

Συγγενείς Ανοσοανεπάρκειες

Συγγενείς Διαταραχές των Τ-λεμφοκυττάρων

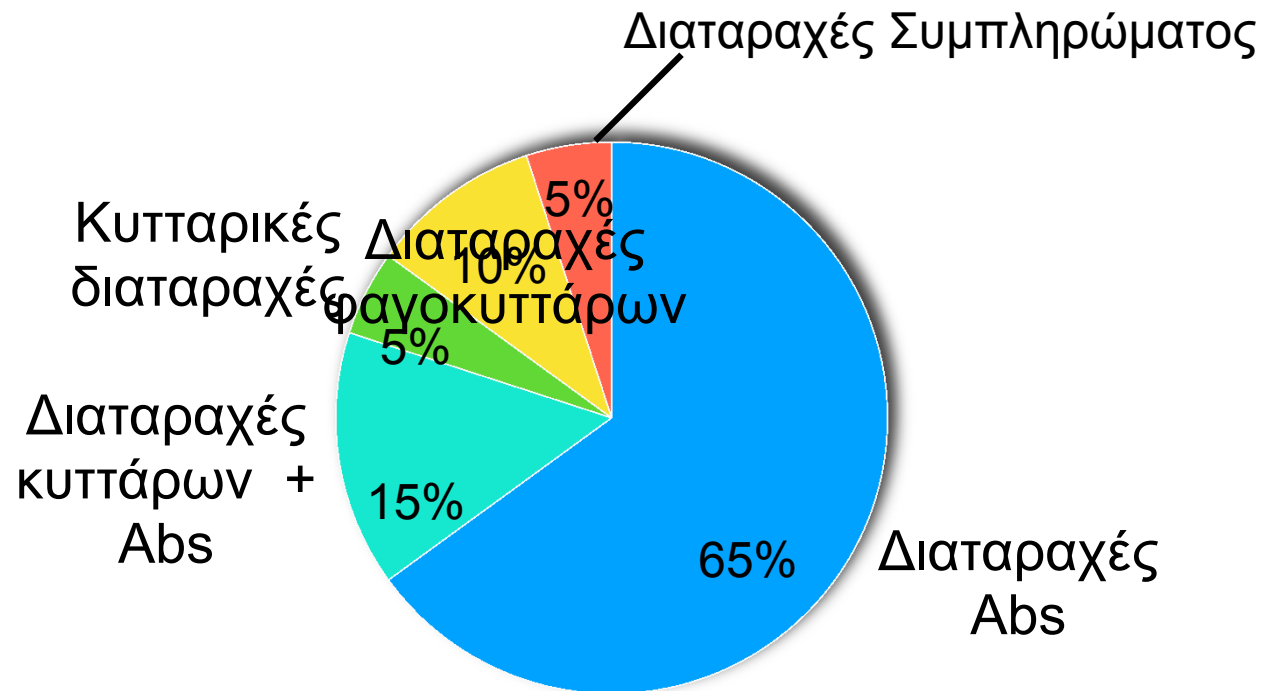


Έλενα Σολωμού
Επικ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

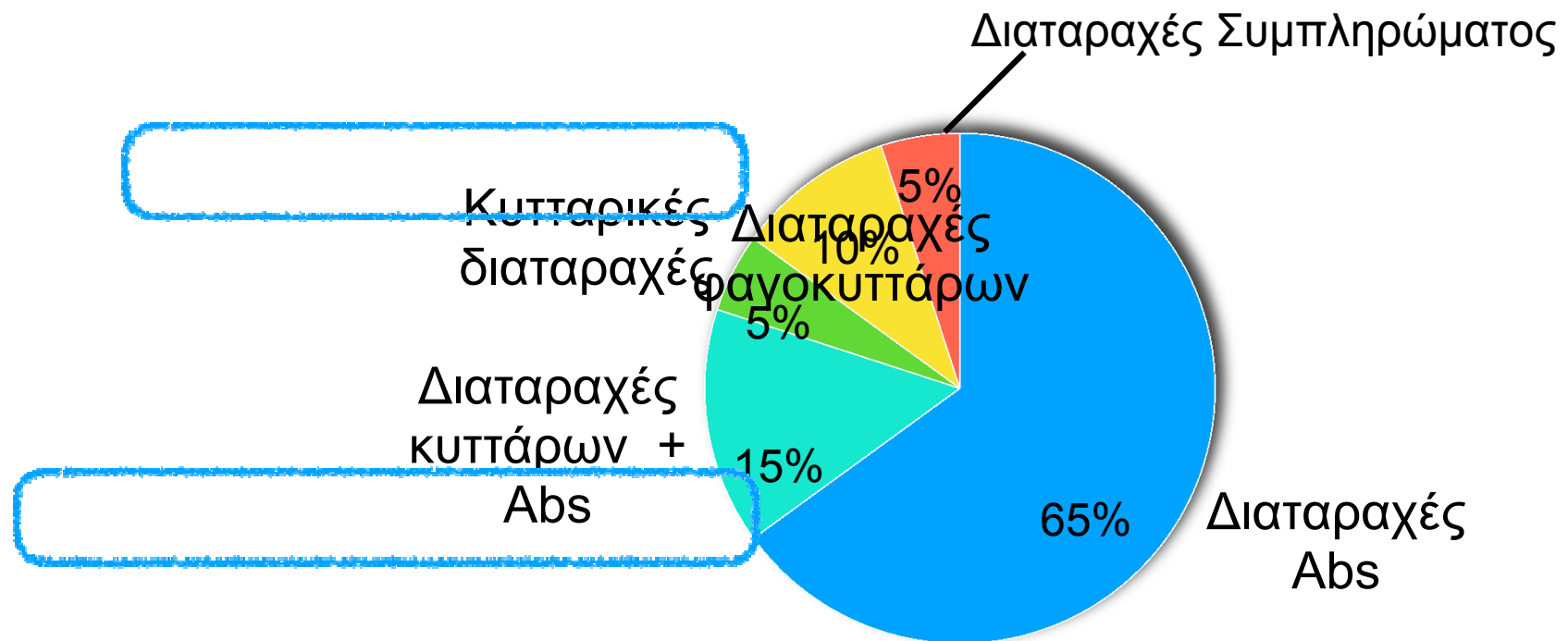
Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες

- Αποτελούν **ετερογενή ομάδα** νοσημάτων με περίπου να έχουν χαρακτηριστεί **350 διαφορετικές** γενετικές διαταραχές - κλινικά σύνδρομα μέχρι σήμερα.
- Διαφορετικές μεταλλάξεις στα ίδια γονίδια μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικό φαινότυπο
- Πολλές φορές **καθυστερεί η διάγνωση**
- Επηρεάζεται η επιβίωση στα άτομα με συγγενή ανοσοανεπάρκεια λόγω
 - Λοιμώξεων
 - Αυτοανοσίας
 - Κακοήθειες (10x λέμφωμα, 4-25% κακοήθεια στα παιδιά)

Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες



Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες

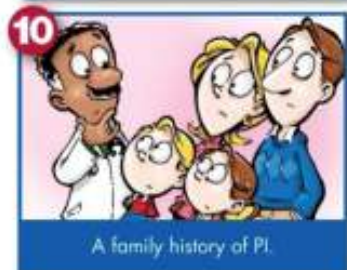


Jeffrey Modell Foundation for Immunodeficiency



10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.



