

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ: ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

- A) Ανεπάρκειες της ειδικής ανοσίας
- B) Ανεπάρκειες της μη ειδικής ανοσίας

ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

- A) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες των ανοσοσφαιρινών
- B) Συνδυασμένες πρωτοπαθείς ανεπάρκειες
B και T–λεμφοκυττάρων
- Γ) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες T–λεμφοκυττάρων (?)
- Δ) Συγγενή σύνδρομα
- Ε) Διαταραχές ανοσορρύθμισης

ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΜΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

- A) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες των φαγοκυττάρων
- B) Διαταραχές ρύθμισης της φυσικής ανοσίας
- Γ) Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Δ) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες παραγόντων του συμπληρώματος

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ ΤΗΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

A) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες ανοσοσφαιρινών

- 1) Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία
- 2) Αυτοσωματική υπολειπόμενη αγαμμασφαιριναιμία
- 3) Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια
- 4) Εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA
- 5) Εκλεκτική ανεπάρκεια υποτάξεων της IgG
- 6) Αντισωματική ανεπάρκεια με φυσιολογικές τιμές ανοσοσφαιρινών
- 7) Παροδική νεογνική υπογαμμασφαιριναιμία

B) Συνδυασμένες πρωτοπαθείς ανεπάρκειες B και T-λεμφοκυττάρων

- 1) Severe Combined Immunodeficiencies (SCID)
- 2) Bare Lymphocyte Syndromes (BLS)
- 3) Ανεπάρκεια της ZAP-70
- 4) Αντισωματική ανεπάρκεια με αυξημένη IgM (Υπερ-IgM σύνδρομο)

Γ) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες T-λεμφοκυττάρων (?)

- 1) Ιδιοπαθής CD4 λεμφοπενία

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ ΤΗΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

- Δ) Συγγενή σύνδρομα τα οποία συνοδεύονται από ανεπάρκειες της ειδικής ανοσίας
 - 1) Σύνδρομο Wiskott-Aldrich
 - 2) Αταξία – Τηλαγγειεκτασία
 - 3) Σύνδρομο Di George
- Ε) Διαταραχές ανοσορρύθμισης
 - 1) Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
 - 2) Αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
 - 3) Ανεπάρκεια της οδού γ -ifn/IL-12

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ ΜΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

A) Λειτουργικές ανεπάρκειες φαγοκυττάρων

- 1) Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος
- 2) Ανεπάρκεια Προσκολλητικότητας των Λευκοκυττάρων (LAD 1 και 2)
- 3) Ανεπάρκεια G-6-PD ουδετεροφίλων
- 4) Ανεπάρκεια Μυελουπεροξειδάσης
- 5) Ανεπάρκεια Δευτερογενών Κοκκίων
- 6) Σύνδρομο υπερ-IgE (Job)

B) Διαταραχές ρύθμισης της φυσικής ανοσίας

- 1) Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ ΜΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Γ) Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές

- 1) Οικογενής Μεσογειακός πυρετός
- 2) TNF Receptor Associated Periodic Syndrome
- 3) Σύνδρομο υπερ-IgD

Δ) Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες παραγόντων του συμπληρώματος

- 1) Ανεπάρκεια του C₁ inhibitor και της C₄ binding protein
- 2) Ανεπάρκεια των υπομονάδων του C₁ (C_{1q}, C_{1r}, C_{1s})
- 3) Ανεπάρκεια των C₂, C₄
- 4) Ανεπάρκεια του C₃ και των παραγόντων του τελικού συμπλέγματος της κλασσικής οδού (C₅₋₉)
- 5) Ανεπάρκεια προπερδίνης και παραγόντων H και I

ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

- 1) Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια
- 2) Εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA
- 3) Εκλεκτική ανεπάρκεια υποτάξεων της IgG
- 4) Ιδιοπαθής CD4 λεμφοπενία
- 5) Ανεπάρκειες παραγόντων του συμπληρώματος

ΚΥΡΙΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΙΘΑΝΗΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

