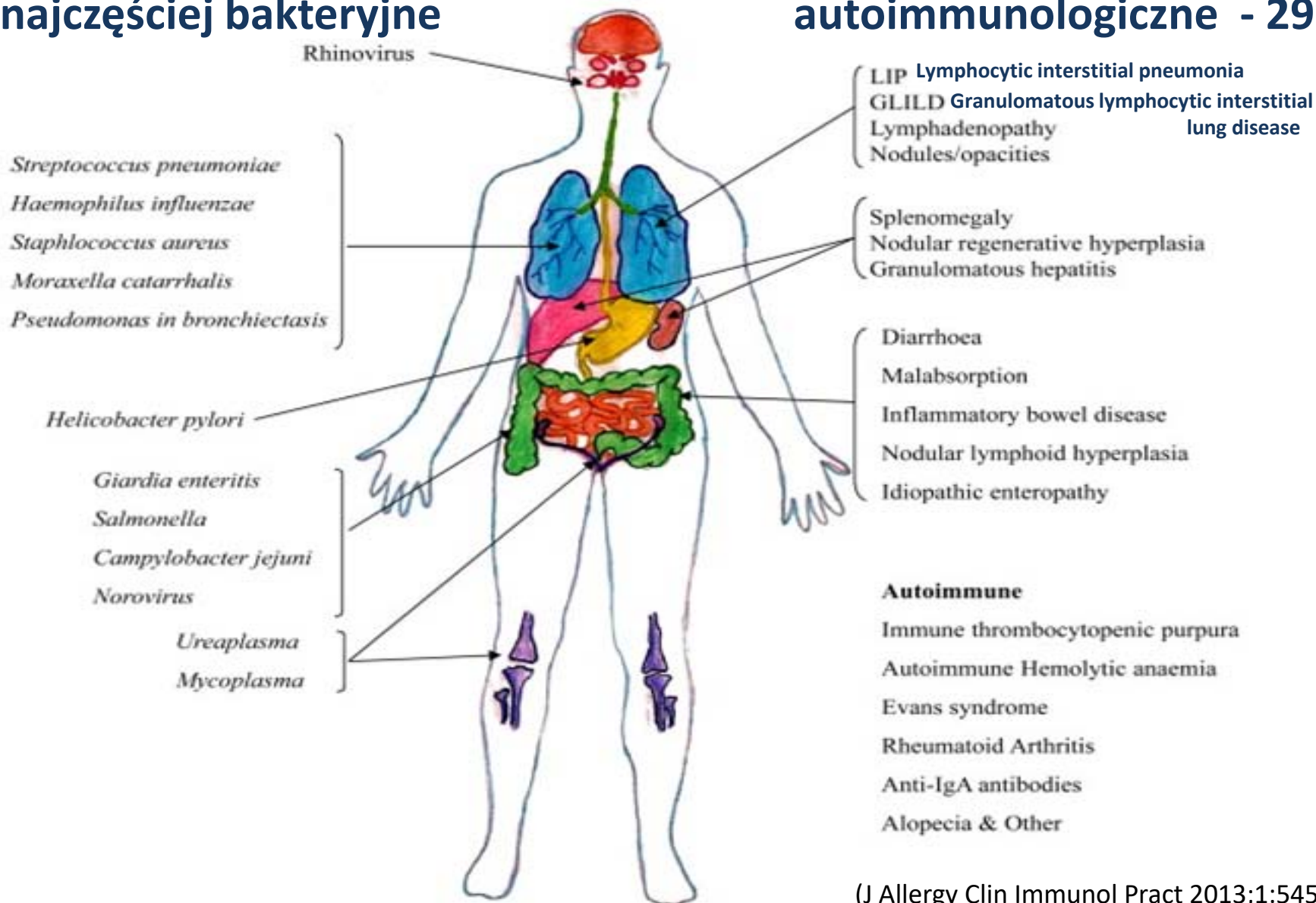
Ok. 10% chorych na CVID nie ma zakażeń lub nie dominują one w obrazie klinicznym

Pospolity zmienny niedobór odporności

CVID – manifestacja kliniczna

Zakażenia - 94%
najczęściej bakteryjne

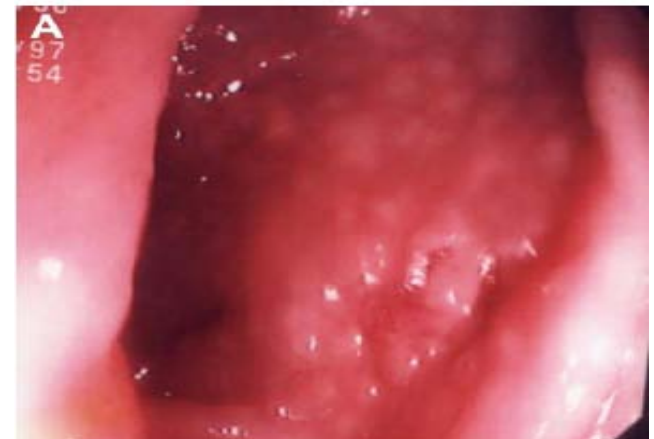
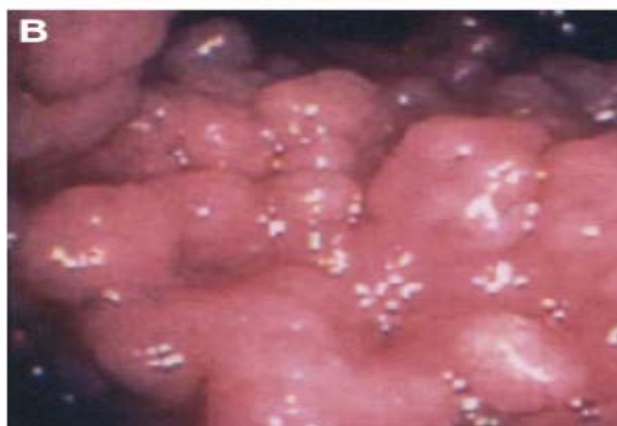
„Choroby zapalne” i
autoimmunologiczne - 29%



Ryzyko rozwoju limfoproliferacji u chorych na CVID

Hiperplazja układu chłonnego w postaci limfadenopatii i splenomegalii, ma najczęściej charakter rozrostu poliklonalnego limfocytów B - *“tumour-like proliferations”* (*nodular lymphoid hyperplasia*), w późniejszym czasie może dojść do rozwoju chłoniaka (najczęściej DLBCL, MALT)

Ryzyko rozwoju limfoproliferacji jest o wiele mniejsze u chorych na CVID w Szwecji (12%) niż w Czechach (54%) - rola czynników genetycznych?

