



Θεραπεία ανοσοανεπάρκειας με ανοσοκαταστολή: ρυθμίζοντας ένα πολύπλοκο σύστημα

Κολοβός Παναγιώτης, Ειδικευόμενος Παθολογίας
Παπαγόρας Χαράλαμπος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Ρευματολογίας ΔΠΘ

*Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν.
Αλεξανδρούπολης*

Κολοβός Παναγιώτης, Ιγγλέζου Λυδία-Μαρία, Κόγιας Διονύσιος, Γαβριηλίδης Ευστράτιος, Αντωνιάδου Χριστίνα, Παπαδημητρίου Ευάγγελος, Τσιλιγγίρης Δημήτριος, Κουκλάκης Γεώργιος, Ρίτης Κωνσταντίνος, Σκένδρος Παναγιώτης



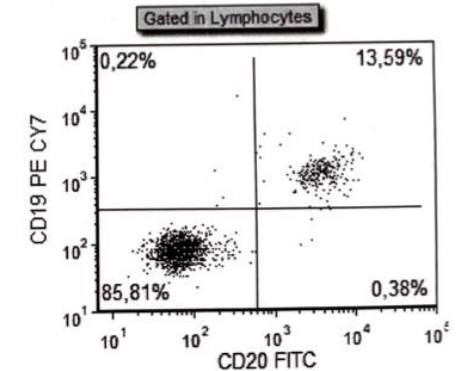
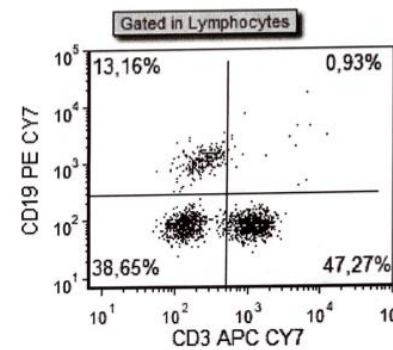
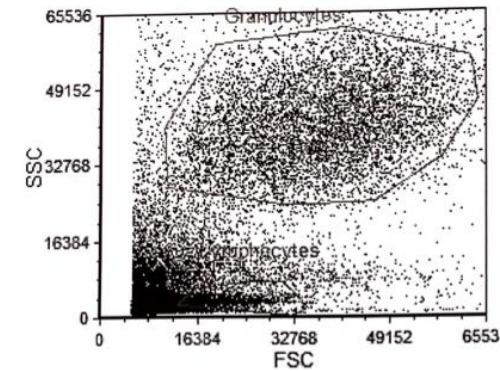
Ασθενής 52 ετών
προσέρχεται στα Ε.Ι
προς διερεύνηση
διαρροϊκού συνδρόμου
από ετών

*Παραπομπή από
Γαστρεντερολόγο προς
διερεύνηση*

- 3-4 διαρροϊκές κενώσεις / ημέρα
- Σοβαρή υποκαλιαιμία (2.0 mEq/L)
- εικόνα δυσαπορρόφησης, Σαρκοπενία
- Πιθανή Διάγνωση: 'Κοιλιοκάκη'
- Κατά τα άλλα ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό

Ανοσολογικός Έλεγχος

- Υπογαμμασφαιριναιμία:
IgG: 431 mg/dL (751-1560)
IgA: 15.2 mg/dL (82.0-453.0)
IgM: 14.3 mg/dL (46.0-304.0)
- Αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης IgG, IgA : Αρνητικά
- Διάγνωση : Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια (CVID)



Lymphocytes:

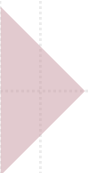
CD19+ 21,7%

CD3+ 78,3%

Ενδοσκοπικός Έλεγχος

- Γαστροσκόπηση : Ατροφική Γαστρίτιδα,
- Κολονοσκόπηση : Χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Ενδοσκοπική Κάψουλα: **ατροφία εντερικών λαχνών** στην III-IV δωδεκαδακτυλική μοίρα, Οζώδης λεμφοζιδιακή υπερπλασία στην άπω νήστιδα και ειλεό
- Ιστολογική εξέταση δωδεκαδακτύλου: χωρίς αλλοιώσεις
- NLH: στο 20% των ασθενών με CVID
- Η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της CVID



