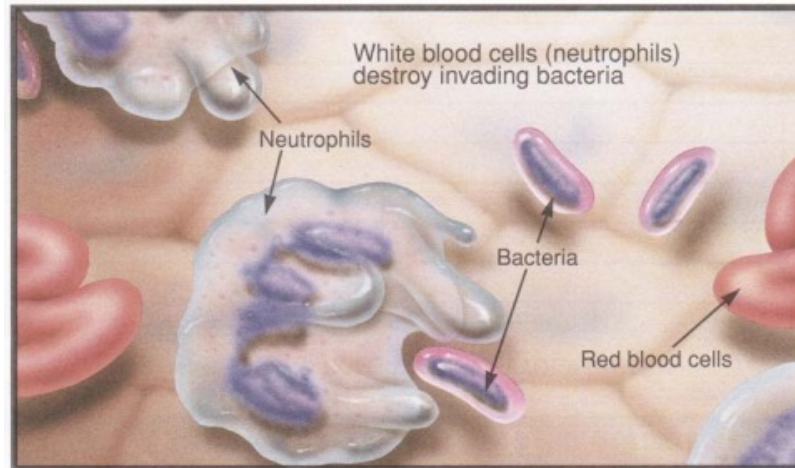


Διαγνωστική προσπέλαση Ουδετεροπενίας



Έλενα Σολωμού

Παράκληση για εκτίμηση.....

- Γυναίκα 65 ετών, με ιστορικό ΑΥ προσέρχεται στο ΤΕΠ με εμπύρετο (40° C) και συνοδό φαρυγγαλγία από 4 μέρες.
- Από τη φυσική εξέταση → όψη πάσχοντος, εικόνα αμυγδαλίτιδας
- Εργαστηριακός έλεγχος: WBC 1200/ μ L (ANC:200), Hgb:12.5g/dl, PLT: 155.000, CRP ++

Ουδετεροπενία

- Ορισμός
- Αίτια
- Διαφορική Διάγνωση
- Διαγνωστική Προσπέλαση
- Αντιμετώπιση

Ουδετεροπενία

- Ήπια Ουδετεροπενία ANC: 1000-1500/ μ L
- Μέτρια Ουδετεροπενία ANC: 500-1000/ μ L
- Βαριά Ουδετεροπενία ANC < 500/ μ L

Διαφορική Διάγνωση

Αίτια Ουδετεροπενίας

- ***Συγγενή αίτια***

- Ουδετεροπενία σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (Ethnic neutropenia, πιο συχνά Μέση Ανατολή και Αφρική)
- Καλοήθους οικογενής ουδετεροπενία
- Κυκλική ουδετεροπενία
- Βαριά συγγενής ουδετεροπενία (SCN)

Αίτια Ουδετεροπενίας

- **Επίκτητα αίτια**

- Λοιμώξεις (μετά από λοίμωξη, σήψη, ιοί)
- Φάρμακα (ήπια ουδετεροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία)
- Αυτοάνοσα (πρωτοπαθή, δευτεροπαθή, Σ. Felty)
- Κακοήθεια (AL, MDS, LGL, MM, lymphoma)
- Διατροφικά αίτια (έλλειψη B12, φυλικό, χαλκός)

Συγγενής ουδετεροπενία

- Δυνατό να αφορούν νοσήματα μόνο με ουδετεροπενία ή άλλα που συνοδεύονται και με ουδετεροπενία
- Συνήθως η καλοήθης οικογενής ουδετεροπενία και η ουδετεροπενία σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες είναι ήπια χωρίς να συνοδεύονται από βαριές λοιμώξεις

Ethnic Neutropenia

- Ήπια χρόνια ουδετεροπενία (συνήθως ANC>1000)
- Χωρίς ιστορικό πολλαπλών λοιμώξεων
- Πιο συχνά σε Μεσογειακούς και Αφρικανικής προέλευσης πληθυσμούς
- Πολυμορφισμοί στο γονίδιο *DARC* (*Duffy Antigen Receptor Complex*) σχετίζονται με ουδετεροπενία κυρίως σε αφρικανούς
- Ο μηχανισμός με τον οποίο ο *Duffy*(-) φαινότυπος σχετίζεται με ουδετεροπενία είναι άγνωστος

Καλοήθης Οικογενής Ουδετεροπενία

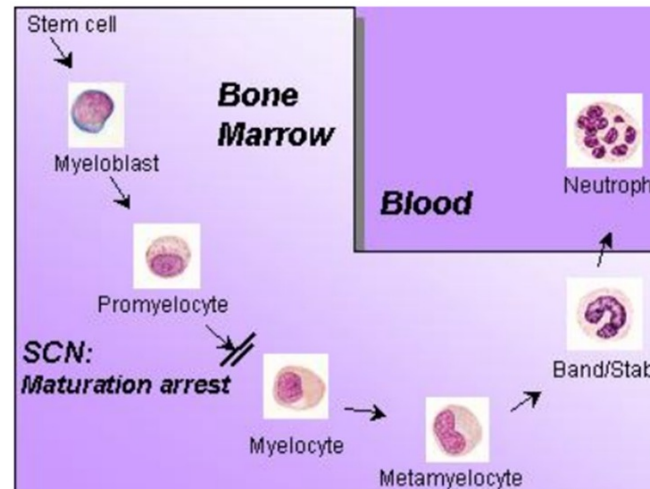
- Μοιάζει πολύ με την ethnic neutropenia
- Σαφή κληρονομικό χαρακτήρα
- Δεν έχει αναγνωριστεί το γονίδιο που πιθανά είναι υπεύθυνο
- Δεν έχει αναγνωριστεί σε συγκεκριμένους πληθυσμούς

Severe Congenital Neutropenia (SCN)