- Υποτροπιάζουσες/επίμονες λοιμώξεις του αναπνευστικού
- ΧΑΠ σε νεαρή ηλικία
- Ευκαιριακές λοιμώξεις
- Υποτροπιάζουσες περιγεγραμμένες λοιμώξεις μαλακών μορίων, οστών και εσωτερικών οργάνων
- ΣΕΛ-Αγγειίτιδες
- Κεραυνοβόλες/υποτροπιάζουσες μηνιγγιτιδοκοκκικές/γονοκοκκικές λοιμώξεις
- Λεμφαδενοπάθεια
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο
- Αυτοάνοσες κυτταροπενίες

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (Α)

- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
- Ποσοτικός προσδιορισμός των υποτάξεων της IgG
- Τιτλοποίηση αντι-Α και αντι-Β ισοαιμοσυγκολλητινών
- Έλεγχος ικανότητας αντισωματικής απάντησης

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (B)

- Προσδιορισμός του απολύτου αριθμού του συνόλου των λεμφοκυττάρων. Μέτρηση των απολύτων τιμών των B και T–λεμφοκυττάρων καθώς και των NK–λεμφοκυττάρων μετά από σήμανσή τους με μονοκλωνικά αντισώματα (CD19, CD3 & CD16/CD56 αντίστοιχα). Έλεγχος υποπληθυσμών T και B–λεμφοκυττάρων [CD4(+), CD8(+), CD4(+)/CD45RO(+), CD4(+)/CD45RA(+), CD19(+)/CD27(+/-), CD19/CD21(+/-)].
- Έλεγχος έκφρασης του CD40L (CD154)
- Εκτίμηση αντίδρασης επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας
- Εκτίμηση της ικανότητας πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων *in vitro*, μετά από διέγερση με μιτογόνα και ειδικά αντιγόνα

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (Γ)

- Μέτρηση του αιμολυτικού τίτλου της κλασσικής οδού του συμπληρώματος (CH50) και επί ενδείξεων και της εναλλακτικής οδού
- Προσδιορισμός αντιγονικών συγκεντρώσεων του C3, του C4 και του PFB
- Προσδιορισμός αντιγονικών συγκεντρώσεων άλλων παραγόντων του συστήματος του συμπληρώματος αναλόγως των αρχικών ευρημάτων

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (Δ)

- Έλεγχος της έκφρασης μορίων προσκόλλησης (CD11a / CD18, CD11b / CD18, CD11c / CD18) σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα
- Μελέτη της χημειοταξίας, της οξειδωτικής ικανότητας και της ικανότητας ενδοκυττάριας θανάτωσης βακτηριδίων

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (Ε)

- Ανίχνευση της παρουσίας ή απουσίας συγκεκριμένων πρωτεϊνών (Btk ,SAP) με την τεχνική Western Blot
- Έλεγχος για την παρουσία ή απουσία μεταλλάξεων σε συγκεκριμένα γονίδια (Il-2R G, Jak-3 G ,CD40L G) με μοριακές τεχνικές

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (ΣΤ)

Ακτινογραφία θώρακα

- Έλεγχος για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της παρουσίας θυμώματος
- Έλεγχος για το ενδεχόμενο ύπαρξης κοκκιωμάτων στους πνεύμονες

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

- A) Υπογαμμασφαιριναιμία, Εκλεκτικές Ανεπάρκειες Ανοσοσφαιρινών, Ανεπάρκεια Υποτάξεων της IgG, καταστολή ικανότητας ειδικής αντισωματικής απάντησης
- B) Λεμφοπενία (απόλυτη ή εκλεκτική), καταστολή ικανότητας απάντησης T-Λεμφοκυττάρων έναντι μιτογόνων ή εξωγενών αντιγόνων
- Γ) Καταστολή φαγοκυττάρωσης

ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

- A) Συγγενή Σύνδρομα
- B) Λοιμώδη Νοσήματα
- Γ) Νεοπλασματικά Νοσήματα
- Δ) Αυτοάνοσα Νοσήματα
- E) Απώλεια Λευκώματος
- ΣΤ) Μεταβολικά Αίτια
- Z) Θεραπευτικές παρεμβάσεις
- H) Ηλικία

ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- A) Ιογενείς Λοιμώξεις
- B) Βακτηριδιακές και Παρασιτικές Λοιμώξεις
- Γ) Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- A) HIV Λοίμωξη
- B) EBV και CMV λοίμωξη
- Γ) Ερυθρά, Ιλαρά, Γρίππη

ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΕΣ-ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- A) Στρεπτοκοκκικές Λοιμώξεις
- B) Βρουκέλλωση
- Γ) Φυματίωση
- Δ) Λεισμανίαση
- E) Ελονοσία
- ΣΤ) Τρυπανοσωμίαση

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- A) Αιματολογικές Κακοήθειες
- B) Θύμωμα
- Γ) Επιθηλιακά Νεοπλάσματα

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- A) Πλασματοκυτταρικές Δυσκρασίες (Πολλαπλούν Μυέλωμα, Αμυλοείδωση)
- B) Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα (Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία, Οζώδες Λέμφωμα κλπ)
- Γ) Νόσος του Hodgkin

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- A) Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- B) Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
- Γ) Σαρκοείδωση
- Δ) Αυτοάνοση Ηπατίτιδα
- E) Συστηματικό Σκληρόδερμα
- ΣΤ) Σύνδρομο Sjögren
- Z) Πολυμυοσίτιδα-Δερματομυοσίτιδα

ΑΠΩΛΕΙΑ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΣ

A) Νεφρωσικό Σύνδρομο

B) Φλεγμονώδεις Εντεροπάθειες, Κοιλιοκάκη, Νόσος Menetrier

Γ) Εγκαύματα, Εκτεταμένα Τραύματα

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- A) Ουραιμία
- B) Αζωθαιμία
- Γ) Σακχαρώδης Διαβήτης
- Δ) Υποσιτισμός

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

A) Ακτινοβόληση

B) Σπληνεκτομή

Γ) Μεταγγίσεις

Δ) Μεταμοσχεύσεις

Ε) Φάρμακα

ΦΑΡΜΑΚΑ (Α)

- Κορτικοειδή
- Κυτταροστατικά
- Ανοσοκατασταλτικά
- ALG, ATG
- Μονοκλωνικά αντισώματα
 - α) αντι-CD3
 - β) αντι-CD52
 - γ) αντι-CD20
 - δ) αντι-TNFα

ΦΑΡΜΑΚΑ (B)

- Σουλφασαλαζίνη
- Μη Στερινοειδή Αντιφλεγμονώδη
- Πενικιλλαμίνη
- Αλατα Χρυσού
- Χλωροκίνη
- Φαινυντοΐνη
- Καρβαμαζεπίνη
- Βαλπροϊκό Νάτριο
- Καπτοπρίλη

ΗΛΙΚΙΑ

Ηλικιωμένοι: Λεμφοπενία (απόλυτη ή εκλεκτική),
καταστολή της ικανότητας απάντησης των
T-Λεμφοκυττάρων έναντι μιτογόνων ή εξωγενών
αντιγόνων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Η προσπάθεια τεκμηρίωσης της διάγνωσης πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας σε ενήλικες, θα πρέπει να έπεται του αποκλεισμού όλων των πιθανών αιτίων δευτεροπαθούς ανοσοανεπάρκειας

Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες ανοσοσφαιρινών

- 1) Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία
- 2) Αυτοσωματική υπολειπόμενη αγαμμασφαιριναιμία
- 3) Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια
- 4) Εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA
- 5) Εκλεκτική ανεπάρκεια υποτάξεων της IgG
- 6) Αντισωματική ανεπάρκεια με φυσιολογικές τιμές ανοσοσφαιρινών
- 7) Παροδική νεογνική υπογαμμασφαιριναιμία

Φυλοσύνδετη Αγαμμασφαιριναιμία (X-linked Agammaglobulinemia, XLA, Bruton's Disease)

- Βαρεία υπογαμμασφαιριναιμία, εκσεσημασμένη ελάττωση μέχρι πλήρους απουσίας των κυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων
- Ανεπάρκεια της Btk
- Εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων συνήθως μετά τον 6^ο μήνα της ζωής (κατά κύριο λόγο λοιμώξεις του αναπνευστικού)
- Σπάνια, διαγιγνώσκεται σε ενήλικες με κλινική εικόνα συμβατή με CVI

