

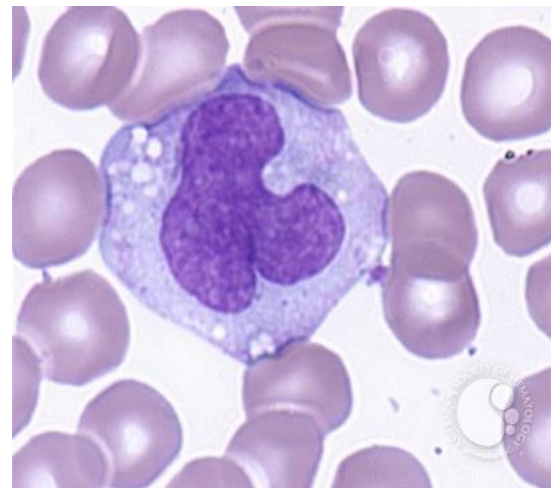
Μονοκύτταρα – Ιστιοκυτταρώσεις Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο

Λίγκα Μαρία

Αιματολόγος, Επιμελήτρια Β'
Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

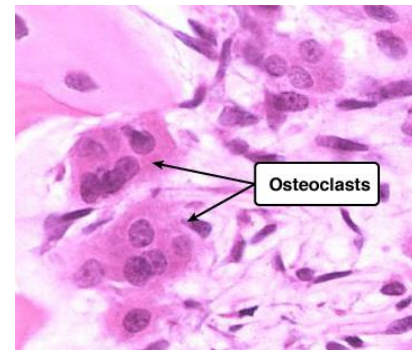
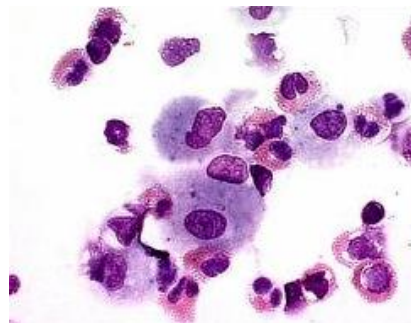
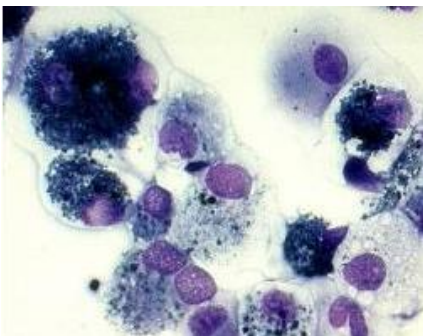
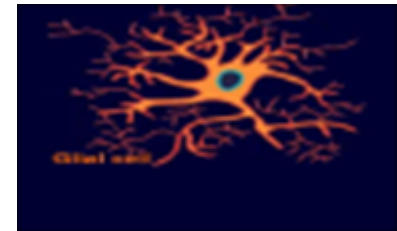
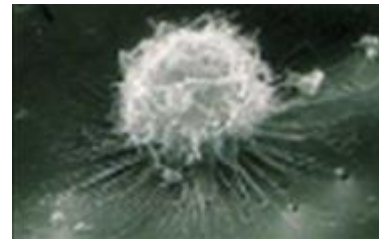
Μονοκύτταρα

- τα μονοπύρηννα συγκαταλέγονται στα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος, είναι πρόδρομοι των μακροφάγων και ανήκουν στο σύστημα των φαγοκυττάρων
- αποτελούν το 3-8% των λευκών αιμοσφαιρίων
- έχουν σχήμα σφαιρικό
- πυρήνας: σχήμα νεφροειδές ή σαν πέταλο αλόγου ή ωοειδές με ανώμαλη περίμετρο
- το κυτταρόπλασμα είναι ελαφρώς βασεόφιλο
- ο ρόλος τους στην άμυνα του ξενιστή είναι σημαντικός, αποτελούν τον δεύτερο μεγαλύτερο κυτταρικό πληθυσμό του ανοσιακού συστήματος
- διακρίνονται δύο βασικές κατηγορίες μονοπύρηννων φαγοκυττάρων:
 - τα μονοκύτταρα – μακροφάγα (M/Φ)
 - τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells, APCs).



Μονοκύτταρα

- τα μονοπύρηννα προέρχονται από τον μυελό των οστών → εισέρχονται στη κυκλοφορία → μονοκύτταρα
- μονοκύτταρα → κυκλοφορούν στο αίμα για 24-48 ώρες και στη συνέχεια μεταναστεύουν στους διάφορους ιστούς, που είναι και ο κύριος τόπος δράσης τους όπου και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα
 - μακροφάγα
 - στους ιστούς → ιστικά μακροφάγα
 - στο ήπαρ → κύτταρα Kupffer
 - πνεύμονες → κυψελιδικά μακροφάγα
 - οστό → οστεοκλάστες
 - ΚΝΣ → μικρογλοιακά κύτταρα
 - ελεύθερα μακροφάγα – αρθρικό, πλευρικό & περιτοναϊκό υγρό