- Συγγενείς διαταραχές που χαρακτηρίζονται από βαριά ουδετεροπενία και πολλαπλά επεισόδια λοιμώξεων από τη βρεφική ηλικία
- Η χορήγηση G-CSF έχει βελτιώσει την κακή πρόγνωση του νοσήματος
- Αποτελεί ετερογενές σύνδρομο με μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια των ουδετεροφίλων.
- Πιο συχνά εμφανίζονται με μεταλλάξεις στα γονίδια *ELANE* (*neutrophil elastase*) και το *HAX1*

Severe Congenital Neutropenia (SCN)

- Όλοι οι υπότυποι έχουν 10-30% πιθανότητα να εμφανίσουν ΟΜΛ
- Η διάγνωση γίνεται κατά τη βρεφική ηλικία και έτσι η κακή πρόγνωση που τη συνοδεύει δεν σχετίζεται με την ουδετεροπενία των ενηλίκων



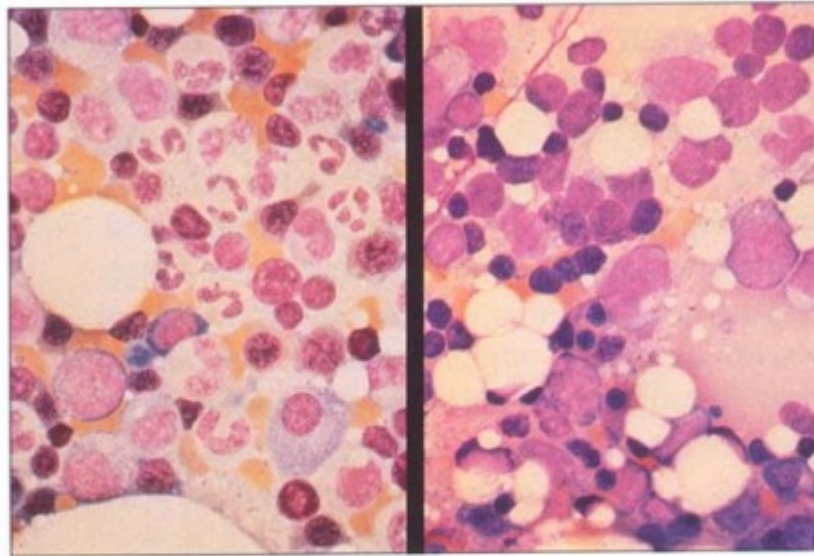
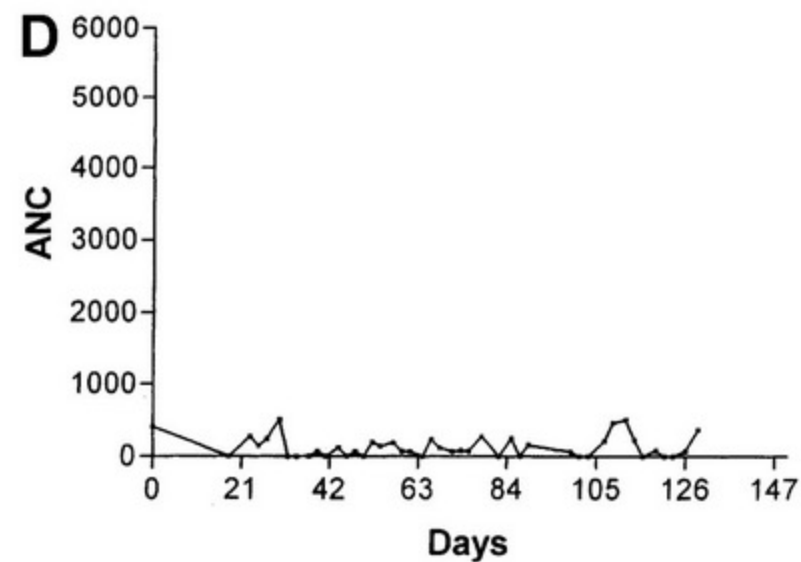
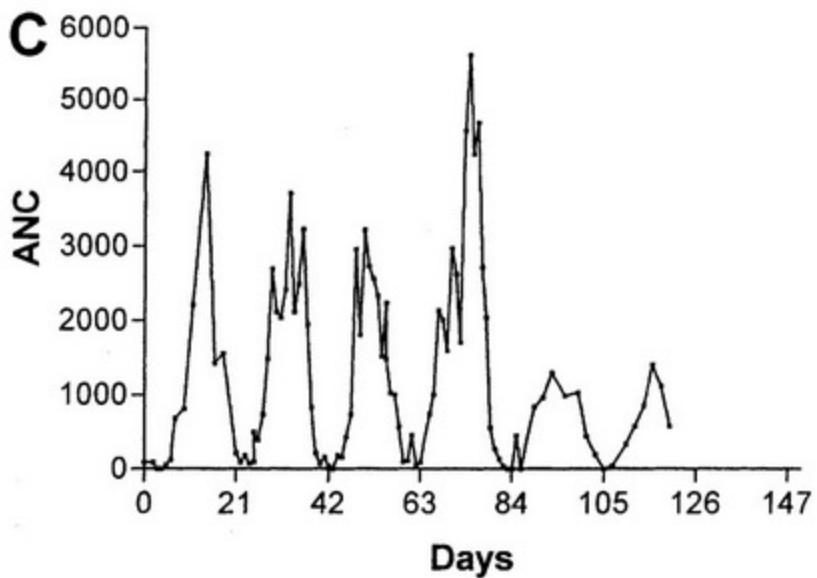
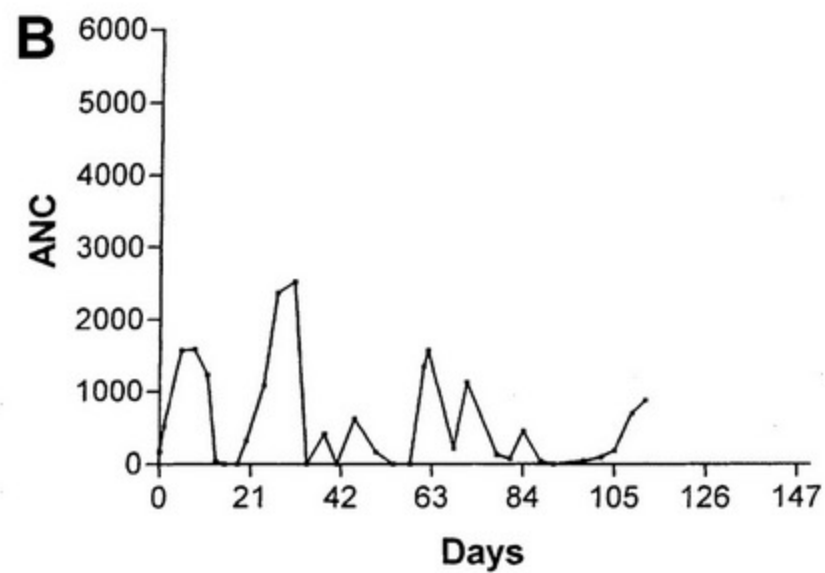
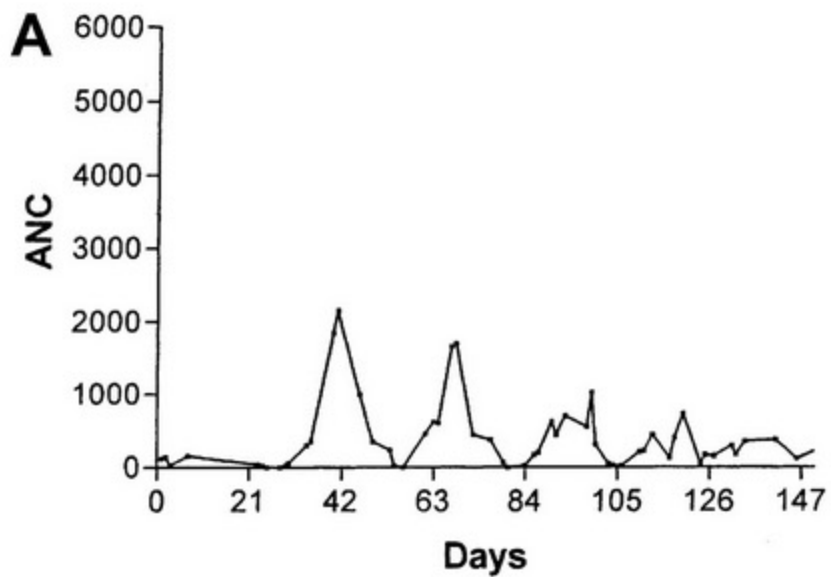