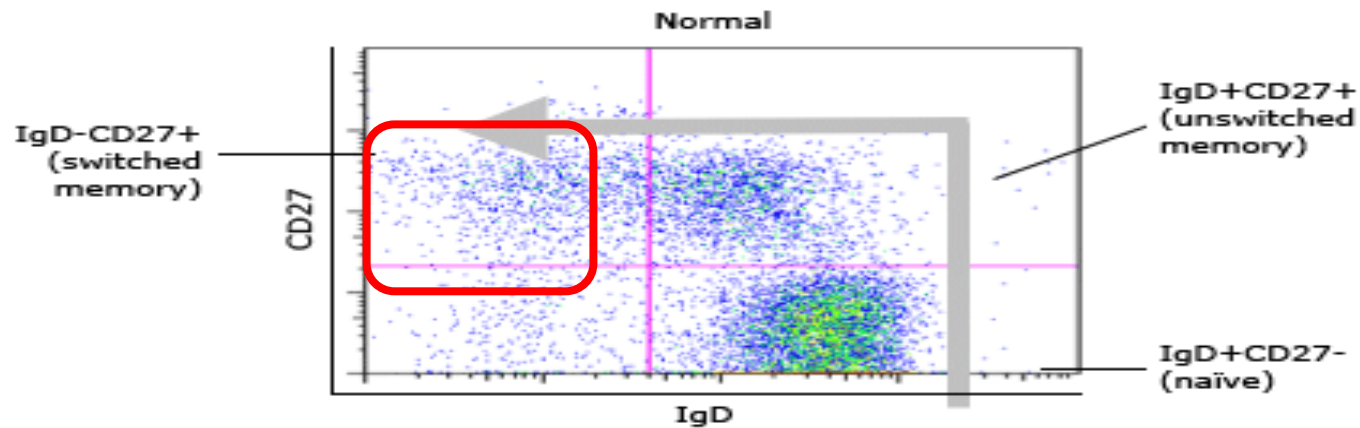


Diagnostyka niedoborów odporności

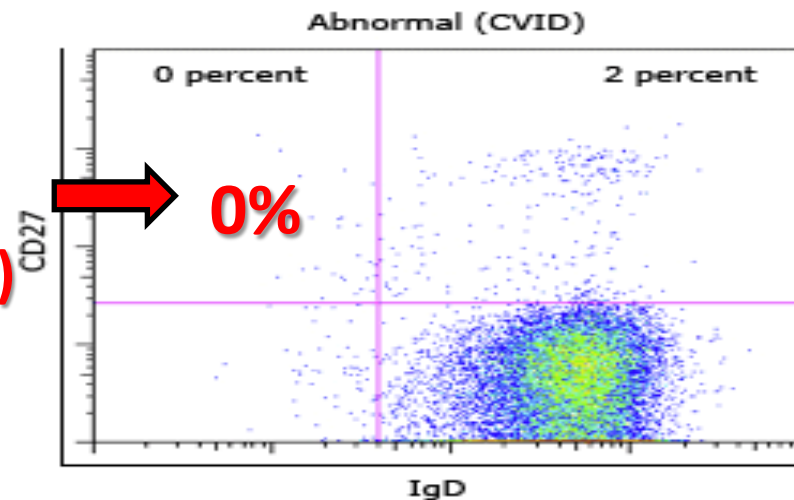
- **Najbardziej charakterystyczny dla CVID jest obniżony poziom IgG w surowicy krwi**
- **W większości przypadków defekt limfocytów B nie prowadzi do całkowitego zahamowaniem wydzielania Ig. U większości chorych komórki B mogą wydzielać Ig po odpowiedniej stymulacji**
- **Liczba limfocytów B najczęściej jest prawidłowa, u części chorych może być obniżona**

Cytometryczna diagnostyka CVID

B lymphocyte analysis by flow cytometry

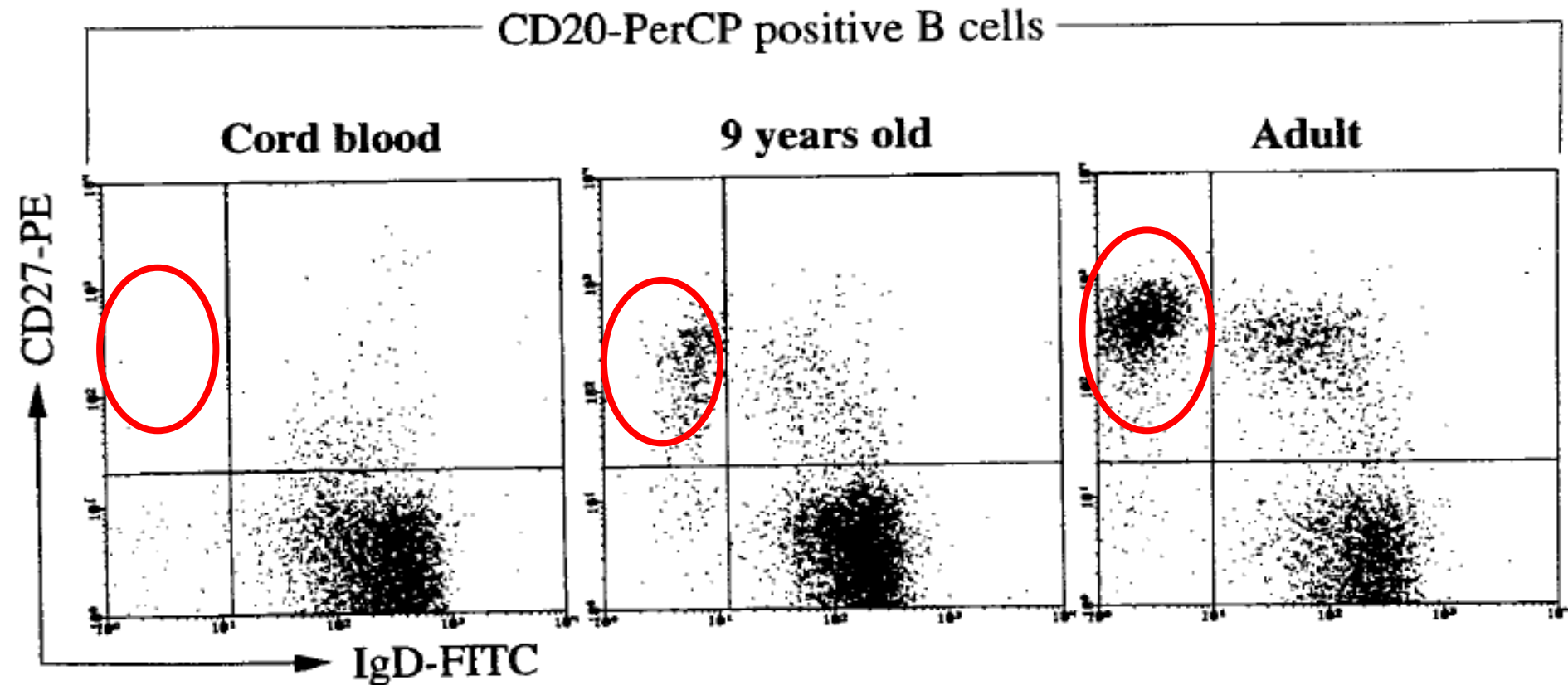


**Brak limfocytów B
CD19+CD27+IgD-
(switched memory)
u chorego na CVID**



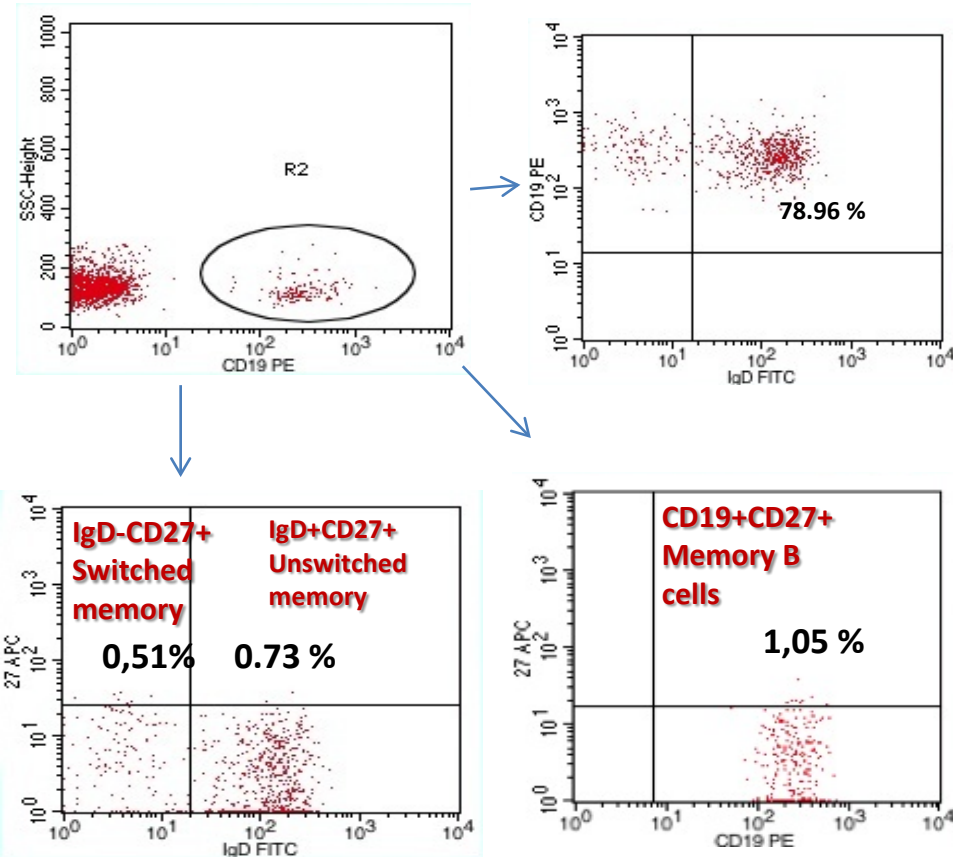
Top: Patterns of normal B cell differentiation in peripheral blood based on IgD and CD27. Bottom: Patterns of B cell differentiation in peripheral blood of a patient with CVID.