Αυτοσωματική υπολειπόμενη Αγαμμασφαιριναιμία

- Αφορά περίπου το 15% του συνόλου των περιπτώσεων κληρονομικής αγαμμασφαιριναιμίας
- Οι κλινικές εκδηλώσεις, η θεραπευτική στρατηγική και η πρόγνωση δεν διαφέρουν από τις αντίστοιχες της ΧLA

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY (CVI)

Probable

Male or female patient who has a marked decrease (at least 2 SD below the mean for age) in two out of three of the major isotypes (IgM, IgG and IgA) and fulfills all of the following criteria:

- 1) Onset of immunodeficiency at greater than 2 years of age
- 2) Absent isohemagglutininis and/or poor response to vaccines
- 3) Defined causes of hypogammaglobulinemia have been excluded (see Table)

Possible

Male or female patient who has a marked decrease (at least 2 SD below the mean for age) in one of the major isotypes (IgM, IgG and IgA) and fulfills all of the following criteria:

- 1) Onset of immunodeficiency at greater than 2 years of age
- 2) Absent isohemagglutininis and/or poor response to vaccines
- 3) Defined causes of hypogammaglobulinemia have been excluded (see Table)

Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια

- Συνήθως δεν διαπιστώνεται κληρονομική μεταβίβαση
- Όχι πλήρως διευκρινισμένη αιτιοπαθογένεια
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού
- Χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα
- Λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία
- Αυξημένη επίπτωση αυτοανόσων νοσημάτων και ιδιαίτερα αυτοανόσων κυτταροπενιών
- Αυξημένη επίπτωση αιματολογικών κακοηθειών και νεοπλασιών του γαστρεντερικού συστήματος

IgA DEFICIENCY

Definitive

Male or female patient greater than 4 years of age who has a serum IgA of less than 7 mg/dl (0.07 g/L) but normal serum IgG and IgM, in whom other causes of hypogammaglobulinemia have been excluded (see Table). These patients have a normal IgG antibody response to vaccination.

Probable

Male or female patient greater than 4 years of age who has a serum IgA at least 2 SD below normal for age but normal serum IgG and IgM, in whom other causes of hypogammaglobulinemia have been excluded (see Table). These patients have a normal IgG antibody response to vaccination.

Εκλεκτική Ανεπάρκεια της IgA ανοσοσφαιρίνης

- Η συχνότερα απαντώμενη πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια
- Στο 70% περίπου των περιπτώσεων οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί
- Δυνατή η συνύπαρξη ανεπάρκειας υποτάξεων της IgG
- Αυξημένη επίπτωση αυτοανόσων νοσημάτων και νεοπλασιών

Εκλεκτική Ανεπάρκεια υποτάξεων της IgG

- Στα παιδιά συχνότερη η ανεπάρκεια της IgG₂. Χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική απαντητικότητα έναντι των πολυσακχαριδικών αντιγόνων. Συνοδεύεται συνήθως από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού
- Στους ενήλικες απαντάται και η ανεπάρκεια της IgG₃. Χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική απαντητικότητα έναντι των πρωτεϊνικών αντιγόνων

Αντισωματική ανεπάρκεια με φυσιολογικές τιμές ανοσοσφαιρινών

- Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού
- Αδυναμία αντισωματικής απάντησης έναντι πολυσακχαριδικών αντιγόνων

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

- Αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Αγωγή υποκατάστασης με ανοσοσφαιρίνη
- Συστηματική παρακολούθηση για έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων (ιδιαίτερα κυτταροπενιών αυτοάνοσης αιτιολογίας) και λεμφωμάτων

Παροδική νεογνική υπογαμμασφαιριναιμία

- Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και συχνά επεισόδια γαστρεντερίτιδας από τον 5^ο–6^ο μήνα της ζωής, συνήθως μέχρι την ηλικία των 3 ετών
- Παρατηρούνται χαμηλές τιμές της IgG και φυσιολογικές των IgA και IgM