Presented as a public service by:



Jeffrey Modell Foundation | Curing PI, Worldwide.



Funding was made possible in part by a grant from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2016 Jeffrey Modell Foundation

For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info4pi.org

Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες - Διάγνωση στα παιδιά

- >4 ωτίτιδες μέσα σε 1 χρόνο
- >2 σοβαρές ιγμορίτιδες μέσα σε 1 χρόνο
- >2 μήνες αντιβιοτική αγωγή χωρίς αναμενόμενο αποτέλεσμα
- >2 πνευμονίες μέσα σε 1 χρόνο
- >2 λοιμώξεις οργάνων ή σηψαιμία
- Ανεπαρκής πρόσληψη βάρους ή σωματική ανάπτυξη
- Υποτροπιάζοντα αποστήματα δέρματος, μυών, σπλάγχχνων
- Επίμονες στοματίτιδες ή δερματικές λοιμώξεις
- Ανάγκη ενδοφλέβιας αγωγής για αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Οικογενειακό ιστορικό ΠΑΑ

Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες - Διάγνωση στους ενήλικες

- >2 ωτίτιδες μέσα σε 1 χρόνο
- >2 σοβαρές ιγμορίτιδες μέσα σε 1 χρόνο (όχι αλλεργία)
- >1 πνευμονία μέσα σε 1 χρόνο
- Χρόνια διάρροια με απώλεια βάρους
- Υποτροπιάζουσες ιογενείς λοιμώξεις (κρυολόγημα, έρπητας, μυρμηκίες, κονδυλώματα)
- Ανάγκη ενδοφλέβιας αγωγής για αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Υποτροπιάζοντα αποστήματα δέρματος, μυών, σπλάγχχνων
- Επίμονες στοματίτιδες ή δερματικές λοιμώξεις
- Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια
- Οικογενειακό ιστορικό ΠΑΑ

Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες - Κατάταξη σε 4 μεγάλες κατηγορίες

- Διαταραχές των Β λεμφοκυττάρων
- Διαταραχές των Τ λεμφοκυττάρων
- Διαταραχές φαγοκυττάρων-ουδετεροφίλων
- Unclassified

Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες - Κατάταξη σε 4 μεγάλες κατηγορίες

- Διαταραχές των Β λεμφοκυττάρων
- **Διαταραχές των Τ λεμφοκυττάρων**
- Διαταραχές φαγοκυττάρων-ουδετεροφίλων
- Unclassified

Διαταραχές Τ λεμφοκυττάρων

Κυτταρική Βλάβη	Γονίδια που εμπλέκονται
T-B+ severe combined immune deficiency (SCID)	γc, JAK3, IL7Rα, CD45, CD3δ-ε-ζ CORO-1A, LAT deficiencies
T-B- SCID	RAG1-2, Artemis, DNA PKcs, DNA ligase IV, Reticular dysgenesis, ADA deficiencies
Combined immunodeficiencies generally less profound than severe combined immunodeficiency	DOCK2, CD40 ligand, CD40, ICOS, CD3δ, CD8, ZAP70, MHC class I-II, DOCK8, Rhoh, MST1, TCR α, LCK, MALT1, CARD11, BCL10-11B, IL21, IL21R, OX40, IKBKB, NIK, RelB, Moesin, TFRC deficiencies

Διαταραχές Τ λεμφοκυττάρων

Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL syndromes)	FHL2-3-4-5, FAAP24 deficiencies
FHL syndromes with hypopigmentation	Chediak-Higashi, Griscelli type 2 , Hermansky-Pudlak type2-1 syndromes
Regulatory T cell defects	IPEX, CD25, CTLA4, LRBA, BACH2 deficiencies, STAT3 GOF
Autoimmunity with or without Lymphoproliferation	APECED, ITCH, TPP2, Prolidase deficiencies, ZAP70, JAK1 GOF
Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)	FAS, FASL, caspase 8-10, FADD deficiencies
Immune dysregulation with colitis	IL 10, IL 10Ra-b deficiencies, NFAT5 haploinsufficiency
Susceptibility to EBV and lymphoproliferative conditions	SH2D1A, XIAP, CD27, CTPS1, RASGRP1, CD70, RLTPR, ITK, MAGT1, PRKCD deficiencies

Διαταραχές Τ λεμφοκυττάρων

Immunodeficiency with congenital thrombocytopenia	WAS, WIP and ARPC1B deficiencies
DNA repair defects (AT, NBS, Bloom syndrome, ICF, PMS2 deficiency)	AT, NBS, Bloom syndrome, ICF 1-4, PMS2, RNF168, MCM4, POLE1-2, Ligase I, NSMCE3, ERCC6L2 deficiencies
Thymic defects with additional congenital anomalies	DiGeorge syndrome, TBX1 deficiency, CHARGE syndrome, FOXP1 deficiencies, chromosome 10p13-p14 deletion syndrome
Immuno-osseous dysplasias (CHH, Schimke syndrome)	CHH, Schimke syndrome, MYSM1, MOPD1, EXTL3 deficiencies
Hyper IgE syndromes (HIES)	STAT3 deficiency, Comel-Netherton syndrome, PGM3 deficiencies
Dyskeratosis congenita (DKC), myelodysplasia, short telomeres	Dyskerin deficiency, STN1, CTC1 deficiencies, SAMD9-L
Calcium channel defects	ORAI-1, STIM1 deficiencies

Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

- Αποτελούν ετερογενή ομάδα διαταραχών στις οποίες υπάρχει **έλλειψη στα T λεμφοκύτταρα** που οδηγούν σε επιπλέον βλάβες των B ή και NK λεμφοκυττάρων
- Σε αρκετές χώρες υπάρχει **newborn screening** με αποτέλεσμα η συχνότητα να φτάνει το 1 στις 58,000 γεννήσεις (αντι 1/200,000)
- Τα **κριτήρια για τη διάγνωση** είναι πολύ χαμηλός ή **απουσία T λεμφοκυττάρων** (**<300 CD3 T cells / mm³**) και πολύ χαμηλή **λειτουργικότητα T λεμφοκυττάρων** (**<10%**)
- Σε σπάνιες περιπτώσεις (Leaky SCID) υπάρχουν λίγα (<1500 CD3 T) αλλά που δεν λειτουργούν σωστά (λειτουργικότητα 10-30%)