Limfocyty B pamięci immunologicznej IgD-CD27+ u osób zdrowych w różnym wieku

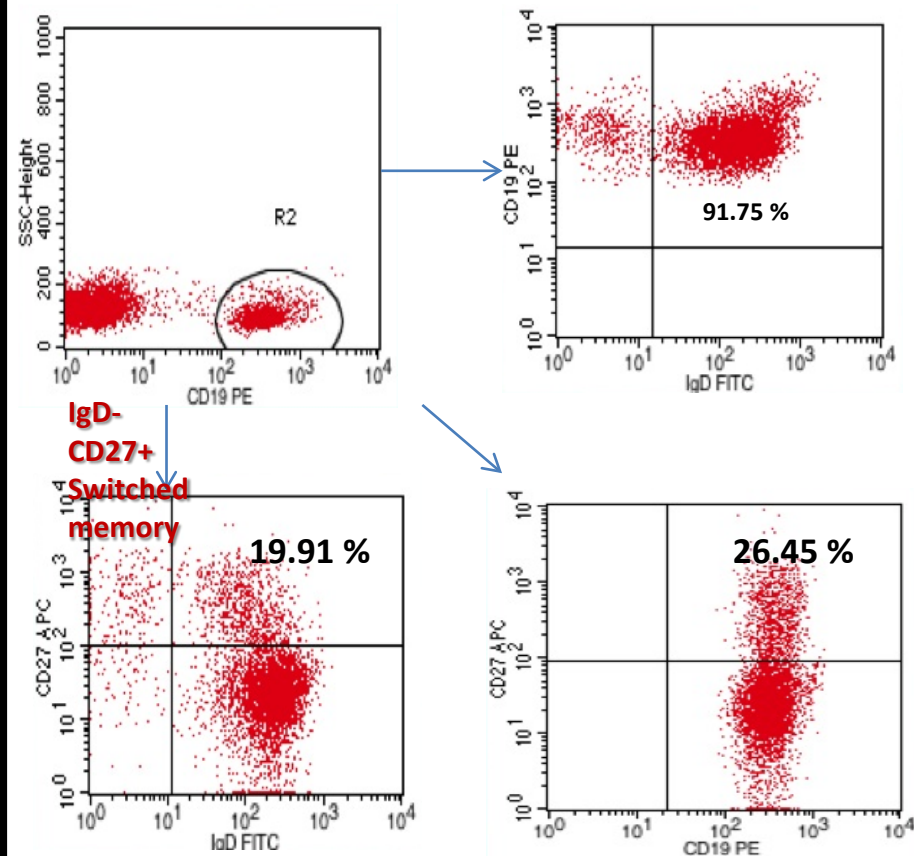


Ocena limfocytów B u chorego na CVID

Chory na CVID



Zdrowy



Diagnostyka humoralnych niedoborów odporności

Prawidłowe stężenie immunoglobulin nie wyklucza substytucji Ig w przypadku nawracających ciężkich zakażeń. Przed rozpoczęciem substytucji wskazana ocena odpowiedzi na antygeny białkowe i polisacharydowe (*ocena odpowiedzi na szczepienie*).

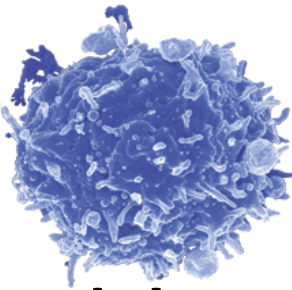
Niedobór swoistych przeciwciał z normalnym poziomem immunoglobulin

Występuje częściej niż sądzono, przyczyna nieznana. Objawia się niezdolnością do odpowiedzi na antygeny polisacharydowe (T-niezależne) oraz prawdopodobnie na inne antygeny (HBsAg?).

Klinika:

Nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych (Haemophilus influenzae, Streptococcus Pneumoniae, Moraxella).

Niedobory odporności humoralnej



Gdy stwierdzimy niewielkie obniżenie IgG, IgG1 lub IgG2 w pierwszej kolejności wykonuje się szczepienia przeciwko bakteriom *Haemophilus influenzae* typu b i *Streptococcus pneumoniae*. W grupie chorych, u których szczepienia ochronne i /lub przewlekła profilaktyka antybiotykowa nie przynoszą odpowiedniego efektu, rozważane są dożylne lub podskórne preparaty gammaglobulin

Brak odpowiedzi na antygeny polisacharydowe

Brak odpowiedzi na szczepionki polisacharydowe z odpowiednią odpowiedzią na antygeny białkowe jest spotykany w następujących chorobach:

- selektywny niedobór przeciwciał z normalnymi poziomami immunoglobulin (czasami nazywany również „polisacharydowym brakiem odpowiedzi”)
- niedobór podklas IgG
- niedobór IgA
- hypogammaglobulinemia oraz agammaglobulinemia -wtórna związana z immunosupresją (chemioterapia, radioterapia) lub wynikająca z choroby podstawowej (białaczki, chłoniaki)

Rodzaje antygenów używanych w diagnostyce zaburzeń odporności (ocena odpowiedzi na szczepienie)

- Przy podejrzeniu niedoboru odporności, powinno się ocenić zdolność do wytworzenia odpowiedzi na dwa główne typy antygenów: **antygeny polisacharydowe (odpowiedź grasiczniezależna; T-ind; TI)** i **białkowe (odpowiedź grasiczozależna; T-dep)**
- Zależnie od defektu immunologicznego, obserwuje się słabą odpowiedź na jeden lub na dwa w/w antygeny

Brak odpowiedzi na antygeny białkowe i polisacharydowe

Brak odpowiedzi na antygeny białkowe oraz polisacharydowe wskazuje na głębokie defekty immunologiczne i może występować w następujących chorobach:

- Pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency, CVID)
- Ciężkie złożone niedobory odporności (ang. severe combined immunodeficiency, SCID)
- Zespół hyper-IgM
- **Wtórny niedobór odporności (PBL, MM)**

Ocena odpowiedzi na szczepienia jest jedną z metod diagnostyki niedoborów odporności

60-letnia kobieta zgłosiła się na konsultację po dwóch epizodach zapalenia oskrzeli i płuc leczonych antybiotykami. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększone węzły chłonne szyjne i wyczuwalną śledzionę. Test w kierunku zakażenia HIV był negatywny. W badaniu stężenia immunoglobulin (Ig) w surowicy stwierdzono zmniejszone stężenie IgG (2.6g/L), IgA i IgM. **U pacjentki stwierdzono brak odpowiedzi na szczepionkę skoniugowaną białkową, w planie ocena odpowiedzi na nieskoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową.** Badanie hist-pat węzła chłonnego sugeruje początki chłoniaka DLBCL. Z powodu wtórnej hipogammaglobulinemii włączono profilaktyczną antybiotykoterapię i rozważano uzupełnienie niedoboru immunoglobulin.

*TK - szyja bez kontrastu (2017/TK/2868)**TK - klatka piersiowej bez kontrastu (2017/TK/2869)**TK - jama brzuszna bez kontrastu (2017/TK/2870)**TK - miednica bez kontrastu (2017/TK/2871)*

TK szyi, klp, jamy brzusznej i miednicy mniejszej- badania bez śr. kontrastowego i.v.

TK SZYI, KLATKI PIERSIOWEJ

Dość liczne powiększone węzły chłonne obwodowo, największe:

- w obrębie szyi w gr. III po stronie prawej wielk. do 11mm, po lewej 12mm
- nadobojczykowe prawe max. wielk. 8mm, lewe 6mm
- podobojczykowe prawe max. wielk. 16mm, lewe max. 8mm
- pachowe prawe max. wielk. 26mm, lewe do 8mm

W zakresie śródpiersia środkowego węzły chłonne granicznej wielk: w oknie aortalno-płucnym wielk. 10mm, przytchawiczy górny prawy wielk. 10mm, przytchawiczy dolny prawy 10mm, podoługowy wielk. 13mm.

Zmiany włóknisto-błiznowate w szczytach płuc. Nieliczne niecharakterystyczne guzki w płucach obustronnie: w S1P wielk. 3mm, S8P 2mm- prawdopodobnie błiznowate. Poza tym miąższ płucny prawidłowo powietrzny, bez zmian ogniskowych.

Struktury kostne bez cech patologicznej destrukcji.

TK J. BRZUSZNEJ I MIEDNICY

Powiększone węzły chłonne obwodowo w pachwinach obustronnie, max. wielk po stronie prawej 13mm, po stronie lewej 11mm.

Liczne powiększone węzły chłonne przynaczyniowo wzdłuż naczyń biodrowych zewnętrznych max. wielk. po stronie prawej 25mm, po stronie lewej 13mm, w rozwidleniu naczyń biodrowych po stronie prawej 10mm, po stronie lewej 13mm.

W przestrzeni zaotrzewnowej okołonaczyniowej okołoaortalnie nieliczne węzły chłonne granicznej wielkości 9-10mm.

W przestrzeni okołodbytniczej kilka węzłów chłonnych wielk. do 11mm.

Wątroba powiększona- 17cm, prawidłowej gęstości, z obecnością kilku torbieli : w segm. VI wielk.16mm, segm III wielk. 9mm, segm. II wielk. 4mm, poza tym bez zmian ogniskowych w fazie natywnej.

Pęcherzyk żółciowy bez uwapnionych złogów. Drogi żółciowe nieposzerzone

Śledziona powiększona- 13cm, bez zmian ogniskowych w fazie natywnej. W sąsiedztwie śledziony dwie śledziony dodatkowe, ku tyłowi wielk. 27mm, oraz we wnęce wielk. 14mm.

Trzustka, nadnercza niepowiększone, bez zmian ogniskowych.

Nerki prawidłowej wielkości, bez złogów, bez zastoju.

Pęcherz moczowy o gładkich ścianach.

Struktury kostne bez cech patologicznej destrukcji.

lek. med. Agnieszka Dzija
specjalista radiologii i diagnostyki obrazowej
2294605

Data pobrania: 2017-02-14

Data przyjęcia: 2017-02-15

Data wykonania: 2017-03-03

Rozpoznanie:

Chłoniak złośliwy indolentny z limfocytów B.