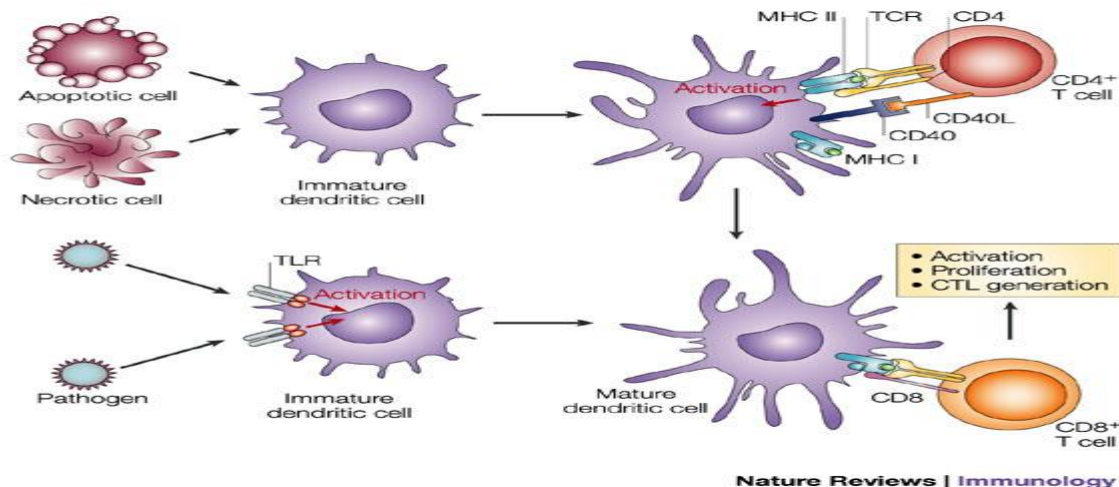
Μονοκύτταρα



- έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες, το κυτταρόπλασμα φέρει άφθονα ψευδοπόδια, χαρακτηριστικό της φαγοκυτταρικής τους ιδιότητας
- η λειτουργία της φαγοκυττάρωσης πυροδοτεί μια σειρά ενζυματικών αντιδράσεων στο εσωτερικό του μακροφάγου που στόχο έχει την καταστροφή του ξένου εισβολέα και τον έλεγχο της λοίμωξης
- απαντούν χημειοτακτικά στην παρουσία νεκρωμένου ιστού, φλεγμονής & ξένων εισβολέων – μικροοργανισμών
- παράγουν διάφορες κυτταροκίνες που προσελκύουν στην περιοχή της βλάβης άλλα φλεγμονώδη κύτταρα (πχ. ουδετερόφιλα)
- τα κατ'εξοχήν κύτταρα που διεκπεραιώνουν αντιδράσεις κυτταρικής ανοσίας.
 - ο εξουδετερώνουν μικροοργανισμούς μέσω της παραγωγής δραστικών ριζών O₂
 - ο παράγουν διαμεσολαβητές ουσίες της φλεγμονής, όπως οι προσταγλανδίνες και οι λευκοτριένες
 - ο παράγουν IL-1, TNF και TGF-β που συμμετέχουν σε αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας
 - ο ασκούν αντί-ογκογόνο δράση, κυρίως μέσω της παραγωγής TNF-α

Μονοκύτταρα

- τα μακροφάγα μαζί με τα δενδριτικά και τα Β-λεμφοκύτταρα αποτελούν την κατηγορία των «ειδικών» αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων
- η διαδικασία που ονομάζεται «παρουσίαση αντιγόνου» περιλαμβάνει την ενσωμάτωση του αντιγόνου μέσα στο αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (π.χ. μακροφάγο), την αποδόμησή του σε πεπτίδια και τη σύνδεση αυτών με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης I ή II, και τέλος την έκφραση αυτών των συμπλεγμάτων στην επιφάνεια του κυττάρου για να αναγνωριστεί από τα Τ-λεμφοκύτταρα
- τα μακροφάγα συμβάλλουν επίσης και στην ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων
 - ο παράγοντας διαλυτά μόρια (IL-12), η οποία ενεργοποιεί τα CD4⁺ κύτταρα και τα οδηγεί προς τον Th1 λειτουργικό φαινότυπο ενώ παράλληλα αυξάνει την κυτταρολυτική δράση των CD8⁻ Τ-λεμφοκυττάρων
 - ο εκφράζοντας στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων συνδιεγερτικά μόρια (B₇₋₁, B₇₋₂), τα οποία συμβάλλουν στην αμεσότερη επαφή των Τ κυττάρων μεταξύ τους και στη μετάδοση ενός επικουρικού σήματος ενεργοποίησης.



Κυτταροκίνες

- οι κυτταροκίνες, είναι μικρά μόρια πρωτεϊνικής φύσης οι οποίες βοηθούν τα κύτταρα της ανοσίας να επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω υποδοχέων που εκφράζονται στην επιφάνειά τους
- όλες οι κυτταροκίνες είναι διαλυτοί παράγοντες που εκκρίνονται από το ένα κύτταρο και επηρεάζουν τη λειτουργία των άλλων ή ακόμα και των ίδιων από τα οποία παρήχθησαν
- μέσω των κυτταροκινών ρυθμίζονται τα ενδοκυτταρικά μηνύματα για τη συντονισμένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος
- οι κυτταροκίνες είναι ο κύριος μεσολαβητής της «ενδοεπικοινωνίας» μεταξύ των μακροφάγων και των Τ λεμφοκυττάρων
- τα κύτταρα στόχοι των κυτταροκινών λαμβάνουν το μήνυμα επειδή φέρουν ειδικούς υποδοχείς υψηλής συγγένειας οι οποίοι ενεργοποιούνται κατά τη δέσμευσή τους με την εκάστοτε κυτταροκίνη και ενεργοποιούν ενδοκυτταρίες βιοχημικές οδούς μετάδοσης του σήματος ενεργοποίησης
- η ενεργοποίηση των υποδοχέων των κυτταροκινών γίνεται συνήθως με ομο- ή ετεροδιμερισμό των πολυπεπτιδικών αλυσίδων του υποδοχέα και την άμεση ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης ή/και θρεονίνης, που ανήκουν στην οικογένεια JAK's (Janus Kinases) ή MAP κινασών
- οι κινάσες αυτές στη συνέχεια φωσφορυλιώνουν ενδοκυτταρίες περιοχές του υποδοχέα και επιστρατεύουν πρωτεΐνες της οικογένειας STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription)
- οι STAT πρωτεΐνες κατόπιν φωσφορυλιώνονται-ενεργοποιούνται όπου και μεταναστεύουν στον πυρήνα όπου ρυθμίζουν την μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων

Κυτταροκίνη	Παράγεται από:	Επίδραση σε άλλα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος
IL-1	Μακροφάγα & Τ-λεμφοκύτταρα	Ενεργοποίηση Β-λεμφοκυττάρων
IL-6	Μακροφάγα & Τ-λεμφοκύτταρα	Πολλαπλασιασμός Β-λεμφοκυττάρων
IL-8	Μακροφάγα & μονοκύτταρα	Χημειοταξία
IL-12	Μακροφάγα & μονοκύτταρα	Ενεργοποίηση NK-κυττάρων
IL-15	Μακροφάγα	Ενεργοποίηση NK-κυττάρων
IL-17	Τ-λεμφοκύτταρα	Ενεργοποίηση μακροφάγων
IL-18	Μακροφάγα	Ενεργοποίηση NK-κυττάρων
TNF-α	Μακροφάγα & Τ-λεμφοκύτταρα	Χημειοταξία

ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΣΕΙΣ

- αποτελούν σύνολο νοσημάτων
- μπορεί να προσβάλλουν ένα όργανο (μονοσυστηματική νόσος) ή περισσότερων του ενός οργάνου (πολυσυστηματική νόσος)
- κοινό παραιννομαστής πολλαπλασιασμός και η συνάθροιση δεινδριτικών ή και μακροφάγων κυττάρων στα σημεία των βλαβών
- παρ'ότι η γνώση για τα ιστοκυτταρικά σύνδρομα έχει πολλαπλασιαστεί, η γνώση της βασικής φυσιολογίας παραμένει βασικά στοιχειώδεις



Εικόνα 1. Οδός διαφοροποίησης των ιστοκυττάρων.

ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΣΕΙΣ

- ❖ Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)
- ❖ Κατηγορία II: ιστοκυττάρωση από κύτταρα non Langerhans
- ❖ Κατηγορία III: κακοήθεις ιστοκυτταρώσεις

Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

Ιστορική αναδρομή:

▪ Ηωσινόφιλο Κοκκίωμα

- είναι μια αργά εξελισσόμενη νόσος
- μονήρης οστική λυτική βλάβη (κρανίο, ΣΣ, λεκάνη) ή μάζα μαλακών μορίων
- χωρίς εξωσκελετική συμμετοχή (ΔΔ από άλλες μορφές LCH)
- θεραπεία: τοπική εξαίρεση / ΑΚΤ, αυτόματη υποχώρηση

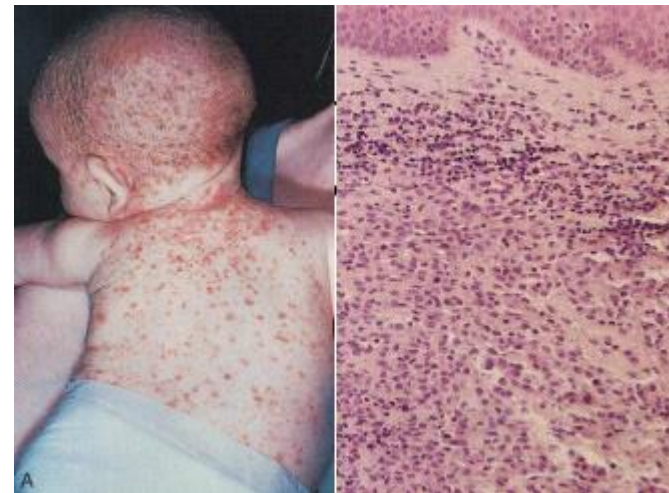


▪ Hand-Schuller-Christian

- κυρίως σε παιδιά 2-10 ετών
- κλασική τριάδα οστικές λυτικές αλλοιώσεις, άπιοις διαβήτης, εξόφθαλμος

▪ Νόσος Letter-Siwe

- παιδιά < 2 ετών
- είναι μια ταχέως εξελισσόμενη νόσος
- δερματικό εξάνθημα
- συστηματική προσβολή ήπατος, σπληνός, πνευμόνων



Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net

Orphanet Journal of Rare Diseases 2013; 8:72

Νέα Ταξινόμηση

▪ Μονοσυστηματική LCH (Single System, SS-LCH):

- ένα όργανο ή σύστημα (μονοεστιακή ή πολυεστιακή)

ο οστό μονήρης βλάβη ή πολυεστιακές βλάβες

ο δέρμα

ο λεμφαδένες

ο υποθάλαμο / υπόφυση / ΚΝΣ

ο πνεύμονες (πνευμονική Langerhans ιστοκυττάρωση)

ο άλλο (π.χ. θυροειδής)

▪ Πολυσυστηματική LCH (Multisystem, MS-LCH)

- δύο ή περισσότερα όργανα ή συστήματα

ο συμμετοχή 'risk organs' (σπλήνας, ήπαρ, ΚΝΣ, αιμοποιητικό σύστημα)

ο χωρίς συμμετοχή 'risk organs'

Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

▪ Πνευμονική Langerhans Ιστοκυττάρωση (PLCH)

- μια μοναδική μορφή της LCH, εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε καπνιστές τσιγάρων
- θεωρείται πλέον μια μορφή ενδιάμεσης πνευμονοπάθειας που σχετίζεται με το κάπνισμα
- μερικοί ασθενείς αναρρώνουν πλήρως μετά τη διακοπή του καπνίσματος, αλλά και άλλοι αναπτύσσουν μακροχρόνιες επιπλοκές όπως πνευμονική ίνωση και πνευμονική υπέρταση