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) - Κατάταξη

Διαταραχή Λεμφοκυττάρων	Μοριακή Βλάβη
T- B+ NK-	IL2RG, JAK3
T- B+ NK+	IL7R, CD3D, CD3E, CD247, FOXN1 CORO1A, PTPRC
T- B- NK-	ADA, AK2
T- B- NK+	LIG4, NHEJ1, PRKDC, RAG1/RAG2 DCLRE1C

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) - Κατάταξη- πιο συχνές μοριακές βλάβες

Διαταραχή Λεμφοκυττάρων	Μοριακή Βλάβη
T- B+ NK-	IL2RG, JAK3
T- B+ NK+	IL7R, CD3D, CD3E, CD247, FOXP1 CORO1A, PTPRC
T- B- NK-	ADA, AKA2
T- B- NK+	LIG4, NHEJ1, PRKDC, RAG1/RAG2 DCLRE1C

Πώς γίνεται η διάγνωση- Newborn Screening Program for SCID

- TRECs: κάτω από φυσιολογικές συνθήκες γίνονται **αναδιατάξεις του TCR**, ώστε τα T κύτταρα να αναγνωρίζουν μεγάλο αριθμό αντιγόνων. Ο **προσδιορισμός κομματιών DNA** από την αναδιάταξη του TCR με μέσο όρο **827 copies** (φυσιολογ. αριθμός) Στη **SCID** υπάρχουν **< 25-30 copies**
- **TRECs**: T-cell Receptor Excision cycles: **υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα**, χαμηλό κόστος, μπορεί να τεθεί η **διάγνωση** σε βρέφη **πρίν εμφανίσουν συμπτώματα** ώστε να μπορεί να γίνει **άμεση** θεραπευτική παρέμβαση
- Μόνο σε ADA-SCID και σε έλλειψη της ZAP70 μπορεί να μην γίνει η διάγνωση μέσω TRECs
- Η **πρώρα βρέφη** μπορεί επίσης να γίνει λανθασμένη διάγνωση λόγω **χαμηλού αριθμού TRECs**

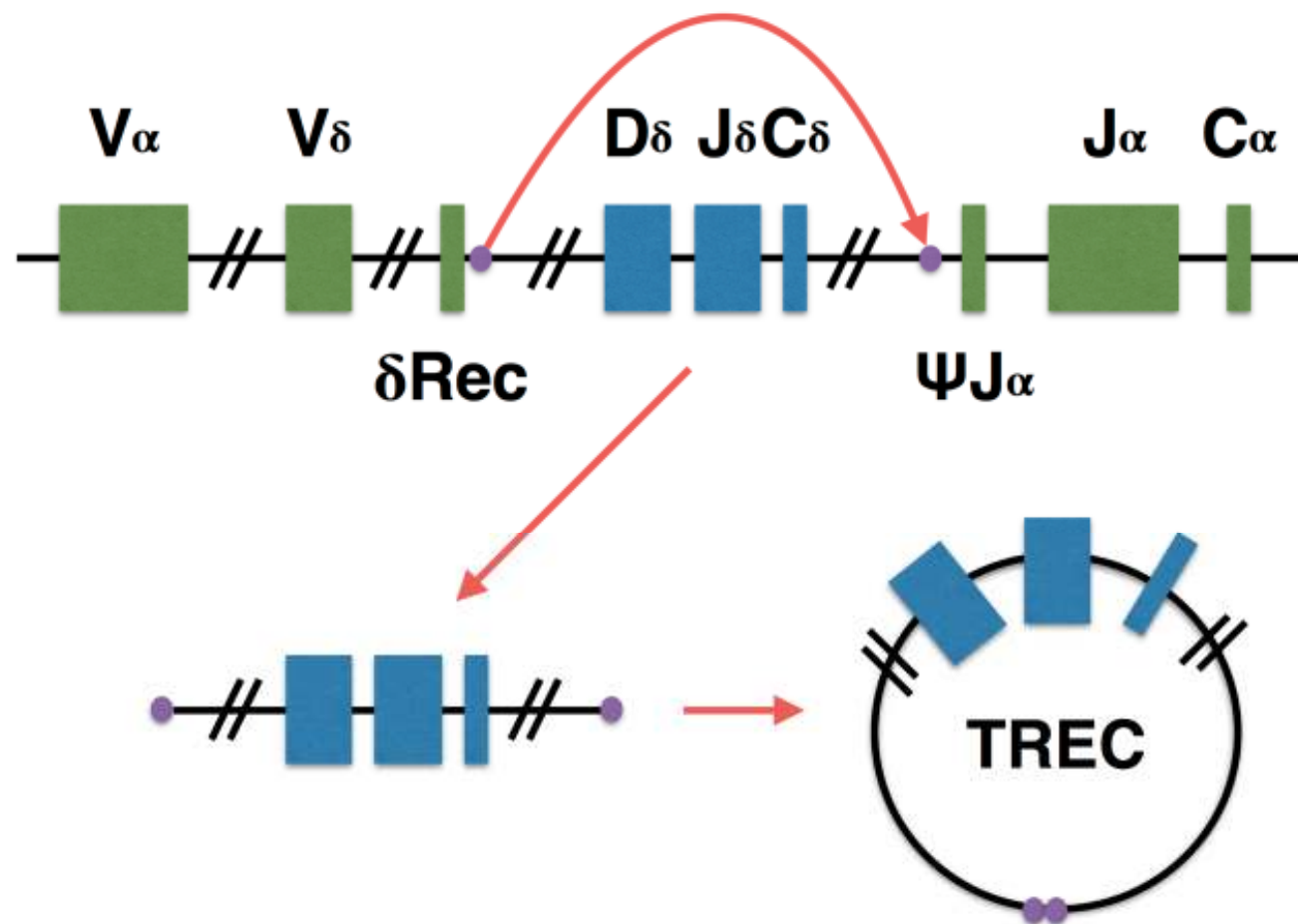
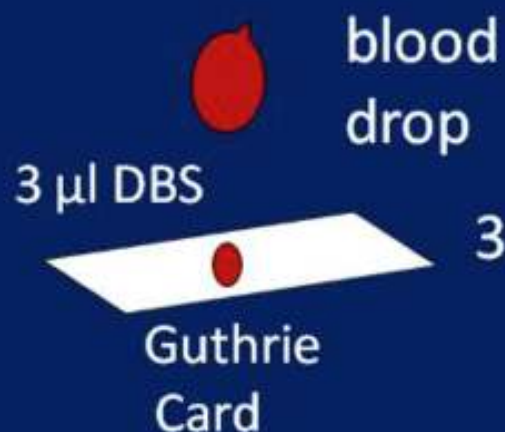


FIGURE 1: THE DELETION OF THE Δ LOCUS TO FORM A TREC (J. M. PUCK 2012).