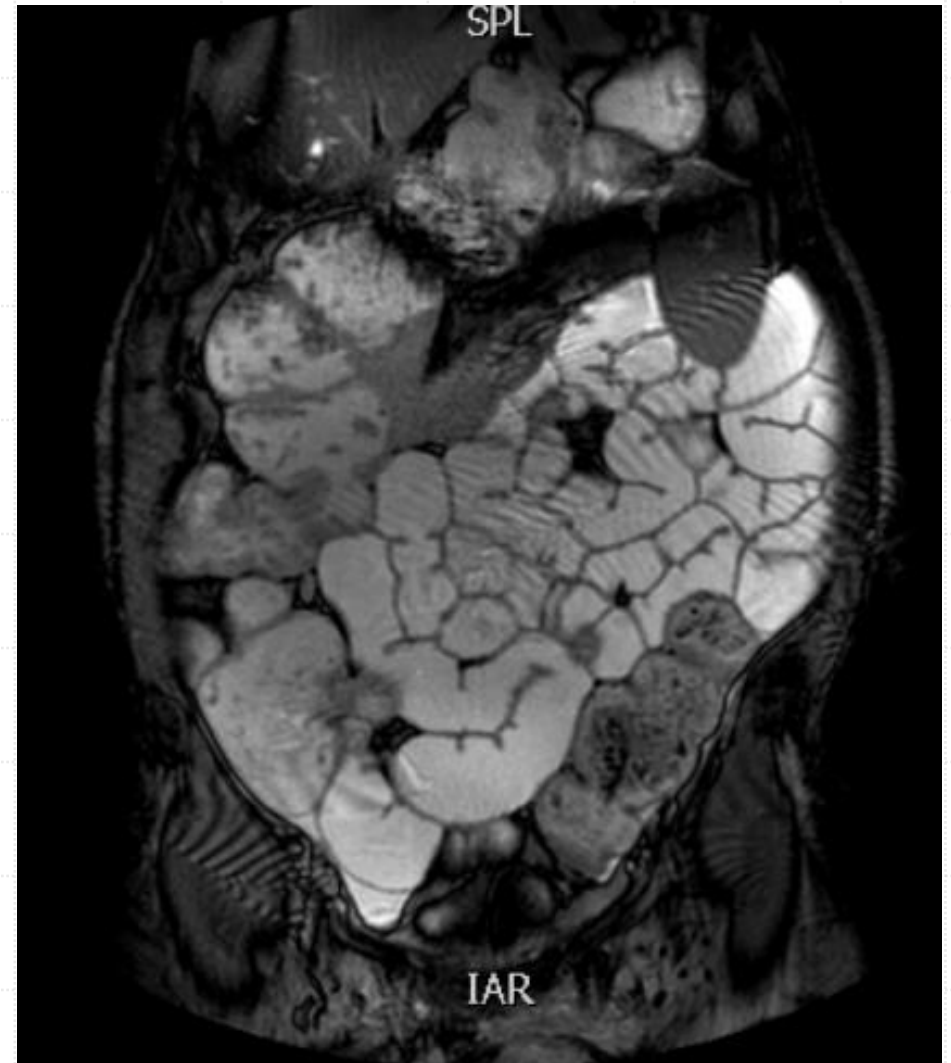


Παρούσα Κατάσταση

- Ασθενής με CVID, υποκατάσταση γ-σφαιρίνης
- Χωρίς μέχρι τώρα λοιμώδεις επιπλοκές
- Διαρροϊκό σύνδρομο που αντιμετωπίζονταν ως κοιλιόκακη

Λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα?

- Αυξημένη επίπτωση Λεμφωμάτων σε ασθενείς με COVID
- MALT (συχνότερη εκδήλωση στο στόμαχο , σπανιότερα λεπτό)
- DLBCL
- Λέμφωμα Μανδύα (90% συμμετοχή του παχέος)
- T cell Lymphoma σε έδαφος sprue



Λοίμωξη?

- Αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων
- Απουσία εκκριτικού τύπου IgA
- Χρόνια λοίμωξη με Giardia
- Ευπάθεια σε εντεροπαθογόνα
- Παρασιτώσεις



Giardia lamblia

Κλινικοί φαινότυποι CVID



- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις
- Λεμφική Υπερπλασία
- Αυτοανοσία/αυτοφλεγμονή
- Κακοήθεια
- Ασυμπτωματικός ασθενής!
- Το 70% εμφανίζει μόνο έναν φαινότυπο

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes

Helen Chapel,¹ Mary Lucas,¹ Martin Lee,² Janne Bjorkander,³ David Webster,⁴ Bodo Grimbacher,^{4,5} Claire Fieschi,⁶ Vojtech Thon,⁷ Mohammad R. Abedi,^{8,9} and Lennart Hammarstrom⁹

¹Department of Clinical Immunology, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ²Department of Biostatistics, University of California at Los Angeles; ³Department of Immunology and Allergy, Sahlgrenska University Hospital, Gothenberg, Sweden; ⁴Department of Immunology, Royal Free Hospital, London, United Kingdom; ⁵Department of Immunology and Rheumatology, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ⁶Department of Medicine, Saint-Louis Hospital, Paris, France; ⁷Department of Clinical Immunology, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ⁸Department of Transfusion Medicine, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden; and ⁹Department of Clinical Immunology, Karolinska Institute at KUS Huddinge, Stockholm, Sweden