Figure 4. A typical *bone marrow* of a patient with severe congenital neutropenia showing the absence of mature *neutrophils* (right) compared to the *bone marrow* of a healthy individual with *neutrophils* at all stages of maturation (left).

Κυκλική Ουδετεροπενία (CN)

- Χαρακτηρίζεται από αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια ουδετεροπενίας που εμφανίζονται περίπου κάθε 2-5 εβδομάδες
- Κάποιοι ασθενείς δυνατό να εμφανίζουν λοιμώξεις ή στοματικά έλκη
- Σε αντίθεση με τη SCN, δεν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ΟΜΛ
- Αυτοσωματικός επικρατούν χαρακτήρας κληρονομικότητας λόγω μεταλλάξεων στο *ELANE* γονίδιο (σχεδόν 100%)

- Έχει περιγραφεί η ίδια μετάλλαξη να συνοδεύει άτομα της ίδιας οικογένειας τα οποία άλλα διαγνώστηκαν με SCN και άλλα με CN.
- Πως οι ίδιες μεταλλάξεις οδηγούν σε διαφορετικούς φαινοτύπους δεν είναι γνωστό
- Πιο ήπια κλινική εικόνα από SCN, γι' αυτό και μπορεί να διαγνωσθεί και σε ενηλίκους



Άλλα συγγενή σύνδρομα που συνοδεύονται από ουδετεροπενία

- Shwachman-Diamond Syndrome
- Fanconi anemia
- Dyskeratosis congenita
- Chediak-Higashi syndrome
- Griscelli syndrome II
- Cartilage-hair hypoplasia

Επίκτητη Ουδετεροπενία

- Η επίκτητη ουδετεροπενία είναι πολύ πιο συχνή σε σχέση με τις συγγενείς
- Λοιμώξεις, φάρμακα, αυτοάνοσα νοσήματα, υπερσπληνισμός, έλλειψη βιταμινών, ακόμα και αιματολογικές κακοήθειες, όλα δυνατό να συνοδεύονται από ουδετεροπενία
- Επίσης ένας σημαντικός αριθμός ασθενών έχουν χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία

Λοιμώξεις και ουδετεροπενία

- Θεωρητικά όλες οι ιογενείς λοιμώξεις είναι δυνατό να συνοδεύονται από ουδετεροπενία
- Πιο συχνά στην ανεμευλογιά, ιλαρά, ερυθρά, γρίπη, ηπατίτιδα, EBV, και HIV
- Συνήθως περιορίζεται και υποχωρεί η ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων. Μπορεί να είναι πιο παρατεταμένη σε EBV και HIV

