

Εικ. 1.1 Στάδια ανάπτυξης των διαφόρων τύπων λεμφοκυττάρων από πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα στον μυελό των οστών. Η οδός εξέλιξης των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (NK) απεικονίζεται διακριτά γιατί πιστεύεται ότι τα κυτταροκτόνα κύτταρα αναπτύσσονται τόσο στον θύμο όσο και στον μυελό των οστών.

τος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex -MHC) συμμετέχουν στην αναγνώριση των μορίων του ίδιου του οργανισμού και επίσης διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στη δράση των T-λεμφοκυττάρων. Οι μηχανισμοί δράσης συχνά εξαρτώνται από σήματα που στέλνουν ενεργοποιητικά ή ρυθμιστικά κύτταρα· οι διαλυτοί διαμεσολαβητές μεταβίβασης σημάτων μεταξύ των κυττάρων είναι γνωστοί ως ιντερλευκίνες, κυτταροκίνες και χημειοκίνες.

1.2.1 Μόρια που αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα

Οι ξένες ουσίες αναγνωρίζονται τόσο από το σύστημα της φυσικής όσο και από αυτό της ειδικής ανοσίας, αλλά με διαφορετικό τρόπο κι από διαφορετικούς υποδοχείς (βλέπε παρακάτω). Το σύστημα της φυσικής ανοσίας ενεργοποιείται από «σήματα κινδύνου», μέσω υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition receptors-PRR), που εδράζονται ή απαντώνται σε κύτταρα του φυσικού συστήματος (δενδριτικά). Οι υποδοχείς αυτοί αναγνωρίζουν άμεσα συντηρημένες μικροβιακές δομές, που συχνά αποτελούνται από επαναλαμβανόμενα πολυσακχαρι-

δικά μόρια και ονομάζονται **μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με παθογόνα** (pathogen associated molecular patterns, **PAMP**). Οι υποδοχείς τύπου toll (toll-like receptors, TLR) είναι υποδοχείς που έχουν παρόμοια λειτουργία με τους υποδοχείς τύπου toll της Δροσόφιλας και συγκροτούν μια μεγάλη οικογένεια μη ειδικών υποδοχέων, για την αναγνώριση συγκεκριμένων συστατικών των βακτηρίων, των ιών και των μυκήτων, όπως το DNA, οι λιποπρωτεΐνες και οι λιποπολυσακχαρίτες. Η ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων, με την πρόσδεση σε κάποιον από αυτούς τους υποδοχείς, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία φλεγμονής και την *ακόλουθη ενεργοποίηση του συστήματος της ειδικής ανοσίας*.

Τα φαγοκύτταρα αναγνωρίζουν, επίσης, συγκεκριμένα πρότυπα που σχετίζονται με δυνητικά βλαπτικές ουσίες, όπως οι λιποπρωτεΐνες και άλλα φορτισμένα μόρια ή πεπτιδία.

Παραδοσιακά, ως **αντιγόνα** ορίζονται τα μόρια εκείνα που αλληλεπιδρούν με συστατικά του συστήματος της ειδικής ανοσίας, δηλαδή τους υποδοχείς T- και B-κυττάρων και τα αντισώματα. Κάθε αντιγόνο μπορεί να διαθέτει αρκετούς αντιγονικούς καθοριστές (επιτόπους).

Κάθε **επίτοπος** αναγνωρίζεται από διαφορετικό αντισώμα και, συνεπώς, κάθε αντιγονικό μόριο δύναται να προκαλεί την πρόσδεση διαφορετικών αντισωμάτων σε διαφορετικές θέσεις. Τα **απτένια** είναι μικρού μοριακού βάρους μόρια τα οποία δεν μπορούν από μόνα τους να προκαλέσουν ανοσοαπόκριση, (αν και αντιδρούν με ήδη υπάρχοντα αντισώματα), αλλά πρέπει να συζευχθούν με ένα μόριο-φορέα προκειμένου να σχηματιστούν επαρκείς επίτοποι με αντιγονική δράση. Για μερικές ουσίες, π.χ. φάρμακα, ο φορέας είναι δυνατόν να είναι μια πρωτεΐνη του ίδιου του οργανισμού. Η τριτοταγής δομή και η αλληλουχία των αμινοξέων είναι σημαντικές παράμετροι για τον καθορισμό της αντιγονικότητας. Τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα από μόνα τους δεν είναι ισχυρώς αντιγονικά, αν και ενεργοποιούν το σύστημα της μη φυσικής ανοσίας και είναι δυνατόν να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση.

Τα αντιγόνα διακρίνονται σε θυμοεξαρτώμενα και μη θυμοεξαρτώμενα. Τα **θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα** απαιτούν τη συμμετοχή των T-κυττάρων για την παραγωγή αντισωμάτων. Οι περισσότερες πρωτεΐνες και τα ξένα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα. Τα **μη θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα** δεν απαιτούν τη συμμετοχή των T-κυττάρων, καθώς διεγείρουν απευθείας εξειδικευμένα B λεμφοκύτταρα μέσω της ικανότητας διασταυρούμενης σύνδεσης με τους αντιγονικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των B-κυττάρων. Προκαλούν την παραγωγή, κυρίως, IgM και IgG2 αντισωμάτων και επάγουν ασθενή ανοσολογική μνήμη. Τέτοια αντιγόνα είναι οι πολυσακχαρίτες του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηριακών κυττάρων. Η ενδοτοξίνη, που είναι επίσης μη θυμοεξαρτώμενο αντιγόνο, όχι μόνο προκαλεί την ενεργοποίηση ειδικών B-κυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων, αλλά δρα και ως πολυκλωνικός διεγέρτης των B-κυττάρων.

Εκτός από τις ενδογενείς ιδιότητες των αντιγόνων, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της ανοσοαπόκρισης (Πίνακας 1.2). Οι ουσίες που ενισχύουν την ανοσοαπόκριση σε κάποιο, συχνά χαμηλής αντιγονικότητας, αντιγόνο ονομάζονται ανοσοενισχυτικά (adjuvants). Η χρήση ανοσοενισχυτικών στον άνθρωπο περιγράφεται στο Κεφάλαιο 7.

Υπεραντιγόνα ονομάζονται οι ξένες πρωτεΐνες που δεν αναγνωρίζονται ειδικά από την

Πίνακας 1.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την ανοσοαπόκριση σε ένα αντιγόνο, την ανοσογονικότητα

1 Φύση του μορίου:
Πρωτεϊνικό στοιχείο
Μέγεθος
Διαλυτότητα

2 Δόση:
Χαμηλή δόση → μικρή ποσότητα αντισώματος με υψηλή συγγένεια και μεγάλη ειδικότητα
Μέτρια δόση → μεγάλη ποσότητα αντισώματος με μικτή συγγένεια και ευρεία ειδικότητα
Υψηλή δόση → ανοχή

3 Οδός εισόδου:
Ενδοδερμικά, ενδομυϊκά, υποδόρια → περιοχικοί λεμφαδένες
Ενδοφλέβια → σπλήνας
Από το στόμα → κηλίδες του Peyer
Με εισπνοή → λεμφικός ιστός των βρόγχων

4 Προσθήκη ουσιών με συνεργιστική δράση, π.χ. βοηθητικά, άλλα αντιγόνα

5 Γενετικοί παράγοντες του δέκτη:
Διαφορές ανάμεσα στα είδη
Διαφορές ανάμεσα στα άτομα

ειδική ανοσία, αλλά ενεργοποιούν έναν μεγάλο αριθμό T-κυττάρων, επιδρώντας απευθείας στο αμετάβλητο τμήμα των υποδοχέων T-κυττάρων (βλέπε Κεφάλαιο 2).

Τα αυτοαντιγόνα δεν αναγνωρίζονται από τα δενδριτικά κύτταρα του συστήματος της φυσικής ανοσίας, με αποτέλεσμα να μην ενεργοποιείται ο μηχανισμός της φλεγμονής ούτε τα παρθένα T-κύτταρα (βλέπε ενότητα 1.4.1). Υπάρχουν μηχανισμοί ελέγχου των αποκρίσεων της ειδικής ανοσίας έναντι των **αυτοαντιγόνων** μέσω της καταστολής της παραγωγής ειδικών υποδοχέων και περιορισμού της απόκρισης στις περιπτώσεις που το ανοσοποιητικό σύστημα παραπλανηθεί (βλέπε Κεφάλαιο 5, Αυτοανοσία).

1.2.2 Μόρια αναγνώρισης

Υπάρχουν διάφορες ομάδες αναγνωριστικών μορίων στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας: οι υποδοχείς PRR, όπως οι υποδοχείς τύπου toll, καθώς και υποδοχείς χημειοτακτικών και φαγοκυτταρικών μορίων. Οι **PRR** είναι είτε διαλυτοί είτε μεμβρανικοί (Πίνακας 1.3). Η λεκτίνη που προσδέει τη μαννόζη είναι μια πρωτεΐνη που συνδέεται με σάκχαρα στην επιφάνεια των μικροβιακών κυττάρων. Όταν είναι προσκολλημέ-

Πίνακας 1.3 Δείκτες στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων

	Ανώριμα δενδριτικά κύτταρα	Ώριμα δενδριτικά κύτταρα
Λειτουργία	Δέσμευση του αντιγόνου	Παρουσίαση του αντιγόνου στα T-κύτταρα
Έκφραση συνδιεγερτικών μορίων, π.χ. CD80, CD86	Απουσία ή χαμηλή	++
Μόρια προσκόλλησης, π.χ. ICAM-1	Απουσία ή χαμηλή	++
Υποδοχείς κυτταροκινών, π.χ. IL-12R	Απουσία ή χαμηλή	++
Υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRR), π.χ. υποδοχείς μανόζης	++	-
MHC τάξης II		
Ανανέωση	Ταχεία	Παραμένουν >100 ώρες
Πυκνότητα	Μειωμένη (περ. 1×10^6)	Πολύ υψηλή (περ. 7×10^6)

ICAM-1, μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης-1.

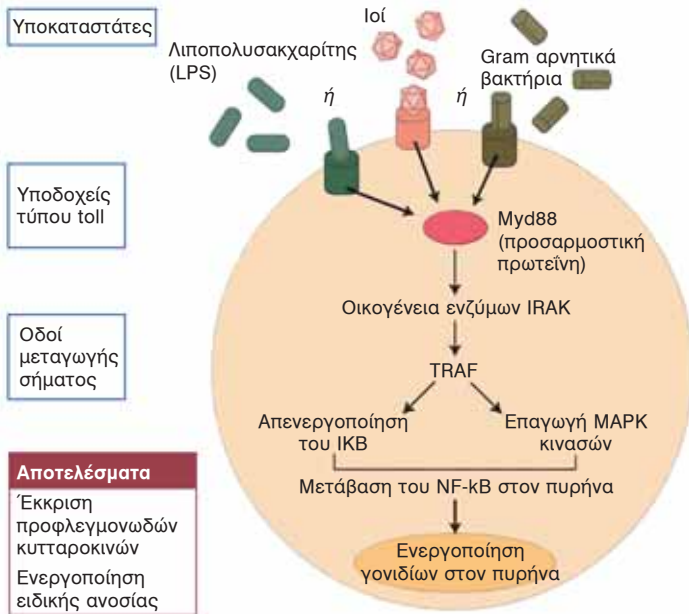
νη στην επιφάνεια του μακροφάγου, επάγει τη φαγοκυττάρωση, ενώ, όταν είναι διαλυτή, ενεργοποιεί τον καταρράκτη του Συμπληρώματος, με αποτέλεσμα την οψωνινοποίηση. Υπάρχουν και άλλες πρωτεΐνες που ανήκουν σε αυτή την ομάδα, αλλά δεν είναι καλά περιγεγραμμένες.

Οι **υποδοχείς τύπου toll (TLR)** ανήκουν σε αυτή την ομάδα. Πρόκειται για συντηρημένες εξελικτικά πρωτεΐνες που εντοπίζονται στα μακροφάγα, στα δενδριτικά κύτταρα και στα ουδετερόφιλα. Όπως συμβαίνει και με άλλους PRR, η ακριβής δομή τους δεν έχει ακόμη πλήρως προσδιοριστεί. Στον άνθρωπο έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 10 διαφορετικοί TLR, καθένας από τους οποίους αναγνωρίζει μια σειρά από συγκεκριμένα πρότυπα των παθογόνων, όπως το δίκλωνο RNA των ιών (TLR3), τους λιποπολυσακχαρίτες του κυτταρικού τοιχώματος των Gram αρνητικών βακτηρίων (TLR4), τη φλαγγελίνη (TLR5) και το βακτηριακό DNA (TLR9), τα οποία αποτελούν ισχυρά συντηρημένες δομές που απαντώνται αποκλειστικά σε μικροοργανισμούς. Μετά τη σύνδεση με τους υποκαταστάτες τους, επάγουν ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος, μέσω μιας πολύπλοκης αλυσίδας ενδοκυττάρων μορίων προσαρμογής και κινασών, με τελικό αποτέλεσμα την επαγωγή της έκφρασης γονιδίων που εξαρτώνται από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB (nuclear factor kappa B), καθώς και την επαγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Εικ. 1.2). Οι κλινικές συνέπειες της

ανεπάρκειας της οδού των TLR παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 3.

Τα **CD1 μόρια** είναι σταθερές πρωτεΐνες (τύπου MHC και σχετίζονται με β_2 -μικροσφαιρίνη –βλέπε παρακάτω), που εντοπίζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και στα επιθήλια. Αλληλεπιδρούν με λιπίδια, τα οποία αποτελούν ασθενή αντιγόνα που συνήθως δεν παρουσιάζονται επαρκώς στο σύστημα της ειδικής ανοσίας και με αυτόν τον τρόπο, τα CD1 μόρια δρουν ως αναγνωριστικά μόρια στο έντερο και σε άλλες, πλούσιες σε μικροοργανισμούς, επιφάνειες. Τα CD1 μόρια παρουσιάζουν λιπίδια στα φυσικά κυτταροκτόνα (NK) T-κύτταρα και στα γδΤ κύτταρα των επιθηλίων.