Figure 1: TREC Assay for Newborn Screening for SCID



Screening
all infants



3.2 mm punch

DNA extraction



RT-qPCR

δ Rec ψ J α TREC primers
 β actin control

40 cycle Amplification

Median TRECs 827 copies
Cutoff for SCID <25 copies

Διάγνωση SCID

- Το οικογενειακό **ιστορικό** και η **εξέταση για TRECs** είναι καθοριστικά για τη διάγνωση
- Λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, αυξημένες τρανσαμινάσες, εξάνθημα, ηωσινοφιλία, και ήπια αύξηση IgE
- **Λοιμώξεις** (όπου τα T κύτταρα είναι απαραίτητα) : ιοί, μύκητες, παράσιτα, μυκοβακτηρίδια (σε αντίθεση με τα αντισώματα, τα T κύτταρα δεν περνάνε από τη μητέρα)
- Πιο συχνές λοιμώξεις: *Pneumocystis jiroveci*, CMV, αδενοϊοί, RSV, parainfluenza type 3.
- Τα βρέφη έχουν συνήθως χρόνια διάρροια, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, εξάνθημα, λοιμώξεις.

David Vetter: The Boy in the Bubble



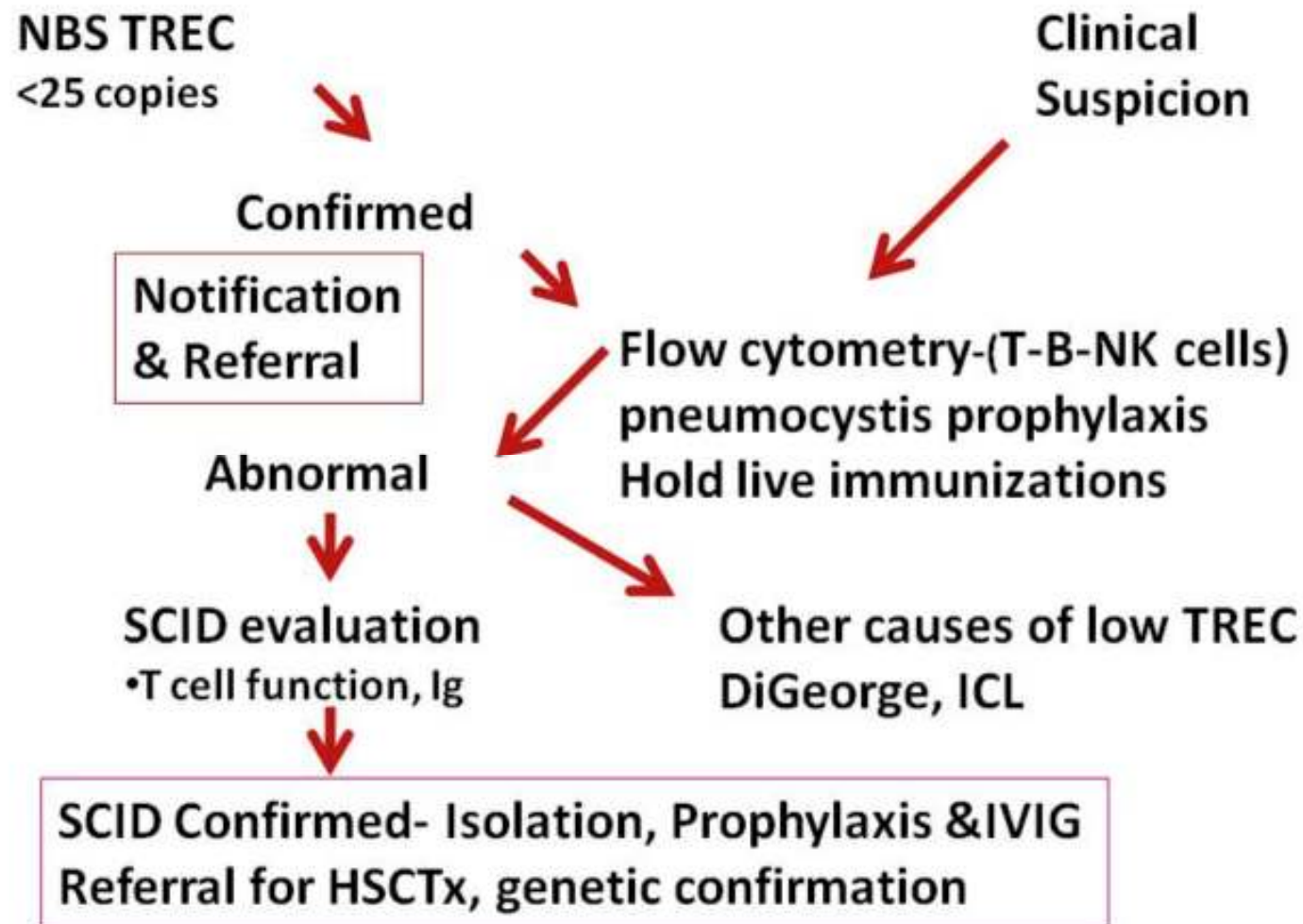
Immunologist Rafael Wilson (right) led David's care, and created the isolator to keep the newborn alive and germ-free until a bone marrow transplant could be performed.

