

3ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο

«Λοιμώσεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς»



Ιατρική Εταιρεία Δυτικής
Ελλάδος - Πελοποννήσου

Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Πατρών
Τμήμα Λοιμώξεων • Αιματολογικό Τμήμα

31 Ιανουαρίου - 2 Φεβρουαρίου 2020

Παπαχαράλμπος Αίθουσα, Ναύπακτος

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ
«Κλινικά σύνδρομα συγγενούς
ανοσοανεπάρκειας»
1 Φεβρουαρίου 2020

Θέμα:
«Συγγενείς διαταραχές
φαγοκυττάρωσης»

Μαρία Ν. Γκαμαλέτσου
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος
Ακαδημαϊκή Υπότροφος
ΕΚΠΑ
ΓΝΑ Λαϊκό



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Διαφάνεια 1

c1

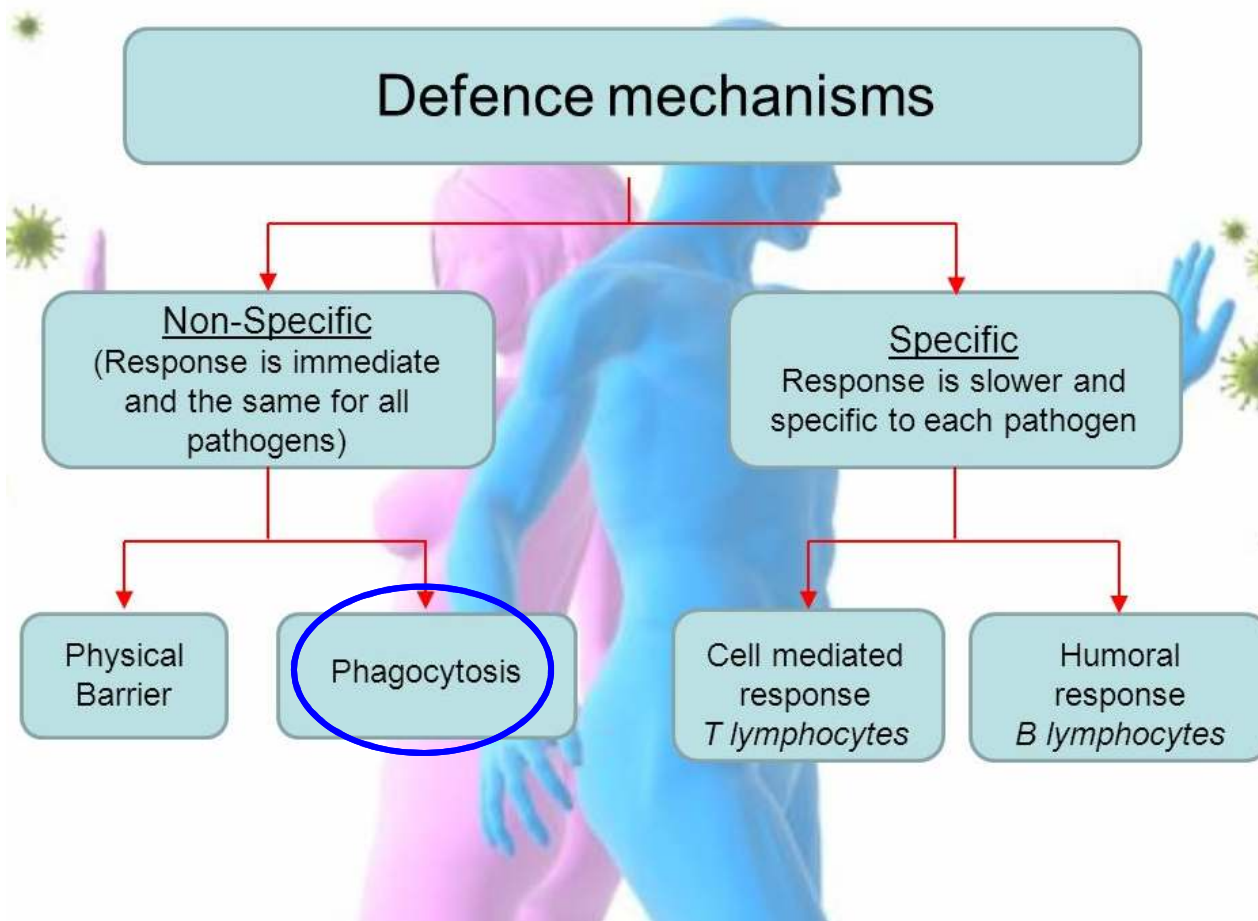
catherine; 29/12/2019

Διαταραχές Φαγοκυττάρωσης

Βασική Αρχή

- Οι διαταραχές φαγοκυττάρωσης οδηγούν σε επιρρέπεια σε λοιμώξεις

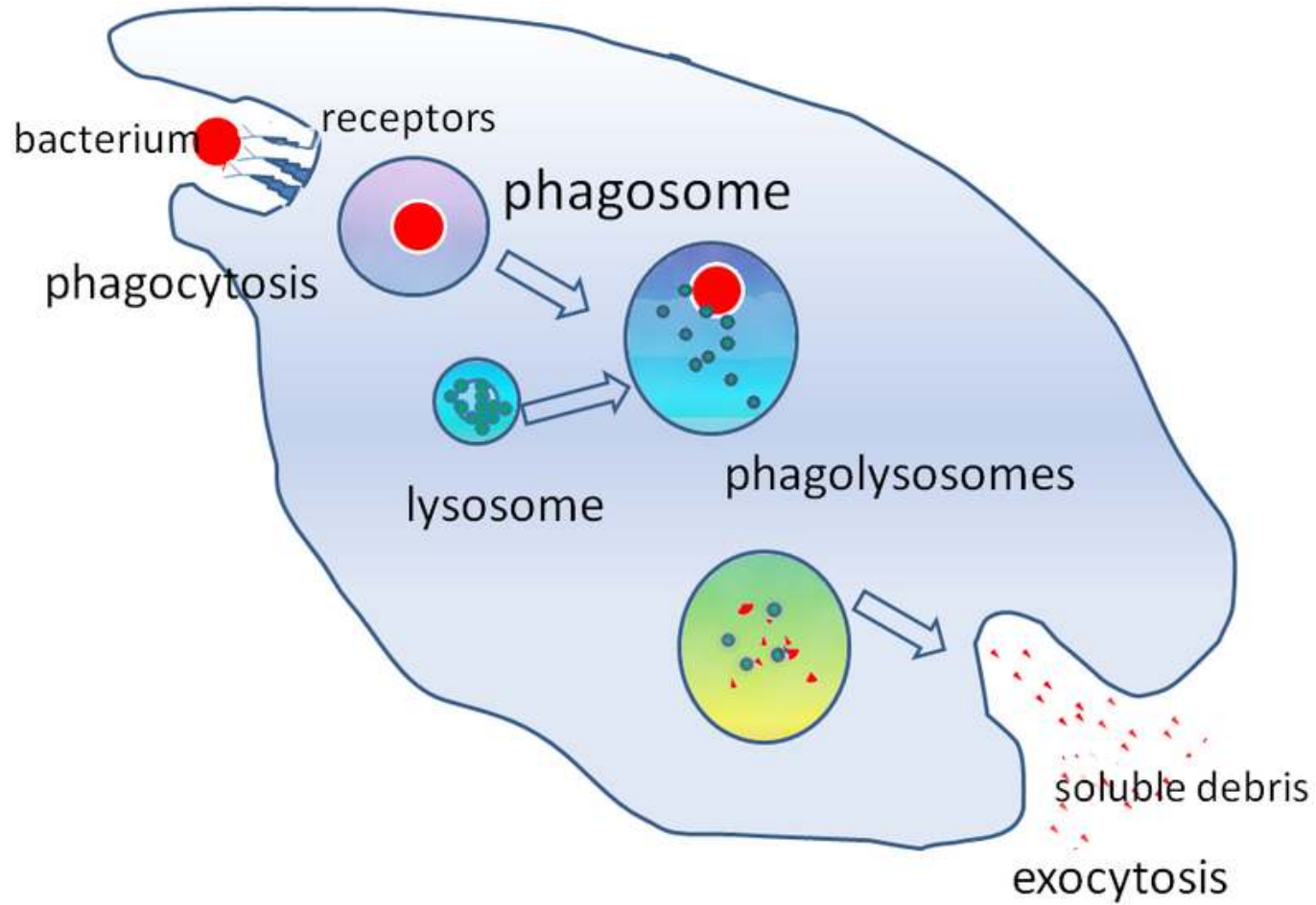
Διάγραμμα ειδικής – μη ειδικής ανοσίας