Κάθε T-κύτταρο, όπως και τα B-κύτταρα, είναι προκαθορισμένο για ένα συγκεκριμένο επίτοπο. Η αναγνώριση του γίνεται με ένα από τα δύο είδη υποδοχέων **T-κυττάρων (TCR)**, ανάλογα με την προέλευση και επομένως τη λειτουργία του κυττάρου. Τα T-κύτταρα διαθέτουν είτε τον $\alpha\beta$ TCR (ετεροδιμερές α και β αλυσίδων), είτε τον $\gamma\delta$ TCR υποδοχέα (ετεροδιμερές γ και δ αλυσίδων). Τα κύτταρα με τον $\alpha\beta$ TCR είναι τα επικρατέστερα στους ενήλικους, και μόνο το 10% των T-κυττάρων στις επιθηλιακές επιφάνειες φέρουν τον $\gamma\delta$ TCR. Και στις δύο περιπτώσεις, οι TCR συνδέονται με διάφορες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που αποτελούν το μόριο CD3 (cluster differentiation 3, Εικόνα 1.3), και σχηματίζουν το σύμπλοκο CD3-TCR, το οποίο είναι υπεύθυ-



Εικ. 1.2 Ακολουθία κυτταρικών γεγονότων μετά τη σύνδεση μικροβιακών μορίων στους αντίστοιχους TLR (TRAF, TNF receptor associated factor – παράγοντας που σχετίζεται με τον υποδοχέα του TNF· IκB, inhibitor kappa B – αναστολέας του κB· MAPK: mitogen-activated protein kinase – πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από μιτογόνα· IRAK, interleukin-1 receptor activated kinase – κινάση που ενεργοποιείται από τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1).

νο για τη μεταγωγή του σήματος αναγνώρισης του αντιγόνου στο εσωτερικό του κυττάρου. Η μεταγωγή του σήματος απαιτεί την παρουσία μίας ομάδας ενδοκυττάρων κινασών τυροσίνης (περιγράφονται ως p56 lck, p59 fyn, ZAP 70) που συνδέονται με το κυτταροπλασματικό τμήμα του συμπλόκου CD3-TCR και φωσφορυλιώνονται. Τα γειτονικά επικουρικά μόρια, CD2, LFA-1, CD4 και CD8, είναι υπεύθυνα για τη βελτίωση της προσκόλλησης (βλέπε ενότητα 1.2.6), αλλά δεν συμμετέχουν στην αναγνώριση του αντιγόνου.

Τα γονίδια των αλυσίδων των TCR χαρτογραφούνται σε διαφορετικά χρωμοσώματα: για τις β και γ αλυσίδες εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 7 και για τις α και δ στο χρωμόσωμα 14. Η δομή των TCR έχει περιγραφεί επαρκώς τα τελευταία 15 έτη. Κάθε μία από τις τέσσερις αλυσίδες

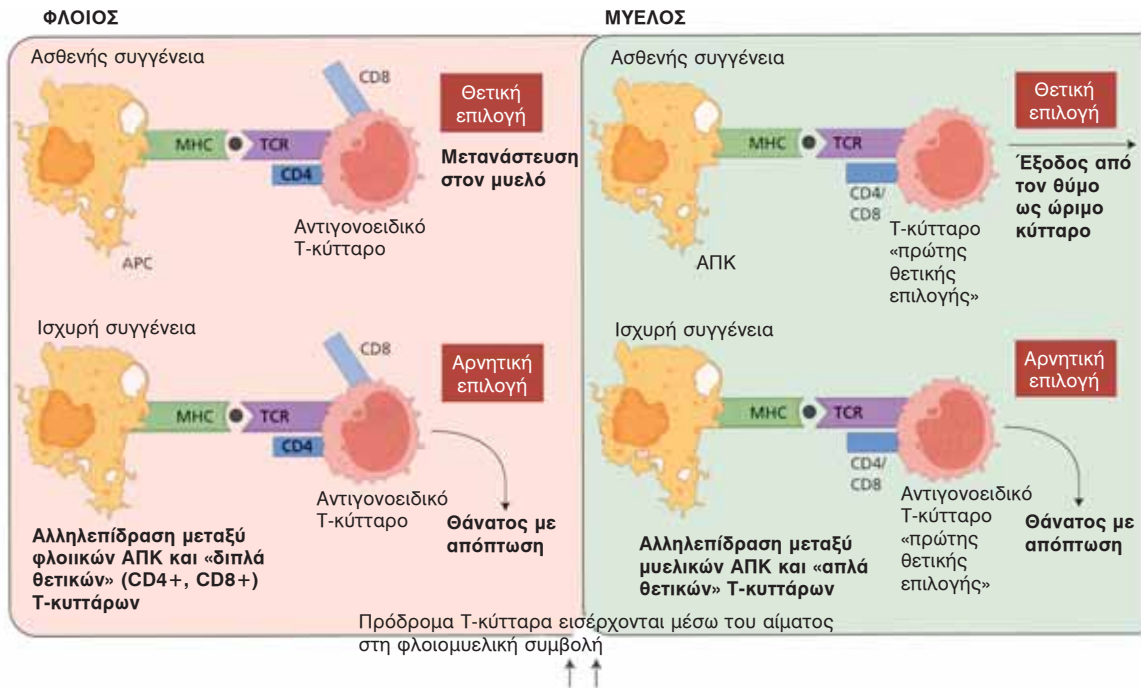
σχηματίζεται από μία σταθερή και μία μεταβλητή περιοχή. Οι μεταβλητές περιοχές είναι πολυάριθμες, αν και όχι τόσες όσες στα γονίδια των ανοσοσφαιρινών. Συνδέονται μέσω των D και J περιοχών με τις σταθερές περιοχές, με τη βοήθεια των ρεκομπινασών RAG1 και RAG2, των ιδίων δηλαδή ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των υποδοχέων των B-κυττάρων (BCR) και των αντισωμάτων (βλέπε παρακάτω). Η **ποικιλομορφία των υποδοχέων T-κυττάρων** επιτυγχάνεται με τρόπο παρόμοιο με αυτόν των ανοσοσφαιρινών, αν και οι TCR παρουσιάζουν μικρότερη ποικιλομορφία καθώς δεν εμπλέκονται σωματικές μεταλλάξεις· ίσως, γιατί ο κίνδυνος αυτοανοσίας θα ήταν μεγάλος. Η ποικιλομορφία στην πρόσδεση αντιγόνων εξαρτάται από τον μεγάλο αριθμό γονιδίων V και από τον τρόπο με τον οποίο αυτά συνδυάζονται με διαφορετικά D και J γονίδια για τον σχηματισμό ποικίλων V γονιδιακών τμημάτων. Οι ομοιότητες μεταξύ των TCR και BCR έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι τα γονιδιά τους εξελίχθηκαν από το ίδιο προγονικό γονίδιο και αποτελούν μέλη μιας *υπεροικογένειας γονιδίων*. Σε αντίθεση με τις ανοσοσφαιρίνες, οι TCR δεν εκκρίνονται ούτε αποτελούν ανεξάρτητα δραστικά μόρια.

Κάθε TCR αναγνωρίζει ένα επεξεργασμένο αντιγονικό πεπτιδίδιο προσδεδεμένο σε μόρια MHC τάξης I ή II (βλέπε παρακάτω) ανάλογα με τον τύπο του T-κυττάρου· τα βοηθητικά T-κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα που παρουν

ΠΛΑΙΣΙΟ 1.1 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΔΟΥ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΥΠΟΥ TOLL

Στον άνθρωπο, η ανεπάρκεια του IRAK-4 (interleukin-1 receptor associated kinase), μίας κινάσης με κεντρικό ρόλο στη μεταγωγή του σήματος των TLR (Εικ. 1.2) σχετίζεται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από πυογόνα βακτήρια (συμπεριλαμβανομένου και του πνευμονιοκόκκου) που συνοδεύονται από αδυναμία έναρξης της απόκρισης οξείας φάσης.

Τα ποντίκια με έλλειψη TLR4 είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε λοιμώξεις από Gram αρνητικά βακτήρια



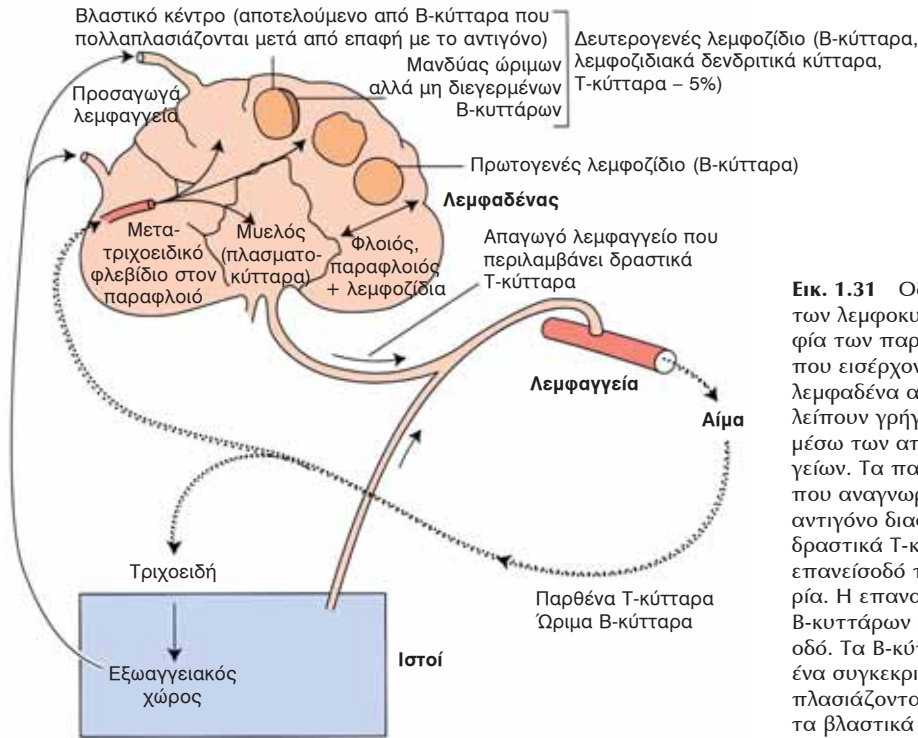
Εικ. 1.30 Διαγραμματική αναπαράσταση της επιλογής των T-κυττάρων στον θύμο. ΑΠΚ, αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο· MHC, μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας· TCR, υποδοχέας T-κυττάρου· ●, πεπτιδικό κλάσμα αυτοαντιγόνου.

Τα περιφερικά T- και B-κύτταρα κυκλοφορούν με καθορισμένο τρόπο διαμέσου των **δευτερευόντων λεμφικών οργάνων** (Εικ. 1.31). Τα περισσότερα από τα επανακυκλοφορούντα κύτταρα είναι T-κύτταρα, και η συμπλήρωση του κύκλου διαρκεί περίπου 24 ώρες. Μερικά B-κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μακρόβιων κυττάρων μνήμης, επανακυκλοφορούν επίσης. Η κυκλοφορία των λεμφοκυττάρων επηρεάζεται έντονα από τους υποδοχείς χημειοκινών στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Υπάρχουν επίσης μόρια προσκόλλησης που κατευθύνουν τα κύτταρα στους αντίστοιχους υποκαταστάτες, στα φλεβίδια του υψηλού ενδοθηλίου των λεμφαδένων και στους βλεννογόνους. Για παράδειγμα, η L-σελεκτίνη είναι μια επιφανειακή γλυκοπρωτεΐνη των λεμφοκυττάρων που είναι υπεύθυνη για τον εντοπισμό τους στους λεμφαδένες (βλέπε ενότητα 1.2.6 και Πίνακα 1.8).

Η αρχιτεκτονική των λεμφαδένων είναι κατάλληλα προσαρμοσμένη στη λειτουργία τους (Εικ. 1.31). Το **λεμφικό δίκτυο** που παροχετεύει τον εξωαγγειακό χώρο των ιστών συνδέεται με τους λεμφαδένες μέσω των λεμφαγγείων. Αυτά εισέρχονται στον λεμφαδένα και παροχετεύο-

νται στον περιφερικό κόλπο, από όπου άλλοι κόλποι διακλαδίζονται εντός του λεμφαδένα, περνώντας μέσω του φλοιού στον μυελό και επομένως στο απαγωγό λεμφαγγείο. Το δίκτυο των κόλπων αποτελεί ένα αποτελεσματικό σύστημα διήθησης για τα αντιγόνα που εισέρχονται στον λεμφαδένα από τους περιφερικούς ιστούς (Εικ. 1.31).

Ο **φλοιός** περιέχει πρωτογενή λεμφοζίδια, αποτελούμενα από B-λεμφοκύτταρα που περιβάλλονται από T-κύτταρα στον «παραφλοιό». Σε όλον τον λεμφαδένα υπάρχει δίκτυο από διηθητικά κύτταρα. Το αντιγόνο πιθανώς διηθείται και στη συνέχεια, παρουσιάζεται στα λεμφικά κύτταρα από αυτά τα διηθητικά κύτταρα. Μετά την είσοδο του αντιγόνου, τα «πρωτογενή» λεμφοζίδια του λεμφαδένα μετατρέπονται σε δευτερογενή λεμφοζίδια. Σε αντίθεση με τα πρωτογενή, τα δευτερογενή περιέχουν βλαστικά κέντρα. Αυτά αποτελούνται κυρίως από B-κύτταρα και λίγα βοηθητικά T-κύτταρα, καθώς και από τη ζώνη μανδύα από B-κύτταρα του αρχικού πρωτογενούς λεμφοζιδίου. Τα B-κύτταρα του δευτερογενούς λεμφοζιδίου είναι ενεργοποιημένα από το αντιγόνο και περισσότερο ώριμα. Τα περισ-



Εικ. 1.31 Οδοί επανακυκλοφορίας των λεμφοκυττάρων. Η πλειοψηφία των παρθένων T-κυττάρων που εισέρχονται στον φλοιό του λεμφαδένα από το αίμα, εγκαταλείπουν γρήγορα τον λεμφαδένα μέσω των απαγωγών λεμφαγγείων. Τα παρθένα T-κύτταρα που αναγνωρίζουν συγκεκριμένο αντιγόνο διαφοροποιούνται σε δραστικά T-κύτταρα, πριν την επανείσοδό τους στην κυκλοφορία. Η επανακυκλοφορία των B-κυττάρων ακολουθεί παρόμοια οδό. Τα B-κύτταρα που συναντούν ένα συγκεκριμένο αντιγόνο πολλαπλασιάζονται για να σχηματίσουν τα βλαστικά κέντρα.