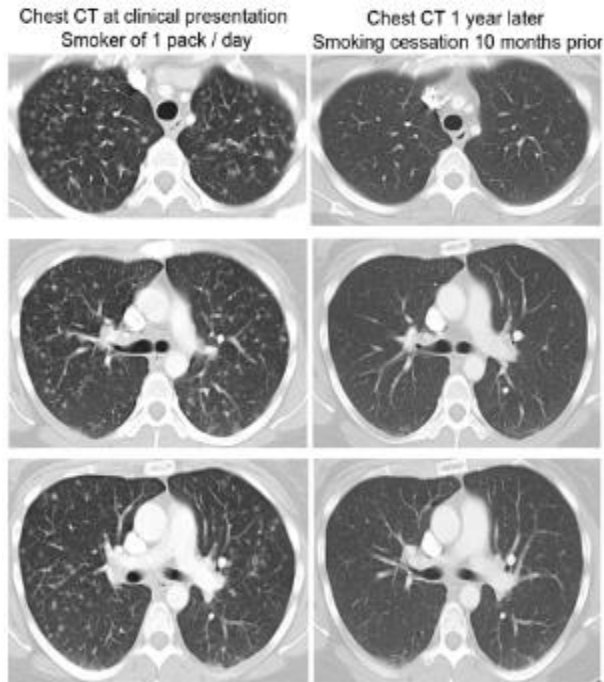
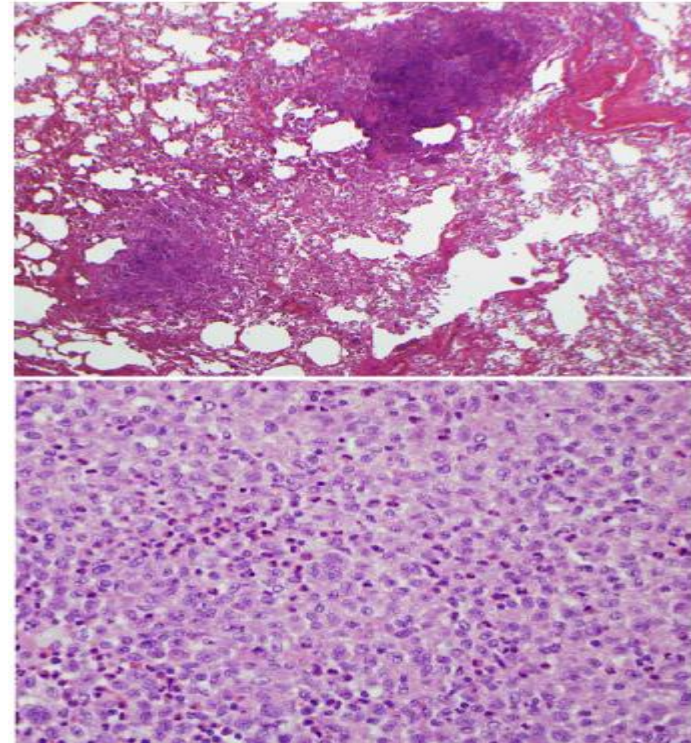


Figure 5 Radiographic improvement following smoking cessation



Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

First line systemic therapy

Recommendation

Mild Symptoms, No Risk Organ Involved:

- Methotrexate 20 mg per week p.o/i.v.
- Azathioprine 2 mg/kg/d p.o
- Thalidomide 100mg/d p.o in skin or soft tissue multifocal single system LCH

Additionally In Multifocal Bone LCH

- zoledronic acid 4 mg i.v.
- q 1 (- 6) month (depending on extent and response)

Symptomatic, MS-LCH, No Risk Organs involved

- Cytarabine 100 mg/m² d1-5 q4w i.v.
- Etoposide 100 mg/m² d1-5 q4w i.v.
- Vinblastin/Prednisolone (like in pediatric studies)

MS-LCH, Risk Organs Involved

- 2-CDA 6 mg/m² d1-5 q4w s.c./i.v.
-

Ενδείξεις συστηματικής θεραπείας:

- MS-LCH με ή χωρίς συμμετοχή 'risk organs'
- SS-LCH με πολυεστιακές βλάβες
- SS-LCH με βλάβες ειδικής τοποθεσίας

Therapeutic recommendations in pLCH

Recommendation

First step is smoking cessation in all patients

Watchful waiting in a- or minor symptomatic patients

Systemic steroid therapy in symptomatic patients

Chemotherapy (e.g. 2-CDA) in progressive disease

Consider lung transplantation in case of severe respiratory failure or major pulmonary hypertension

Κατηγορία II: Ιστιοκυττάρωση από κύτταρα non Langerhans

Class IIa: Dermal dendritic cell histiocytosis

- Dermatofibroma
- Juvenile xanthogranuloma
- Benign cephalic histiocytosis
- Generalized eruptive histiocytoma
- Papular xanthogranuloma
- Erdheim Chester disease
- Progressive nodular histiocytosis
- Solitary reticulohistiocytoma
- Xanthoma disseminatum
- Fat storing hamartoma of dermal dendrocytes

Class IIb: Non Langerhans cell, non dermal dendritic cell histiocytosis

- Diffuse plane xanthomatosis
- Reticulohistiocytosis
- Necrobiotic xanthogranuloma
- Rosal Dorfman disease
- **Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)**
- Familial sea blue histiocytes
- Hereditary progressive mucinous histiocytosis
- Multicentric reticulohistiocytosis
- Malakoplakia

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο ή Αιμοφαγοκυτταρική Λεμφοιστιοκυττάρωση

- αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο της κατηγορίας II των ιστοκυτταρικών συνδρόμων
- κλινικοπαθολογικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συστηματική διέγερση και ενεργοποίηση των μακροφάγων του μυελού των οστών με αποτέλεσμα την εικόνα φαγοκυττάρωσης των αιμοποιητικών κυττάρων αλλά και σε άλλα δικτυοενδοθηλιακά συστήματα
- σπάνιο νόσημα (1 ασθενή / 10^6 κατοίκους)
- ίδια συχνότητα προσβολής ♂ / ♀
- σε αντίθεση με την LCH, η HLH δεν είναι κλωνική νόσος