Φαγοκυττάρωση

- Η λέξη φαγοκυττάρωση προέρχεται από τις λέξεις της αρχαίας ελληνικής φαγεῖν (τρώω) και κύτος (κύτταρο)
 - Τα φαγοκύτταρα παρατηρήθηκαν πρώτη φορά από τον Ρώσο Ιλία Μέτσνικοφ το 1882 όταν ανακάλυψε πως κάποια εξειδικευμένα κύτταρα δραστηριοποιούνταν σε μικροβιακή λοίμωξη
 - Για αυτή του την ανακάλυψη του απονεμήθηκε το 1908 βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής από κοινού με τον Πάουλ Έρλιχ, για την εργασία του στην ανοσολογία
- Περίπλοκος μηχανισμός της φυσικής ανοσίας
- Σχετικά μεγάλα μόρια περικλείονται από κυτταροπλασματική μεμβράνη και δημιουργούν ένα ενδοκυτταρικό δίκτυο που λέγεται φαγόσωμα
- Αυτό αλληλεπιδρά με το λυσόσωμα → φαγολυσόσωμα το οποίο μαζί με ελεύθερες οξειδωτικές ρίζες θανατώνει παθογόνους μικροοργανισμούς

Φαγοκυττάρωση



<<Επαγγελματικά>> φαγοκύτταρα

- **Μακροφάγα:** ο κυριότερος πληθυσμός φαγοκυττάρων στους ιστούς