σότερα φέρουν IgG στην επιφάνειά τους, ενώ τα B-κύτταρα του πρωτογενούς λεμφοζιδίου και της ζώνης μανδύα είναι λιγότερο ώριμα και φέρουν IgD και IgM. Τα ενεργοποιημένα B-κύτταρα μεταναστεύουν από το λεμφοζίδιο στον μυελό του λεμφαδένα, όπου διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα στις **μυελικές δοκίδες** πριν την έκκριση αντισώματος στην απαγωγή λέμφο.

Η αρχιτεκτονική του σπλήνα είναι παρόμοια. Ο λευκός πολφός που περιβάλλει τα αρτηριόλια είναι κατανεμημένος σε T- και B-κυτταρικές περιοχές, με πρωτογενή και δευτερογενή λεμφοζίδια (Εικ. 1.32). Η επαφή με το αντιγόνο

έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση του λευκού πολφού, με ενεργοποίηση των B-κυττάρων και την ανάπτυξη δευτερογενών λεμφοζιδίων. Τα πλασματοκύτταρα μεταναστεύουν στον ερυθρό πολφό.

1.8 Συμπεράσματα

Στόχος αυτού του κεφαλαίου είναι η σύνοψη της φυσιολογικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, ώστε να είναι εύκολα κατανοητές οι παθολογικές διαδικασίες που συμβαίνουν σε διάφορα νοσήματα. Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα κεφάλαια, αυτό αρχικά περιγράφει τα μέρη που συμμετέχουν, συνεχίζει με τον ρόλο του καθενός στο ανοσοποιητικό σύστημα, αντί της πιο παραδοσιακής δομής της ανατομικής περιγραφής, της κυτταρικής σύστασης και μετά των μοριακών συστατικών. Ελπίζεται ότι αυτό δίνει μία αίσθηση της σχέσης τους όσον αφορά στην αμεσότητα και στην εξάρτηση, καθώς και στην εξέλιξη των δύο συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος.



Εικ. 1.32 Οργάνωση του σπλήνα.

ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΜΕΛΕΤΗ

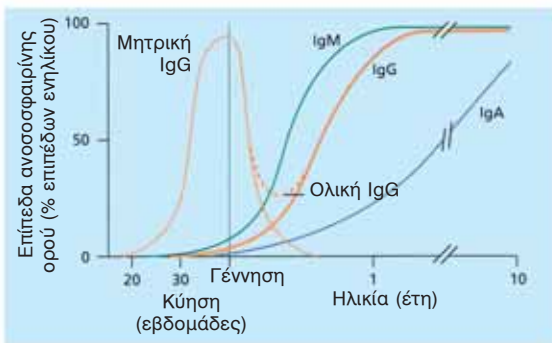
Βλέπε τον ιστότοπο: www.immunologyclinic.com.

Πίνακας 3.1 Κύρια αίτια πρωτοπαθούς ανεπάρκειας ανοσοσφαιρινών σε παιδιά και ενήλικους

Ηλικία (έτη)	Παιδιά	Ενήλικοι
<4	Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία της βρεφικής ηλικίας Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία (σπανίως καθυστερεί η διάγνωση, αλλά συμβαίνει) Σύνδρομο υπερ-IgM (η διάγνωση μπορεί επίσης να καθυστερήσει)	
4-15	Διαταραχές κοινής ποικίλης ανοσοανεπάρκειας Σύνδρομο υπερ-IgM Εκλεκτική ανεπάρκεια IgA Εκλεκτική/μερική ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών	
16-60		Διαταραχές κοινής ποικίλης ανοσοανεπάρκειας Εκλεκτική/μερική ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών Εκλεκτική ανεπάρκεια IgA Ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών με θύμωμα

άζουσες λοιμώξεις συνήθως μεταξύ ηλικίας 4 μηνών και 2 ετών, γιατί τα IgG που έχουν μεταφερθεί παθητικά στο παιδί από τη μητέρα παρέχουν παθητική προστασία για τους πρώτους 3-4 μήνες της ζωής (Εικ. 3.3). Μερικοί τύποι πρωτοπαθούς ανεπάρκειας των αντισωμάτων κληρονομούνται ως φυλοσύνδετο ή αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό: το ιστορικό προσβεβλημένων συγγενών, ιδιαίτερα αγοριών, έχει διαγνωστική αξία. Ωστόσο, η απουσία οικογενειακού ιστορικού δεν αποκλείει την κληρονομική νόσο, ούτε την εμφάνιση μιας de novo μετάλλαξης. Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

είναι σχετικά σπάνιες. Το λεπτομερές ιστορικό (Πλαίσιο 3.1) βοηθάει στη διάκρισή τους από τα κοινά αίτια μιας υποτροπιάζουσας λοίμωξης: π.χ. η κυστική ίνωση και η εισρόφηση ξένου σώματος αποτελούν συχνότερα αίτια υποτροπιάζουσας λοίμωξης του αναπνευστικού στην παιδική ηλικία. Όμως, όταν πραγματοποιείται έλεγχος για κυστική ίνωση πρέπει να γίνεται πάντα και μέτρηση των ανοσοσφαιρινών.



Εικ. 3.3 Επίπεδα ανοσοσφαιρίνης ορού και ηλικία. IgG μεταφερθείσα από τη μητέρα (...) εξαφανίζεται κατά κανόνα μετά από 6 μήνες. Καθώς το νεογνό συνθέτει IgG (-), τα επίπεδα αυξάνονται αργά, αλλά μεταξύ 3 και 6 μηνών παρατηρείται χαρακτηριστικά φυσιολογική πτώση των επιπέδων IgG του ορού (---).

ΠΛΑΙΣΙΟ 3.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Συχνές υποτροπιάζουσες λοιμώξεις παραρρινίων και θώρακα (βλέπε Εικ. 3.4)

- Ιστορικό πολλαπλών ΩΡΛ επεμβάσεων
- Πνευμονική λοβεκτομή στην παιδική ή εφηβική ηλικία
- Βρογχεκτασίες σε μικρή ηλικία

Συνήθως προσβάλλεται και άλλο σύστημα

- Σήψη δέρματος (δοθίνες, αποστήματα)
- Λοιμώξεις γαστρεντερικού
- Μηνιγγίτιδα

Οι λοιμώξεις οφείλονται σε συνήθη βακτήρια (Εικ. 3.2)

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*

Μη λοιμώδεις επιπλοκές είναι συνήθεις

- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Άνοση θρομβοκυτταροπενική πορφύρα
- Αρθρίτιδα

Μυκητιακές και ιογενείς λοιμώξεις παρατηρούνται σπάνια

Λίγες είναι οι ενδείξεις από τη φυσική εξέταση: σπάνια παρατηρούνται διαγνωστικά ευρήματα ανεπάρκειας ανοσοσφαιρινών, αν και η φυσική εξέταση συχνά αποκαλύπτει ενδείξεις των συνεπειών προηγούμενων σοβαρών λοιμώξεων, όπως ρήξη του τυμπανικού υμένα, παρουσία σωληνίσκων αερισμού τού έσω ωτός, βρογχεκτασίες ή καθυστέρηση της ανάπτυξης.

Ο **εργαστηριακός έλεγχος** είναι ουσιαστικής σημασίας για τη διάγνωση. Η μέτρηση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης του ορού συχνά –αν και όχι πάντα– αποκαλύπτει την όποια σημαντική ποσοτική διαταραχή. Η πλήρης απουσία ανοσοσφαιρινών, δηλ. η αγαμμασφαιριναιμία, δεν είναι συνηθισμένη· ακόμη και σοβαρά προσβεβλημένοι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλά, αλλά ανιχνεύσιμα επίπεδα IgG και IgM. Ελλείμματα στην παραγωγή αντισωμάτων είναι δυνατόν να αφορούν μία μόνο τάξη, όπως την IgA, ή περισσότερες τάξεις, συχνά τις IgA και IgG. Η ικανότητα του ασθενούς να παράγει αντισώματα είναι καλύτερος δείκτης της ευπάθειας στις λοιμώξεις από τα συνολικά επίπεδα ανοσοσφαιρινών. Η αδυναμία παραγωγής ειδικών αντισωμάτων μετά από ανοσοποίηση είναι ουσιαστικής σημασίας για τη διάγνωση. Δοκιμασίες ειδικών λειτουργικών αντισωμάτων περιγράφονται στον Πίνακα 3.2. Η μέτρηση των υποτάξεων των IgG δεν έχει νόημα, αν δεν συνοδεύεται από δοκιμαστικούς εμβολιασμούς και ανίχνευση της παραγωγής των ειδικών αντισωμάτων IgG.

Τα κυκλοφορούντα Β-κύτταρα αναγνωρίζονται από μονοκλωνικά αντισώματα έναντι **Β-κυτταρικών αντιγόνων** (βλέπε Κεφάλαιο 19). Στο φυσιολογικό αίμα, τα κύτταρα αυτά αποτελούν το 5-15% του συνολικού πληθυ-

μού των λεμφοκυττάρων. Η απουσία ώριμων Β-κυττάρων σε ασθενείς με ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών επιτρέπει τη διάκριση της φυλοσύνδετης αγαμμασφαιριναιμίας από τα άλλα αίτια πρωτοπαθούς ανεπάρκειας ανοσοσφαιρινών στα οποία υπάρχει μικρός ή φυσιολογικός αριθμός Β-κυττάρων. Η ανίχνευση των μεταλλάξεων είναι κρίσιμη για την επιβεβαίωση της κληρονομικής διαταραχής και επιτρέπει τον έλεγχο και την ενημέρωση άλλων μελών της οικογένειας. Η θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρινών από κλινικό ανοσολόγο είναι σημαντική (βλέπε παρακάτω).

3.2.2 Είδη πρωτοπαθούς ανεπάρκειας ανοσοσφαιρινών

(βλέπε Πίνακα 3.1 και Πλαίσιο 3.2)

Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία της βρεφικής ηλικίας

Τα IgG της μητέρας μεταφέρονται ενεργητικά διαμέσου του πλακούντα στην εμβρυϊκή κυκλοφορία από τον τέταρτο μήνα της ενδομήτριας ζωής, αν και οι μεγαλύτερες ποσότητες μεταφέρονται κατά το τελευταίο δίμηνο (βλέπε ενότητα 18.4.2). Κατά τον τοκετό, τα επίπεδα IgG του νεογνού είναι τουλάχιστον ίσα με αυτά της μητέρας (βλέπε Εικ. 3.3), αλλά ο καταβολισμός των IgG υπερβαίνει τη σύνθεση από τον οργανισμό του νεογέννητου, με αποτέλεσμα μία περίοδο «**φυσιολογικής πτώσης των επιπέδων IgG**». Το φυσιολογικό νεογνό, όμως, δεν είναι ιδιαίτερα ευπαθές στις λοιμώξεις γιατί υπάρχουν δυνατότητα παραγωγής λειτουργικών αντισωμάτων και ορισμένες από τις λειτουργίες των Τ-κυττάρων είναι παρούσες (βλέπε Κεφάλαιο 18).

Η πτώση των επιπέδων των IgG είναι σοβαρότερη στα **πρόωρα** βρέφη, εξαιτίας της μειωμένης ποσότητας IgG που προέρχεται από τη μητέρα (βλέπε Περιστατικό 18.2). Η αυξημένη

Πίνακας 3.2 Δοκιμασίες για την παραγωγή λειτουργικών ανοσοσφαιρινών

Ανίχνευση μετά από φυσική έκθεση/λοίμωξη (ανεμευλογία)

Μετά από προηγούμενο ή δοκιμαστικό εμβολιασμό:

- πρωτεϊνικό (τετανική τοξίνη, *Haemophilus influenzae* τύπου b, ιλαρά, κ.ά.)
- πολυσακχαριδικό (βακτηριακός πολυσακχαρίτης, π.χ. πνευμονιοκόκκου, σαλμονέλλας)

Προσοχή

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ. MMR) δεν πρέπει ποτέ να χορηγούνται σε παιδιά με υποψία ανοσοανεπάρκειας

Τα φυσιολογικά παιδιά πριν την ηλικία των 2 ετών δεν ανταποκρίνονται σε πολυσακχαριδικά αντιγόνα

ΠΛΑΙΣΙΟ 3.2 ΕΙΔΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

- Διαταραχές κοινής ποικίλης ανοσοανεπάρκειας
- Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία
- Σύνδρομο υπερ-IgM (π.χ. ανεπάρκεια υποκατάστατη CD40)
- Ανεπάρκεια IgA και υποτάξεων IgG
- Εκλεκτική ανεπάρκεια IgA
- Μεμονωμένες ανεπάρκειες ανοσοσφαιρινών
- Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία της βρεφικής ηλικίας

νεογνική φροντίδα έχει ως αποτέλεσμα την επιβίωση περισσότερων βρεφών που γεννιούνται μεταξύ της 26ης και της 32ης εβδομάδας της κύησης. Αυτά τα βρέφη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο βακτηριακών λοιμώξεων, εξαιτίας της μείωσης του διαθέσιμου χρόνου για διαπλακυντική μεταφορά ανοσοσφαιρινών. Ο κίνδυνος αυτός είναι μικρός όπου δεν εφαρμόζονται επεμβατικά υποστηρικτικά μέτρα (δηλ. ενδοφλέβιες γραμμές για σίτιση, παρακολούθηση κ.α.) σε καθημερινή βάση. Τα λιποβαρή βρέφη, στις χώρες εκείνες όπου χρησιμοποιούνται συχνά τέτοια μέτρα και στα οποία παρατηρείται αυξημένη επίπτωση σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων, ωφελούνται από την υποκατάσταση ανοσοσφαιρινών, μέχρι να είναι σε θέση να παράγουν τα δικά τους προστατευτικά αντισώματα (βλέπε Εικ. 3.3).

Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία παρατηρείται επίσης όταν **καθυστερεί η σύνθεση IgG** από το βρέφος· καθώς τα επίπεδα των αντισωμάτων που προέρχονται από τη μητέρα συνεχώς μειώνονται, το βρέφος παρουσιάζει ευπάθεια σε υποτροπιάζουσες πυογόνες λοιμώξεις για πολλούς μήνες, μέχρι να αρχίσει η σύνθεση IgG. Η κατάσταση αυτή πρέπει να διακρίνεται από τα παθολογικά αίτια της υπογαμμασφαιριναιμίας, γιατί η αντιμετώπιση διαφέρει. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το βρέφος είναι υγιές και δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπεία, αν και τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών παραμένουν χαμηλότερα από τα φυσιολογικά. Σε περίπτωση σοβαρών λοιμώξεων, η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να προλάβει την επιπλέον νοσηρότητα. Τα αντιβιοτικά χορηγούνται για 1-2 έτη ή μέχρι η ενδογενής σύνθεση IgG ανοσοσφαιρινών να είναι ικανοποιητική.

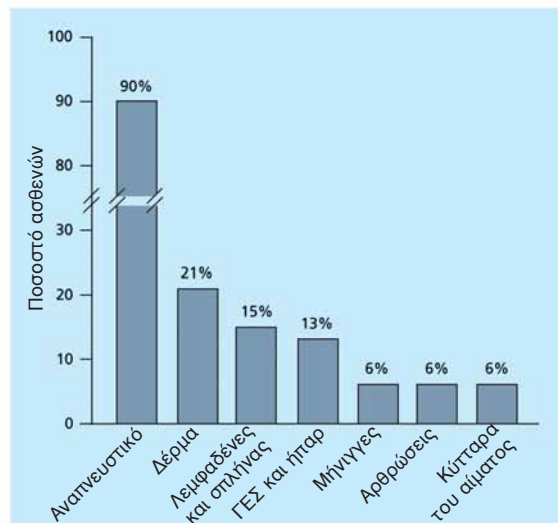
Πίνακας 3.3 Επιπολασμός πρωτοπαθούς ανεπάρκειας ανοσοσφαιρινών

Σύγκριση με άλλες νόσους	Ανά 10 ⁵ πληθυσμού
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	1.000
Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχ. διαβήτης	200
Σκλήρυνση κατά πλάκας	60
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	50
Πρωτοπαθής ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών	4-6
Σκληροδερμία	1

Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία (Νόσος του Bruton)

Τα αγόρια με φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία (X-linked agammaglobulinemia, XLA) συνήθως παρουσιάζουν **υποτροπιάζουσες πυογόνες λοιμώξεις** μεταξύ της ηλικίας των 4 μηνών και 2 ετών (Ποσοστό 3.1). Οι εστίες της λοίμωξης και τα υπεύθυνα παθογόνα είναι παρόμοια με τις υπόλοιπες μορφές ανεπάρκειας ανοσοσφαιρινών (Εικ. 3.2 και 3.4), ωστόσο αυτά τα νεαρά αγόρια παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο –επικίνδυνων για τη ζωή– λοιμώξεων από εντεροϊούς.

Σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, **απουσιάζουν τα κυκλοφορούντα ώριμα Β-κύτταρα** αλλά τα Τ-κύτταρα είναι φυσιολογικά. Δεν υπάρχουν πλασματοκύτταρα στον μυελό των οστών, στους λεμφαδένες ή στο γαστρεντερικό. Η διαφοροποίηση των προ-Β-κυττάρων σε Β-κύτταρα εξαρτάται από μία κινάση τυροσίνης –γνωστή ως κινάση τυροσίνης του Bruton (Bruton's tyrosine kinase, Btk), η οποία υπάρχει φυσιολογικά στα ανώριμα, αλλά όχι στα ώριμα Β-κύτταρα (Εικ. 3.5). Αυτό το ένζυμο, όπως και το αντίστοιχο Itk των Τ-κυττάρων, αλληλεπιδρά με λιπίδια της εσωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης που συγκεντρώνονται γύρω από τον υποδοχέα του αντιγόνου και διεδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμαση. Το γονίδιο Btk μεταλλάσσεται στους ασθενείς με



Εικ. 3.4 Συμπτώματα από συγκεκριμένα όργανα σε ασθενείς με πρωτοπαθή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3.1 ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΑΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ (ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ BRUTON)

Ο Peter γεννήθηκε μετά από φυσιολογική κύηση, με βάρος 3,1 kg. Στους 3 μήνες παρουσίασε οξεία μέση ωτίτιδα. Σε ηλικία 5 και 11 μηνών νοσηλεύθηκε για πνευμονία από *Haemophilus influenzae*. Αυτές οι λοιμώξεις ανταποκρίθηκαν γρήγορα στα κατάλληλα αντιβιοτικά σε κάθε περίπτωση. Είναι το τέταρτο παιδί της οικογένειας: οι τρεις αδερφές του δεν παρουσιάζουν προδιάθεση για λοιμώξεις.

Από την κλινική εξέταση στην ηλικία των 18 μηνών παρουσιάζεται ως παιδί χωρό, αδύνατο με σωματικό βάρος και ανάστημα κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση. Δεν υπήρχαν άλλα παθολογικά ευρήματα. Είχε εμβολιαστεί πλήρως κατά τη βρεφική ηλικία (στους 2, 3 και 4 μήνες) με τετανική και διφθεριτική τοξίνη, ακυτταρικό εμβόλιο του κοκκύτη, συζευγμένα εμβόλια αιμόφιλου και μηνιγγιτιδόκοκκου C και το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας (Salk). Επιπλέον, είχε χορηγηθεί το εμβόλιο ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας (MMR) σε ηλικία 15 μηνών. Όλοι οι εμβολιασμοί ήταν χωρίς επιπλοκές.

Οι ανοσολογικές εξετάσεις (Πίνακας 3.4) για τα αίτια των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων αποκάλυψαν σοβαρή μείωση σε όλες τις τάξεις των ανοσοσφαιρινών και απουσία παραγωγής ειδικών αντισωμάτων. Αν και δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό αγαμμασφαιριναιμίας, η απουσία ωρίμων B λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ήταν ενδεικτική διαταραχής της διαφοροποίησης των B-κυττάρων και πιθανότερη διάγνωση ήταν η βρεφική φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία (νόσος του Bruton). Αυτή επιβεβαιώθηκε με την ανίχνευση νοσογόνου μετάλλαξης στο γονίδιο Btk. Η ανεπάρκεια των ανοσοσφαιρινών αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση ανθρώπινης φυσιολογικής IgG ανά δύο εβδομάδες σε δόση 400 mg/kg σωματικού βάρους/μήνα. Στα επόμενα 7 έτη, η υγεία του σταδιακά βελτιώθηκε, το ανάστημα και το σωματικό βάρος αυξήθηκαν στην τριακοστή εκατοστιαία

Πίνακας 3.4 Ανοσολογικές εξετάσεις* στο Περιστατικό 3.1, φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία

Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού (g/L)		
IgG	0,17	(5,5-10,0)
IgA	Μη ανιχνεύσιμη	(0,3-0,8)
IgM	0,07	(0,4-1,8)

Ειδικά αντισώματα

Ανοσοαπόκριση – μη ανιχνεύσιμα αντισώματα IgG σε:

- Τετανική τοξίνη
- Πολυσακχαρίτη *Haemophilus* τύπου b
- Πολιομυελίτιδα
- Ιλαρά
- Ερυθρά

Ισοαιμοσυγκολλητίνες (IgM) δεν ανιχνεύονται (ομάδα αίματος A Rh +)

Υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων αίματος (x10⁹/L)

Ολικά λεμφοκύτταρα	3,5	(2,5-5,0)
T-λεμφοκύτταρα (CD3)	3,02	(1,5-3,0)
B-λεμφοκύτταρα (CD19)	<0,1	(0,3-1,0)

* Στις παρενθέσεις οι φυσιολογικές τιμές για την ηλικία των 18 μηνών

θέση και παρουσίασε μόνο ένα επεισόδιο μέσης ωτίτιδας τα τελευταία 4 έτη. Τώρα είναι συνεργάσιμος και συνεχίζει να λαμβάνει την ίδια δόση υποκατάστασης ανοσοσφαιρινών υποδόρια στο σπίτι από τη μητέρα του.

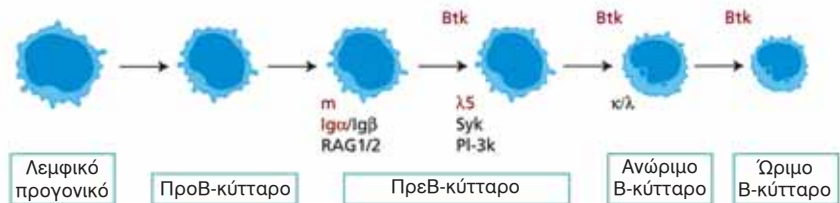
ΧLA, με αποτέλεσμα είτε την πλήρη απουσία του ενζύμου, είτε τη σύνθεση μη λειτουργικού ενζύμου.

Η διάγνωση της ΧLA στηρίζεται στα πολύ χαμηλά επίπεδα όλων των ισοτύπων των ανοσοσφαιρινών, στον ορό, στην απουσία ώριμων κυκλοφορούντων B-λεμφοκυττάρων και σε μια **μετάλλαξη στο γονίδιο Btk**. Η ταυτοποίηση του γονιδίου επιτρέπει την ανίχνευση και ενημέρωση των ασυμπτωματικών γυναικών-φορέων και καθιστά δυνατή την προγεννητική διάγνωση. Το

γονίδιο Btk εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος X, με αποτέλεσμα τη φυλοσύνδετη κληρονομικότητα. Άλλες διαταραχές της ωρίμασης των B-κυττάρων, αν και σπάνιες, κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και παρατηρούνται σε γυναίκες.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει μεγάλο βαθμού **υποκατάσταση ανοσοσφαιρινών**, σε όλες τις περιπτώσεις (βλέπε ενότητα 3.2.5), για την πρόληψη των βρογχεκτασιών (βλέπε Εικ. 3.6).

Εικ. 3.5 Σύνοψη των σταδίων ωρίμασης των B-κυττάρων. Οι πρωτεΐνες των οποίων οι γονιδιακές βλάβες αποτελούν αίτια ειδικής ανεπάρκειας της διαφοροποίησης των B-κυττάρων με επακόλουθη ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών σημειώνονται με κόκκινο.



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3.11 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ: ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ

Ανδρας 29 ετών παρουσιάζει ιστορικό κόπωσης, νυκτερινών επιδρώσεων, διάρροιας και μασχαλιαίας λεμφαδενοπάθειας, διάρκειας 6 μηνών. Η βιοψία λεμφαδένων κατέδειξε αντιδραστικά και όχι νεοπλασματικά στοιχεία. Σε δεύτερη επίσκεψη μετά από 2 μήνες διαπιστώθηκε ψηλαφητή, ανώδυνη τραχηλική και βουβωνική λεμφαδενοπάθεια και σημαντική απώλεια βάρους (8,5 kg), σε συνδυασμό με κολίτιδα. Υποβλήθηκε και σε άλλες εξετάσεις για αποκλεισμό του λεμφώματος. Στην υπολογιστική τομογραφία θώρακα και κοιλίας δεν διαπιστώθηκε λεμφαδενοπάθεια, ούτε οργανομεγαλία (Πλαίσιο 3.5).

Οι ανοσολογικές εξετάσεις δίνονται στον Πίνακα 3.18. Η γενική εξέταση αίματος ήταν φυσιολογική, όπως και τα επίπεδα της CRP. Με βάση αυτά τα ευρήματα ρωτήθηκε για προηγούμενες μεταγγίσεις αίματος (καμία) και συμπεριφορά υψηλού κινδύνου για HIV λοίμωξη (τρεις ετεροφυλικές σχέσεις), ενημερώθηκε και εξετάστηκε για HIV. Τα αντισώματα έναντι του HIV ήταν θετικά. Τέθηκε η κλινική διάγνωση του AIDS, με βάση τα θετικά αντισώματα για HIV και απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 10% σε 12 μήνες.

Η μέτρηση του ιικού φορτίου έδειξε 46×10^3 αντίγραφα HIV-RNA ανά ml και η PCR για HIV ήταν θετική. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τον χαμηλό αριθμό CD4, τέθηκε σε χημειοπροφύλαξη με κοτριμοξαζόλη και συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή. Η κολίτιδα από CMV αντιμετωπίστηκε με ganciclovir. Αρχικά, παρακολουθούνταν σε διαστήματα 4 εβδομάδων, με τακτικές μετρήσεις του ιικού φορτίου, αλλά δεν παρουσιάζονταν σε όλα τα ραντεβού και υπήρχαν αμφιβολίες σχετικά με τη συμμόρφωσή του. Τέσσερα χρόνια αργότερα, παραπονέθηκε για κεφαλαλγίες, έμετο, ξηρό βήχα, επιδρώσεις και έντονη δύσπνοια ακόμη και

Πίνακας 3.18 Ανοσολογικές εξετάσεις* για το Περιστατικό 3.10, HIV λοίμωξη

Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού (g/L):		
IgG	20,2	(7,2-19,0)
IgA	2,1	(0,8-5,0)
IgM	0,9	(0,5-2,0)
Ηλεκτροφόρηση – υπεργαμμασφαιριναιμία		
β ₂ -μικροσφαιρίνη	3,8 mg/L	(<3,5)
Υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων αίματος ($\times 10^9/L$):		
Ολικά λεμφοκύτταρα	2,80	(1,5-3,5)
T λεμφοκύτταρα (CD3)	2,35	(0,9-2,8)
CD4	0,23	(0,6-1,2)
CD8	2,04	(0,4-1,0)
B λεμφοκύτταρα		
CD19	0,36	(0,2-0,4)

*Οι φυσιολογικές τιμές στις παρενθέσεις.