 PHOTO: COURTESY BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE ARCHIVES



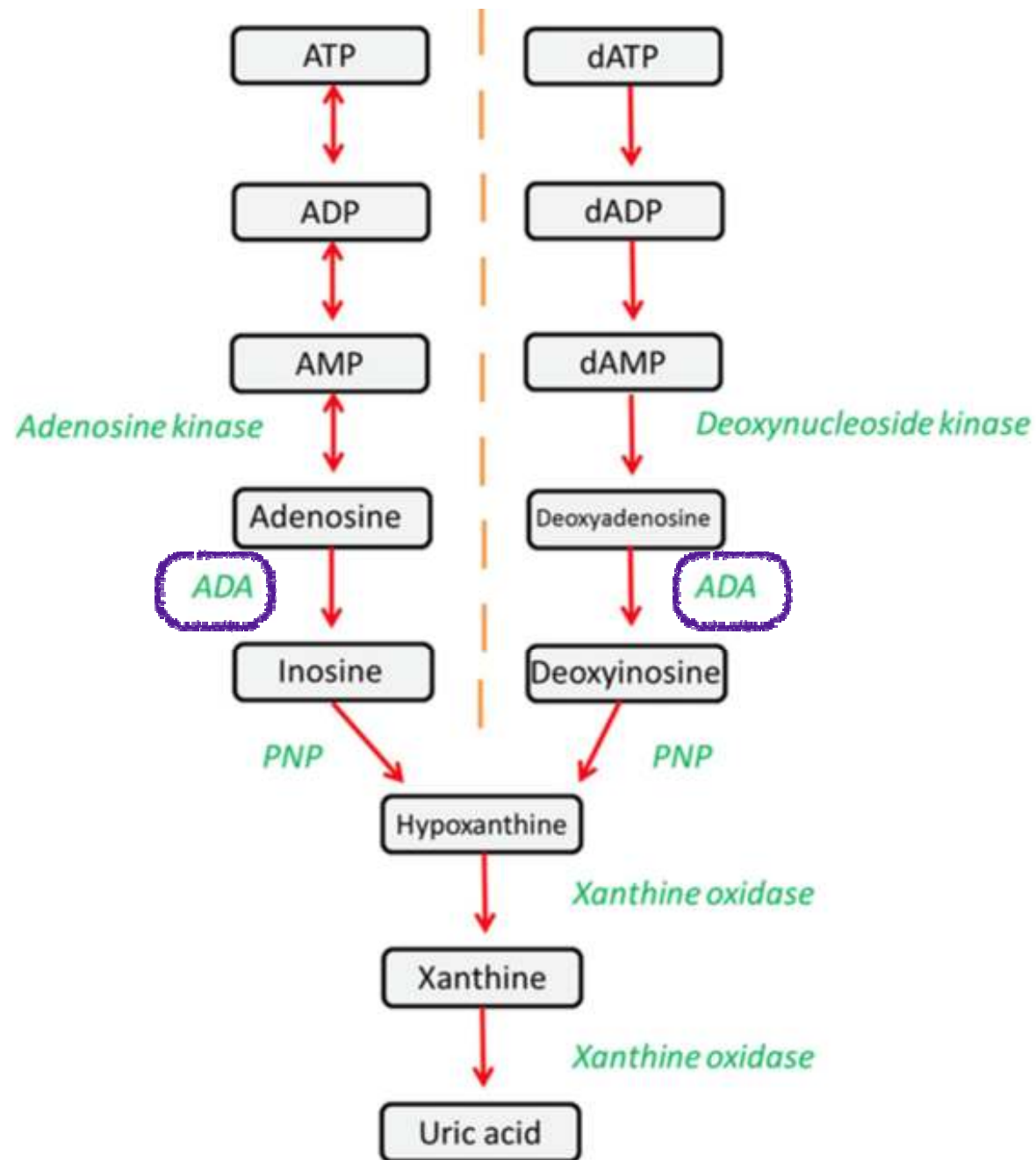
In 1975, NASA designed a miniature space suit for then five-year old David, which briefly allowed him to explore the world outside the hospital. After just six excursions, a terrified David refused to wear the suit, afraid the germs in the outside world destroy him. 📷 PHOTO: COURTESY BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE ARCHIVES

Algorithm for management of child with suspected SCID



Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων - Πιο συχνές διαταραχές

- **Adenosine Deaminase (ADA) deficiency** (10-15% των **SCID**): Ένζυμο υπεύθυνο για τη μετατροπή της αδενοσίνης σε ινοσίνη.
- Σε έλλειψη του παρατηρείται **άθροιση των τοξικών μεταβολιτών της αδενοσίνης και δεοξυαδενοσίνης** με αποτέλεσμα **απόπτωση** των πρόδρομων λεμφοκυττάρων στο μυελό και το θύμο.



Adenosine Deaminase Deficiency

- Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν **πολύ χαμηλό αριθμό T** λεμφοκυττάρων καθώς και **διαταραχές της ενεργοποίησης** τους μέσω μετάδοσης του σήματος από τον **TCR**.
- Υπάρχει πολύ χαμηλός αριθμός και λειτουργικότητα B λεμφοκυττάρων
- Παράλληλα οι ασθενείς εμφανίζουν μαθησιακές δυσκολίες, υπερκινητικότητα, δυσκολία συγκέντρωσης, και επιθετική συμπεριφορά, διαταραχές ακοής, επιληπτικές κρίσεις, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, και πιθανά ηπατίτιδα και αυξημένες τρανσαμινάσες, καθώς και σκελετικές ανωμαλίες, και αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.

Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων - Πιο συχνές διαταραχές

- Μεταλλάξεις στις αλυσίδες CD3δ, CD3ε, CD3ζ του CD3 επηρεάζουν την μετάδοση σήματος μέσω του TCR με αποτέλεσμα ανοσοανεπάρκεια.
- Μεταλλάξεις στην ζ-αλυσίδα που σχετίζεται με τη ZAP70 έχει σαν αποτέλεσμα την σχεδόν πλήρη απουσία των CD8 λεμφοκυττάρων και παράλληλα επηρεάζεται και η πολλαπλασιαστική ικανότητα των CD4 κυττάρων μετά διέγερση του TCR
- Έλλειψη στο CD40Ligand (X-linked) που φυσιολογικά αλληλεπιδρά με το CD40 που υπάρχει στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (B, NK, δενδριτικά) έχει σαν αποτέλεσμα μη παραγωγή αντισωμάτων και μειωμένη παραγωγή IFN γ που είναι απαραίτητη για προστασία έναντι ενδοκυττάριων παθογόνων. Επίσης παρατηρούνται ευκαιριακές λοιμώξεις (*P jiroveci*, *Cryptosporidium parvum*).