- **Μονοκύτταρα:** το 10% των εμπύρηνων κυττάρων στο αίμα, μεγάλες δεξαμενές σε πνεύμονες και σπλήνα που κινητοποιούνται όταν απαιτείται
- **Ουδετερόφιλα:** παρέχουν ταχεία, αποτελεσματική άμυνα έναντι παθογόνων τόσο με άμεση δράση έναντι αυτών όσο και με έκκριση παραγόντων που θανατώνουν μικρόβια εξωκυττάρια

Rabinovits M, Trends Cell Biol, 1995

- **Συμβατικά δενδριτικά κύτταρα:** έχουν ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση σε κύτταρα του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC)
- **Πλασματοκυτταρικά δενδριτικά κύτταρα:** έχουν ρόλο στην παραγωγή INF

Mildner A, Immunity, 2014

Συγγενείς διαταραχές φαγοκυττάρωσης

Συγγενείς διαταραχές φαγοκυττάρωσης

✓ Κοινή αρχή

- Διαταραχή του αριθμού ή/και της λειτουργίας πολυμορφοπύρηνων +/- μονοπύρηνων φαγοκυττάρων
- Μπορεί να αφορούν ένα ή περισσότερα στάδια της φαγοκυττάρωσης
- **Σπάνιες:** 2,5% των πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών (ΠΑΑ) στην Ελλάδα