σε μικρή κόπωση. Στην ακτινογραφία θώρακα διαπιστώθηκαν αμφοτερόπλευρες σκιάσεις στους κάτω λοβούς και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ήταν θετικό για *Pneumocystis carinii* η κατάσταση επιδεινώθηκε πολύ γρήγορα και απεβίωσε με αναπνευστική ανεπάρκεια.

Κατά τη νεκροτομή, απομονώθηκαν, επίσης, CMV και *Mycobacterium avium intracellulare* από τους πνεύμονες. Ιδιαίτερη έκπληξη αποτέλεσε η παρουσία εστιών λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος.

βελονών από χρήστες ψυχοτρόπων ουσιών ή σε ιατρικές πράξεις σε περιοχές του κόσμου όπου επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση εξοπλισμού, οδηγεί σε μετάδοση του ιού. Δεν πρέπει να υπάρχουν νέα περιστατικά ορομετατροπής σε δέκτες προϊόντων αίματος στις ανεπτυγμένες χώρες, αφού το αίμα ελέγχεται και τα προϊόντα του υφίστανται επεξεργασία για την απενεργοποίηση του ιού. Η **κάθετη μετάδοση** από τη μητέρα στο παιδί κατά την ενδομήτρια ζωή ή κατά τον τοκετό αποτελεί την κύρια οδό μετάδοσης στα παιδιά, αν και λιγότερο από το 20% των παιδιών που γεννιούνται από οροθετικές μητέρες μολύνονται. Καθώς τα μητρικά αντισώματα έναντι του HIV περνούν τον πλακούντα, η **θετική εξέταση για HIV στο βρέφος δεν αποτελεί στοιχείο νόσου**. Η κάθετη μετάδοση του HIV είναι επίσης δυνατόν να συμβεί μετά τον τοκετό μέσω του μητρικού γάλακτος (βλέπε ενότητα 18.4.3). Η διάγνωση κατά τη νεογνική ηλικία εξαρτάται από την ανίχνευση του νουκλεϊκού οξέος [με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymer-

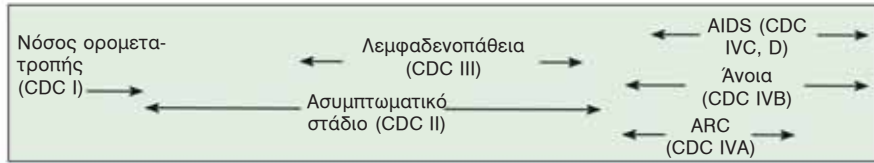
ase chain reaction, PCR)] ή του ιικού αντιγόνου (με μέθοδο ELISA). Σε περίπτωση πρώτης διάγνωσης στην οικογένεια, είναι απαραίτητο να εξεταστούν και οι δύο γονείς· η μητέρα για την περίπτωση της κάθετης μετάδοσης, και ο πατέρας για την περίπτωση που η μητέρα έχει προσβληθεί αλλά τα αντισώματα έναντι του HIV είναι ακόμη αρνητικά.

Οι περιπτώσεις **ορομετατροπής** εργαζομένων στις υπηρεσίες υγείας αναφέρονται και σήμερα μετά από νυγμό βελόνης, αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις, παρά την ύπαρξη πολλών μελετών που υποστηρίζουν ότι ο ιός μεταδίδεται με τα κουνούπια, τα ακάρεα, στις πισίνες ή με την κοινή χρήση προσωπικών αντικειμένων με οροθετικό άτομο.

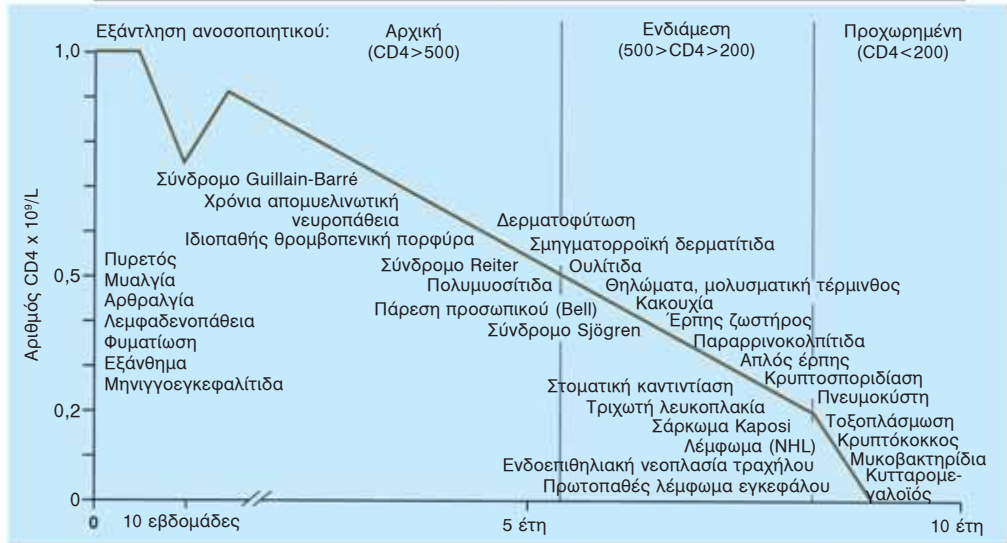
3.5.4 Κλινικό φάσμα HIV λοίμωξης

Ο HIV προκαλεί μία πληθώρα διαταραχών (Εικ. 3.13). Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν ένα παροδικό σύνδρομο που ομοιάζει με λοιμώδη μονοπυρήνωση και συνήθως λανθάνει την προσοχή.

Ταξινόμηση Κέντρου ελέγχου νόσων Η.Π.Α. (CDC)



Αριθμός CD4 και σχετιζόμενες καταστάσεις



Κλινικές φάσεις

Νόσος ορομετατροπής	Χρόνια λανθάνουσα φάση (ασυμπτωματική)	Ήπιες λοιμώξεις	Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις
	Σποραδικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις		Κακοήθεια/άνοια
Ανοσοπαθολογική εξέλιξη	Ανοσοδιέγερση και έλεγχος του HIV κυρίως στους λεμφαδένες	Μειωμένος ανοσολογικός έλεγχος Αυξημένη παθογονικότητα	Σοβαρή ανοσοανεπάρκεια με ιαμία
	Σταδιακά αυξανόμενη προσβολή του ΚΝΣ		

Εικ. 3.13 Χρονολογική εξέλιξη της HIV λοίμωξης με βάση τον χρόνο από τη μόλυνση. Εξάντληση των CD4⁺ T-κυττάρων, ανοσοπαθολογία και ταξινόμηση κατά CDC. ARC, σύμπλεγμα σχετιζόμενο με AIDS (AIDS related complex)· CD4, CD4⁺ T λεμφοκύτταρα· ΚΝΣ, κεντρικό νευρικό σύστημα· NHL: non-Hodgkin λέμφωμα (non-Hodgkin lymphoma). (Με άδεια, από Stewart, 1997.)

Όπως και άλλες ιογενείς λοιμώξεις, συνοδεύεται από άτυπη λεμφοκυττάρωση και αυξημένο αριθμό CD4⁺ T κυττάρων στο αίμα, και ακολουθείται από ορομετατροπή· το χρονικό διάστημα μεταξύ της λοίμωξης και της παραγωγής αντισωμάτων έναντι του HIV («**παράθυρο**»), είναι δυνατόν να διαρκέσει έως και 6 μήνες.

Οι περισσότεροι οροθετικοί ασθενείς στη συνέχεια παραμένουν ασυμπτωματικοί έως και για 10 έτη. Η εξέλιξη της νόσου σε AIDS εξαρτάται από πολλούς **συμπαράγοντες**, όπως το γενετικό υπόστρωμα (ασθενείς με HLA-B57 και HLA-B27 έχουν καλύτερη πρόγνωση), την επανειλημμένη διέγερση από ξένα αντιγόνα (πολλαπλές συλλοιμώξεις επιταχύνουν τον ρυθμό εξέλιξης της

λοίμωξης) ή την κύηση. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς εκδήλωναν ευκαιριακές λοιμώξεις πριν την ανακάλυψη της αντιικής αγωγής. Μερικά άτομα παρουσιάζουν ασυμπτωματική, εμμένουσα, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια (Περιστατικό 3.11), ενώ άλλοι εμφανίζουν αυτοάνοσες νόσους (Εικ. 3.13). Ο σημαντικότερος **προγνωστικός παράγοντας** για την εξέλιξη σε AIDS είναι η συγκέντρωση του HIV-RNA στο αίμα –ικό φορτίο– κατά τη διάγνωση.

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις του AIDS είναι οι **όγκοι** και οι **ευκαιριακές λοιμώξεις**. Το σάρκωμα Karosi (που οφείλεται στον HHV8) είναι ο συχνότερος όγκος (Περιστατικό 3.10), αλλά το non-Hodgkin λέμφωμα (από EBV) με φαινότυπο

B-κυττάρου και συχνά με εντόπιση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και το πλακώδες καρκίνωμα του στόματος και της ορθοπρωκτικής περιοχής, είναι επίσης συχνά. Οι ευκαιριακές λοιμώξεις προσβάλλουν ουσιαστικά όλα τα συστήματα, αλλά τα όργανα που προσβάλλονται συχνότερα είναι ο πνεύμονας, το γαστρεντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Εικ. 3.13).

Ο HIV είναι **νευροτρόπος** καθώς και λεμφοτρόπος ιός: κατά την ορομετατροπή έχουν περιγραφεί οξεία άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλοπάθεια, μυελοπάθεια και νευροπάθεια, ενώ αργότερα είναι δυνατόν να εκδηλωθούν χρόνια μηνιγγίτιδα, λέμφωμα, εγκεφαλοπάθεια και άνοια. Έως και το 70% των ασθενών με AIDS, πάσχουν από HIV-σχετιζόμενη άνοια, που πιθανώς αποτελεί άμεσο αποτέλεσμα του HIV.

Οι περισσότεροι ασθενείς στις Η.Π.Α. και στην Ευρώπη εμφανίζουν πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις ή σάρκωμα Kaposi. Στους Αφρικανούς ασθενείς, η νόσος εκδηλώνεται διαφορετικά: χαρακτηρίζεται κυρίως από σύνδρομο απίσχνανσης (“slim disease”), σάρκωμα Kaposi και ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως φυματίωση, κρυπτοκόκκωση και κρυπτοσποριδίαση.

Τα **βρέφη με HIV λοίμωξη** (<20% των βρεφών από οροθετικές μητέρες) εκδηλώνουν τη νόσο περίπου κατά τον 6ο μήνα, ενώ περιπτώσεις που σχετίζονται με μετάγγιση κατά την παιδική ηλικία εκδηλώνονται αργότερα, σε ηλικία 12-15 μηνών. Αυτά τα παιδιά παρουσιάζουν επιβράδυνση της ανάπτυξης και εμφανίζουν στοματική καντιντίαση και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις. Η χρόνια διάμεση πνευμονίτιδα είναι χαρακτηριστική σε αυτές τις περιπτώσεις. Στα τελικά στάδια, είναι δυνατόν να εμφανιστούν συνήθεις ευκαιριακές λοιμώξεις, αλλά το σάρκωμα Kaposi και άλλοι όγκοι είναι σπάνιοι.

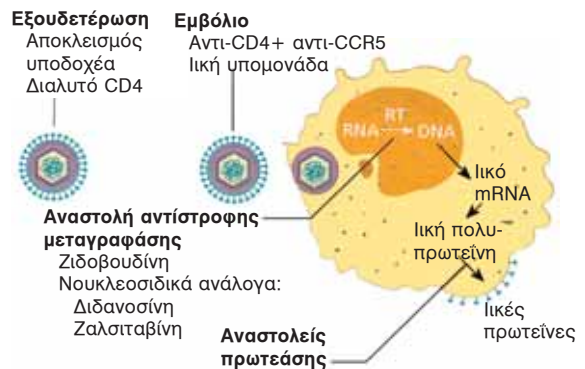
Μετά την εκδήλωση του AIDS, η **πρόγνωση** είναι φτωχή χωρίς θεραπεία. Πριν την αντιρετροϊκή αγωγή, η επιβίωση ήταν περίπου 9-12 μήνες για τους ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, 6-12 μήνες για τους ασθενείς με άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις και 20-30 μήνες για το σάρκωμα Kaposi. Η επιβίωση των ασθενών που λαμβάνουν τη σύγχρονη αντιρετροϊκή αγωγή, εξαρτάται από την προηγούμενη αγωγή που έχουν λάβει (εξαιτίας της αντοχής του ιού στα φάρμακα), το μέγεθος του ιικού φορτίου, τα HLA αντιγόνα του ασθενούς και, φυσικά, τη λοιμογόνο ικανότητα και τον ρυθμό μεταλλάξε-

ων του ιού. Σπάνια παρατηρείται αντίσταση στον ιό σε άτομα με επανειλημμένη έκθεση που σχετίζεται με γενετική παραλλαγή του CCR5, ενός υποδοχέα χημειοκινών που χρησιμοποιείται από τον ιό για την είσοδο στα κύτταρα (βλέπε παρακάτω).