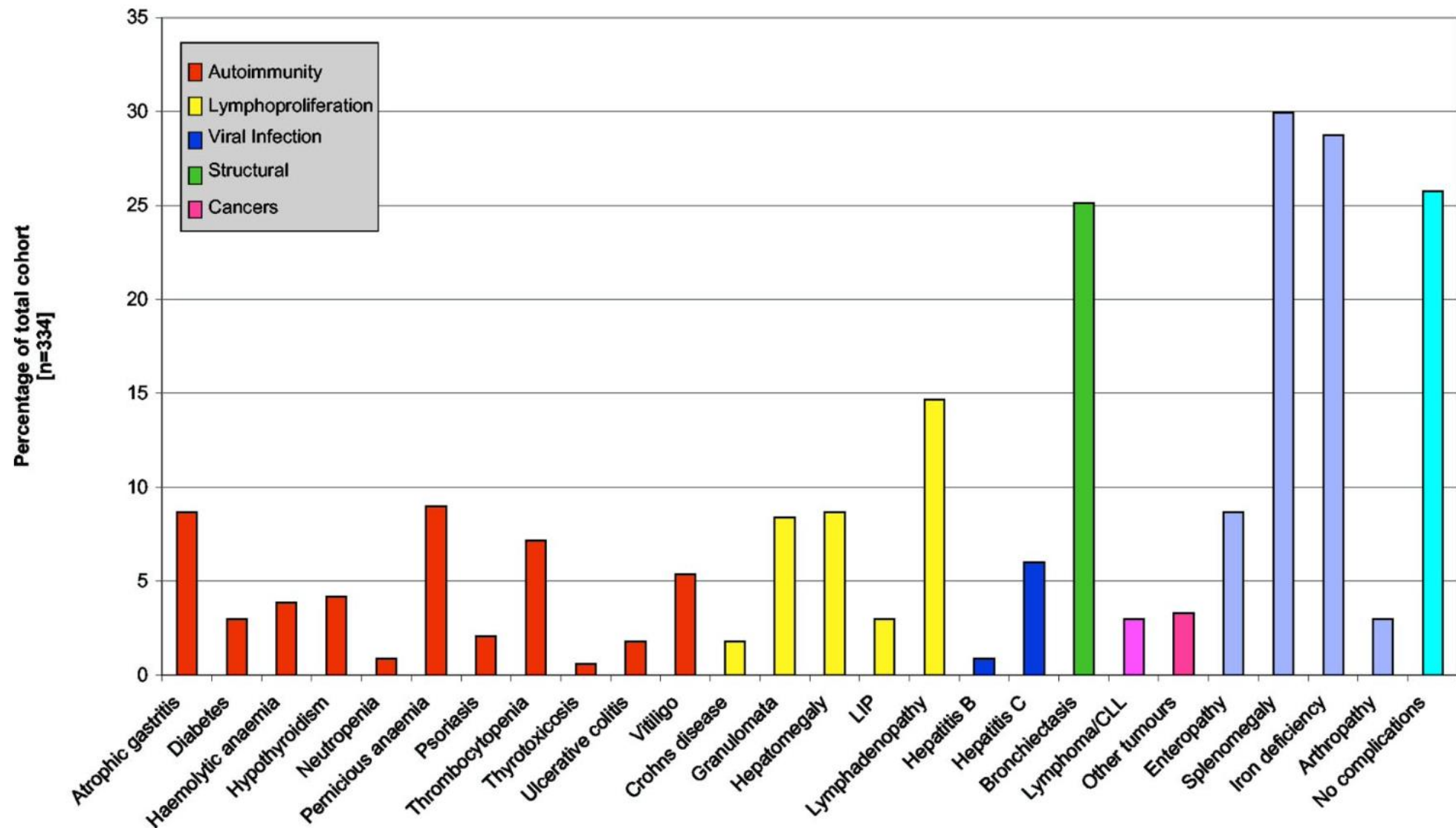


Figure 2. Individual complications associated with CVIDs across Europe, as a percentage of the all patients. Patients may have had more than one complication.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ

Αρνητική (-) για εντεροπαθογόνα:

- Salmonella spp
- Shigella spp
- Yersinia spp
- Campylobacter spp
- Aeromonas spp

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΚΟΠΡΑΝΩΝ

Μικροσκοπική εξέταση

Πυοσφαίρια..... ΟΧΙ ,ΕΡΥΘΡΑ ΟΧΙ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΡΑΣΙΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΚΟΠΡΑΝΩΝ

Παρασιτολογική εξέταση

Αρνητική

Παράσιτα..... Δεν παρατηρήθηκαν

Ωάρια παρασίτων..... Δεν παρατηρήθηκαν

Πρωτόζωα..... Δεν παρατηρήθηκαν

Κύστες πρωτοζώων..... Δεν παρατηρήθηκαν

Rota..... Αρνητικό

Adeno..... Αρνητικό

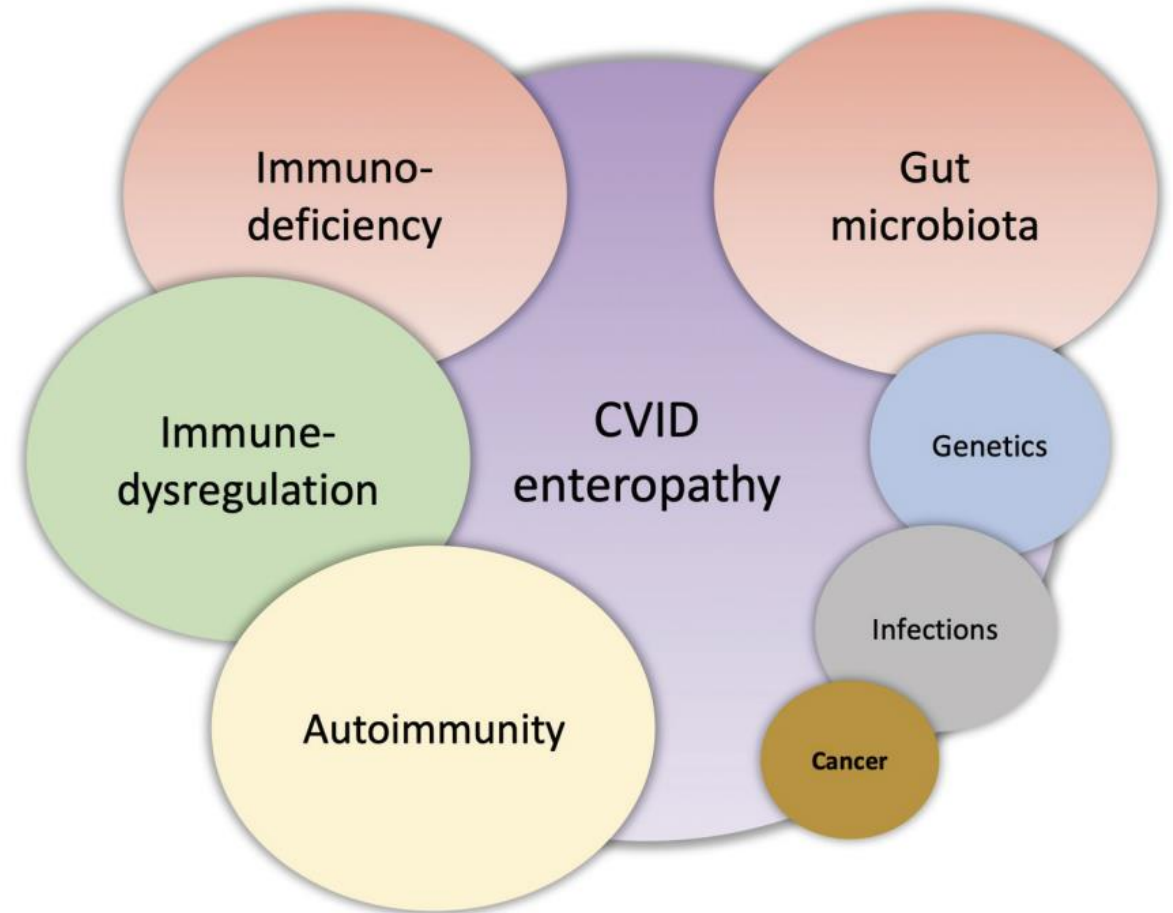
noro..... Αρνητικό

Λοίμωξη;

- Αρνητικές καλλιέργειες σε όλες τις νοσηλείες
- Έλαβε Μετρονιδαζόλη εμπειρικά χωρίς ανταπόκριση

CVID Enteropathy

- Ατροφία εντερικών λαχνών
- Κλινική εικόνα δυσαπορρόφησης
- Μη ανταπόκριση σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης
- Αυτοφλεγμονώδες νόσημα
- Ακριβής ορισμός απουσιάζει



Andersen, I. and Jørgensen, S. (2022) 'Gut inflammation in CVID: Causes and consequences', *Expert Review of Clinical Immunology*, 18(1)



CVID Enteropathy Management

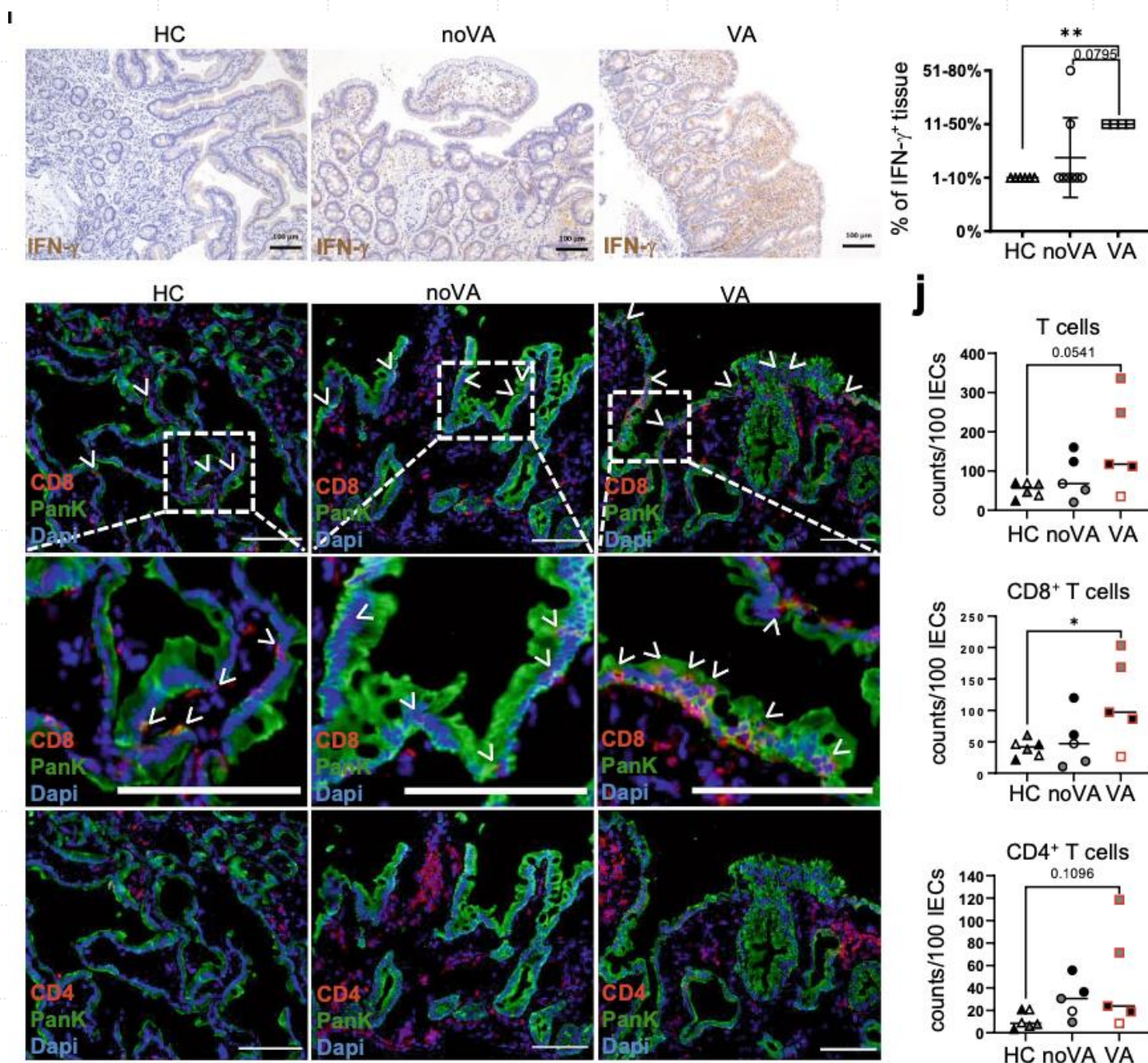
- Ο ασθενής μας έλαβε κορτικοστεροειδή (βουδεσονίδη) και Αζαθειοπρίνη χωρίς ιδιαίτερη κλινική βελτίωση
- Απουσία δεδομένων
- IBD προσέγγιση (anti-TNF, vedolizumab)