- Στις βακτηριακές λοιμώξεις πιο σπάνια συνυπάρχει ουδετεροπενία.
- Σε λοιμώξεις από βρουκέλλα, ρικέτσια και μυκοβακτηρίδια είναι δυνατό να υπάρχει ουδετεροπενία
- Σήψη από οποιοδήποτε παθογόνο μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενία, με κακή πρόγνωση

Φάρμακα και ουδετεροπενία

- Αντιβιοτικά
- Αντιμυκητιασικά
- Αντιφλεγμονώδη
- Αντιθυρεοειδικά
- Ψυχιατρικά
- Αντιεπιληπτικά
- Καρδιαγγειακά
- Διουρητικά
- Άλλα

Class	Drug	Frequency reported	Nature of reaction
Antibiotics	Semisynthetic penicillins (amoxicillin, ampicillin*)	Int	Both
	Cephalosporins	Int	Both
	Vancomycin	High	Both
	Macrolides	Low	Neutropenia
	TMP-SMX*	High	Agranulocytosis
	Dapsone*	High	Agranulocytosis
	Chloramphenicol	High	Agranulocytosis
Antifungals	Amphotericin	Low	Neutropenia
	Flucytosine	Low	Agranulocytosis
Antimalarials	Chloroquine	Low	Agranulocytosis
	Quinine	Int	Agranulocytosis
Antiinflammatory agents	Ibuprofen*	Low	Agranulocytosis
	Diclofenac*	Int	Agranulocytosis
	Sulfasalazine*	High	Agranulocytosis
	Gold salts		Agranulocytosis
Antithyroid drugs	Methimazole*	High	Agranulocytosis
	Propylthiouracil	Int	Agranulocytosis

Psychotropic agents	Clozapine*	High	Agranulocytosis
	Phenothiazines (chlorpromazine)	Int	Agranulocytosis
	Tricyclic agents (amitriptyline*)	Low	Agranulocytosis
Antiepileptics	Carbamazepine*	Low	Neutropenia
	Phenytoin*	Int	Agranulocytosis
	Valproate	Low	Neutropenia
	Ethosuximide	Low	Neutropenia
Cardiovascular drugs	Antiarrhythmic agents (procainamide,* flecainide*)	High	Agranulocytosis
	ACE inhibitors	Int	Agranulocytosis
	Propranolol	Low	Agranulocytosis
	Digoxin*	Int	Agranulocytosis
	Ticlopidine	High	Agranulocytosis
Diuretics	Thiazides*	Low	Neutropenia
	Furosemide	Low	Neutropenia
	Spirolactone*	Low	Agranulocytosis
	Acetazolamide	Low	Neutropenia
Other	Deferiprone*	Int	Agranulocytosis
	Levamisole	Int	Agranulocytosis
	Rituximab	Int	Agranulocytosis

Φάρμακα και ουδετεροπενία

- Αποτελούν το πιο συχνό αίτιο ουδετεροπενίας
- ΧΜΘ → καταστολή μυελού
- Τικλοπιδίνη, σουλφασαλαζίνη, και κλοζαπίνη → ιδιοσυγκρασιακά
- Κλοζαπίνη, κεφαλοσπορίνη, πενικιλίνη, ΜΣΑΦ, τριπεθορπιμη-σουλφαμεθοξαζόλη, φαίνεται να σχετίζονται πιο συχνά με ουδετεροπενία

Φάρμακα και ουδετεροπενία

- Πρέπει να γίνει διάκριση ανάμεσα στην ιδιοσυγκρασιακή βαριά ουδετεροπενία και την ήπια ουδετεροπενία που σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου
- Στις περισσότερες περιπτώσεις τα φάρμακα προκαλούν *ήπια ουδετεροπενία που σχετίζεται με την δόση* του φαρμάκου.
- Ιδιοσυγκρασιακά δυνατό να προκαλέσουν ακοκκιοκυτταραιμία από την αρχή, με βαριά κλινική εικόνα, εμπύρετο και σήψη. Σε αυτή τη περίπτωση πρέπει να γίνει διακοπή του φαρμάκου

Διατροφικά αίτια και ουδετεροπενία

- Η νευρική ανορεξία δυνατό να συνοδεύεται από μια ήπια ουδετεροπενία
- Η έλλειψη B12 και φυλλικού μπορεί να συνδιάζεται με ουδετεροπενία, αλλά συνήθως συνυπάρχει μακροκυττάρωση και πανκυτταροπενία
- Η έλλειψη χαλκού προκαλεί ουδετεροπενία και κλινικά χαρακτηριστικά που μοιάζουν με έλλειψη B12. Πιο συχνά σε ασθενείς με γαστρικό by-pass

Αυτοάνοση Ουδετεροπενία

- Μπορεί να εμφανιστεί μεμονωμένα ή σε συνδιασμό με συστηματικά ρευματικά νοσήματα (RA, SLE)
- Συνήθως πρόκειται για αυτοαντισώματα έναντι συγκεκριμένων ουδετεροφιλικών αντιγόνων (CD177, CD11a, CD11b, ..)

Πρωτοπαθής Αυτοάνοση Ουδετεροπενία

- Συνήθως εμφανίζεται το 1^ο έτος της ζωής και χωρίς να σχετίζεται με άλλο αυτοάνοσο νόσημα
- Η ουδετεροπενία μπορεί να είναι μέτρια ή βαριά και συνήθως συνυπάρχει λοίμωξη.
- Στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρεί μέχρι το 2^ο έτος (95%), αλλά προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών και G-CSF συνήθως απαιτούνται μέχρι την υποχώρηση