W diagnostyce uwzględniano chłoniaka grudkowego LG i chłionka strefy brzeżnej.

Preparaty przesłano do ośrodka referencyjnego celem konsultacji.

Opis makroskopowy:

Do badania nadesłano:

Material	Miejsce pobrania	Dodatkowy opis lokal. pobrania
Material operacyjny	węzły chłonne szyjne	grupy V po stronie prawej Dane kliniczne: - anemia makrocytarna, - podwyższone LDH, podwyższona beta makroglobulina, - powiększony węzeł chłonny pachowy - bolesny. USG: Powiększone węzły chłonne szyjne, obojczykowe, pachwinowe, pachowe

ROZPOZNANIE KONSULTACYJNE:

Preparaty nr:

488419 - Prac. CHL

W badanych skrawkach stwierdza się fragmenty tkanina węzła chłonnego, największy 8x3mm. Obraz histologiczny w poszczególnych fragmentach zróżnicowany. W części widoczne pleomorficzne utkanie bez wyróżniających się w preparatach H&E grudek chłonnych, a ujawnionych w barwieniu na CD23. W utkaniu widoczna jest mieszanina limfocytów B średniej wielkości z obecnością skupień komórek dużych o charakterze immunoblasta, które w części wykazują dodatnią reakcję na CD30, liczne rozproszone limfocyty T, w podwójnym barwieniu CD4/CD8 z dominacją limfocytów CD8+, w części z ekspresją granzyme B. Ponadto obecne fragmenty tkankowe z rozrostem dużych komórek B- CD20, CD79a i PAX5 dodatnich bcl6, CD10, aktywność proliferacyjna w barwieniu na K-67 w tych komórkach- ok.80%. W całości obraz histologiczny odpowiada polymorphous lymphoid proliferation związane prawdopodobnie z zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej (podobnie do zespołów potransplantacyjnych), z początkiem rozwoju formy monomorficznej w postaci rozlanego chłoniaka z dużych komórek B. Obraz histologiczny różnych grup węzłowych może się różnić. Wskazane potwierdzenie klonalności. Wskazane badania serologiczne w kierunku infekcji HIV.

Wynik dla bramki limfocytarnej:

Subpopulacja	Odsetek (%)	Norma (%)	Liczba/ μ L	Norma/ μ L
Limfocyty T (CD3+)	68.3	65.0 - 88.0	381	983 - 3572
Limfocyty T pomocnicze (CD3+/CD4+)	24.4	26.0 - 62.0	136	491 - 2000
Limfocyty T cytotoksyczne (CD3+/CD8+)	38.7	14.0 - 44.0	216	314 - 2087
Limfocyty NK (CD16+ i/lub CD56+/CD3-)	15.2	2.0 - 27.0	85	27 - 693
Limfocyty NKT (CD16+ i/lub CD56+/CD3+)	1.0	1.8 - 10.5	6	42 - 287
Limfocyty B (CD19+)	15.3	4.0 - 28.0	85	64 - 820
Limfocyty CD3+/HLA-DR+	29.1	1.25 - 9.68	162	18 - 186
Limfocyty CD3+/CD25+	5.0	0.50 - 5.95	28	7 - 94
Stosunek CD4+/CD8+	0.6	0.6 - 4.4	-	-

Wśród limfocytów B CD19+:

	Odsetek (%)	Norma (%)	Liczba/ μ L	Norma/ μ L
Limfocyty B dziewicze CD27-/IgM+/IgD+	67.1	33.0 - 100.0	57	28 - 550
Limfocyty B pamięci CD27+/IgM-/IgD-	0.0	3.0 - 46.0	0.0	4.5 - 130
Limfocyty B CD21 ^{low} /CD38-	22.8	2.0 - 14.0	19	1.7 - 49
Limfocyty B przejściowe CD38++/IgM++	2.7	0.7 - 24.0	2	0.6 - 100
Plazmoblasty CD38+++/IgM-	0.0	0.7 - 6.0	0.0	0.7 - 20

Wnioski:

Limfocyty stanowią ok. 13% leukocytów krwi obwodowej.

Stwierdzono nieznacznie obniżony odsetek limfocytów T pomocniczych oraz limfocytów NKT, a także podwyższony odsetek limfocytów CD3+/HLA-DR+. Wśród limfocytów B brak jest limfocytów B pamięci i plazmoblastów, a odsetek limfocyty B CD21^{low}/CD38- jest podwyższony. Natomiast liczby bezwzględne są obniżone w przypadku limfocytów T (pomocniczych i cytotoksycznych).

Morfologia z 13.04.2017: Hb: 14,7 g/dL; PLT: 261 x10³/ μ L; WBC: 4,81 x10³/ μ L;
%LIMFO: 11,6

Ocena odpowiedzi na antygeny białkowe (Prevenar13) przed i 7 dni po podaniu szczepionki

	15.09.2017	22.09.2017
	%	%
CD19 ⁺ /CD27 ⁺	4,53	4,41
CD19 ⁺ /CD27 ⁺ (wśród limf. CD19 ⁺)	43,42	46,66
CD19 ⁺ /IgD ⁺ /CD27 ⁻	52,71	46,80
CD19 ⁺ /IgD ⁺ /CD27 ⁺	41,14	47,84
CD19 ⁺ /IgD ⁻ /CD27 ⁺	3,81	3,36
CD19 ⁺ /IgD ⁻ /CD27 ⁺⁺	0,06	0,19
CD19 ⁺ /IgM ⁻ /CD38 ⁺⁺	0,06	0,39

Ocena odpowiedzi na szczepienia jest jedną z metod diagnostyki niedoborów odporności

Oceniamy poziom swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom zawartym w szczepionce ochronnej przed szczepieniem i po ok. 4 tyg od szczepienia:

- 1) Ocena odpowiedzi (stężenie przeciwciał w surowicy krwi) na szczepionkę peptydową np. przeciwtężcową, pneumokokową**
- 2) Ocena odpowiedzi (stężenie przeciwciał w surowicy krwi) na szczepionkę nieskoniugowaną (polisacharydową) przeciw pneumokokom**

Zakażenia u chorych na PBL

- ✿ Nawracające zakażenia obserwuje się u 50% chorych na PBL
- ✿ Zakażenia stanowią najczęstszą przyczynę śmierci (60 – 80%)^{1,2}

Przyczyny

- ✿ Zaburzenia odporności związane z PBL
- ✿ Upośledzenie odporności związane z wiekiem
- ✿ Choroby towarzyszące
- ✿ Wpływ leczenia

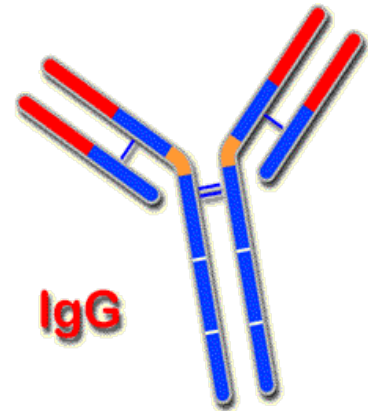


¹Molica i wsp. Leuk Lymph 1994; 13: 203-214

²Ravandi , O'Brien Cancer Immunol Immunother 2006; 55: 197-209

Hipogammaglobulinemia

- Dotyczy wszystkich klas immunoglobulin (IgG, IgA, IgM), ale przede wszystkim **IgG3** i **IgG4**
- Występuje u prawie u wszystkich chorych
 - częstość zwiększa się w miarę progresji choroby,
 - może być obecna już na początku choroby ¹



Patogeneza:

- Bezpośredni kontakt między białaczkowymi limfocytami B i plazmocytami
- Czynniki wydzielane przez nowotworowe limfocyty B^{2,3}