Interferon-Driven Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency–Associated Villous Atrophy and Norovirus Infection

Valentina Strohmeier^{1,2,3}, Geoffroy Andrieux⁴, Susanne Unger^{1,2}, Anna Pascual-Reguant^{5,6}, Adam Klocperk^{1,2,7}, Maximilian Seidl^{8,9}, Otavio Cabral Marques^{1,2,10,11,12,19}, Marleen Eckert^{1,2,3}, Katja Gräwe⁸, Michelle Shabani⁸, Caroline von Spee-Mayer^{1,2}, David Friedmann^{1,2,3}, Ina Harder^{1,2}, Sylvia Gutenberg^{1,2}, Baerbel Keller^{1,2}, Michele Proietti^{2,13}, Alla Bulashevskaya^{1,2}, Bodo Grimbacher^{1,2,13,14,15}, Jan Provazník¹⁶, Vladimir Benes¹⁶, Sigune Goldacker^{1,2}, Christoph Schell⁸, Anja E. Hauser^{5,6}, Melanie Boerries^{4,17}, Peter Hasselblatt¹⁸, Klaus Warnatz^{1,2} 

- 65 ασθενείς με CVID (ESID criteria) και συνπτωματολογία απο το ΓΕΣ
- Ανάλυση μεταγραφώματος Bulk RNA-Seq, FC, ανοσοφθορισμός, Multiplex PCR για παθογόνα στα κόπρανα
- Διαστρωμάτωση με βάση VA η noVA