Δευτεροπαθής Αυτοάνοση Ουδετεροπενία

- Παρατηρείται σε ενηλικους και συνοδεύει κάποιο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα
- Συνήθως πρόκειται για ήπια ουδετεροπενία η οποία μπορεί να επιδεινώνεται με την έξαρση του υποκείμενου νοσήματος
- Συνήθως ανταποκρίνεται σε θεραπεία με κορτικοειδή ή ανοσοσφαιρίνη που χρησιμοποιούνται για το υποκείμενο νόσημα
- Θεραπεία για την ουδετεροπενία μόνο αν συνυπάρχει λοίμωξη με πολύ χαμηλό αριθμό ANC

Σύνδρομο Felty

- Χαρακτηρίζεται από τη τριάδα RA, σπληνομεγαλία και ουδετεροπενία
- Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν βαριές λοιμώξεις
- Η αποτελεσματική θεραπεία για την υποκείμενη βαριά RA, συνήθως βελτιώνει την ουδετεροπενία, αλλά και η χρήση G-CSF μπορεί να βοηθήσει

Large Granular Lymphocyte leukemia (LGL)-neutropenia

- Η ουδετεροπενία που συνοδεύει την LGL, μπορεί να συνδιάζεται με RA, σπληνομεγαλία, έλκη σφυρών, και στενή σύνδεση με το HLA-DR4
- Μεγάλη ομοιότητα με το σ. Felty (πιθανά ανήκουν στην ίδια οντότητα)
- Η ουδετεροπενία μπορεί να είναι βαριά και συνήθως ανταποκρίνεται σε MTX, G-CSF, ή κυκλοφωσφαμίδη
- Η T-LGL μπορεί να συνοδεύεται από βαριά ουδετεροπενία που συνήθως απαιτεί θεραπεία.
- Η NK-LGL δεν συνδιάζεται με ουδετεροπενία ή ρευματολογικές εκδηλώσεις

SLE και ουδετεροπενία

- Εμφανίζεται σε αρκετά μεγάλο ποσοστό (σε κάποιες μελέτες μέχρι και στο 50% των ασθενών)
- Συνήθως συνδιάζεται με τη πορεία του νοσήματος, ενώ κατά τις εξάρσεις παρατηρείται πτώση των ουδετεροφίλων
- Συνήθως οι λοιμώξεις στο SLE σχετίζονται περισσότερο με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία παρά με την ουδετεροπενία

Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία

- Επίκτητη ουδετεροπενία κατά την ενήλικη ζωή
- Πρόκειται για διάγνωση μετά από αποκλεισμό αυτοάνοσου νοσήματος ή έλλειψης διατροφικών παραγόντων-βιταμινών. Η βιοψία μυελού και ο καρυότυπος πρέπει να είναι αρνητικά
- Μπορεί να εμφανίζεται υποπλαστική μυελική σειρά στο μυελό αλλά η παθογένεια του νοσήματος δεν έχει ακόμα αποκαλυφθεί

Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία

- Παρουσία ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα
- Ολιγοκλωνικότητα TCR-V β
- Αυξημένα επίπεδα TNF- α και TGF- β
- Αυξημένη απόπτωση στο μυελό
- Αυξημένα επίπεδα TLR4 στην επιφάνεια των μονοκυττάρων \rightarrow παραγωγή προφλεγμονοδών κυτταροκινών
- Αυξημένα επίπεδα FLT3 ligand