¹Davey i wsp. Am J Clin Pathol 1987; 87: 60-65

²Lotz i wsp. J Exp Med. 1994; 179: 999-1004

³Semenzato i wsp. Blood 1987; 70: 396-400

Wpływ hipogammaglobulinemii na częstość zakażeń u chorych na PBL

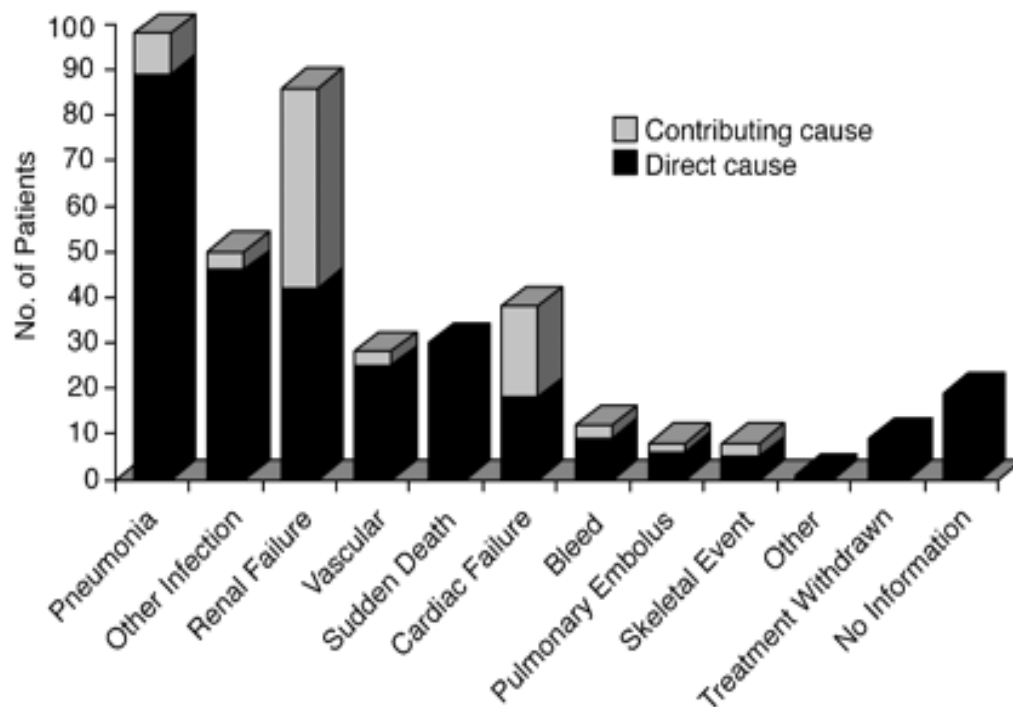
- ❖ Odwrotna korelacja między stężeniem IgG a częstością i ciężkością zakażeń, zwłaszcza *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*
- ❖ Niedobory IgA i IgG4 korelują z częstością zakażeń dróg oddechowych
- ❖ Immunoglobulina IgG3 ma istotne znaczenie w odporności przeciw wirusom z grupy *Herpes*

Zakażenia stanowią najczęstszą przyczynę wczesnych zgonów u chorych na MM

Częstość wczesnych zgonów (w ciągu 60 dni od rozpoznania MM)
wynosiła 10%

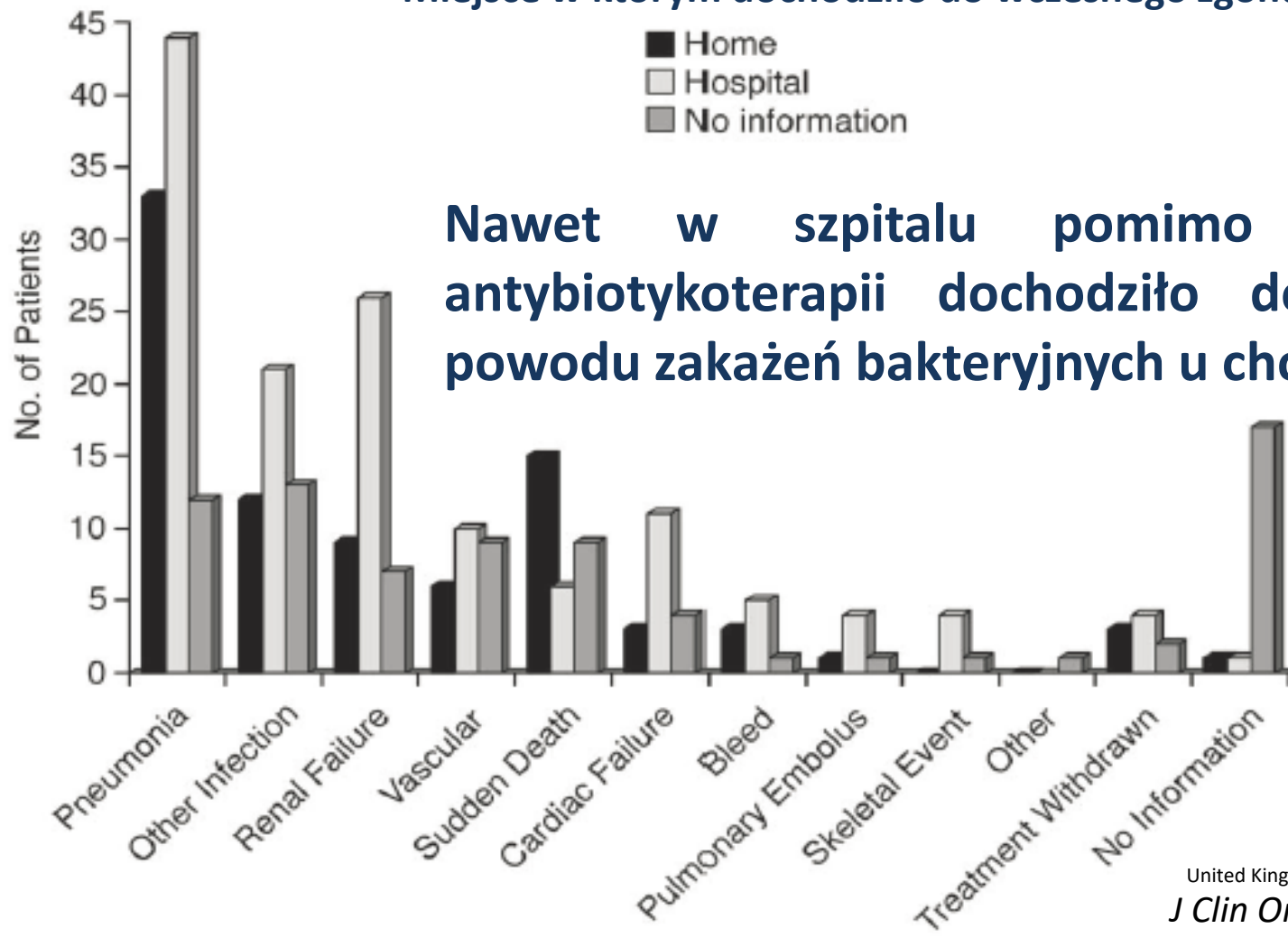
Najczęstsze powikłania związane z MM prowadzące do wczesnych zgonów związane były z:

- **zakażeniami bakteryjnymi – 50%**
- niewydolnością nerek – 28%
- inne



Zakażenia stanowią najczęstszą przyczynę wczesnych zgonów u chorych na MM

Miejsce w którym dochodziło do wczesnego zgonu:



Nawet w szpitalu pomimo intensywnej antybiotykoterapii dochodziło do zgonów z powodu zakażeń bakteryjnych u chorych na MM

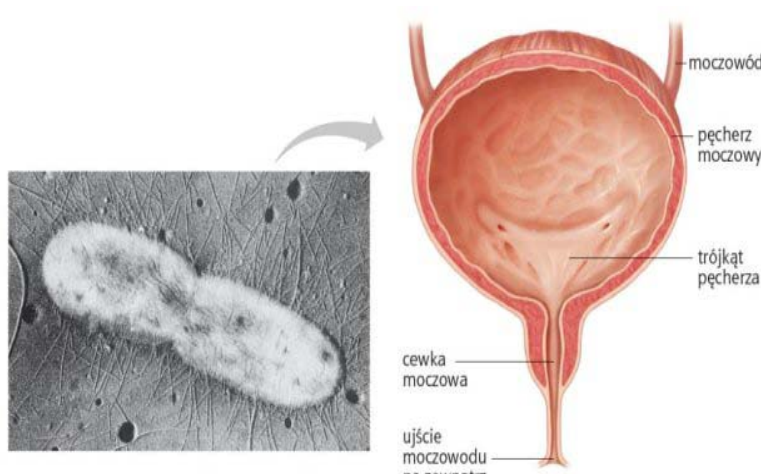
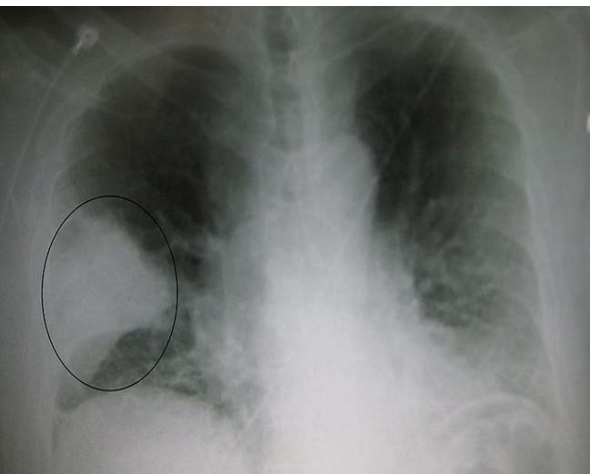
Zakażenia stanowią najczęstszą przyczynę wczesnych zgonów u chorych na MM

Odsetek zakażeń jest największy w pierwszych 3-4 miesiącach leczenia i w przypadku nawrotu choroby. Do najważniejszych czynników, które zwiększają ryzyko zakażeń należą:

- **zaburzenia czynności limfocytów T i B**
- **zmniejszona funkcja prawidłowych komórek plazmatycznych**
- **hipogammaglobulinemia**
- **neutropenia wywołana leczeniem**

Najczęstsze rodzaje zakażeń u chorych na MM

- **Zapalenia płuc** wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* lub *Haemophilus influenzae*
- **Zakażenia dróg moczowych** wywołane przez *Escherichia coli*
- Częstsza **reaktywacja zakażeń wirusowych (Herpes zoster)** u chorych leczonych bortezomibem



Profilaktyka zakażeń u chorych na MM

Jak możemy zapobiegać zakażeniom u chorych na MM?