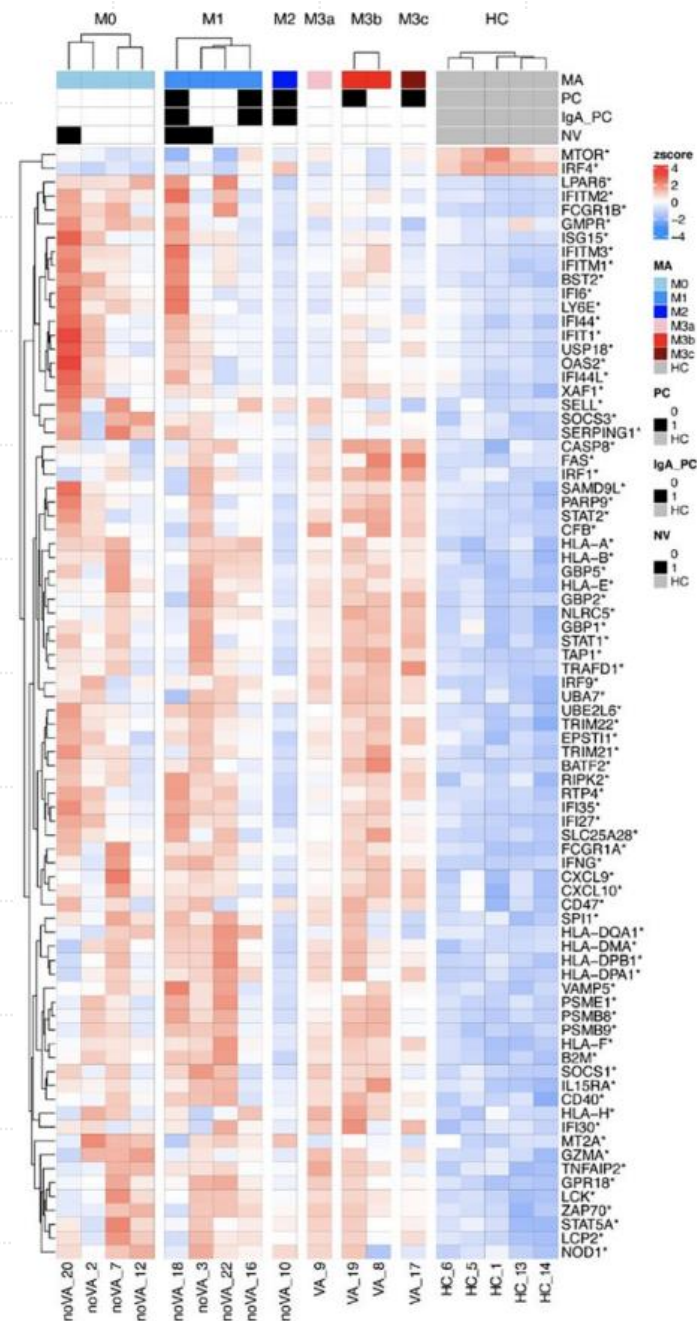


Παθοφυσιολογία

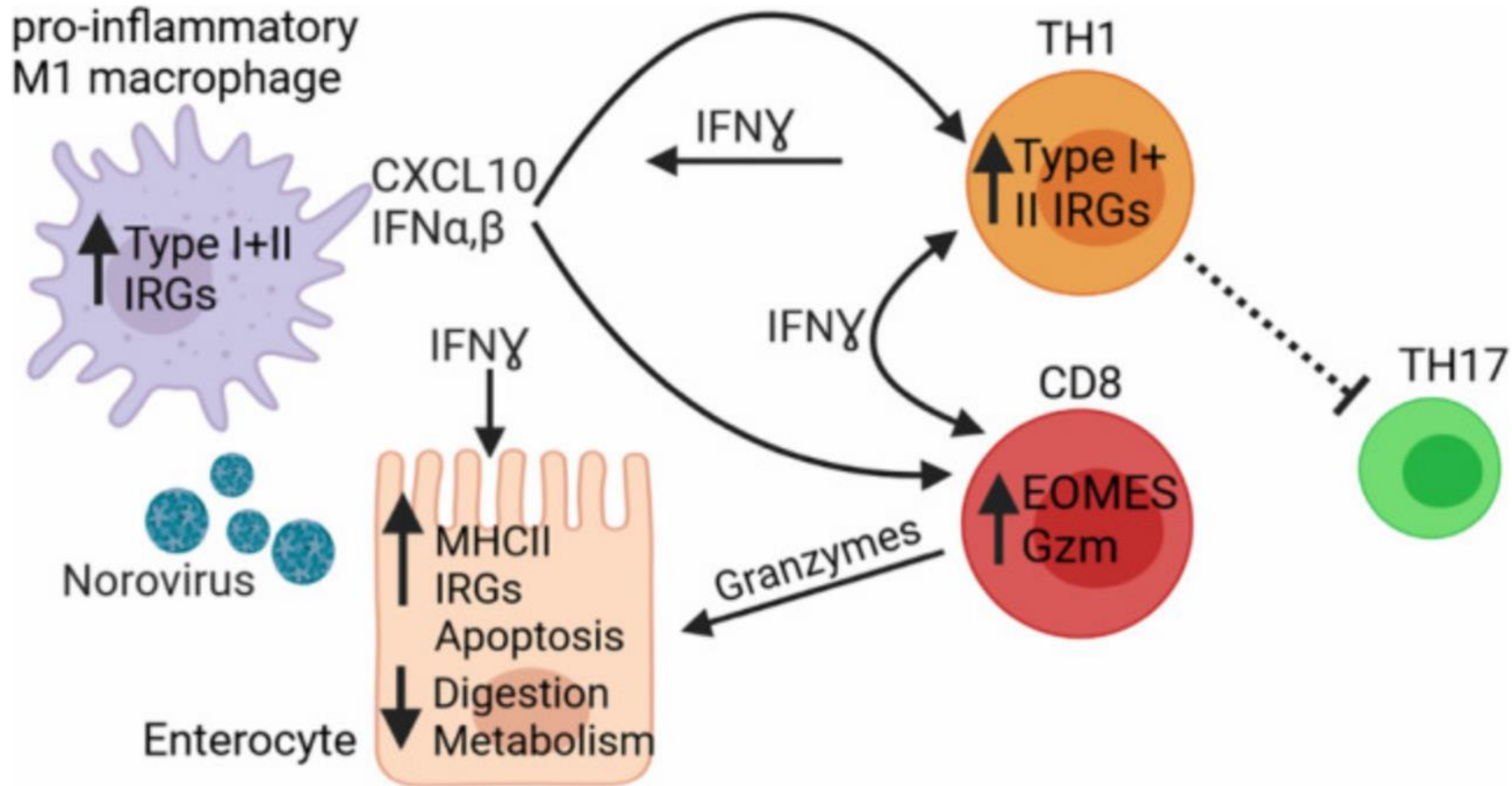
Νεότερα Δεδομένα

- Στη μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλυση μεταγραφώματος με RNA-Seq σε ιστοτεμάχια
- Up-regulation σε IFN type I/III and II μονοπάτια σηματοδότησης
- Θετική συσχέτιση Διαφορικής έκφρασης των IRG με την παρουσία θετικής PCR για Norovirus

Strohmeier, V. et al. (2022a) 'Interferon-driven immune dysregulation in common variable immunodeficiency-associated villous atrophy and norovirus infection', *Journal of Clinical Immunology*