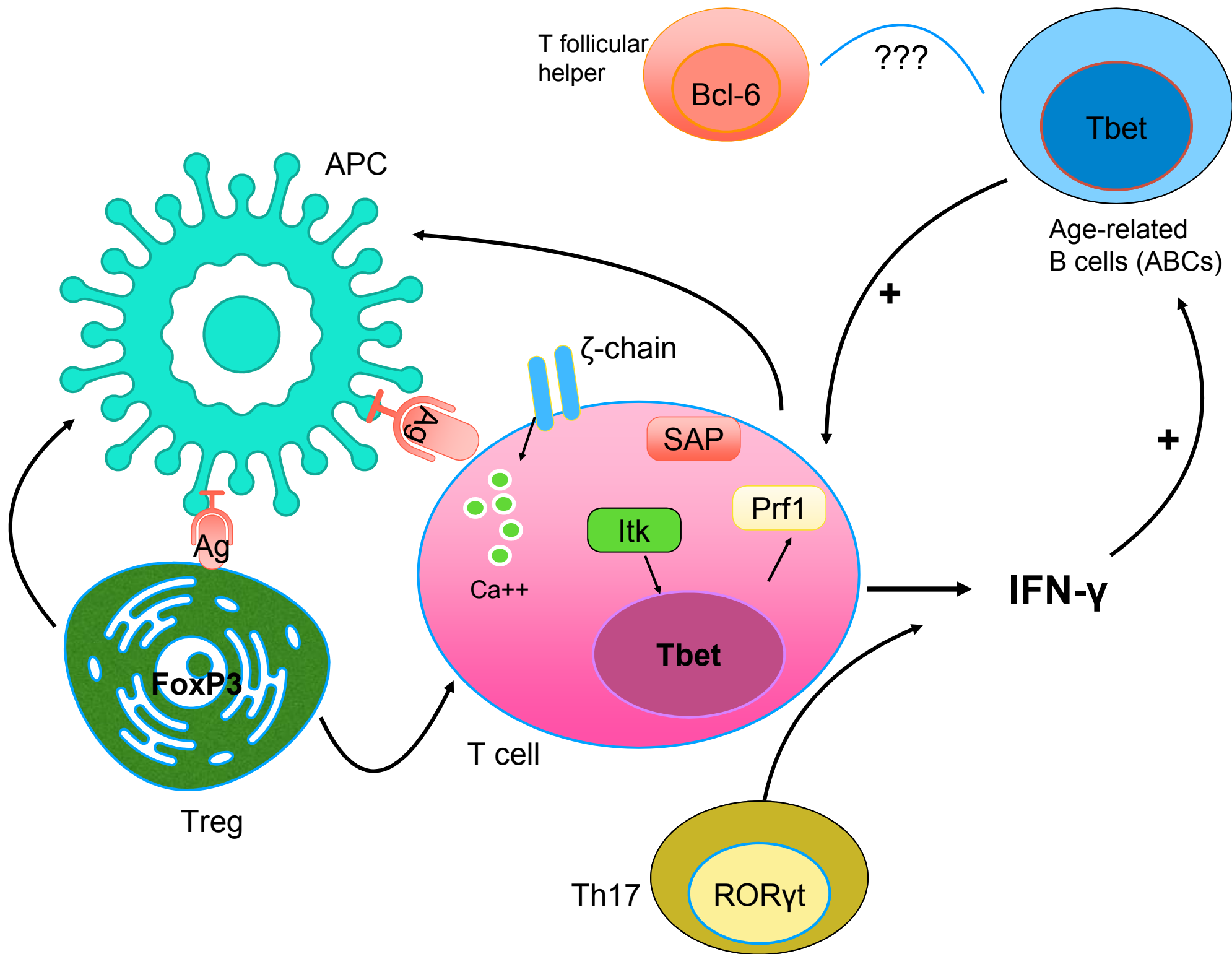
Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων - Πιο συχνές διαταραχές



- Διαταραχές λόγω **έλλειψης του θύμου αδένος - DiGeorge Syndrome**: Χαρακτηρίζεται από έλλειψη στο 22q11 και από συγγενείς ανωμαλίες στη καρδιά, αυξημένη συχνότητα νευροψυχιατρικών διαταραχών, δυσμορφικό προσωπείο, δυσκολίες στη σίτηση, και λοιμώξεις.

Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων Διαταραχές στα Tregs

- Τα **ρυθμιστικά κύτταρα** είναι υπεύθυνα για την **καταστολή** των λεμφοκυττάρων και την εμφάνιση αυτοανοσίας.
- Εκφράζουν στην επιφάνεια τους τα CD4 και CD25, και στο πυρήνα έχουν χαρακτηριστικό μεταγραφικό παράγοντα το FOXP3
- Διάφορα **αυτοάνοσα** νοσήματα σχετίζονται με **μειωμένα** κυκλοφορούντα Tregs



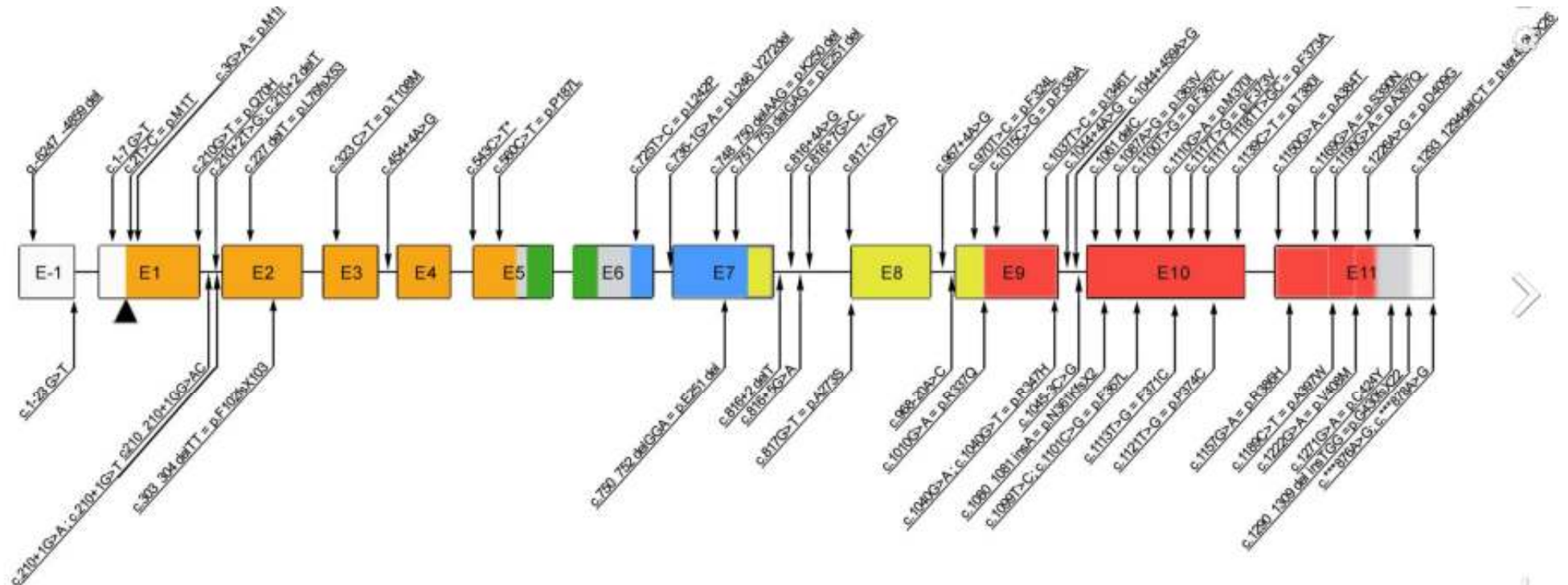
Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων Διαταραχές στα Tregs