- Szczepienia ochronne
- Profilaktyczne stosowanie antybiotyków i/lub leków przeciwwirusowych
- Dożylne/podskórne? immunoglobuliny

Profilaktyka zakażeń u chorych na MM

Immunoglobuliny mogą być pomocne u chorych z ciężkimi nawracającymi zakażeniami nie ustępującymi pomimo stosowania antybiotyków o szerokim spektrum

Szczepienia osób dorosłych w USA w latach 2013-2014

Odsetek szczepień zdrowych osób dorosłych
przeciw grypie w USA - 75,2%

Pracownicy służby zdrowia szczepienia przeciw grypie (USA):

- Lekarze - 92,2%
- Pielęgniarki - 90,5 %
- Asystenci medyczni - 57,7%

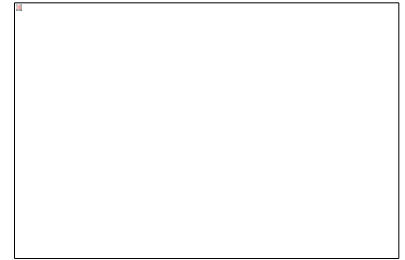
Niestety **w Polsce**, pod względem wyszczepienia **jesteśmy na przedostatnim miejscu w Europie**. Od kilku lat spada w naszym kraju odsetek osób poddających się szczepieniom. W sezonie **2011/2012** zaszczepiło się **przeciwko grypie 4,5 proc. populacji**, w latach **2010/2011 - 5,2 proc.**, a w okresie **2007/2008 - 6,4 proc.**

Szczepienia osób dorosłych w USA w latach 2013-2014

Odsetek szczepień osób dorosłych przeciw pneumokokom:

- Osoby z grupy ryzyka w wieku 19-64 lat - **21.2%**
- Osoby zdrowe powyżej 65 roku życia - **59.7%**

Chorzy z brakiem śledziony lub ze znacznym upośledzeniem jej funkcji



- *Ryzyko zgonu po splenektomii w przebiegu posocznicy jest od 350 do 50 razy większe (zależnie od choroby podstawowej) niż zgony z powodu uogólnionego zakażenia u osób zdrowych.*
- **Szczególnie groźne** są zakażenia bakteriami otoczkowymi: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typu b i *Neisseria meningitidis* typ C.

Chorzy z brakiem śledziony lub ze znacznym upośledzeniem jej funkcji

- Śledziona pełni rolę mechanicznego filtra dla mikroorganizmów i jest źródłem przeciwciał
- Chorzy po splenektomii nie wytwarzają przeciwciał przeciwko bakteriom otoczkowym m. innymi przeciwko *Streptococcus pneumoniae*
Neisseria meningitidis
Haemophilus influenzae typu b
- U osób po splenektomii często dochodzi do zakażeń bakteryjnych i zgonów nawet po 25 latach od jej usunięcia

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae - Gram dodatnia dwójka, która została odkryta niezależnie przez Georga Steinberga oraz Ludwika Pasteura w 1881 roku. Zakażenia u zdrowych osób dorosłych występują najczęściej powyżej 60 roku życia oraz pacjentów z osłabioną odpornością niezależnie od wieku.

Według WHO w 2000 roku pneumokoki były odpowiedzialne za około 15 milionów ciężkich chorób.

Streptococcus pneumoniae

Pneumokokowe zapalenie płuc może przebiegać w sposób piorunujący, a antybiotykoterapia jest często spóźniona. **Od 2007 roku WHO zaleca prowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom we wszystkich krajach świata. W Polsce jest szczepieniem zalecanym przez GIS.**

Ryzyko zakażeń u osób z wtórnymi zaburzeniami odporności

Spośród bakterii otoczkowych *Streptococcus pneumoniae* stanowi **największe i najczęstsze zagrożenie dla osób z niedoborami odporności.**

W Stanach Zjednoczonych powoduje rocznie:

- 7 mln przypadków zapalenia ucha środkowego,
- 500 tys. zapaleń płuc,
- 50 tys. przypadków bakteriemii
- 3 tys. zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych

Wskaźnik zapadalności wynosi w tym kraju:

- 23/100 tys.
- u osób >65. r.ż. 60/100 tys.
- u dzieci <2. r.ż. aż 167/100 tys.

Streptococcus pneumoniae jest najczęstszą przyczyną pozaszpitalnych zapaleń płuc, odpowiadając za ok. 30-50% przypadków

Szczepionki przeciwko pneumokokom zalecane dla osób z obniżoną odpornością

Dwa rodzaje szczepionek

Szczepionka nieskoniugowana (polisacharydowa)

- zawiera jednakowe ilości (po 25 µg) wielocukrów otoczki pochodzących z 23 serotypów *Streptococcus pneumoniae*
- **nie wytwarza efektu pamięci immunologicznej**

Szczepionka skoniugowana

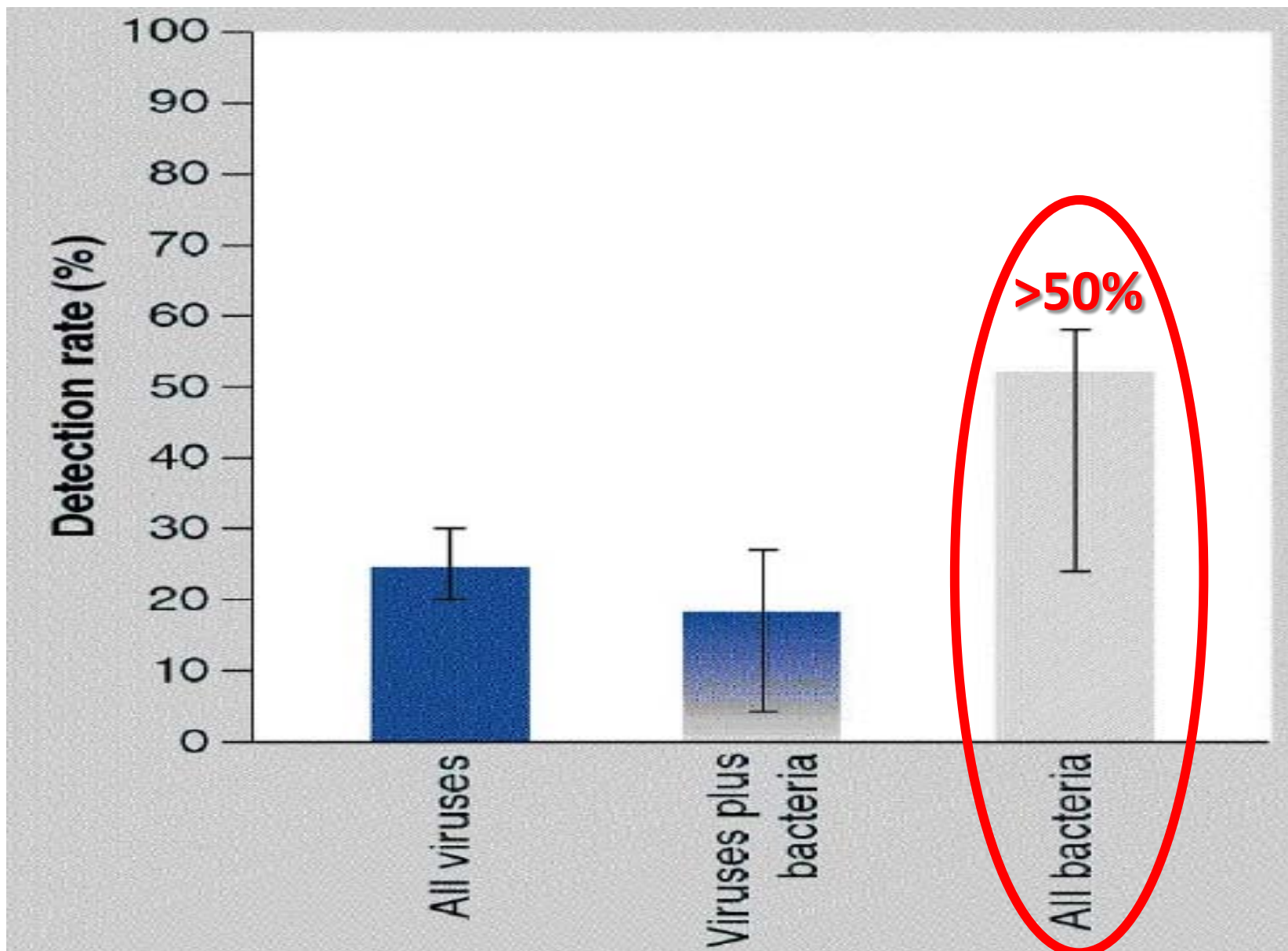
- zawiera wielocukry otoczkowe 13 serotypów, najczęściej powodujących choroby inwazyjne skoniugowane z białkiem nośnikowym,
- **wytwarza efekt pamięci immunologicznej**