Ταξινόμηση ΑΦΣ

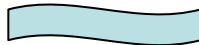
Πρωτοπαθές ή γενετικά καθοριζόμενο ΑΦΣ

Οικογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοιστιοκυττάρωση (Farquhar disease)

- Γνωστές γενετικές ανωμαλίες περφορίνη, Munc 13-4, syntaxin 11
- Άγνωστες γενετικές διαταραχές

Σύνδρομο ανοσολογικού ελλείματος

- Σύνδρομο Chediak-Higashi (GHS)
- Σύνδρομο Griscelli (GS)
- Σύνδρομο X φυλοσύνδετο λεμφοπερπλαστικό σύνδρομο (XLP)
- Σύνδρομο Wiskott-Aldrich
- Σοβαρή συνδυαζόμενη ανοσοανεπάρκεια
- Lysinuric πρωτεϊνικά δυσανεξία
- Σύνδρομο Hermansky-Pudlak



- κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
- σχετίζεται με ελαττωμένη λειτουργία των NK κυττάρων

Δευτεροπαθές ή αντιδραστικό ΑΦΣ

ΑΦΣ σχετιζόμενο με λοιμώξεις

- ΑΦΣ σχετιζόμενο με ιογενείς λοιμώξεις
- λοίμωξη από Ερπητοϊούς (HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-8)
- HIV
- άλλοι ιοί : αδενοϊοί, ιοί ηπατίτιδας, Parvovirus, Influenza
- βακτηριακές λοιμώξεις, μυκοβακτηριδίων, σπείροχαιτών
- παράσιτα
- μύκητες

ΑΦΣ σχετιζόμενο με κακοήθειες

ΑΦΣ σχετιζόμενο με ρευματολογικά νοσήματα

- Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

Φαρμακευτικής αιτιολογίας

(μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιεπηλιπτικά, μεθοτρεξάτη, άλατα χρυσού, παρεντερική σίτιση, αντι-TNF-α θεραπεία, αντι-CD52 θεραπεία)

Φυσιοπαθολογία ΑΦΣ

- ΑΦΣ χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική φλεγμονή → αντιδραστική διαδικασία
- προκύπτει από την παρατεταμένη και έντονη ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (μακροφάγα, ιστιοκύτταρα) και των T CD8+ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων
- έντονη υπερπλασία και έκτοπη μετανάστευση των T λεμφοκυττάρων
- λειτουργικές ανωμαλίες των NK κυττάρων έχουν παρατηρηθεί σε όλους τους τύπους ΑΦΣ
- τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα και τα NK κύτταρα αποδομούν ή εξολοθρεύουν τους στόχους τους, απελευθερώνοντας κυτταρολυτικά κοκκία τα οποία περιέχουν ένζυμα όπως η περφορίνη και οι σειράσες
- οικογενή τύπο συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων → επηρεάζουν αρνητικά ή αλλοιώνουν την παραγωγή, την απελευθέρωση ή την ενδοκυττάρια κυκλοφορία αυτών των κοκκίων → δεν είναι αποτελεσματικές στην απομάκρυνση των αντιγόνων και προκαλούν την συνεχή ανοσολογική ενεργοποίηση και τα υψηλά επίπεδα των κυτταροκινών
- μεταλλάξεις γονίδιο PFR1 → ελαττωμένη παραγωγή περφορίνης
- μεταλλάξεις γονίδιο Munc 13D → ελαττωμένη απελευθέρωση των κοκκίων
- μεταλλάξη γονίδιο syntaxin11 → ελαττωμένη ενδοκυττάρια κυκλοφορία των κοκκίων των κυτταρολυτικών ενζύμων

Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια

A. Μοριακή διάγνωση συμβατή με ΑΦΣ

B. Διαγνωστικά κριτήρια ΑΦΣ

Πρέπει να πληρούνται 5 ή περισσότερα από τα ακόλουθα 8:

- Πυρετός
- Σπληνομεγαλία
- Κυτταροπενίες (να επηρεάζονται ≥ 2 κυτταρικές σειρές στο περιφερικό αίμα)
Αιμοσφαιρίνη < 9 g/dL (νεογνά < 4 εβδομάδων: Αιμοσφαιρίνη < 10 g/dL)
Αιμοπετάλια $< 100.000/\mu\text{L}$
Ουδετερόφιλα (ANC) $< 1.000/\mu\text{L}$
- Υπερτριγλυκεριδαιμία ή και υποϊνωδογοναιμία
Τριγλυκερίδια νήστεως ≥ 265 mg/dL
Ινωδογόνο ≤ 150 mg/dL
- Αιμοφαγοκυττάρωση σε μυελό οστών, σπλήνα, λεμφαδένες ή ENY:
Χωρίς ενδείξεις κακοήθειας
- Ελαττωμένη ή πλήρης έλλειψη δραστηριότητας των κυττάρων NK (σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς του εκάστοτε εργαστηρίου)
- Αυξημένα επίπεδα φερρίνης ορού (≥ 500 $\mu\text{g/L}$)
- Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-2 (sCD25) πάνω από τα φυσιολογικά όρια για την ηλικία

Επικουρικές ενδείξεις:

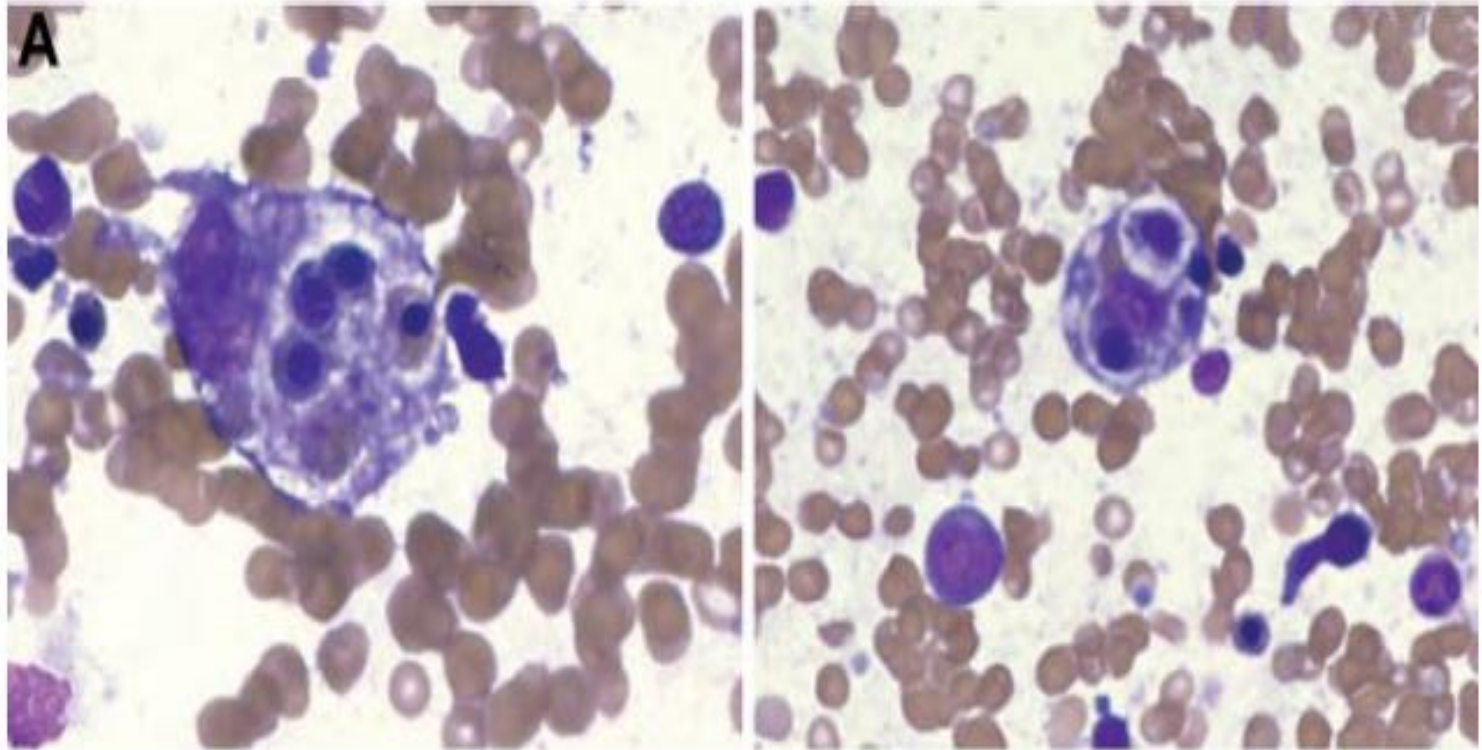
- Συμπτώματα ΚΝΣ και ευρήματα ENY:
(α) Μέτρια πλειοκυττάρωση 20–80 λεμφοκύτταρα/ μL ENY (κυρίως T-λεμφοκύτταρα),
(β) αύξηση λευκώματος σε 0,5–1 g/L ENY και
(γ) αιμοφαγοκυττάρωση στα ιστιοκύτταρα-μακροφάγα του ENY
- Τρανσαμινασαιμία
- Χολερυθριναιμία
- LDH ορού > 1.000 IU/L

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα, ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

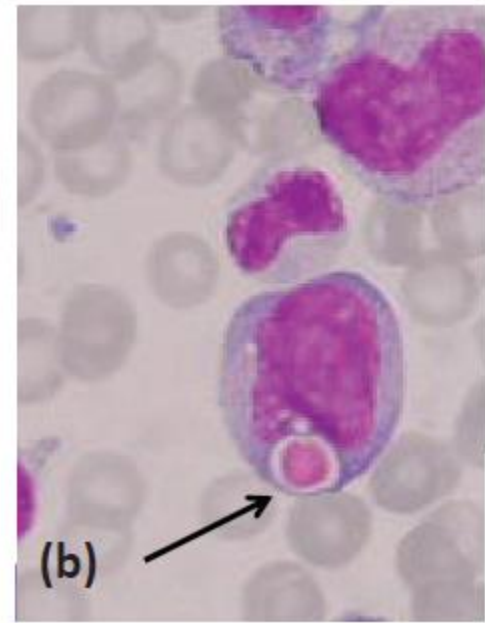
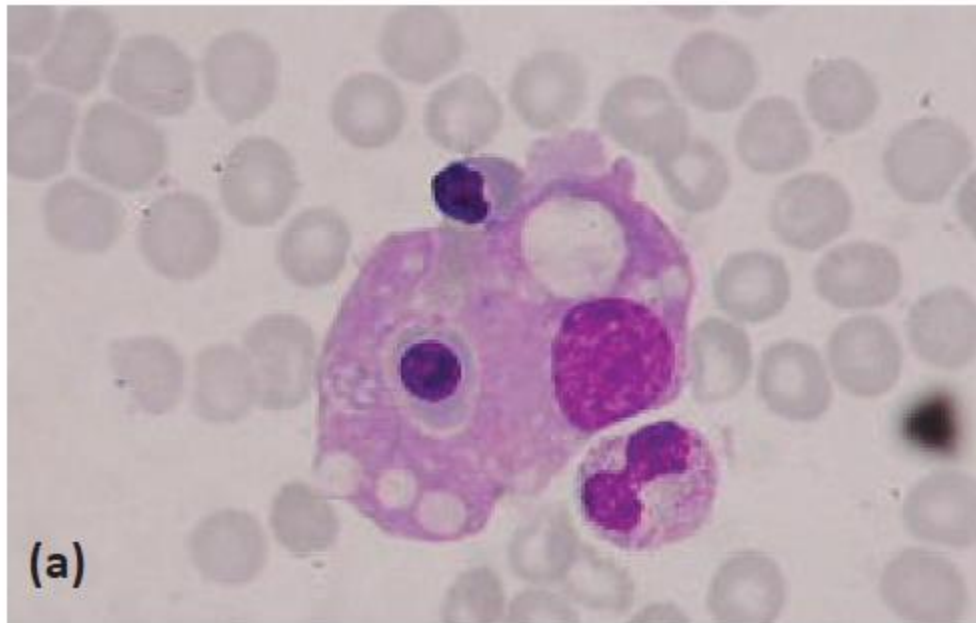
Διαγνωστικός έλεγχος