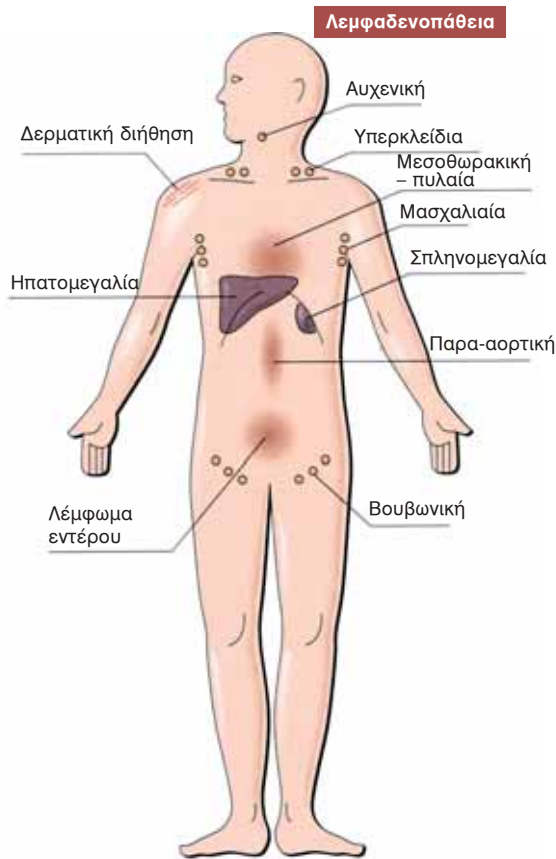
3.5.5 Ανοσοπαθγένεση του συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

Το AIDS είναι πανδημική μορφή ανοσοανεπάρκειας που προκαλείται από διάφορους τύπους των ρετροϊών HIV. Οι **ρετροϊοί** ανήκουν στην ομάδα των βραδέων ιών (lentivirus), που οφείλουν την ονομασία τους στην αργή εξέλιξη της νόσου. Είναι RNA ιοί που διαθέτουν ένα ιδιαίτερο ένζυμο, την αντίστροφη μεταγραφάση, για τη σύνθεση του ιικού DNA διπλής έλικας από το RNA γονιδίωμα (Εικ. 3.14). Το νέο DNA ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του μολυσμένου κυττάρου, όπου και παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση. Μετά την ενεργοποίηση, το DNA χρησιμοποιείται ως πρότυπο για τη σύνθεση του RNA που απαιτείται για την παραγωγή των ιικών σωματιδίων. Η απελευθέρωση του ιού πραγματοποιείται μέσω της επιφάνειας του κυττάρου, με εκβλάσηση· η μεμβράνη του ιού προέρχεται από την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου του ξενιστή, η οποία τροποποιείται με την ένθεση γλυκοπρωτεϊνών του ιού.

Ο HIV εισέρχεται στα κύτταρα μέσω της γλυκοπρωτεΐνης gp120, της ιικής μεμβράνης πρόσδεσης σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης. Ακολουθεί σύντηξη του ιικού

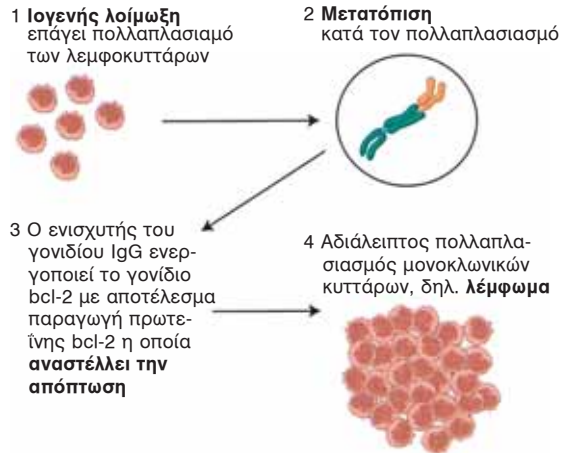


Εικ. 3.14 Θεραπευτικοί στόχοι στην HIV λοίμωξη. Η αντίστροφη μεταγραφάση είναι δυνατόν να ανασταλεί όχι μόνο από νουκλεοσιδικά ανάλογα, αλλά και από νουκλεοσιδικά ανάλογα και μη νουκλεοσιδικά μόρια.



Εικ. 6.8 Κατανόηση λεμφαδένων στο λέμφωμα. Από *Medicine*, 2η έκδοση, Axford & O'Callaghan, κατόπιν αδειάς.

ο πιθανότερος μηχανισμός περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ογκογονιδίων μέσω **μετάθεσης** μετά από **ιογενή λοίμωξη** (Εικ. 6.9). Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το λέμφωμα που προκαλείται από τον ιό Epstein-Barr σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία, π.χ. κυκλοσπορίνη ή αντι-CD3 μονοκλωνικά αντισώματα (βλέπε Περιστατικό 7.1). Η μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής σχετίζεται με υποχώρηση του όγκου, υποδεικνύοντας συμμετοχή των T-κυττάρων στον περιορισμό αυτού του είδους λεμφώματος. Επομένως φαίνεται πως υπάρχουν τρεις φάσεις στην εξέλιξη αυτού του όγκου (Εικ. 6.9): ένα πρώιμο αναστρέψιμο στάδιο με πολυκλωνική υπερπλασία, ένα όψιμο αναστρέψιμο στάδιο που σχετίζεται με oligokλωνικότητα και μία μη αναστρέψιμη φάση κατά την οποία η εξέλιξη της νόσου, που πιθανώς οφείλεται σε μετάθεση γενετικού υλικού, είναι αναπόφευκτη. Οι περισ-



Εικ. 6.9 Ανοσοπαθογένεια λεμφώματος.

σότεροι ασθενείς προσέρχονται στον ιατρό όταν ο όγκος είναι στο τελικό στάδιο.

Η **διάγνωση** του non-Hodgkin λεμφώματος βασίζεται στη βιοψία λεμφαδένα. Η περιοχή του λεμφαδένα όπου εντοπίζονται τα κακοήγη κύτταρα δεν υποδεικνύει απαραίτητα το κύτταρο προέλευσης, αλλά βοηθά, δεδομένου ότι τα βλαστικά κέντρα και τα λεμφοζύδια που αποτελούνται κυρίως από B-κύτταρα περιέχουν και T λεμφοκύτταρα, ενώ ο παραφλοιός (T-κυτταρική περιοχή) περιέχει μερικά μόνο B-κύτταρα. Η ακριβής προέλευση των κυττάρων ανευρίσκεται με χρώση του ιστού με σημανμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι διαφόρων επιφανειακών αντιγόνων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται επιλέγονται ώστε να επιβεβαιωθεί η λεμφική προέλευση των παθολογικών κυττάρων (κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο, CD45), η σειρά προέλευσής τους (T ή B) και η μονοκλωνικότητα του πληθυσμού. Η **μονοκλωνικότητα των B λεμφωμάτων** επιβεβαιώνεται εύκολα με αντισώματα έναντι των κ ή λ ελαφριών αλυσίδων (όπως στο Περιστατικό 6.4). Αντίθετα για τα T λεμφώματα απαιτείται μελέτη ανασυνδυασμού του γονιδίου του υποδοχέα του T-κυττάρου (T-cell receptor, *TCR*) για την απόδειξη της μονοκλωνικότητας. Η αυξημένη παρουσία προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών, όπως η Bcl-2, αποτελεί επίσης χρήσιμο δείκτη απώλειας του ελέγχου του πολλαπλασιασμού.

Η εκτίμηση της **έκτασης της νόσου** είναι κρίσιμη, αν και σπάνια η νόσος είναι περιορισμένη. Η αξονική τομογραφία και το υπερηχογράφημα κοιλίας αποτελούν ακριβείς μεθόδους εκτίμησης της ενδοκοιλιακής συμμετοχής. Η εξέταση του

μυελού των οστών είναι μάλλον η σημαντικότερη εξέταση στο non-Hodgkin λέμφωμα, καθώς η διήθηση του μυελού σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.

Στις επιπλοκές του non-Hodgkin λεμφώματος περιλαμβάνονται η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η θρομβοπενία. Στους μισούς περίπου ασθενείς παρατηρείται χαμηλή συγκέντρωση ανοσοσφαιρινών στον ορό, που συχνά σχετίζεται με υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.

Η φυσική πορεία του non-Hodgkin λεμφώματος ποικίλλει εξαιρετικά. Ο στόχος της **ιστολογικής ταξινόμησης** είναι η κατηγοριοποίηση αυτής της ετερογενούς ομάδας νοσημάτων, ώστε να χορηγείται η καταλληλότερη μορφή θεραπείας. Έχουν προταθεί αρκετές ταξινομήσεις, που κυρίως βασίζονται στη μορφολογία, αλλά έχουν αποτύχει στη διάκριση της προέλευσης των κυττάρων. Για να είναι χρήσιμη, η ταξινόμηση πρέπει να αξιολογεί τον βαθμό της κακοήθειας και να διακρίνει τους επιθετικούς όγκους από τους όγκους χαμηλής κακοήθειας – οι γενικές αρχές συνοψίζονται στο Πλαίσιο 6.3. Η Αναθεωρημένη Ευρωπαϊκή και Αμερικανική Ταξινόμηση των Λεμφωμάτων (Revised European American Lymphoma, REAL, Classification) βασίζεται σε αυτές τις αρχές και έχει αποδειχθεί η **προγνωστική** της αξία.

Η **θεραπεία** καθορίζεται από τα ευρήματα της ανοσοϊστολογικής εξέτασης, την έκταση και την εστία της νόσου, την ηλικία του ασθενούς και το κλινικό ιστορικό. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας έχουν γενικευμένη νόσο κατά τη διάγνωση, οπότε είναι απαραίτητη η χημειοθεραπεία, όπως και στους

ασθενείς με νόσο υψηλής κακοήθειας. Στο σκεπτικό της θεραπείας λαμβάνεται υπ' όψιν η γενικευμένη προσβολή και η ευαισθησία των βραδέως πολλαπλασιαζομένων κυττάρων. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με Rituximab (αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα) για την εξάλειψη όλων των B-κυττάρων χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο. Η χορήγηση αντιμυκητιασικής και αντιικής προφυλακτικής αγωγής για την αναπόφευκτη ανοσοκαταστολή και την παροδική ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών που προκαλείται από το Rituximab έχει βελτιώσει την επιβίωση. Μυελοαφανιστική θεραπεία σε υψηλές δόσεις συνδυάζεται με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ο μυελός, που λαμβάνεται πριν τη χημειοθεραπεία, πρέπει να καθαριστεί από τα κύτταρα του λεμφώματος (βλέπε Κεφάλαιο 8) και να ελεγχθεί για υπολειμματικά κακοήθη κύτταρα πριν επιστραφεί στον ασθενή. Το ογκογονίδιο *bcl-2* στα υπολειμματικά κακοήθη κύτταρα ενισχύεται με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Κεφάλαιο 19)· με αυτόν τον τρόπο η ανίχνευση είναι επαρκώς ευαίσθητη για να επιβεβαιωθεί η καθαρότητα του μυελού για αυτόλογη μεταμόσχευση. Η θεραπεία αυτή είναι αποτελεσματική, με 90% επιβίωση ελεύθερη νόσου για 8 έτη στους ασθενείς με πλήρη κάθαρση του μυελού.

Η συνολική πρόγνωση των ασθενών με non-Hodgkin λέμφωμα έχει βελτιωθεί με τη χορήγηση συνδυασμένης χημειοθεραπείας, αν και η μακροχρόνια επιβίωση είναι ακόμα αβέβαιη. Υπάρχει επίσης κίνδυνος δευτεροπαθούς κακοήθειας μετά το τέλος της θεραπείας.

6.5 Πλασματοκυτταρικές δυσπλασίες

6.5.1 Πολλαπλό μυέλωμα

Το πολλαπλό μυέλωμα αποτελεί κακοήθη νεοπλασία των πλασματοκυττάρων (βλέπε Εικ. 6.2), που πιθανώς προκαλείται από υπερβολική παραγωγή ιντερλευκίνης 6 (IL-6). Τα κύτταρα αυτά παράγουν συγκεκριμένη μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη που ανιχνεύεται στο αίμα, στα ούρα ή και στα δύο (Εικ. 6.10 και 19.4). Οι ασθενείς **συνχά παρουσιάζουν** υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (σχετιζόμενες με την ανοσοκατασταλτική δράση της νόσου), νεφρική ανεπάρκεια (εξαιτίας της υπερασβεστιαϊμίας ή της εναπόθεσης παραπρωτεΐνης στους νεφρούς), παθολογικά κατάγματα ή οστικά άλγη αιφνίδιας έναρξης (εξαιτίας οστεολυτικών βλαβών ή οστεοπόρωσης) (βλέπε Εικ. 6.11), ή αναιμία (εξαιτίας διήθησης του μυελού)

ΠΛΑΙΣΙΟ 6.3 ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΤΥΠΟΙ Β-ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ

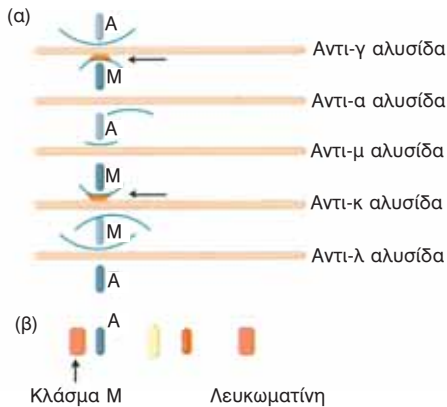
Τα περισσότερα non-Hodgkin λεμφώματα προέρχονται από B-κύτταρα

Στις κακοήθειες των ανώριμων B-κυττάρων περιλαμβάνονται η ΧΛΛ και το λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα

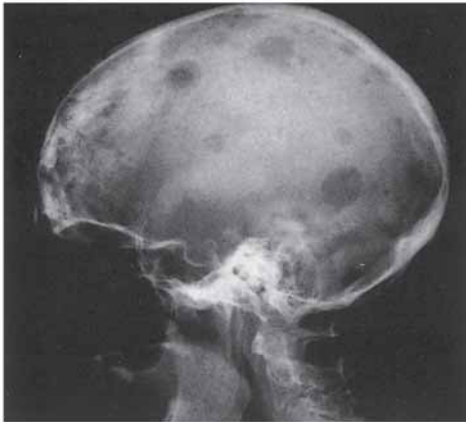
Οι όγκοι από διεγερμένα B-κύτταρα είναι αζώδεις ή λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα

Τα πιο κακοήθη λεμφώματα προέρχονται από περισσότερο ώριμα B-κύτταρα

Εξαίρεση αποτελούν οι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι από λεμφοπλασματοκυτταροειδή κύτταρα στη μακροσφαιριναιμία Waldenström.