Pozaszpitalne zapalenia płuc u osób dorosłych (ang. community acquired pneumonia, CAP)

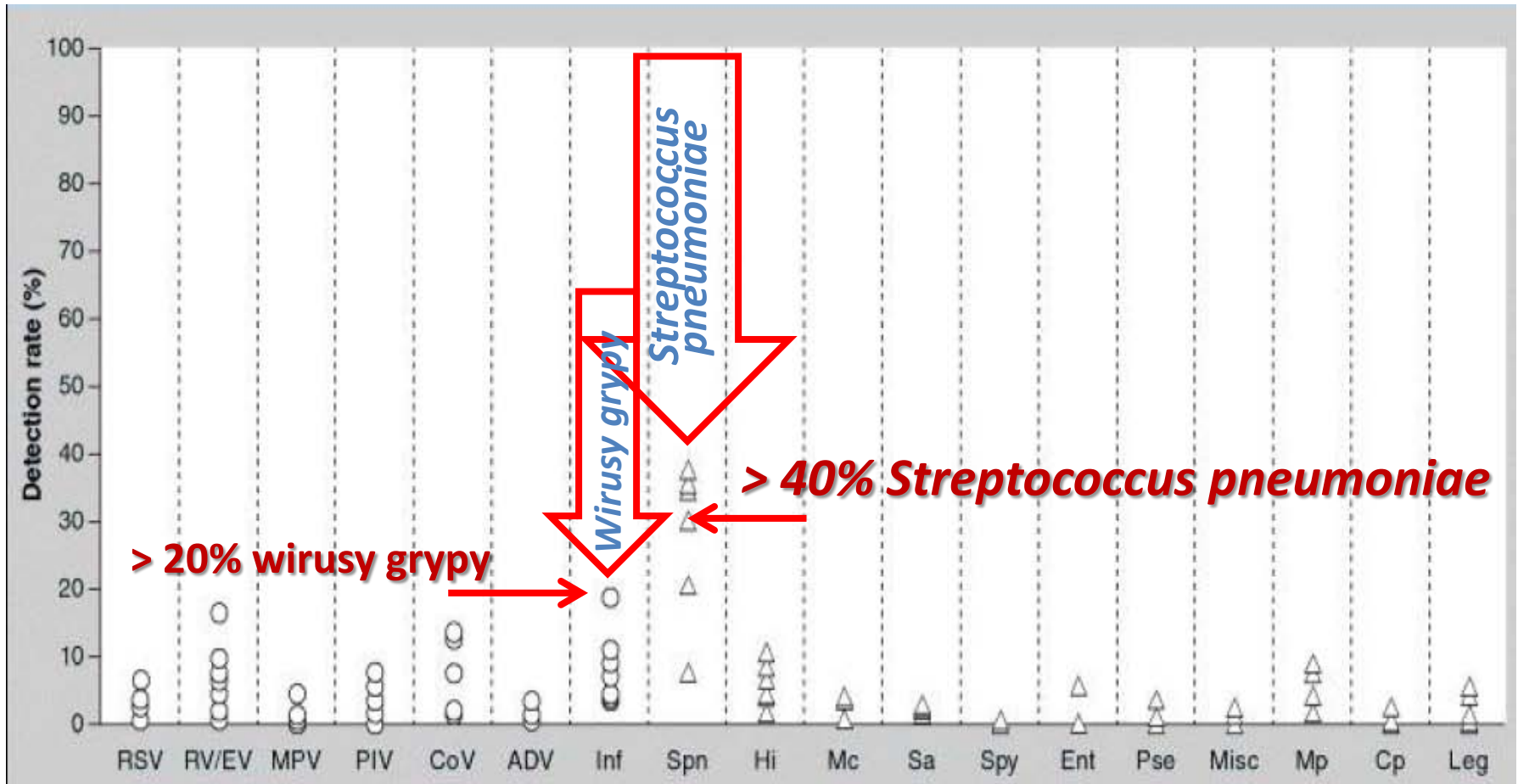
Znacznie lepiej jest zapobiegać chorobie niż ją leczyć

90 proc. zgonów z powodu zapalenia płuc dotyczy osób w wieku 65 lat i więcej. Duży odsetek tych chorych musi być hospitalizowana. Zapobieganie zapaleniom płuc przez szczepienia zminimalizuje ryzyko powstawania opornych na antybiotyki szczepów *Streptococcus pneumoniae*

Najczęstsze przyczyny pozaszpitalnych zapaleń płuc u dorosłych



Najczęściej wykrywane drobnoustroje u chorych na pozaszpitalne zapalenia płuc u dorosłych



ADV: Adenoviruses; CoV: Coronaviruses (types 229E, NL63, OC43 and HKU1); Cp: *Chlamydophila pneumoniae*; Ent: Enterobacteria; EV: Enterovirus; Hi: *Haemophilus influenzae*; Inf: Influenza viruses (A, B and C); Leg: *Legionella* spp.; Mc: *Moraxella catarrhalis*; Misc: Miscellaneous; Mp: *Mycoplasma pneumoniae*; MPV: Metapneumovirus; PIV: Parainfluenza viruses (types 1–4); Pse: *Pseudomonas* spp.; RSV: Respiratory syncytial virus; RV: Rhinovirus; Sa: *Staphylococcus aureus*; Spn: *Streptococcus pneumoniae*; Spy: *Streptococcus pyogenes*

The Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 372;12 NEJM.ORG MARCH 19, 2015

ORIGINAL ARTICLE

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C.H. van Werkhoven, A.M.M. van Deursen, E.A.M. Sanders, T.J.M. Verheij, M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu, M.W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D.A. Scott, K.U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E.A. Emini, W.C. Gruber, and D.E. Grobbee

ABSTRACT

BACKGROUND

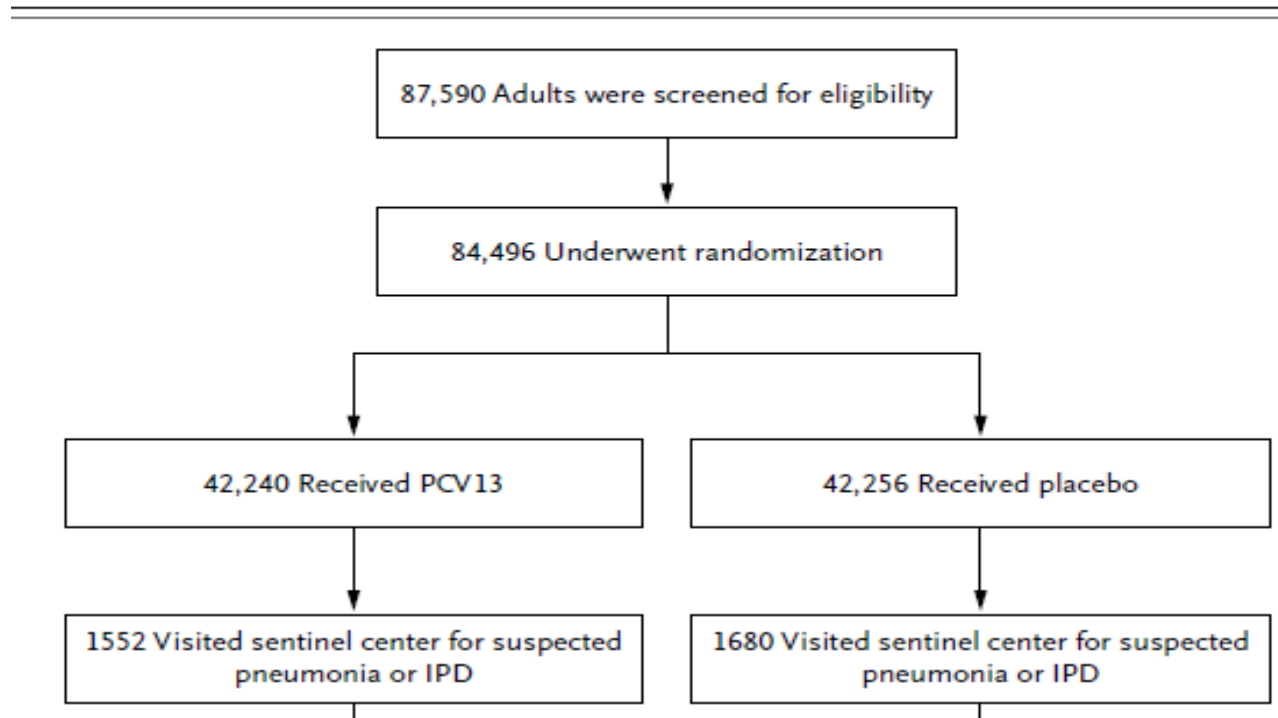
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines prevent pneumococcal disease in infants, but their efficacy against pneumococcal community-acquired pneumonia in adults 65 years of age or older is unknown.

The Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA)

Wynikia badania CAPiTA

Zespół prof. Bontena z Wydziału Medycyny Uniwersytetu w Utrechcie w Holandii przeprowadził w okresie od 15 września 2008 do 30 stycznia 2010 **badanie CAPITA obejmujące ok. 84,5 tys. osób w wieku 65 lat i więcej**. Dwie grupy: I otrzymała jedną dawkę 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom, a II– placebo.

POLYSACCHARIDE CONJUGATE VACCINE AGAINST PNEUMONIA



The Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA)

Wynikia badania CAPiTA

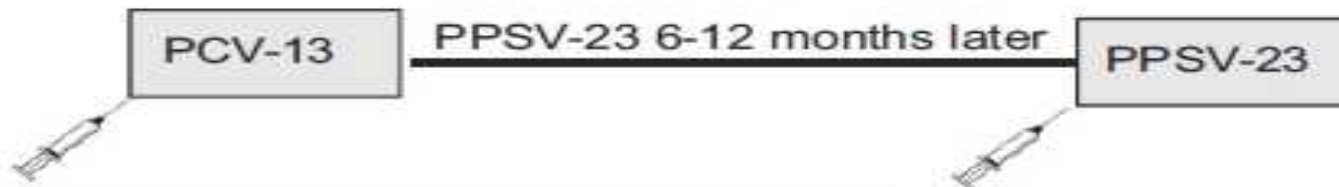
W grupie szczepionej ok. 46 proc. obniżyło się ryzyko zapalenia płuc wywołanego przez serotypy obecne w szczepionce. Ryzyko zapalenia płuc bez bakteremii spadło o 45 proc., a ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej o 75 proc.

Table 2. Vaccine Efficacy.*					
End Point and Analysis†	Episodes‡	PCV13 (N=42,240) number	Placebo (N=42,256)	Percent Vaccine Efficacy (CI)§	P Value¶
First episode					
Infection with vaccine-type strain					
Confirmed community-acquired pneumonia					
Per-protocol analysis	139	49	90	45.6 (21.8 to 62.5)	<0.001
Modified intention-to-treat analysis	172	66	106	37.7 (14.3 to 55.1)	0.003
Confirmed nonbacteremic and noninvasive community-acquired pneumonia					
Per-protocol analysis	93	33	60	45.0 (14.2 to 65.3)	0.007
Modified intention-to-treat analysis	116	43	73	41.1 (12.7 to 60.7)	0.007
Invasive pneumococcal disease					
Per-protocol analysis	35	7	28	75.0 (41.4 to 90.8)	<0.001
Modified intention-to-treat analysis	41	8	33	75.8 (46.5 to 90.3)	<0.001
Infection with any pneumococcal strain					
Confirmed pneumococcal community-acquired pneumonia					
Per-protocol analysis	244	100	144	30.6 (9.8 to 46.7)	0.008
Modified intention-to-treat analysis	309	135	174	22.4 (2.3 to 38.5)	0.05

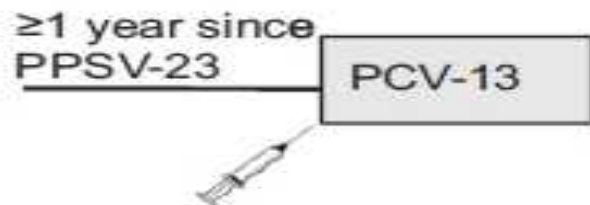
Szczepienia przeciwko pneumokokom osób zdrowych w wieku 65 lat i więcej

PCV-13 Schedule for All Adults Aged ≥ 65

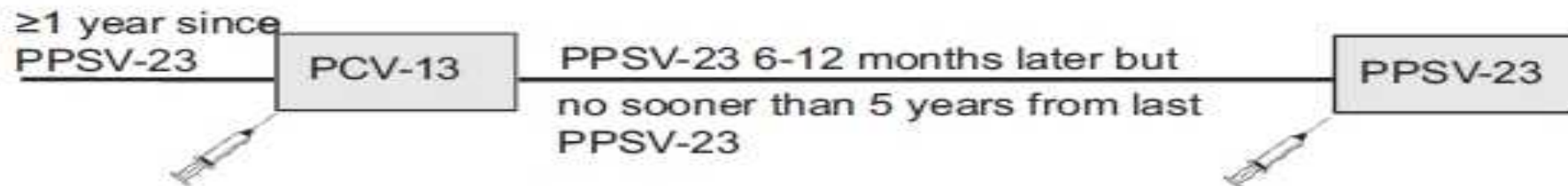
Scenario 1: Pneumococcal vaccine naive



Scenario 2: PPSV given since turning 65



Scenario 3: Prior PPSV but not given since turning 65



Zakażenia są główną przyczyną zgonów u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL)

W większości przypadków są to osoby po 50 roku życia

- **30-50% chorych na CLL umiera z powodu zakażeń**
- **ponad 50% chorych na CLL ulega poważnym zakażeniom w czasie trwania choroby**

Przewlekła białaczka limfocytowa – wnioski dotyczące szczepień ochronnych

- Chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową należy **zaszczepić przeciwko Streptococcus pneumoniae i grypie zaraz po ustaleniu rozpoznania**
- Chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową powinni być **szczepieni przeciwko Streptococcus pneumoniae częściej < 5 lat (być może co roku? – Richardson USA)**
- Chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową powinni otrzymywać szczepionkę skoniugowaną (13 walentną) i nieskoniugowaną (23 walentną)

Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID)

S. Goldacker^a, R. Draeger^a, K. Warnatz^a, D. Huzly^b, U. Salzer^a, J. Thiel^a,
H. Eibel^a, M. Schlesier^a, H.H. Peter^{a,*}

^a Department for Rheumatology and Clinical Immunology, University Hospital, Freiburg, Germany

^b Institute for Medical Microbiology and Hygiene, University of Freiburg, Freiburg, Germany

Received 29 November 2006; accepted with revision 23 April 2007

Available online 29 June 2007

KEYWORDS

CVID;
Vaccination;
Pneumococcal
polysaccharides;
Polypeptides;
IgM memory B cells

Abstract Active vaccination of CVID patients with standard vaccines has rarely been studied in depth although some patients have been shown to develop transient vaccine-specific immunity. We addressed the question whether these patients can be identified by functional classification of their B cell subsets *in vitro*. Twenty-one CVID patients receiving regular IgG substitution were immunized with anti-peptide and anti-polysaccharide vaccines. Humoral vaccination responses were compared to the numbers of circulating memory B cells, CD21^{low} B cells and the capacity to produce antibodies *in vitro*. Our findings allow four conclusions: (1) positive vaccination responses are not contradictory to the diagnosis of CVID; they occurred against polypeptide vaccines in 23% and against polysaccharide antigens in 18% of all vaccinations. (2) Class-switched antibody responses occur preferentially in patients of CVID group II. (3) A normal percentage of IgM memory B cells is necessary but not sufficient for a vaccination response to polysaccharide antigens. (4)

Active vaccination in addition to IgG replacement therapy should be performed in patients of CVID type II – especially in case of vaccines for which passive protection cannot be guaranteed.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

Rozpoznanie	Leczenie*
Agammaglobulinemia	Dożylne preparaty gammaglobulin /monomer IgG/ w dawce 0,2 - 0,9g/kg m.c./ 1x w miesiącu Profilaktyka antybiotykowa
Dysgammaglobulinemia IgG	<u>Szczepienia ochronne przy stężeniu IgG>300mg/dl</u> Profilaktyka antybiotykowa Dożylne preparaty gammaglobulin
Niedobory IgA i/lub podklas IgG	<u>Szczepienia ochronne</u> Profilaktyka antybiotykowa Dożylne preparaty gammaglobulin
Niedobory swoistych przeciwciał	<u>Szczepienia ochronne</u> Profilaktyka antybiotykowa Wyjątkowo dożylne preparaty gammaglobulin
Przemijająca hipogammaglobulinemia niemowląt	Obserwacja Profilaktyka antybiotykowa <u>Szczepienia ochronne</u> Wyjątkowo dożylne preparaty gammaglobulin

Badania diagnostyczne niedoborów odporności



W Polsce

- niedostateczny dostęp do diagnostyki molekularnej
- niewystarczający dostęp do badania podklas IgG
- niedostateczna wiedza lekarzy na temat niedoborów odporności

Ośrodki diagnostyki i leczenia pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności dla dorosłych w województwie lubelskim



•Lublin

- Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM
- COZL Lublin Poradnia i Oddział Immunologii
- Poradnia Immunologiczna Poliklinika SPSK-4