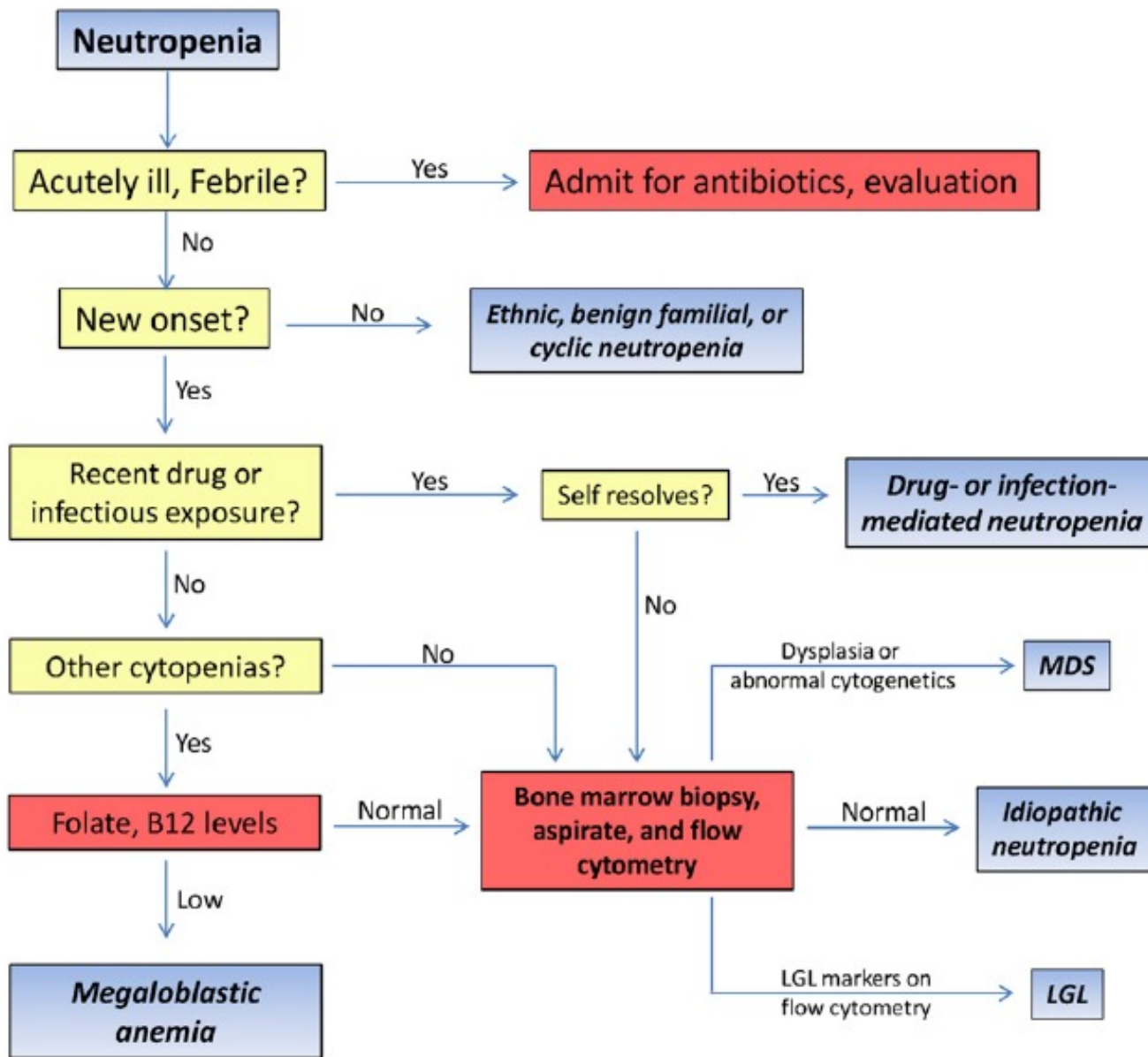
Διαγνωστική Προσπέλαση

Τη διαγνωστική προσέγγιση της ουδετεροπενίας θα την κατευθύνουν:

- Κλινική εικόνα
- Διάρκεια ουδετεροπενίας
- Γενική κατάσταση του ασθενή

Διαγνωστική Προσπέλαση

- Βαριά εικόνα ή καλή γενική κατάσταση?
- Εμπύρετο?
- Προηγούμενη γενική αίματος?
- Ιστορικό λοιμώξεων (ωτίτιδα, ιγμορίτιδα, πνευμονία, λοιμώξεις μαλακών μορίων, εξέλκώσεις στοματικού βλεννογόνου)?
- Ιστορικό επεμβάσεων ΓΕΣ (Β12, χαλκός, φυλλικό)



Εργαστηριακός Έλεγχος

- CBC, επίχρισμα, βιοχημικός έλεγχος
- Αν δεν υπάρχουν συμπτώματα, επανεκτίμηση CBC (2 φορές/w) για 4-6 w
- Κυκλικό pattern → CN
- Σταδιακή πτώση ANC → λοίμωξη, αυτοάνοσο, νεοπλασία???
- ANA, RF, CRP, ESR
- Flow cytometry: LGL?
- HIV
- Αναρρόφηση μυελού και OMB (ανεξηγήτη ουδετεροπενία, καρυότυπος, αποκλεισμός ΜΔΣ)

Αντιγόνα στα πολυμορφύρηνα

- Πέντε διαφορετικά αντιγόνα έχουν περιγραφεί στα πολυμορφύρηνα → «Human Neutrophil Antigens» τα οποία και συμβολίζονται "HNA"-1 εως -5.
- Η πρώτη περιγραφή για ένα ειδικό για τα πολυμορφύρηνα αντιγόνο έγινε από το Lalezari το 1960, όπου περιέγραψε μια περίπτωση νεογνική ανοσης ουδετεροπενίας που προκαλείται από το "NA1" ("Neutrophil Antigen 1", σήμερα συμβολίζεται HNA-1a).
- Το αντιγόνο αυτό βρίσκεται στον Fc gamma υποδοχέα IIIb (CD16b). Υπάρχουν δύο επιπλέον αντιγόνα στον υποδοχέα αυτό, το HNA-1b και HNA-1c.

- Τα ουδετεροφιλικα αντισωματα συνδέονται συνήθως με τα πολυμορφοπύρηνια που εκφράζουν το HNA-1a αντιγόνο
- Το αντιγόνο HNA-2a, βρίσκεται στο CD177. Η ακριβής λειτουργία του δεν είναι ακόμα γνωστή. Πιθανά να σχετίζεται με την «μεταναστευση» των ουδετεροφίλων. Το χαρακτηριστικό για αυτό το αντιγόνο είναι ότι στον ίδιο ανθρωπο υπάρχει διπλός πληθυσμος πολυμορφοπυρηναν: HNA-2a-θετικός και HNA-2a-αρνητικός.
- Αντισώματα έναντι του HNA-3a, συχνά βρίσκονται σε περιπτώσεις transfusion-associated acute lung injury (TRALI). Η βιολογική σημασία του δεν είναι ακόμα γνωστή.
- Τα αντιγόνα HNA-4a και HNA-5a βρίσκονται συνήθως σε διάφορες εντεγκρίνες.

granulocytes

antigen	old nomenclature	localisation	frequency %	comment
HNA-1a	NA1	Fcy Receptor IIIb = CD16b	58	granulocyte-specific
HNA-1b	NA2		88	
HNA-1c	SH		5	
HNA-2a	NB1	NB1 GP = CD177	97	granulocyte-specific
HNA-3a	5b	GP 70-95	97	also expressed on lymphocytes
HNA-4a	Mar1	CD11b	99	granulocyte-specific
HNA-5a	Ond	CD11a	92	also expressed on lymphocytes