- γενική αίματος
- πλήρες βιοχημικό
- PT, aPTT, ινωδογόνο
- κολλαγονικός έλεγχος
- κ/α αίματος, ούρων, πτυέλων για κοινά μικρόβια, μύκητες, βρουκέλλα
- ορολογικός έλεγχος EBV, CMV, HIV, VZV, HSV, HHV-6, HHV-8, adenovirus, parvovirus B19
- αναζήτηση ορό Cryptococcal Ag και Galactomannan
- Leishmania
- CT θώρακος / κοιλίας
- βιοψία μυελού των οστών, βιοψία λεμφαδένων
- ανοσοφαινότυπος

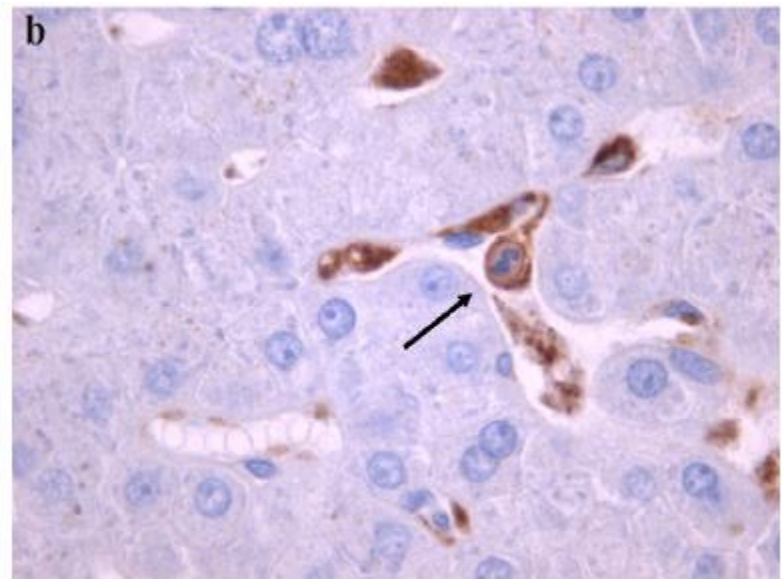
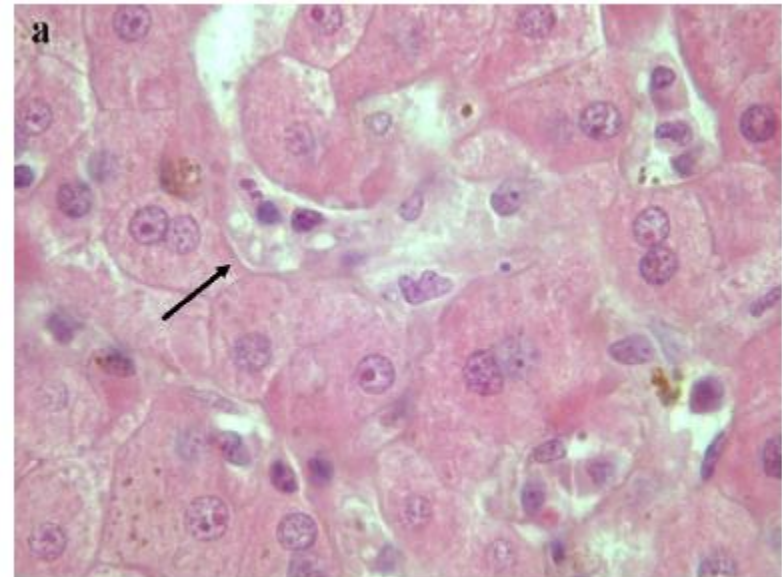
Βιοψία μυελού των οστών



Βιοψία μυελού των οστών



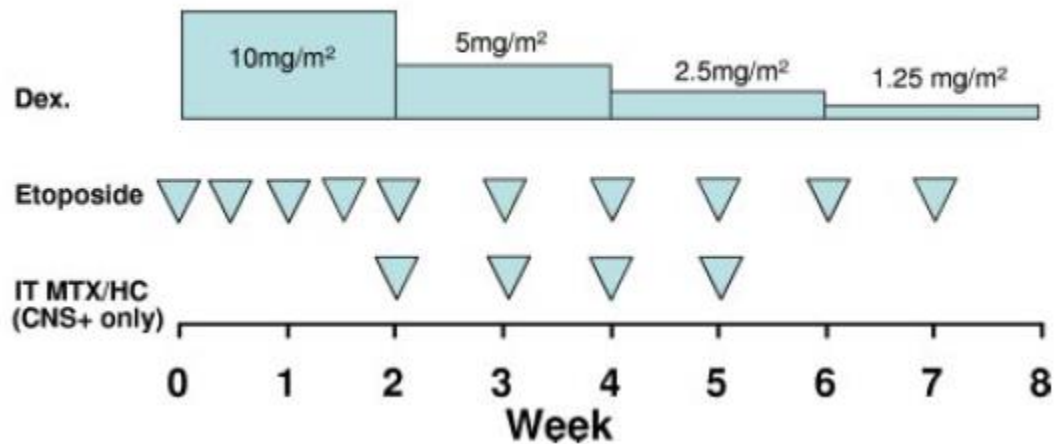
Βιοψία ήπατος



- a. Erythrophagocytosis by a Kupffer cell
- b. Phagocytosis of a neutrophil by a Kupffer cell