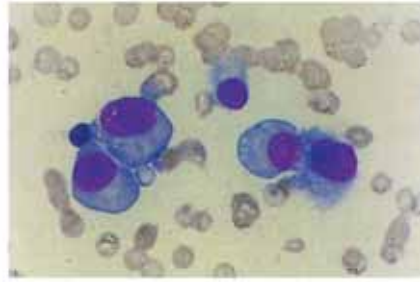
Εικ. 6.10 Ηλεκτροφόρηση ορού (α) και ούρων (β) ασθενούς με πολλαπλό μυέλωμα. Α, ασθενής· Μ, μάρτυρας.



Εικ. 6.11 Ακτινογραφία μυελώματος με οστεολυτικές εστίες. Από *Medicine*, 2η έκδοση, Axford & O'Callaghan, κατόπιν αδείας.

(βλέπε Εικ. 6.12). Το μυέλωμα σπανίως αποτελεί αιτία περιφερικής νευροπάθειας, παγκρεατικής δυσλειτουργίας ή συνδρόμου υπεργλοιοθίας (Πίνακας 6.7). Αποτελεί σχετικά συχνή κακοήθεια στους ηλικιωμένους (επιπολασμός 3 ανά 10^5 του πληθυσμού), αλλά είναι πολύ σπάνιο πριν την ηλικία των 40 ετών.

Τα **διαγνωστικά κριτήρια** (που εφαρμόζονται στο Περιστατικό 6.5) περιγράφονται στο Πλαίσιο 6.4. Η ανίχνευση παραπρωτεΐνης στον ορό δεν είναι παθογνωμονική του πολλαπλού μυελώματος, καθώς ανευρίσκεται και σε μερικές καλοήθεις καταστάσεις (βλέπε ενότητα 6.5.2). Οι παραπρωτεΐνες που ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με μυέλωμα είναι συνήθως IgG, IgA ή ελεύθερες μονοκλωνικές ελαφριές αλυσίδες· τα IgM μυελώματα είναι σπάνια και η παρουσία



Εικ. 6.12 Μυελός των οστών ασθενούς με μυέλωμα. Διακρίνεται αυξημένος αριθμός πλασματοκυττάρων. Από *Medicine*, 2η έκδοση, Axford & O'Callaghan, κατόπιν αδείας.

μεγάλης συγκέντρωσης μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης IgM υποδηλώνει σχεδόν πάντα την παρουσία μιας περισσότερο καλοήθους νόσου, της μακροσφαιριναιμίας Waldenström (βλέπε παρακάτω).

Οι ελεύθερες μονοκλωνικές ελαφριές αλυσίδες υποδηλώνουν την παρουσία λεμφικού νεοπλασματος όταν ανιχνεύονται στα ούρα. Είναι γνωστές ως πρωτεΐνες Bence-Jones. Είναι δυνατόν να σχετίζονται με την παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό και, σε αυτήν την περίπτωση, οι **ελαφριές αλυσίδες στα ούρα** είναι, φυσικά, της ίδιας τάξης. Μόνο πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού

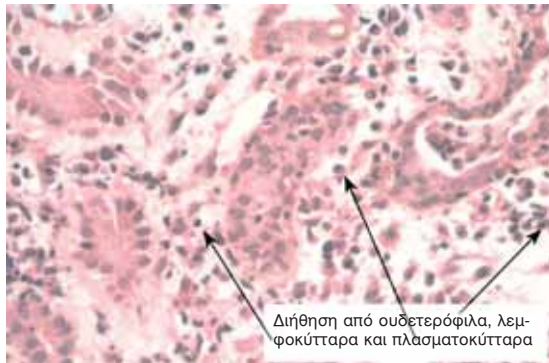
Πίνακας 6.7 Σύγκριση κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ πολλαπλού μυελώματος και μακροσφαιριναιμίας του Waldenström

	Πολλαπλό μυέλωμα	Μακρο- σφαιριναιμία Waldenström
Οστεολυτικές βλάβες	+++	
Οστικά άλγη	+++	
Παθολογικά κατάγματα	++	
Αναιμία	+++	++
Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	++	
Υπερασβεστιαμία	++	
Νεφρική ανεπάρκεια	++	
Θρομβοπενία	+	
Λευκοπενία	+	
Νευροπάθεια	+	+
Λεμφαδενοπάθεια	+	+++
Ηπατοσπληνομεγαλία	+	+++
Υπεργλοιοθία	+	+++

απαιτείται αφαίρεση του μοσχεύματος. Με τη βελτίωση των μεθόδων διασταύρωσης (βλέπε Εικ. 8.4), η υπεροξεία απόρριψη παρατηρείται πλέον σπανιότατα.

Η **οξεία απόρριψη** παρατηρείται λίγες εβδομάδες ή μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η έγκαιρη διάγνωση έχει μεγάλη σημασία, γιατί η ταχεία έναρξη θεραπείας με μεθυλπρεδνιζολόνη ή/και αντι-CD3 αναστρέφει τη νεφρική βλάβη. Τα κλινικά ευρήματα συχνά καλύπτονται από την κυκλοσπορίνη. Η αύξηση της κρεατινίνης του ορού και η παρουσία χαμηλού πυρετού μπορεί να είναι τα μόνα ευρήματα. Είναι απαραίτητο να αποκλεισθούν άλλα αίτια όπως η απόφραξη ή η παρουσία περινεφρικής συλλογής ούρων αίματος ή πύου. Ιστολογικά, υπάρχει μονοπυρηνική διήθηση του νεφρικού φλοιού και νέκρωση του τοιχώματος των αρτηριών. Μετά από επιτυχή αγωγή, η φλεγμονώδης διήθηση υποχωρεί (Εικ. 8.6). Η οξεία απόρριψη σχετίζεται με αυξημένη έκφραση αντιγόνων MHC τάξης I και II στο μόσχευμα, καθώς και με πρώιμη διήθηση CD8⁺ T λεμφοκυττάρων. Η παρακέντηση με λεπτή βελόνη βοηθά στη διάκριση μεταξύ απόρριψης και τοξικότητας της κυκλοσπορίνης. Σε λίγες μόνο περιπτώσεις, η οξεία απόρριψη δεν ανταποκρίνεται στη θεραπευτική αγωγή, ιδιαίτερα αν συνοδεύεται από ινδοειδή νέκρωση του τοιχώματος των αγγείων.

Η **χρόνια νεφροπάθεια του αλλομοσχεύματος** οφείλεται σε διάφορα αίτια, περιλαμβανομένης και της απόρριψης. Παρατηρείται μετά από μήνες ή και έτη καλής νεφρικής λειτουργίας. Συ-



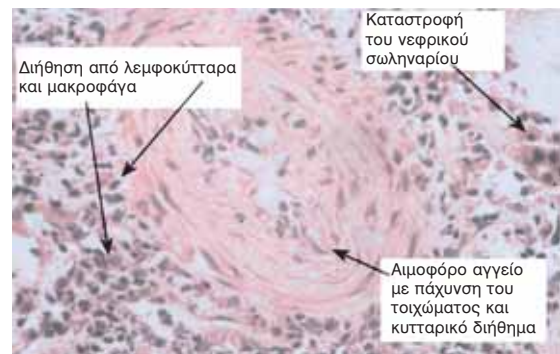
Εικ. 8.6 Οξεία απόρριψη μοσχεύματος (διάμεσο-σωληναριακό είδος βλάβης) με διάμεσο οίδημα και λεμφοκυτταρική διήθηση με σωληναριακή βλάβη, χαρακτηριστικά της οξείας απόρριψης που ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή (Ευγενική παραχώρηση του Dr D. Davies, Oxford Radcliffe Hospitals).

νοδεύεται από σταδιακά επιδεινούμενη νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση. Τα κύρια ιστολογικά ευρήματα είναι η διπλή παρυφή της βασικής σπειραματικής μεμβράνης, η υαλινοποίηση των σπειραμάτων, η διάμεση ίνωση και η υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Πολλά από αυτά τα ευρήματα είναι μη ειδικά, εκτός από τη συγκεντρική ενδοθηλιακή υπερπλασία των αρτηριών, που σχετίζεται χαρακτηριστικά με τη χρόνια απόρριψη (Εικ. 8.7). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα βραχύ θεραπευτικό σχήμα με κορτικοστεροειδή, είναι αποτελεσματικό όταν η βιοψία νεφρού δείχνει κυρίως κυτταρική διήθηση. Αντίθετα, η ίνωση δεν είναι αναστρέψιμη. Η χρόνια απόρριψη πρέπει να διακρίνεται από την υποτροπή της αρχικής σπειραματοπάθειας (βλέπε ενότητα 8.3.6).

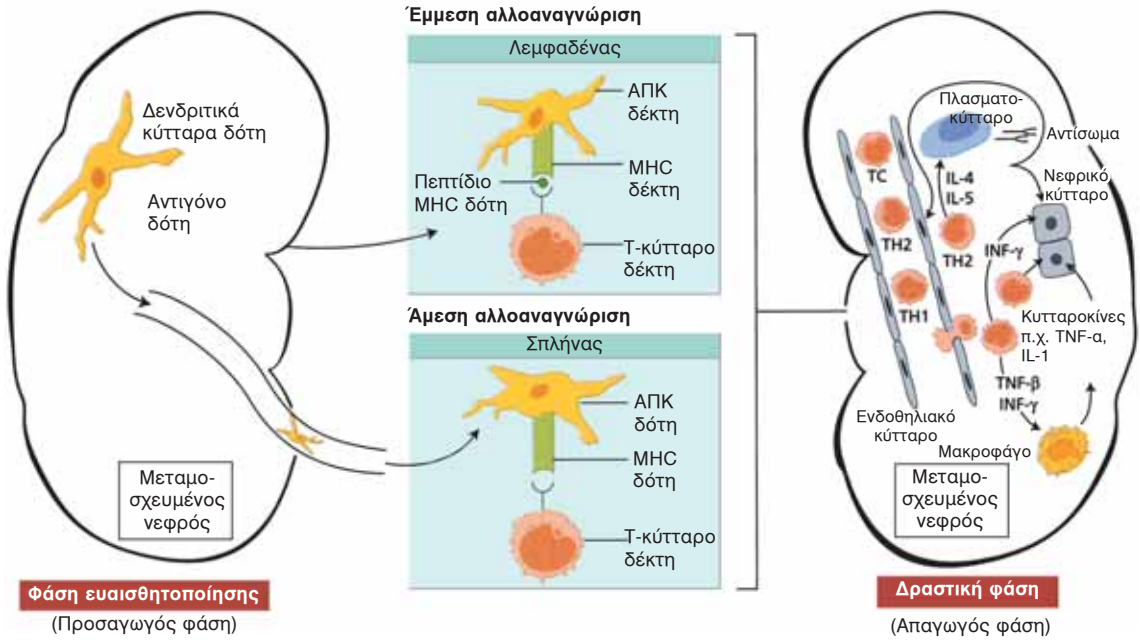
8.3.4 Ανοσοπαθολογία της απόρριψης (αντίδραση αλλομοσχεύματος) (Εικ. 8.8)

Τα CD4⁺ T-κύτταρα διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην απόρριψη των αλλομοσχευμάτων. Αυτά τα μοσχεύματα διατηρούνται χωρίς να απαιτείται ανοσοκατασταλτική αγωγή στους «γυμνούς» (“nude”) ποντικούς και επίμυς που παρουσιάζουν συγγενή ανεπάρκεια των CD4⁺ T-κυττάρων. Επιπλέον, η κυκλοσπορίνη A, που αναστέλλει την παραγωγή ιντερλευκίνης-2 (IL-2) από τα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα, προλαμβάνει την εκδήλωση της απόρριψης.

Η διαδικασία της απόρριψης περιλαμβάνει δύο στάδια: μία **προσαγωγή** (εναρκτήρια ή ευαισθητοποιό) και μία **απαγωγή** (εκτελεστική) φάση. Στην προσαγωγή φάση, τα μόρια MHC του δότη που βρίσκονται επάνω στα δενδρι-



Εικ. 8.7 Χρόνια απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος με υπερπλασία του έσω χιτώνα και στένωση του αυλού του αρτηριολίου (Ευγενική παραχώρηση του Dr D. Davies, Oxford Radcliffe Hospitals).



Εικ. 8.8 Ανοσοπαθολογία της απόρριψης (απόκριση μοσχεύματος).

τικά κύτταρα αναγνωρίζονται από τα CD4⁺ T-κύτταρα του δέκτη. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται αλλοαναγνώριση. Τα CD4⁺ T-κύτταρα οργανώνουν την απόρριψη μέσω της ενεργοποίησης διαφόρων δραστικών κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την απόρριψη – μακροφάγα, CD8⁺ T-κύτταρα, φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα και B-κύτταρα.