Μεθοδοι Ανίχνευσης αντι- πολυμορφοπυρηνικών abs

- **GAT:** (*granulocyte agglutination test*) ελέγχει την παρουσία αντι-πολυμορφοπυρηνικών αντισωμάτων στον ορό του ασθενή (ορός ασθενή και πολυμορφοπύρρηνα δότη → συγκόλληση?)
- **GIFT:** (*Granulocyte immunofluorescence test*): Τα αυτο-abs που πιθανόν υπάρχουν αναγνωρίζονται με FITC-συνδεδεμένο ab προσκολλημένα στην επιφάνεια των φυσιολογικών πολυμορφοπυρηνων
- **LIFT** (*Lymphocyte immunofluorescence test*): Τα HLA class I abs αντιδρούν όπως και τα HNA abs στις GIFT και GAT. Η μέθοδος αυτή ελέγχει τη παρουσία abs έναντι των HLA αντιγόνων των λεμφοκυττάρων με κυτταρομετρία ροής.
- **MAIGA:** (*Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens*) Πρόκειται για ELISA όπου όλα τα αντιγόνα μπορούν να ανιχθευθούν με μονοκλωνικά αντισώματα (εκτός από το HNA-3, γιατί δεν υπάρχει ειδικό abs). Δεν χρησιμοποιείται για screening

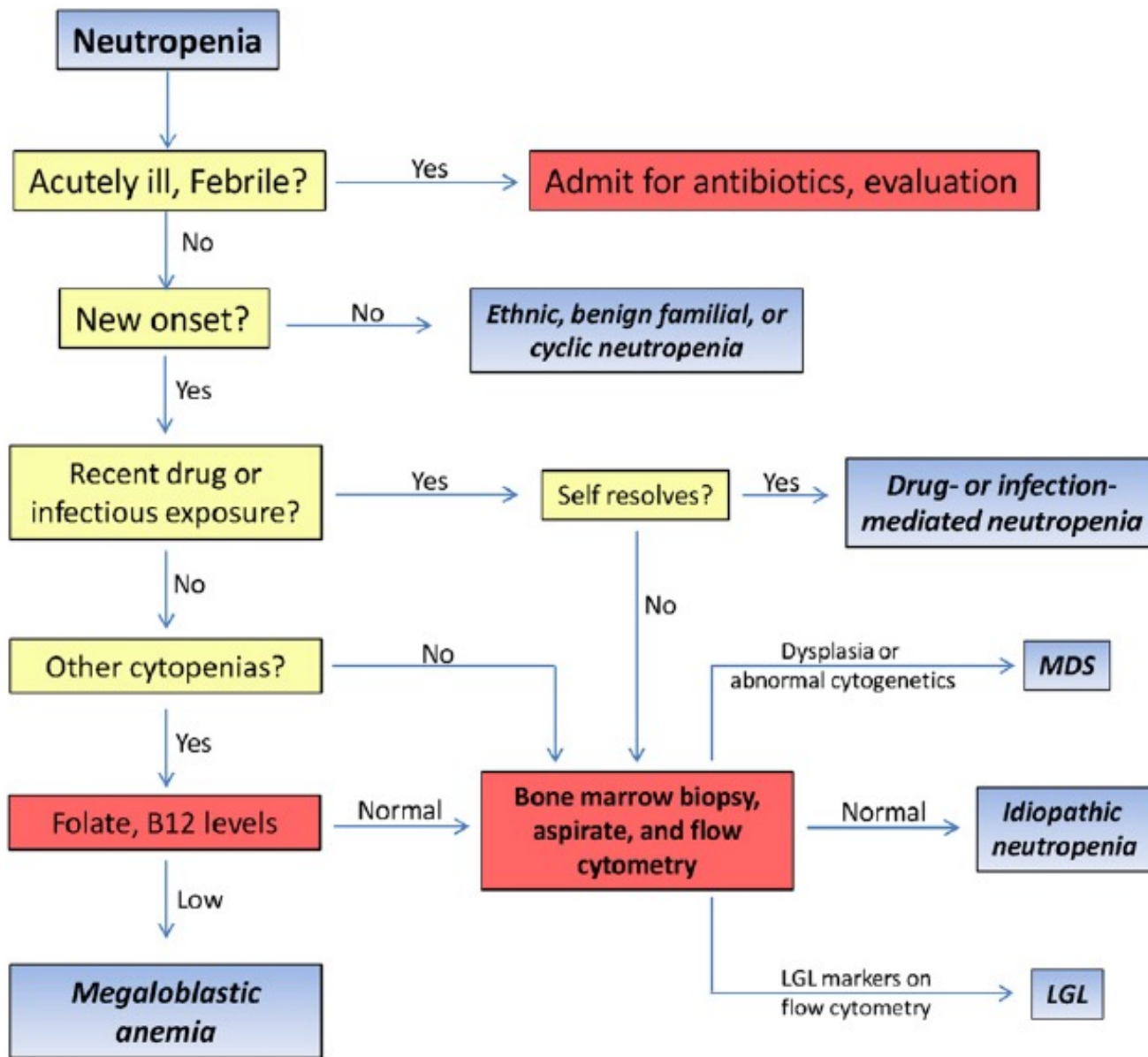
	GIFT	GAT	LIFT	MAIGA
HNA-1	positive	negative or positive	negative	yes
HNA-2	positive	negative or positive	negative	yes
HNA-3	weak positive	positive	positive	no
HNA-4	positive	negative or positive	negative	yes
HNA-5	positive	negative or positive	positive	yes