Διαταραχές φαγοκυττάρωσης – Διάκριση

- **Ποσοτικές:** αριθμός, χρόνια συγγενής ακοκκιοκυττάρωση, κυκλική ακοκκιοκυττάρωση (ουδετεροπενία)
- **Ποιοτικές:** λειτουργικές ανωμαλίες, έλλειψη ενζύμων, ανικανότητα να αποδομήσουν το φαγοκυτταρωμένο υλικό, σύνδρομο Chediak-Higashi, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος, ανεπάρκεια της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, έλλειψη της μυελοϋπεροξειδάσης

Κλινική εικόνα διαταραχών φαγοκυττάρωσης

- Υποτροπιάζουσες και σοβαρές βακτηριακές και μυκητιακές λοιμώξεις
- Η κλινική απάντηση σε λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι ανεπαρκής
- Η απάντηση σε ιογενείς λοιμώξεις είναι φυσιολογική
- Κυριότερες εστίες λοίμωξης: δέρμα, γαστρεντερικό, λεμφαδένες
- Αποστήματα, δερματίτιδα/έκζεμα, στοματίτιδα, ανεπαρκής επούλωση πληγών
- Διαταραχές ανάπτυξης
- Η διάγνωση γίνεται συνήθως σε παιδική ηλικία

Εργαστηριακά ευρήματα

- Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων
- Μειωμένος αριθμός κυκλοφορούντων μονοκυττάρων
- Μη φυσιολογική έκφραση μορίων προσκόλλησης
- Διαταραγμένη αναπνευστική αλυσίδα με ελαττωματική απάντηση στο dihydrorhodamine 123 (DHR) test κυτταρομετρίας ροής
- Ελλείμματα στο μονοπάτι IL-12/interferon (IFN)

Ταξινόμηση πρωτοπαθών διαταραχών φαγοκυττάρωσης (International Union of Immunological Societies 'IUIS')

- A. Συγγενείς ουδετεροπενίες
- B. Ελλείμματα κινητικότητας
- C. Διαταραχές αναπνευστικής αλυσίδας
- D. Άλλα μη λεμφοκυτταρικά ελλείμματα

A. Συγγενείς ουδετεροπενίες

Συγγενείς ουδετεροπενίες – χαρ/κά

- ✓ Κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα <1500 cells/mL
- ✓ Σοβαρή ουδετεροπενία και λοιμώξεις, χωρίς άλλη κλινική εικόνα συνδρόμου

Συγγενείς ουδετεροπενίες - είδη

- ✓ Νόσος εναπόθεσης γλυκογόνου τύπου Ib
- ✓ Κυκλική ουδετεροπενία
- ✓ Ακοκιοκυτταραιμία της παιδικής ηλικίας (σύνδρομο Kostmann και άλλα σύνδρομα σοβαρής χρόνιας ουδετεροπενίας)

Νόσος εναπόθεσης γλυκογόνου τύπου Ib

- Αδυναμία μετατροπής 6-φωσφορικής-γλυκόζης (G6P) σε γλυκόζη ενδοηπατικά
- Αυτοσωμικό περιοριζόμενο πρότυπο κληρονομικότητας λόγω ελλείμματος στο μεταφορέα G6P
- Παρουσιάζεται νωρίς στην αρχή της ζωής
- Υπογλυκαιμία νηστείας, γαλακτική οξέωση, υπερουριχαιμία, υπερλιπιδαιμία, ηπατομεγαλία, λοιμώξεις παραρρίνιων και αναπνευστικού

Κυκλική ουδετεροπενία

- Σπάνια νόσος, κληρονομούμενη με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο κληρονομικότητας
- Ουδετεροπενία κάθε 14-35 ημέρες
- Εκδηλώνεται στα πρώτα έτη της ζωής με πυρετό, καταβολή, στοματίτιδα, ουλίτιδα και φαρυγγίτιδα
- Σοβαρή επιπλοκή η σήψη από κλωστηρίδιο