Συνδυασμένες πρωτοπαθείς ανεπάρκειες Β και Τ–λεμφοκυττάρων

- 1) Severe Combined Immunodeficiencies (SCID)
 - α) T(–), B(+) SCID
 - β) T(–), B(–) SCID
- 2) Bare Lymphocyte Syndromes (BLS)
 - α) BLS τύπου I
 - β) BLS τύπου II
- 3) Ανεπάρκεια της ZAP–70
- 4) Αντισωματική ανεπάρκεια με αυξημένη IgM (Υπερ–IgM σύνδρομο)

Severe Combined Immunodeficiencies, SCID

- Φυλοσύνδετη ή αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομική μεταβίβαση
- Οι κλινικές εκδηλώσεις αρχίζουν περί τον 6^ο μήνα της ζωής και αφορούν σοβαρές λοιμώξεις, κυρίως ευκαιριακές
- Θεραπευτική αντιμετώπιση με αλλο-ΜΑΚ

Severe Combined Immunodeficiencies (SCID)

α) T(-), B(+) SCID:

- α1) μεταλλάξεις του γονιδίου της γ-αλυσίδας των υποδοχέων των ΙΙ-2, ΙΙ-4, ΙΙ-7, ΙΙ-9, ΙΙ-15 & ΙΙ-21
- α2) μεταλλάξεις του γονιδίου της Jak-3 τυροσινικής κινάσης
- α3) μεταλλάξεις του γονιδίου της α-αλυσίδας του υποδοχέα της ΙΙ-7
- α4) μεταλλάξεις του γονιδίου του LCA (CD45)
- α5) ανεπάρκεια της Πουρινικής Νουκλεοτιδικής Φωσφορυλάσης (PNP)

β) T(-), B(-) SCID:

- β1) μεταλλάξεις των γονιδίων RAG-1 & 2
- β2) ανεπάρκεια του ενζύμου Artemis
- β3) ανεπάρκεια της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA)
- β4) δικτυωτή δυσγενεσία

Bare Lymphocyte Syndromes, BLS

- Χαρακτηρίζονται από αδυναμία έκφρασης MHC μορίων
- Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομική μεταβίβαση
- **BLS τύπου I**: Απουσία έκφρασης τάξεως I MHC μορίων. CD8 λεμφοπενία
- **BLS τύπου II** : Απουσία έκφρασης τάξεως II MHC μορίων. CD4 λεμφοπενία

Ανεπάρκεια της ZAP-70

- Χαρακτηρίζεται από CD8 λεμφοπενία
- Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομική μεταβίβαση

Αντισωματική ανεπάρκεια με αυξημένη IgM ανοσοσφαιρίνη (Hyper-IgM Syndrome, HIgM)

- Χαρακτηρίζεται από αυξημένη τιμή της IgM, συνδυαζόμενη με ανεπάρκεια των IgG και IgA
- Στα 2/3 περίπου των περιπτώσεων η κληρονομική μεταβίβαση είναι φυλοσύνδετη, ενώ στο υπόλοιπο 1/3 των περιπτώσεων είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη
- Αυξημένη επίπτωση αυτοανόσων νοσημάτων και κακοηθειών

Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες Τ-λεμφοκυττάρων (?)

- 1) Ιδιοπαθής CD4 λεμφοπενία

Ιδιοπαθής CD4 λεμφοπενία

- Απόλυτος αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων συνήθως $< 500/\text{mm}^3$
- Ευκαιριακές λοιμώξεις, συνήθως μυκητιασικές
- Δεν διαπιστώνεται κληρονομική μεταβίβαση

Συγγενή σύνδρομα τα οποία συνοδεύονται από ανεπάρκειες της ειδικής ανοσίας

- α) **Σύνδρομο Wiskott-Aldrich**
Φυλοσύνδετη κληρονομική μεταβίβαση
- β) **Αταξία – Τηλαγγειεκτασία**
Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομική μεταβίβαση
- γ) **Σύνδρομο Di George**
Επικρατούσα αυτοσωματική κληρονομική μεταβίβαση