Θεραπευτική αντιμετώπιση

- βασίζεται σε διεθνή πρωτόκολλα της Εταιρίας Ιστοκυτταρώσεων (HLH-94, HLH-2004)



Θεραπευτική αντιμετώπιση

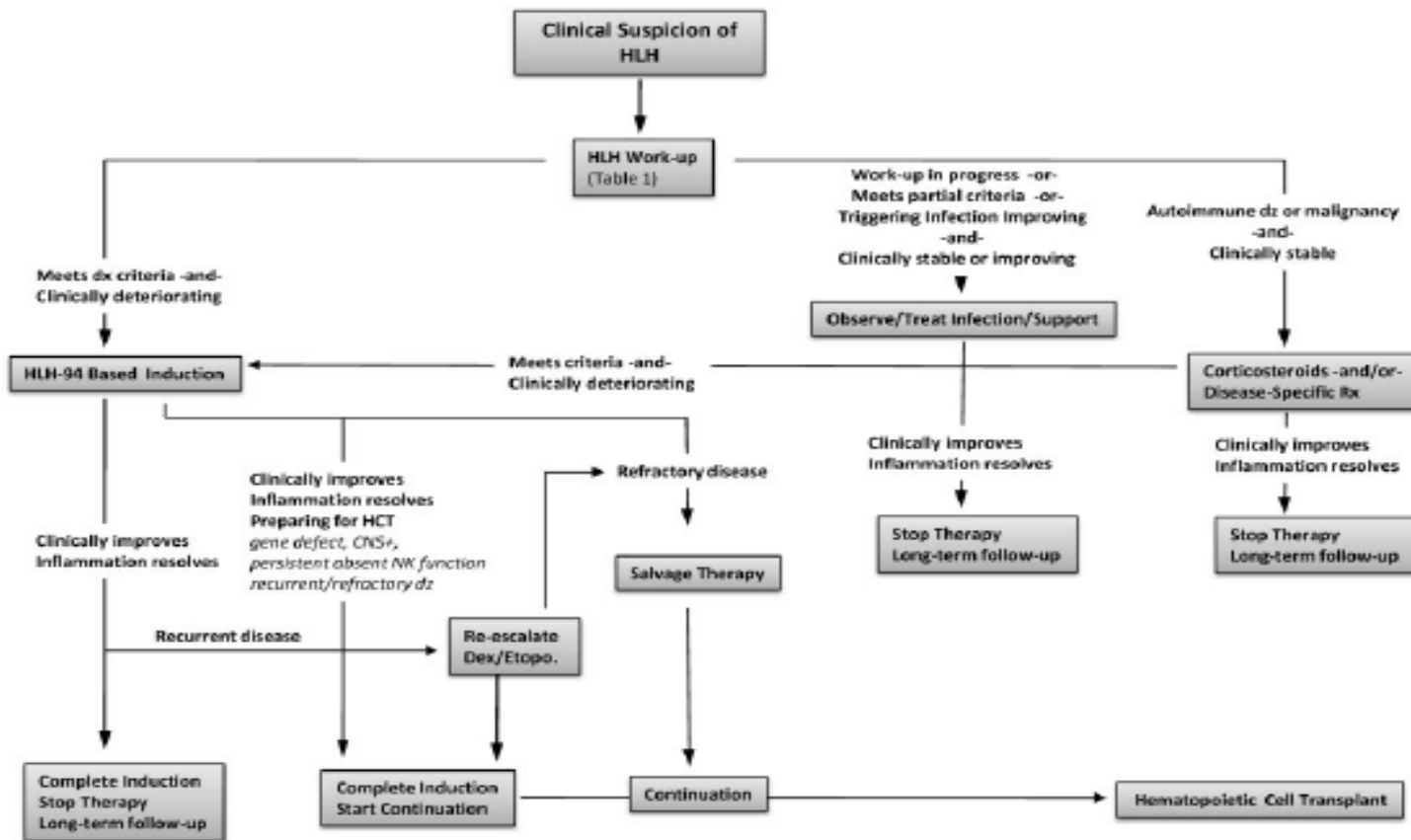


Figure 6. Treatment strategy for HLH. An algorithm for HLH treatment strategies in various clinical contexts.

Συμπεράσματα ΑΦΣ

- σπάνιο, δύσκολα αναγνωρίσιμο και ταχέως θανατηφόρο νόσημα
- οφείλεται στη μη φυσιολογική ολοκλήρωση της ανοσιακής απάντησης σε ερεθίσματα (λοιμώξεις / κακοήθειες)
- δεν υπάρχει χαρακτηριστικό παθολογικό εργαστηριακό εύρημα για τη διάγνωση
- η απουσία θετικού ιστορικού δεν αποκλείει την οικογενή/πρωτοπαθή μορφή
- έγκαιρη έναρξη θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας
- σε αντίθεση με την ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans, μια νόσο κλωνική με τοπική ανάπτυξη ιστοκυττάρων και δράση κυτταροκινών, το ΑΦΣ είναι μη κλωνική, γενικευμένη και συστηματική νόσος, η οποία παριστά ένα σύνδρομο διαταραχής της ανοσιακής ανάπτυξης

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

Ερωτήσεις???