Συγγενείς ουδετεροπενίες της παιδικής ηλικίας

- Ουδετεροπενία που ξεκινάει κοντά στην γέννηση λόγω ανεπάρκειας μυελικής σειράς του μυελού των οστών
- Περιλαμβάνει τη σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία (SCN), με το σύνδρομο Kostmann Syndrome (*HAX1* gene mutation) ως κύριο υπότυπο
- Λοιμώξεις στοματοφάρυγγα, μέση ωτίτιδα αναπνευστικές λοιμώξεις, κυτταρίτιδα, και δερματικές λοιμώξεις κυρίως λόγω σταφυλόκοκκου και στρεπτόκοκκου

Β. Ελλείμματα κινητικότητας

Ελλείμματα κινητικότητας

- Διαταραχή προσκόλλησης λευκοκυττάρων (LAD syndromes, Leukocyte-adhesion deficiencies)
- Τοπικά σύνδρομα περιοδοντίτιδας
- Ελλείμματα κοκκίων των ουδετεροφίλων
- Shwachman-Diamond syndrome

Διαταραχή προσκόλλησης λευκοκυττάρων - LAD type 1

- Αδυναμία ουδετεροφίλων να μετακινηθούν από την κυκλοφορία στους ιστούς, να αλληλεπιδράσουν με ενδοθήλιο και να διεισδύσουν στους ιστούς ως απάντηση στη λοίμωξη (έλλειψη μορίων προσκόλλησης)
- Μετάλλαξη στην ιντεγκρίνη των λευκοκυττάρων B2 (leukocyte integrin beta 2)
- Υποτροπιάζουσες σοβαρές πυογενείς λοιμώξεις παραρρίνιων, αναπνευστικού και δέρματος
- Διαταραχή στην επούλωση πληγών
- Καθυστερημένη αποβολή ομφάλιου λώρου-ομφαλίτιδα
- Θανατηφόρος στην 1η δεκαετία της ζωής χωρίς μεταμόσχευση μυελού

Διαταραχή προσκόλλησης λευκοκυττάρων - LAD type 2

- Αδυναμία γλυκοζυλίωσης του σιαλικού μορίου προσκόλλησης λευκοκυττάρων Lewis-10 (leukocyte adhesion molecule sialyl-Lewis-X)
- Ελλείμματα στο ένζυμο τρανσφεράσης της φουκόζης (fucose transferase enzyme)
- Κοντό ανάστημα, διαταραχές σε πρόσωπο και σοβαρή νοητική υστέρηση
- Υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις αναπνευστικού και δέρματος, αλλά λιγότερο σοβαρές σε σύγκριση με LAD 1

Διαταραχή προσκόλλησης λευκοκυττάρων - LAD type 3,4

- **LAD 3:** σοβαρές λοιμώξεις και αιμορραγική διάθεση που μοιάζει με θρομβασθένεια
- **LAD 4:** εμφανίζεται σε ασθενείς με κυστική ίνωση και ενδεχομένως σχετίζεται με τη σοβαρή φλεγμονώδη βλάβη στους πνεύμονες

Σύνδρομα περιοδοντίτιδας

- Έλλειψη β-ιντεγκρινών που οδηγεί σε διαταραχές χημειοταξίας
- Λοιμώξεις στοματικής κοιλότητας που σταδιακά οδηγούν σε απώλεια οδοντοστοιχίας σε παιδική ηλικία

Ελλείμματα κοκκίων ουδετεροφίλων

- Σπάνια συγγενής νόσος
- Αυξημένη επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος, πνευμόνων, ωτών και λεμφαδένων
- Έχουν ταυτοποιηθεί δύο ελαττωματικά γονίδια έως τώρα: CCAAT/enhancer-binding protein epsilon (C/EBP-epsilon) και το actin-dependent regulator of chromatin, subfamily D, member 2 (SMARCD2)
- Η διάγνωση γίνεται από πλακάκι περιφερικού αίματος με τα παθολογικά ευρήματα της έλλειψης ή απουσίας ειδικών κοκκίων