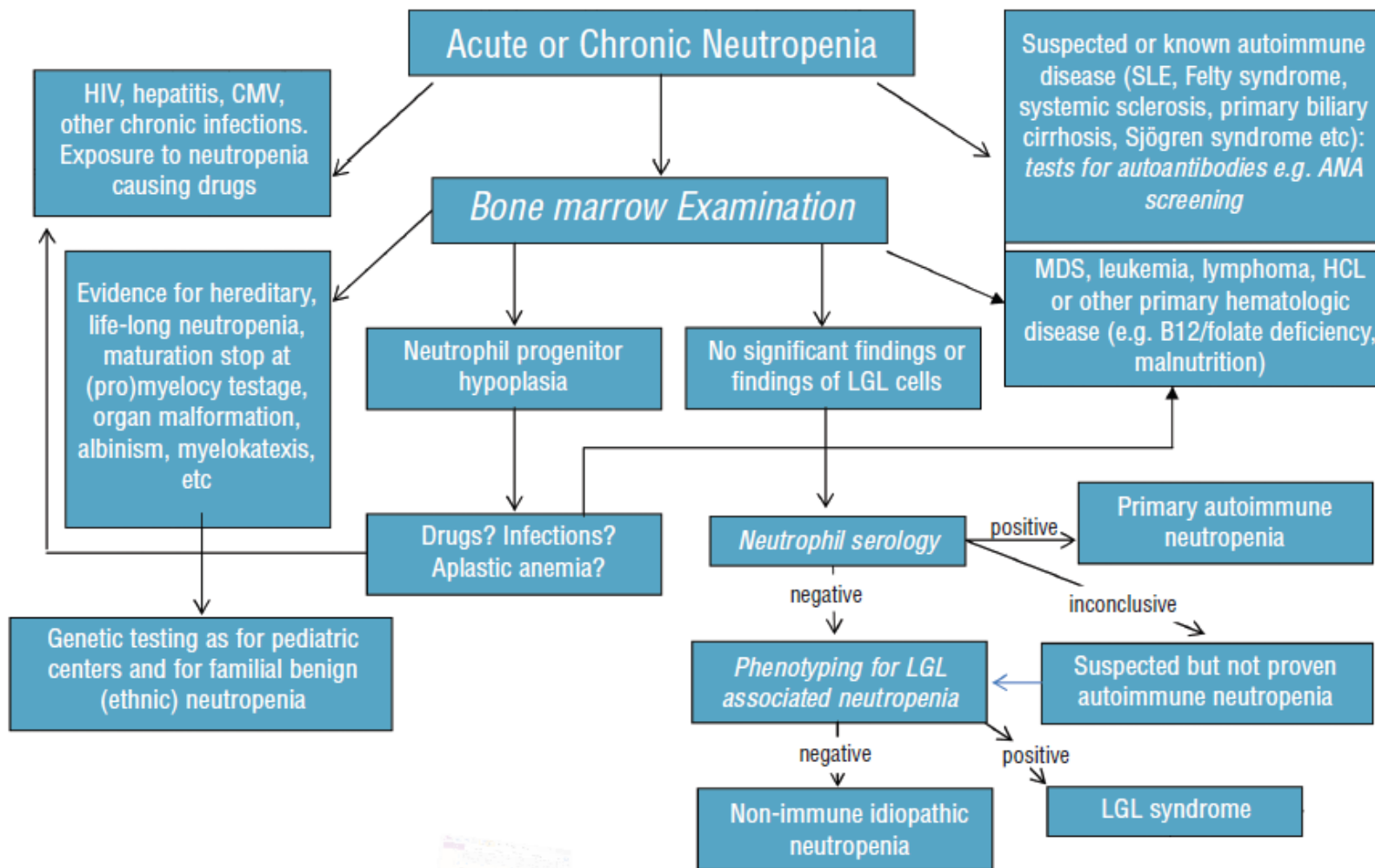
Αντι-Πολυμορφοπυρηνικά Αντισώματα

- Μπορεί να παρατηρηθούν σε ουδετεροπενία σχετιζόμενη με αυτοάνοσα νοσήματα και στην CIN
- Δεν είναι συνήθως διαγνωστικά στην ουδετεροπενία των ενηλίκων
- Συχνά ψευδώς θετικά (λόγω \uparrow Fc υποδοχέων στα ουδετερόφιλα, \uparrow τάση για αυτοφθορισμό, \uparrow τάση για συγκολλήσεις μεταξύ τους)
- Η κλινική τους σημασία δεν είναι σαφώς καθορισμένη

Αντι-Πολυμορφοπυρηνικά Αντισώματα

- Σημαντικό ποσοστό γενικού πληθυσμού έχει αντιπολυμορφοπυρηνικά abs, που δεν σημαίνει κατ'ανάγκη νόσο
- Δεν έχει φανεί μέχρι σήμερα σαφής θετική σχέση μεταξύ abs και ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία





Θεραπευτική Αντιμετώπιση

- Χρήζει ή όχι θεραπεία?
- Συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία ή χρειάζεται θεραπεία για το υποκείμενο νόσημα που συνοδεύεται με ουδετεροπενία
- Στην αυτοάνοση ουδετεροπενία χαμηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης ή MTX μπορεί να βοηθήσει
- T-LGL → Rituximab!
- G-CSF?

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

- Διακοπή όλων των φαρμάκων που ενοχοποιούνται
- Αντιμετώπιση εμπυρετου (ευρεως φασματος αντιβίωση για *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *gram negative*, *Candida*, *Aspergillus*)
- *G-CSF*?

Πότε θα χρησιμοποιήσουμε GCSF?

- Ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων δεν θα κατευθύνει για την έναρξη GCSF
- Συνήθως σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, ή λοιμώξεις μαλακών μορίων
- Χορηγείται η ελάχιστη δόση ώστε ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων να προστατεύει από τις λοιμώξεις (ANC >250-300)
- Δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για λευχαιμία

Παράκληση για εκτίμηση.....συνέχεια

- Η ασθενής δεν ανέφερε λήψη κάποιου φαρμάκου
- Έγινε εργαστηριακός έλεγχος → κφ
- Βιοψία μυελού: Μικρή μείωση στις πρόδρομες μορφές μυελικής σειράς, με καλή ωρίμανση
- Καρυότυπος: 46, XX
- Αντι-πολυμορφοπυρηνικά abs: (-)
- LGL: (-)
- Μετά από 3 μέρες....και ενώ χαρακτηρίστηκε ως CIN.....ιστορικό λήψης ΜΣΑΦ!!!!