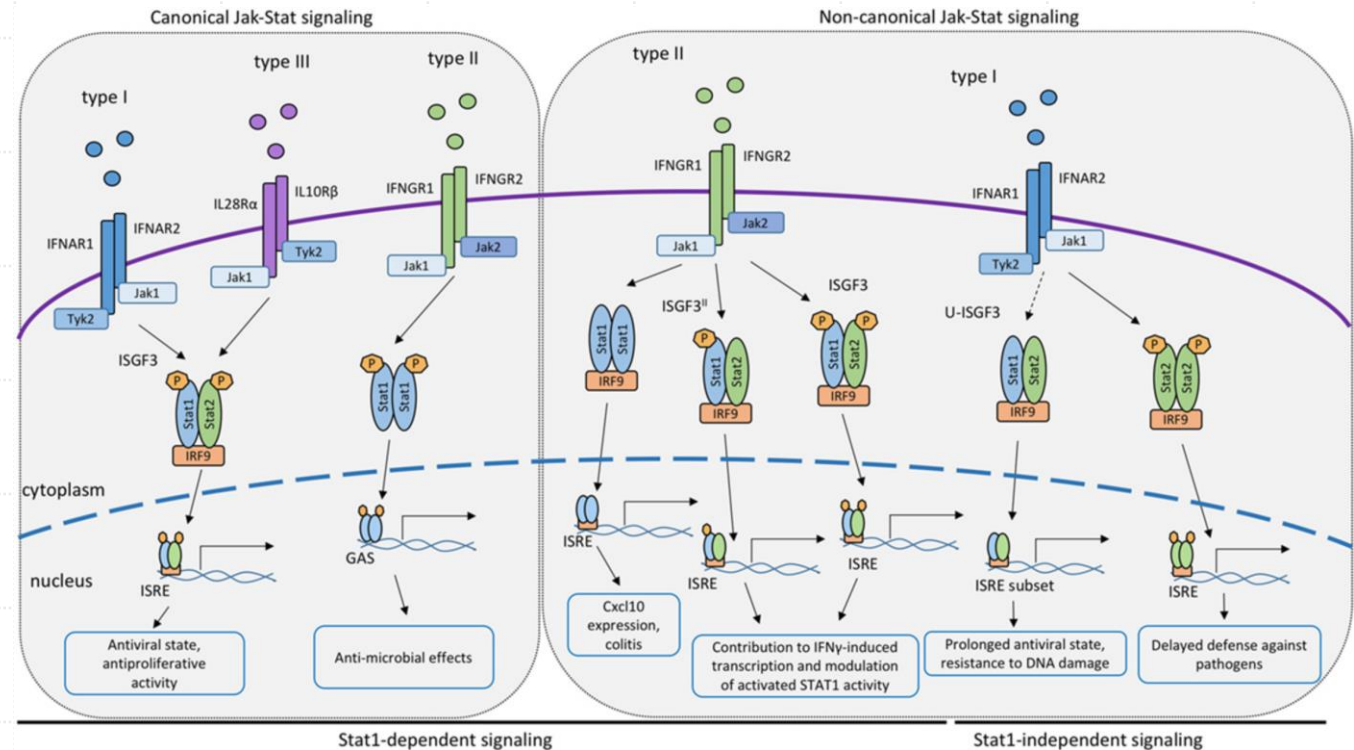


Παθοφυσιολογία



Strohmeier, V. et al. (2022a) 'Interferon-driven immune dysregulation in common variable immunodeficiency–associated villous atrophy and norovirus infection', *Journal of Clinical Immunology*

Η οδός JAK/Stat ως δεύτερος αγγελιαφόρος της σηματοδότησης IFN



Majoros, A. *et al.* (2017) 'Canonical and non-canonical aspects of jak–stat signaling: Lessons from interferons for cytokine responses', *Frontiers in Immunology*, 8.
doi:10.3389/fimmu.2017.00029.

Μια κλινική περίπτωση

- Ασθενής με πολλαπλές γραμμές θεραπείας για εντεροπάθεια από CVID (μεταξύ άλλων Allo-SCT)
- Μερική ύφεση μετά από Allo-SCT , απουσία GVHD
- Μελέτη εντερικού βλεννογόνου
- Έναρξη Baricitinib

Journal of Clinical Immunology (2023) 43:1766–1769
<https://doi.org/10.1007/s10875-023-01569-6>

LETTER TO EDITOR



JAK Inhibition with Baricitinib for Severe CVID-Related Enteropathy: a Case Report

Amir Abdelmoumen^{1,2,3,4} · Joris van Montfrans^{2,4} · Femke van Wijk^{3,4} · Helen Leavis^{1,4}

Received: 9 March 2023 / Accepted: 8 August 2023 / Published online: 24 August 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2023

JAKi

- *Not Just Another Kinase!*
- 3 ισομορφές (JAK1, JAK2, JAK3)
- JAK αναστολείς: συνθετικά μόρια αναστολής, 1st Gen “pan-JAKi”-Baricitinib, Tofacitinib, Ruxolitinib, 2nd Gen “Selective JAKi” Upadacitinib, Filgotinib.
- Ενδείξεις σε Ρευματολογία, Γαστρεντερολογία, Δερματολογία.
- Διεύρυνση ενδείξεων (Upadacitinib -SLE-GCA)