Διαταραχές ανοσορρύθμισης

- 1) Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- 2) Αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- 3) Ανεπάρκεια της οδού γ -ifn/IL-12

Φυλοσύνδετο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο (X-Linked Lymphoproliferative Syndrome, XLP)

- Έναρξη κλινικών εκδηλώσεων μετά από EBV λοίμωξη
- Στις κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνονται: βαρύ σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρηνώσεως, λέμφωμα σχετιζόμενο με τον EBV, υπογαμμασφαιριναιμία, παγκυτταροπενία

Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο (Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome, ALPS)

- Χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, αυτοάνοσες κυτταροπενίες, διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία και παρουσία πληθυσμού T-λεμφοκυττάρων “null” φαινοτύπου
- Μεταλλάξεις γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν μόρια τα οποία εμπλέκονται στη διαδικασία της απόπτωσης (Fas, Fas L, Κασπάσες 8 και 10)
- Κληρονομική μεταβίβαση
 - α) Τύποι Ia και Ib: επικρατούσα αυτοσωματική
 - β) Τύπος II: αυτοσωματική υπολειπόμενη

Διαταραχή της οδού γ -ifn/IL-12

- Οχι σταθερή κληρονομική μεταβίβαση
- Συσχέτιση με λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια και σαλμονελλώσεις
- Έχουν ενοχοποιηθεί μεταλλάξεις των γ -ifnR1, γ -ifnR2 και της IL-12R β 1 υπομονάδας
- Θεραπευτικά έχουν χορηγηθεί υψηλές δόσεις γ -ifn και ελάχιστοι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε Αλλο-ΜΑΚ

Πρωτοπαθείς λειτουργικές ανεπάρκειες των φαγοκυττάρων

- 1)Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος
- 2)Ανεπάρκεια Προσκολλητικότητας των Λευκοκυττάρων (LAD1 και 2)
- 3)Ανεπάρκεια G-6-PD ουδετεροφίλων
- 4)Ανεπάρκεια Μυελουπεροξειδάσης
- 5)Ανεπάρκεια Δευτερογενών Κοκκίων
- 6)Σύνδρομο υπερ-IgE (Job)

Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος

- Επίπτωση περίπου 1/1000000
- Φυλοσύνδετη κληρονομική μεταβίβαση στα 2/3 περίπου των περιπτώσεων, αυτοσωματική υπολειπόμενη στις υπόλοιπες
- Λειτουργική ανεπάρκεια του συστήματος της NADPH οξειδάσης
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από καταλάση (+) μικροοργανισμούς που οδηγούν στο σχηματισμό αποστημάτων, συριγγίων η και κοκκιωμάτων
- Υψηλές δόσεις γ-ifn, Αλλο-ΜΑΚ

Ανεπάρκειες της προσκολλητικότητας των Λευκοκυττάρων (LAD1 και 2)

- Κληρονομούνται σαν αυτοσωματικοί υπολειπόμενοι χαρακτήρες
- Υποτροπιάζουσες δερματίτιδες, περιοδοντίτιδες, παραρρινοκολπίτιδες, βρογχίτιδες, πνευμονίες, περιπρωκτικά αποστήματα
- Στη LAD-1 ενοχοποιούνται μεταλλάξεις του γονιδίου του CD18, ενώ η LAD-2 έχει συσχετισθεί με ανεπάρκεια της Sialyl-Lewis X πρωτεΐνης
- Μόνη θεραπεία ιάσεως η Αλλο-ΜΑΚ

- **Ανεπάρκεια G-6-PD.** Κλινικές εκδηλώσεις παρόμοιες με αυτές της Χρόνιας Κοκκιωματώδους Νόσου
- **Ανεπάρκεια Μυελοϋπεροξειδάσης.** Αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων από Candida
- **Ανεπάρκεια Δευτερογενών Κοκκίων των Ουδετεροφίλων.** Ανεπάρκεια Λακτοφερρίνης και ίσως Αλκαλικής Φωσφατάσης. Συσχέτιση με παραρρινοκολπίτιδες, βρογχίτιδες και δερματίτιδες