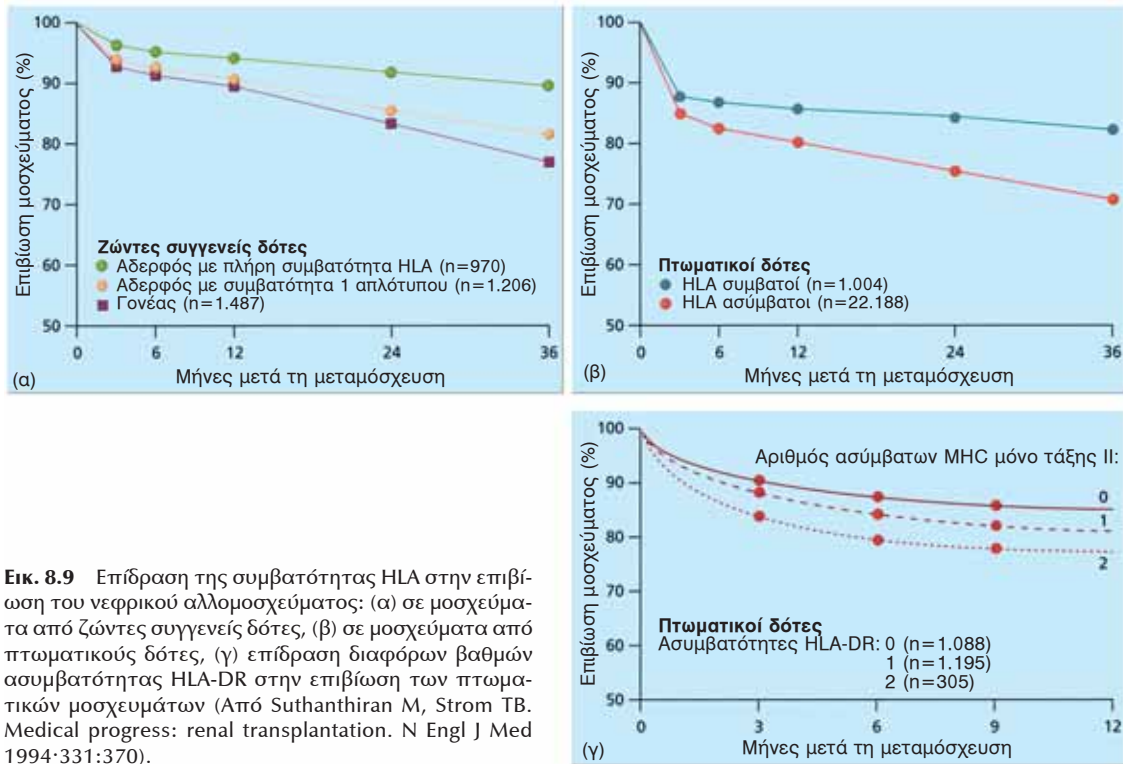
Η αναγνώριση των ξένων αντιγόνων (αλλοαναγνώριση) συμβαίνει είτε στο ίδιο το μόσχευμα είτε στον λεμφικό ιστό του δέκτη. Η **αλλοαναγνώριση** γίνεται με δύο τρόπους (Εικ. 8.8): είτε τα ΜΗC μόρια του δότη αναγνωρίζονται ως ακέραια μόρια στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων του δότη από τα T-κύτταρα του δέκτη (άμεση αλλοαναγνώριση) είτε κάποιο πεπτιδικό κλάσμα που προέρχεται από τα ΜΗC μόρια του δότη παρουσιάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του δέκτη (έμμεση αλλοαναγνώριση).

Η άμεση αλλοανοσοαπόκριση είναι σημαντική για την έναρξη της οξείας απόρριψης, με το 2% περίπου των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος να αντιδρούν με συγκεκριμένο αλλοαντιγόνο. Η έμμεση αλλοανοσοαπόκριση είναι λιγότερο σημαντική, καθώς μόνο το 0,2% περίπου των λεμφοκυττάρων είναι ικανά να αποκριθούν σε συγκεκριμένο αλλοαντιγόνο.

8.3.5 Επιβίωση του μοσχεύματος

Η μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος σχετίζεται με τον **βαθμό συμβατότητας HLA** (Εικ. 8.9), ιδιαίτερα στους γενετικούς τόπους των ΜΗC τάξης II. Από το γράφημα συμπεραίνεται πως το 50% των πλήρως συμβατών πτωματικών μοσχευμάτων επιβιώνει για περίπου 17 έτη, σε αντίθεση με τα μη συμβατά μοσχεύματα που επιβιώνουν για 8 μόνο έτη. Αν και η χρήση της κυκλοσπορίνης ελαχιστοποίησε την ανάγκη πλήρους συμβατότητας σε όλες τις θέσεις των ΜΗC τάξης II, παραμένει σημαντική η συμβατότητα στη θέση DR (και λιγότερο στις θέσεις DP και DQ).

Οι ασθενείς με προηγούμενη απόρριψη μοσχεύματος ενδέχεται να έχουν **κυτταροτοξικά αντισώματα** που σχετίζονται με υπεροξεία απόρριψη. Οι προσπάθειες απομάκρυνσης ή εξουδετέρωσης των κυτταροτοξικών αντισωμάτων με άμεση προεγχειρητική ανοσοπροσρόφηση ή χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης δεν ήταν επιτυχημένες. Νέα μεταμόσχευση είναι δυνατή μόνο σε περίπτωση που υπάρχει τελείως αρνητική δοκιμασία διασταύρωσης ΜΗC τάξης II (βλέπε Εικ. 8.4), δηλαδή απουσία κυτταροτοξικών αντισωμάτων· αυτό σημαίνει καθυστέρηση μέχρι να ανευρεθεί κατάλληλος δεύτερος δότης.



Εικ. 8.9 Επίδραση της συμβατότητας HLA στην επιβίωση του νεφρικού αλλομοσχεύματος: (α) σε μοσχεύματα από ζώντες συγγενείς δότες, (β) σε μοσχεύματα από πτωματικούς δότες, (γ) επίδραση διαφόρων βαθμών ασυμβατότητας HLA-DR στην επιβίωση των πτωματικών μοσχευμάτων (Από Suthanthiran M, Strom TB. Medical progress: renal transplantation. N Engl J Med 1994; 331:370).

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή οδηγεί σε γενικευμένη καταστολή· ακόμη και έτσι, το μόσχευμα σπάνια επιβιώνει. Στόχος στις μεταμοσχεύσεις είναι να επιτευχθεί κατάσταση ανοχής στα αντιγόνα του δότη, χωρίς όμως επιτυχία, προς το παρόν.

8.3.6 Επιπλοκές (βλέπε επίσης Περιστατικό 7.2)

Μία σημαντική πλευρά της θεραπευτικής αντιμετώπισης των μεταμοσχευμένων ασθενών ε-

ναι η αναγνώριση της **αυξημένης ευπάθειας σε λοιμώξεις** (βλέπε Κεφάλαιο 3). Ο θάνατος του μεταμοσχευμένου ασθενούς συνήθως οφείλεται σε λοίμωξη, και σπάνια σε ανεπάρκεια του μοσχεύματος, καθώς στην τελευταία περίπτωση, ο ασθενής είναι δυνατόν να υποβληθεί σε αιμοκάθαρση (όπως στο Περιστατικό 8.2). Η θνησιμότητα από λοιμώξεις έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία 15 έτη. Οι λοιμώξεις είναι βακτηριακές, μυκητιακές, ιογενείς, παρασιτικές ή και

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 8.2 ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Ασθενής 22 ετών έλαβε πτωματικό μόσχευμα μετά από έναν μήνα αιμοκάθαρσης εξαιτίας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Η άμεση μετεγχειρητική πορεία ήταν ανεπίπλεκη και επέστρεψε στο σπίτι του με ανοσοκατασταλτική αγωγή συντήρησης (κυκλοσπορίνη A 5 mg/kg, πρεδνιζολόνη 30 mg και αζαθειοπρίνη 75 mg ημερησίως).

Μετά από 37 ημέρες εισήχθη στο νοσοκομείο με κακουχία, μυαλγίες και πυρετό, αλλά φυσιολογική αποβολή ούρων (1.700 ml/24 h). Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώθηκε ευαισθησία στους μύς και ηπατομεγαλία. Ο μεταμοσχευμένος νεφρός δεν παρουσίαζε ευαισθησία. Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρήθηκε λευκοπενία με φυσιολογική κρεατινίνη ορού.

Εξαιτίας της λευκοπενίας, η αζαθειοπρίνη διακόπηκε για 8

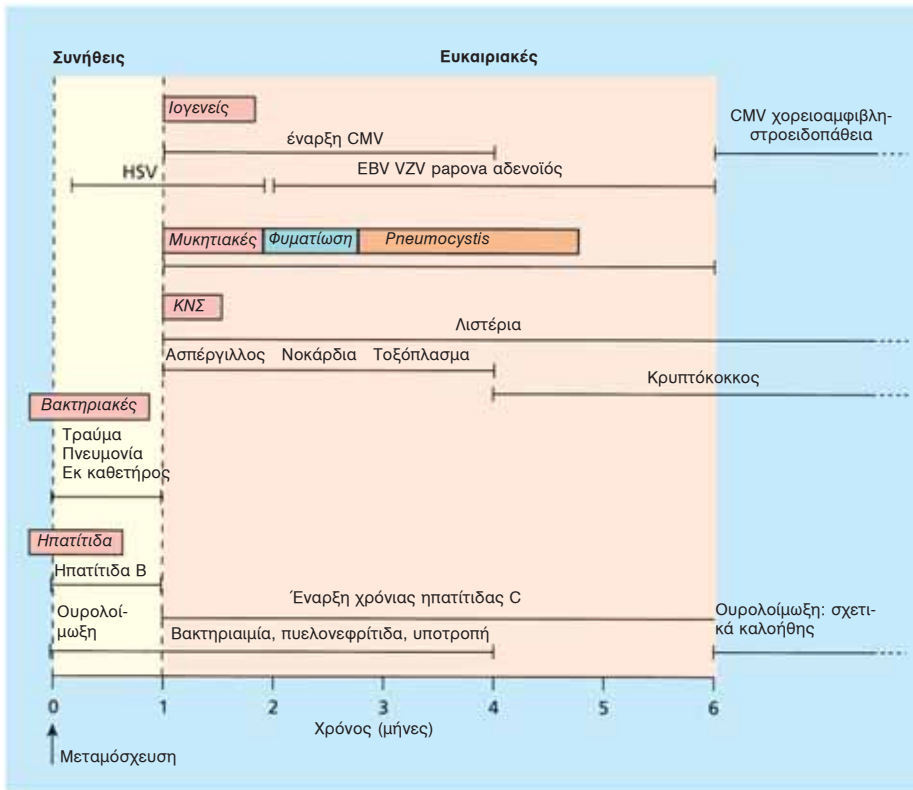
ημέρες, και αντικαταστάθηκε με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, η κρεατινίνη ορού αυξήθηκε, ενώ ο αποβαλλόμενος όγκος ούρων μειώθηκε, και ο ασθενής υπεβλήθη σε αιμοκάθαρση. Δείγμα ορού που είχε φυλαχθεί πριν τη μεταμόσχευση ήταν αρνητικό για αντισώματα έναντι κυτταρομεγαλοϊού (CMV) ή αντιγόνο CMV με ανάλυση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Τώρα όμως ανιχνεύθηκαν IgM αντισώματα έναντι CMV και θετική PCR του ιού. Με βάση αυτά τα ευρήματα η διάγνωση ήταν πρωτοπαθής λοίμωξη από CMV εξαιτίας μεταμόσχευσης νεφρού από CMV θετικό δότη σε CMV αρνητικό δέκτη. Ο ασθενής παρουσίασε πλήρη ύφεση μετά από έγκαιρη θεραπεία με συνδυασμό γκανσικλοβίρης (αντικό ειδικό για τον CMV) και ειδικής ανοσοσφαιρίνης για CMV.

μικτές και συνήθως συμβαίνουν σε προβλέψιμα χρονικά διαστήματα μετά τη μεταμόσχευση (Εικ. 8.10). Οι λοιμώξεις από τον ιό CMV (κυτταρομεγαλοϊός) συχνά σχετίζονται με απόρριψη του μοσχεύματος. Για την αποφυγή λοίμωξης από CMV, οι ασθενείς χωρίς αντισώματα έναντι του CMV πρέπει να λαμβάνουν παράγωγα αίματος αρνητικά για CMV. Η ισχυρή ανοσοκατασταλτική αγωγή έχει οδηγήσει στην εμφάνιση νεφροπάθειας από τον ιό του πολυώματος BK, που ευθύνεται για το 1-10% των περιστατικών ανεπάρκειας του αλλομοσχεύματος. Οι λοιμώξεις στους ανοσοκατεσταλμένους περιγράφονται στο Κεφάλαιο 3.

Μία όψιμη επιπλοκή της μεταμόσχευσης νεφρού είναι η **υποτροπή της αρχικής νόσου** (βλέπε Κεφάλαιο 9). Πρόκειται συνήθως για περιπτώσεις λειτουργικής διαταραχής του μοσχεύματος μετά από μακρές περιόδους σταθερής λειτουργίας του. Αν και η σπειραματονεφρίτιδα υποτροπιάζει ιστολογικά στο ένα-τέταρτο περίπου των μοσχευμάτων, η **συχρότητα κλινικής**

υποτροπής είναι πολύ μικρότερη. Για παράδειγμα, στη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα τύπου II (νόσος των πυκνών εναποθέσεων), παρατηρείται ιστολογική υποτροπή στα τρία-τέταρτα των μοσχευμάτων, αλλά σε αυτή την ομάδα ασθενών, λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων ανεπάρκειας του μοσχεύματος οφείλεται σε υποτροπή.

Άλλη όψιμη επιπλοκή είναι η εκδήλωση ορισμένων ειδών **κακοήθειας** στον δέκτη (βλέπε ενότητα 6.5.1). Η επίπτωση του λεμφώματος στους μεταμοσχευμένους είναι 40 φορές μεγαλύτερη από του γενικού πληθυσμού. Επίσης, το σάρκωμα Kaposi, που είναι βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS, βλέπε Περιστατικό 3.7), παρατηρείται συχνά σε μεταμοσχευμένους. Και τα δύο είναι συχνότερα, όταν χορηγείται ισχυρή ανοσοκατασταλτική αγωγή (αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη ή μονοκλωνικά αντισώματα) και προκαλούνται από ιογενείς λοιμώξεις –το λέμφωμα οφείλεται στον ιό Epstein-Barr (EBV) (βλέπε Περιστατικό



Εικ. 8.10 Χρονοδιάγραμμα επίπτωσης των λοιμώξεων σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. (Rubin RH. *Kidney Int* 1993;44:221-36). CMV, κυτταρομεγαλοϊός· HSV, ιός του απλού έρπητα· EBV, ιός Epstein-Barr· VZV, ιός ανεμευλογιάς-ζωστήρα· ΚΝΣ, κεντρικό νευρικό σύστημα.