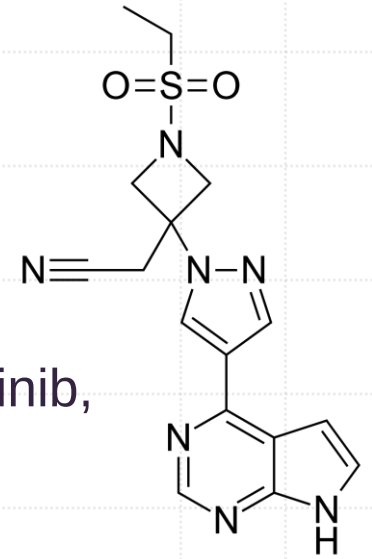


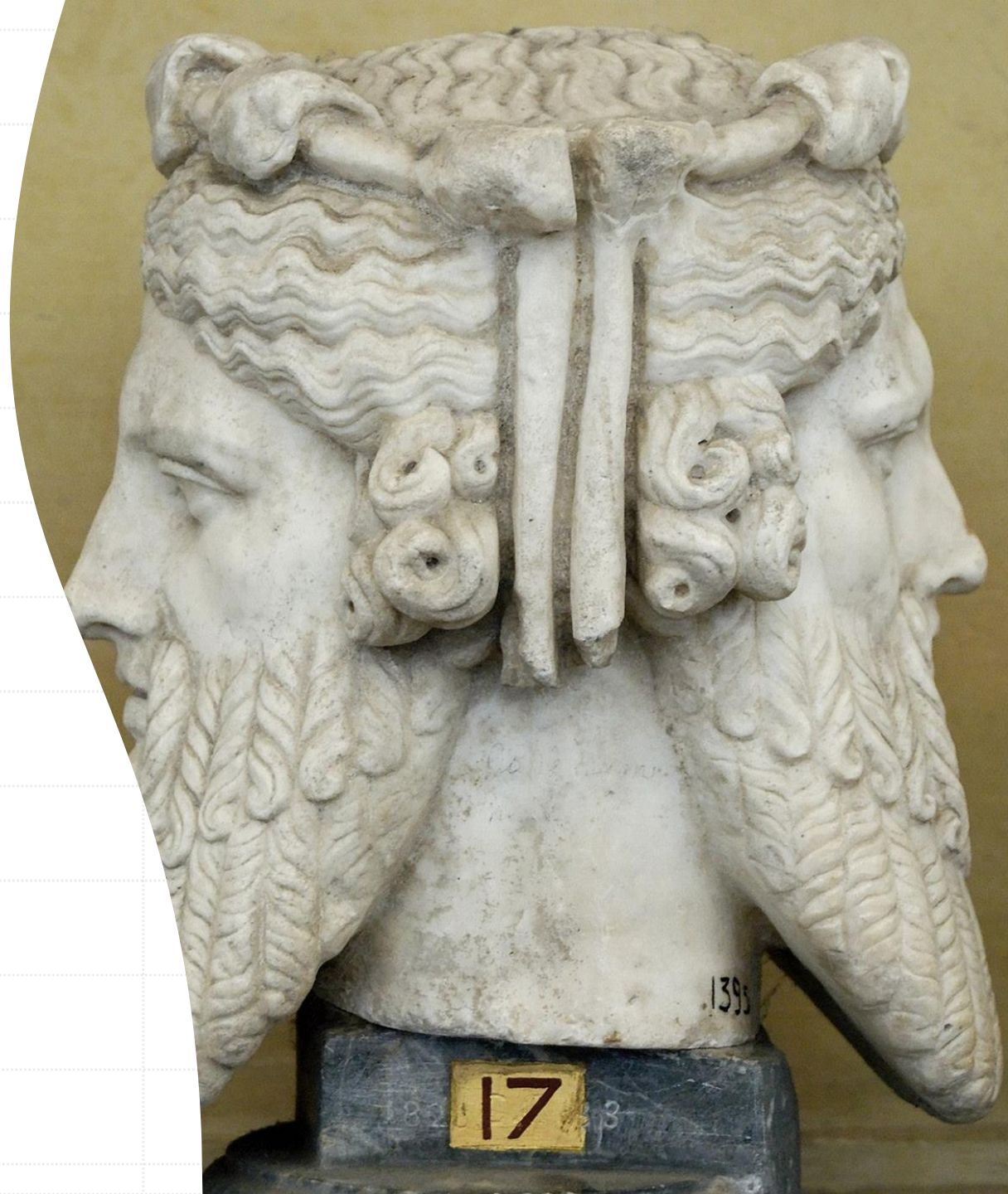
FIG 1. Recurrent oral ulcers in the patient. Multiple shallow ulcers with erythematous borders were found at the upper lip, lower lip, and tongue.

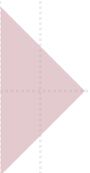
Baricitinib treatment in a patient with a gain-of-function mutation in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1)

Meesilpavikkai, K. *et al.* (2018) 'Baricitinib treatment in a patient with a gain-of-function mutation in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1)', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*,

Έναρξη Baricitinib

- Έγινε of label έναρξη JAK αναστολής στον ασθενή μας με ανταπόκριση
- Μείωση των διαρροϊκών κενώσεων
- Σταθεροποίηση του K+
- Ο ασθενής βρίσκεται σε follow-up





Follow-up

- Απουσία Κοιλιακής δυσφορίας
- Χωρίς διατροφικού περιορισμούς
- Φυσιολογικά επίπεδα K⁺
- Μείωση διαρροϊκών κενώσεων
- Αναστροφή Σαρκοπενίας
- Βελτίωση ποιότητας ζωής



Ευχαριστώ για τον χρόνο σας !

Βιβλιογραφία

- Theede, K., Thiele, M. and Langholz, E. (2011) 'Common variable immunodeficiency diagnosed by Capsule Endoscopy', *Endoscopy*, 43(S 02). doi:10.1055/s-0030-1257039.
- Galambos, C. (2009) 'Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes', *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine*, 2009, pp. 199–200. doi:10.1016/s1077-9108(08)79138-2.
- Andersen, I. and Jørgensen, S. (2022) 'Gut inflammation in CVID: Causes and consequences', *Expert Review of Clinical Immunology*, 18(1), pp. 31–45. doi:10.1080/1744666x.2021.2008241.
- Strohmeier, V. *et al.* (2022a) 'Interferon-driven immune dysregulation in common variable immunodeficiency–associated villous atrophy and norovirus infection', *Journal of Clinical Immunology*, 43(2), pp. 371–390. doi:10.1007/s10875-022-01379-2.
- Majoros, A. *et al.* (2017) 'Canonical and non-canonical aspects of jak–stat signaling: Lessons from interferons for cytokine responses', *Frontiers in Immunology*, 8. doi:10.3389/fimmu.2017.00029.
- Abdelmoumen, A. *et al.* (2023) 'JAK inhibition with baricitinib for severe CVID-related enteropathy: A case report', *Journal of Clinical Immunology*, 43(8), pp. 1766–1769. doi:10.1007/s10875-023-01569-6.