Shwachman-Diamond syndrome

- Σπάνια, αυτοσωμική περιοριζόμενη νόσος
- Εκδηλώνεται με παγκρεατική ανεπάρκεια, έκζεμα, δυσχονδροπλασία και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις λόγω μειωμένης χημειοταξίας ουδετεροφίλων και ουδετεροπενίας

C. Διαταραχές αναπνευστικής αλυσίδας

Διαταραχές αναπνευστικής αλυσίδας

- ✓ Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος (CGD)
- ✓ Έλλειψη της μυελοϋπεροξειδάσης (Myeloperoxidase deficiency)
- ✓ Έλλειψη G6PD class 1

Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος (CGD)

- Γενετικά ετερογενής νόσος
- Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο και φυλοσύνδετο πρότυπο κληρονομικότητας (φυλοσύνδετο 75%, αυτοσωμικό υπολειπόμενο 25%)
- Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες, απειλητικές για τη ζωή βακτηριακές και μυκητιακές λοιμώξεις και σχηματισμό αποστημάτων και κοκκιωμάτων (κεντρική περιοχή: φαγοκύτταρα, μακροφάγα που συντήκονται & σχηματίζουν γιγαντοκύτταρα, περιφέρεια: ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα)
- Φλεγμονώδεις εκδηλώσεις όπως κολίτιδα είναι επίσης συχνές
- Οφείλεται σε ελαττωματική NADPH οξειδάση (μη παραγωγή H_2O_2), ανικανότητα να αντιμετωπίσει βακτήρια, όπως *Staph.aureus*, *Salmonella*, *Klebsiella* και μύκητες *Aspergillus fumigatus*, *Candida spp.*
- Αυτά τα γενετικά ελλείμματα καταστρέφουν την αναπνευστική αλυσίδα και συνεπώς οδηγούν σε αδυναμία των φαγοκυττάρων να φαγοκυτταρώσουν παθογόνους μικροοργανισμούς
- Η διάγνωση γίνεται με έλεγχο της λειτουργίας των ουδετεροφίλων και εν συνεχεία έλεγχο μεταλλάξεων
- Διαγνωστικό τεστ: αναγωγή Nitroblue tetrazolium (NBT)
 - Στο CGD, τα λευκά αιμοσφαίρια δεν μετατρέπουν το άχρωμο NBT σε μπλε
- Θεμέλιος λίθος στην αντιμετώπιση αποτελούν η προφυλακτική αντιβιοτική και ανοσοτροποιοτική αγωγή καθώς και η έγκαιρη και επιθετική διάγνωση της λοίμωξης, IFN γ , μεταμόσχευση μυελού

Έλλειψη της μυελοϋπεροξειδάσης [Myeloperoxidase (MPO) deficiency]

- Η μυελοϋπεροξειδάση είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται σε φαγοκύτταρα (πολυμορφοπύρρηνα, μονοκύτταρα) και ευοδώνει τη θανάτωση βακτηρίων μέσω παραγωγής H_2O_2
- MPO ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή κληρονομική διαταραχή φαγοκυττάρων (1:4000)
- Αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας (μεταλλάξεις στο MPO γονίδιο/ χρωμόσωμα 17q23)
- Σύνδρομο παρόμοιο, αλλά όχι τόσο σοβαρό όπως η χρόνια κοκκιωματώδης νόσος, με την εξαίρεση ασθενών που έχουν και ΣΔ, στους οποίους αυξάνει η πιθανότητα να εμφανίσουν κυρίως διηθητική καντιντίαση
- Τεστ NBT (και gene sequencing) είναι κφ
- Η διάγνωση τίθεται με ειδική ανοσοϊστοχημική χρώση (neutrophil/monocyte peroxidase histochemical staining ή ανίχνευση ειδικών πρωτεϊνικών τμημάτων)
- Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία

Έλλειψη G6PD class 1

- Ασθενείς με σοβαρή έλλειψη G6PD (ενζυμική δραστηριότητα στα ουδετερόφιλα <5%) παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις λόγω διαταραχής της αναπνευστικής αλυσίδας των ουδετεροφίλων
- Υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού έχουν περιγραφεί
- Η έλλειψη G6PD προδιαθέτει σε σοβαρή σήψη σε ασθενείς που έχουν υποστεί σοβαρούς τραυματισμούς

D. Άλλα μη λεμφοκυτταρικά ελλείμματα

Άλλα μη λεμφοκυτταρικά ελλείμματα

- ✓ Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης 2 πρόσδεσης στο μόριο GATA (GATA-binding protein 2 deficiency)
- ✓ Πνευμονική κυψελιδική πρωτεΐνωση

Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης 2 πρόσδεσης στο μόριο GATA (GATA-binding protein 2 deficiency)

- GATA2 είναι ένας μεταγραφικός παράγων του δακτυλίου Zn^{++} απαραίτητος για την αιμοποίηση
- Μεταλλάξεις στο GATA2 gene/chromosome 3q21.3
- Ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις
- Μυκοβακτηριδιακές, ιογενείς λοιμώξεις, λεμφοίδημα
- Δυσπλασία/απλασία μυελού των οστών και λευχαιμία
- Συνήθως η έλλειψη GATA2 οδηγεί σε ελαττωμένα μονοκύτταρα και μυκοβακτηριδιακή νόσο
 - Διάχυτη μη φυματιώδη μυκοβακτηριδιακή νόσος (NTM), συχνά στην παιδική ηλικία

Πνευμονική κυψελιδική πρωτεΐνωση

- Εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες 30-50 ετών
- Γενετικές παραλλαγές στον υποδοχέα του GM-CSF (CSF2 receptor alpha gene/ chromosome 5q31) έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη κάθαρση του surfactant, άρα τη συσσώρευση πρωτεΐνο-λιπιδικής ουσίας στις κυψελίδες
- Το πιο συχνό σύμπτωμα στην παιδική ηλικία είναι η μειωμένη καθημερινή δραστηριότητα και απώλεια βάρους
- Σε μεγαλύτερες ηλικίες συνήθως εκδηλώνεται με υποξαιμία και προοδευτική δύσπνοια
- Λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια και μύκητες
- Η διάγνωση της κυψελιδικής πνευμονικής πρωτεΐνης βασίζεται στα αποτελέσματα βρογχοκυψελιδικής πλύσης, αν και υπάρχουν χαρακτηριστικές ακτινογραφικές μεταβολές

Συμπεράσματα

- ✓ Οι ασθενείς με συγγενείς διαταραχές φαγοκυττάρωσης έχουν αυξημένη ευπάθεια σε βακτηριακές και μυκητιακές λοιμώξεις, αλλά όχι σε ιογενείς
- ✓ Οι πιο συχνές εστίες λοίμωξης είναι το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα
- ✓ Ακολουθούν η παθολογική επούλωση πληγών, το έκζεμα/δερματίτιδα και η στοματίτιδα



Ευχαριστώ

Σύνδρομο Chediak-Higashi

- Αυτοσωμική υπολειπόμενη (γονίδιο CHS1/LYST)
- Δημιουργία γιγάντιων λυσοσωμάτων, ελαττωματική αποκοκκίωση/ ενδοκυττάρια θανάτωση βακτηρίων
- Αλφισμός, υποτροπιάζουσες σοβαρές πυογόνες λοιμώξεις (στρεπτοκοκκικές/ σταφυλοκοκκικές), (-) βακτήρια & μύκητες
- Ουδετεροπενία