Σύνδρομο υπερ-IgE (Job)

- Η αιτιοπαθογένεια του δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη
- Στις κλινικές του εκδηλώσεις περιλαμβάνονται βαρείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, μυκητιασικές λοιμώξεις, δερματίτιδες και οστεοπενία
- Διαγνωστική θεωρείται η παρουσία των ιστοτύπου IgE αντισωμάτων εναντι του σταφυλοκόκκου
- Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία

Διαταραχές της φυσικής ανοσίας

1) Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση

Χρόνια Βλεννογονοδερματική Καντιντίαση

- Οι απόλυτοι αριθμοί των CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων, καθώς και ο συνολικός αριθμός των T–λεμφοκυττάρων, ευρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων
- Αδυναμία πολλαπλασιασμού των T–λεμφοκυττάρων *in vitro*, μετά από διέγερσή τους με αντιγόνα της *Candida*
- Δεν διαπιστώνεται κληρονομική μεταβίβαση

Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές

- 1) Οικογενής Μεσογειακός πυρετός
- 2) TNF Receptor Associated Periodic Syndrome
- 3) Σύνδρομο υπερ-IgD

Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες παραγόντων του συμπληρώματος

- 1) Ανεπάρκεια του C_1 inhibitor και της C_4 binding protein
- 2) Ανεπάρκεια των υπομονάδων του C_1 (C_{1q} , C_{1r} , C_{1s})
- 3) Ανεπάρκεια των C_2 , C_4
- 4) Ανεπάρκεια του C_3 και των παραγόντων του τελικού συμπλέγματος της κλασσικής οδού (C_{5-9})
- 5) Ανεπάρκεια προπερδίνης και παραγόντων H και I

Κληρονομικό Αγγειοοίδημα

- Υπάρχουν δύο τύποι ανεπάρκειας του C₁ Inhibitor
- Η κληρονομική μεταβίβαση είναι αυτοσωματική επικρατούσα
- Υπάρχει πλέον η δυνατότητα αγωγής υποκατάστασης
- Σπάνια μέ κλινικές εκδηλώσεις αγγειοοιδήματος έχει συσχετισθεί και η ανεπάρκεια της C₄ binding protein

Ανεπάρκειες των υπομονάδων του C_1 (C_{1q} , C_{1r} , C_{1s}) και των C_2 , C_4

- Έχουν συσχετισθεί κυρίως με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και lupus like σύνδρομα, αγγειίτιδες και σπειραματονεφρίτιδα

Ανεπάρκεια της Προπερδίνης

- Χαρακτηρίζεται από φυλοσύνδετη κληρονομική μεταβίβαση
- Έχει συσχετισθεί με κεραυνοβόλες και συχνά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις από ναισσέριες (μηνιγγιτιδόκοκκος, γονόκοκκος)

Ανεπάρκεια του C₃ και των παραγόντων της εναλλακτικής οδού H και I

- Συσχέτιση με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, οι οποίες οφείλονται κυρίως σε μηνιγγιτιδόκοκκο, γονόκοκκο, πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο, στρεπτόκοκκο και σταφυλόκοκκο

Ανεπάρκειες των παραγόντων του τελικού συμπλέγματος της κλασσικής οδού

- Χαρακτηρίζονται κυρίως από συχνά επεισόδια μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας

Ενδείξεις Αλλο-ΜΑΚ

- 1) Φυλοσύνδετη Αγαμμασφαιριναιμία
- 2) Φυλοσύνετο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο
- 3) SCID
- 4) LAD
- 5) Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος
- 6) Συγγενή Σύνδρομα

Εφαρμογές Γονιδιακής Θεραπείας

- 1) Ανεπάρκεια ADA (SCID)
- 2) Ανεπάρκεια PNP (SCID)
- 3) Ανεπάρκεια της γ αλυσίδας του υποδοχέα των κυτταροκινών της οικογένειας της IL-2 (SCID)
- 4) Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος
- 5) Διαταραχές της οδού γ -ifn/IL-12