- IPEX: Immune dysfunction, **P**olyendocrinopathy, **E**nteropathy, **X**-linked (X-linked recessive)
- IPEX-like disorders:
 - STAT1GOF mutation (autosomal dominant)
 - STAT3 GOF mutation (autosomal dominant)
 - LRBA deficiency (autosomal recessive)
 - CTLA4 haploinsufficiency
 - Primary HLH

Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων Διαταραχές στα Tregs

- IPEX: **I**mmune dysfunction, **P**olyendocrinopathy, **E**nteropathy, **X**-linked
- Αποτελεί τη **πιο συχνή διαταραχή** που αφορά τα ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs). Είναι το αποτέλεσμα **μεταλλάξεων** στο μεταγραφικό παράγοντα **FOXP3** (hallmark for Tregs).
- Συνήθως **δεν υπάρχουν Tregs** ή αν υπάρχουν δεν είναι λειτουργικά
- Οι ασθενείς εμφανίζουν έντονα συμπτώματα σαν αποτέλεσμα **αυτοανοσίας**, εντεροπάθεια, ενδοκρινικές διαταραχές, και έκζεμα, ΣΔ τύπου 1, κυτταροπενίες, ηπατίτιδα, νεφρίτιδα, μυοπάθεια,...
- Συχνά υπάρχει αύξημένη IgE και ηωσινοφιλία
- Είναι δυνητικά θανατηφόρο νόσημα αν δεν αντιμετωπιστεί, θεραπεία με **Sirolimus** συνήθως καταστέλλει τα αυτοάνοσα συμπτώματα

Μεταλλάξεις στο FOXP3 -IPEX



ΙΡΕΧ και ΙΡΕΧ-like σύνδρομα

- Η IL-2 παίζει σημαντικό ρόλο στα ρυθμιστικά κύτταρα.
- Μεταλλάξεις στο IL-2RA και IL-2RB οδηγούν σε ένα ΙΡΕΧ-like σύνδρομο που κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο.
- Οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ιογενείς λοιμώξεις και κυρίως CMV

ΙΡΕΧ και ΙΡΕΧ-like σύνδρομα

- **STAT3 GOF mutation**: κληρονομείται ως αυτοσωματικός επικρατών ή σποραδικά
- Χαρακτηρίζεται από αυτοανοσία με εντεροπάθεια, πενίες, ΣΔ, υποθυρεοειδισμός, λεμφαδενοπάθεια, έκζεμα, πνευμονική ίνωση, αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις και κακοήθειες και κοντό ανάστημα.
- Θεραπευτικές επιλογές με MMF
- Προοδευτική πνευμονική ίνωση σαν αιτία θανάτου σε κάποιους ασθενείς

IPEX και IPEX-like σύνδρομα

- ***STAT1GOF mutation***: κληρονομείται ως αυτοσωματικός επικρατών ή σποραδικά
- Χαρακτηρίζεται από χρόνιες λοιμώξεις από *Candida* σε συνδιασμό με πενίες, θυρεοειδίτιδα, αλωπεκία, αγγείτιδα, ΣΔ1.
- Υπάρχει επίσης διαταραχή και **έλλειψη των Th17 κυττάρων**

Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)

- Ετερογενή ομάδα νοσημάτων λόγω βλάβης στα μονοπάτια απόπτωσης.
- Στη πλειονότητα των περιπτώσεων η βλάβη αφορά το TNFRSF6 γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί για το FAS στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων.
- Είναι το αποτέλεσμα μή απόπτωσης που έχει σαν αποτέλεσμα την υπέρμετρη άθροιση των T λεμφοκυττάρων μαζί με μια χαρακτηριστική άθροιση στα double negative T κύτταρα.
- Χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης B-λεμφοεργαστικών νοσημάτων και αυτοανοσίας.
- Λόγω της αυτοανοσίας και της παγίδευσης στο σπλήνα μπορεί να υπάρχει πανκυταροπενία. Η σπληνεκτομή πρέπει όμως να αποφεύγεται λόγω βαρύτατων λοιμώξεων.

Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) και ALPS-like

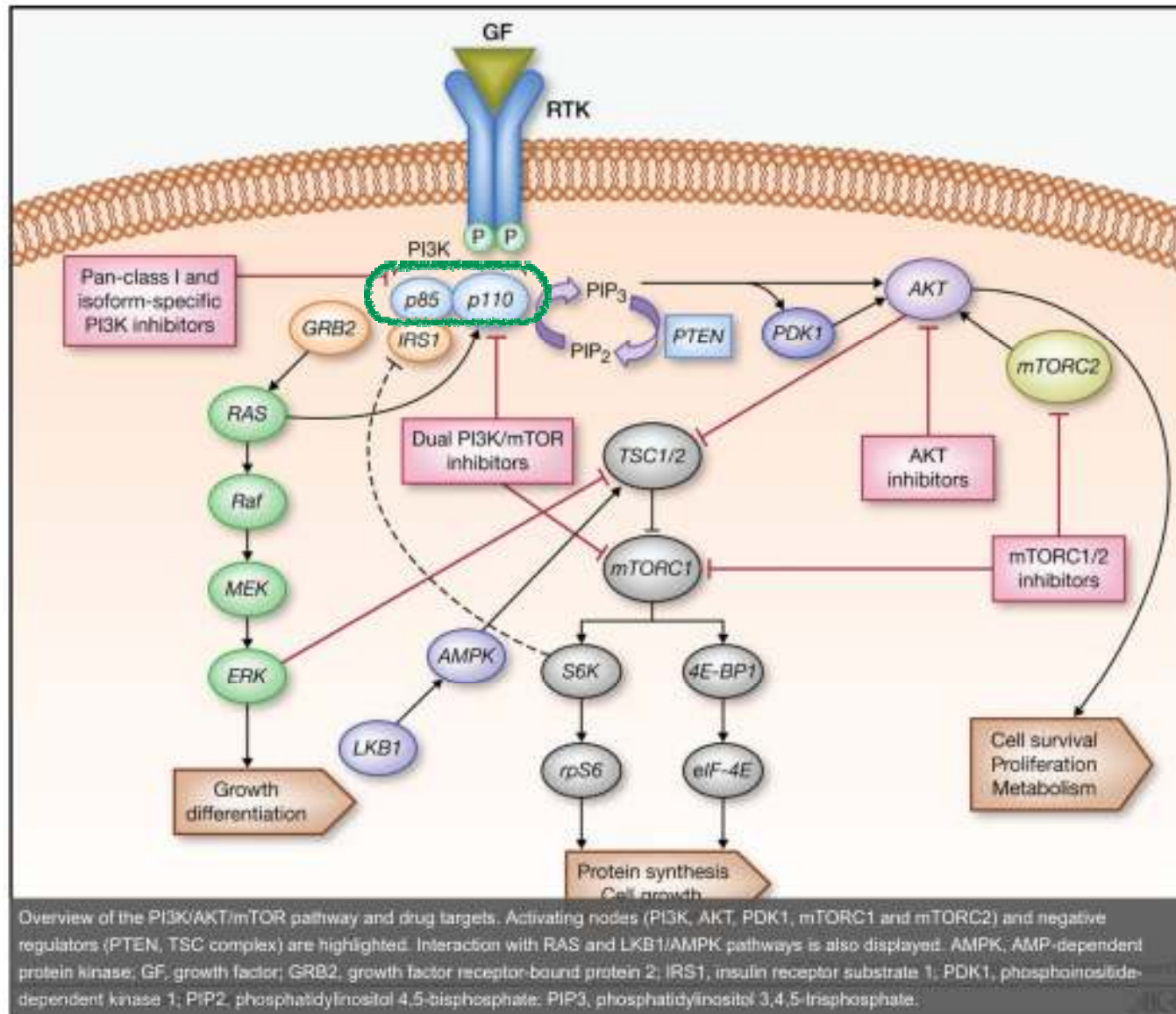
- Διαταραχές στο *FAS*, *FASL*, *FADD* καθώς και στο *NRAS*, *KRAS* οδηγούν σε φαινότυπο ALPS ή ALPS-like διαταραχών.
- Χαρακτηρίζονται από λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, υπογαμμασφαιριναιμία, αυτοάνοσες πενίες σε πολλές σειρές (συνήθως ανθεκτικές σε συνηθισμένες θεραπείες), και προδιάθεση για B λέμφωμα.
- Συνήθως υπάρχει αυξημένος αριθμός CD4-CD8-TCRαβ+ κυττάρων, καθώς και αυξημένη βιτ B12, IL-10 και διαλυτού FASL
- Στα ALPS-like περιλαμβάνονται οι μεταλλάξεις στο *CTLA4* και στο *GOF PIK3Cδ* (ενεργοποίηση phosphatidylinositol-3-kinase δ).

ALPS-like - *CTLA4 mut*

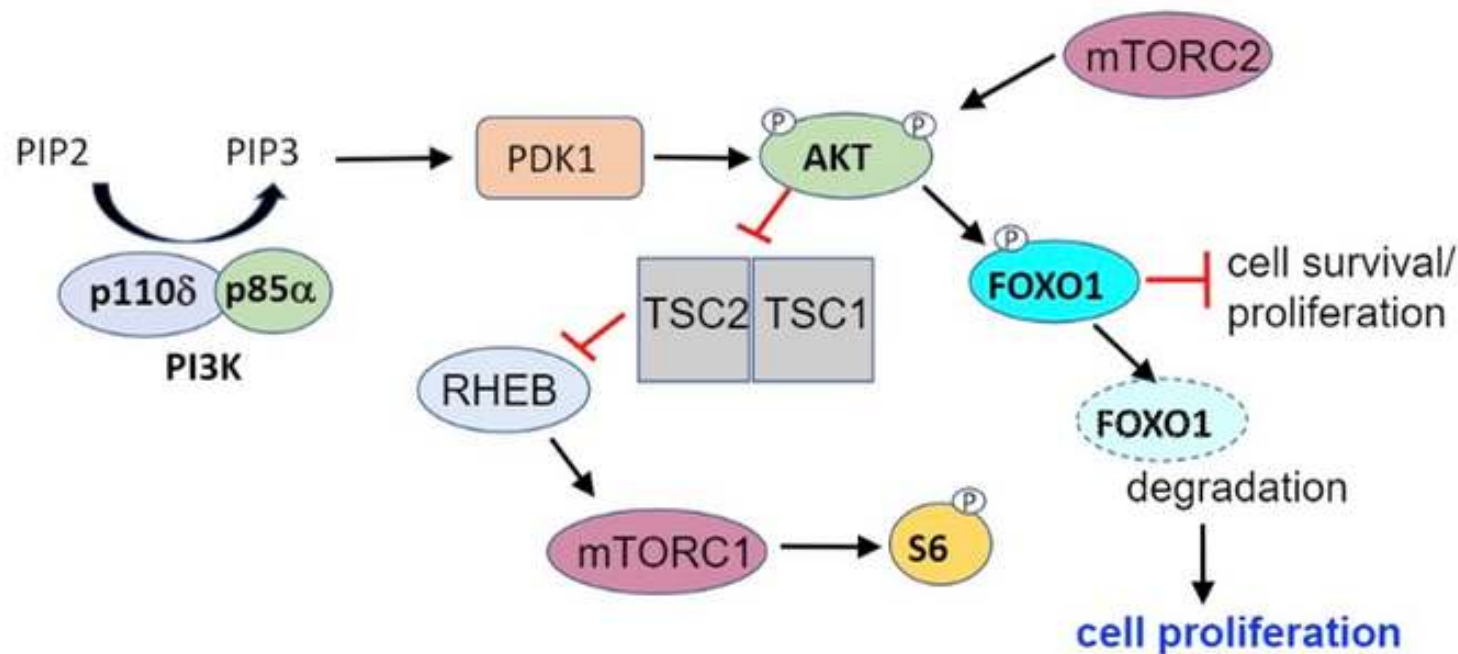
- Το CTLA4 κάτω από φυσιολογικές συνθήκες αποτελεί **ανασταλτικό μόριο** στην ενεργοποίηση των **T** λεμφοκυττάρων. Φυσιολογικά **συνδέεται στο CD80 και CD86 στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα** ενώ παράλληλα προάγει τη δράση των ρυθμιστικών T κυττάρων.
- Μεταλλάξεις στο CTLA4 οδηγούν σε **διάφορους φαινοτύπους** (ακόμα και χωρίς συμπτώματα κάποιες φορές).
- Συνήθως παρατηρείται υπογαμμασφαιριναιμία, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, αυτοάνοσες εκδηλώσεις, και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

ALPS-like *PIK3Cδ* GOF mut (APDS Activated PIK3δ syndrome)

- Η *PIK3Cδ* είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K-AKT-mTOR



Activated PI3-kinase δ syndrome (APDS): Cell biology



Impaired *FOXP3* expression
Defective Treg function
Increased aerobic glycolysis, lipid synthesis

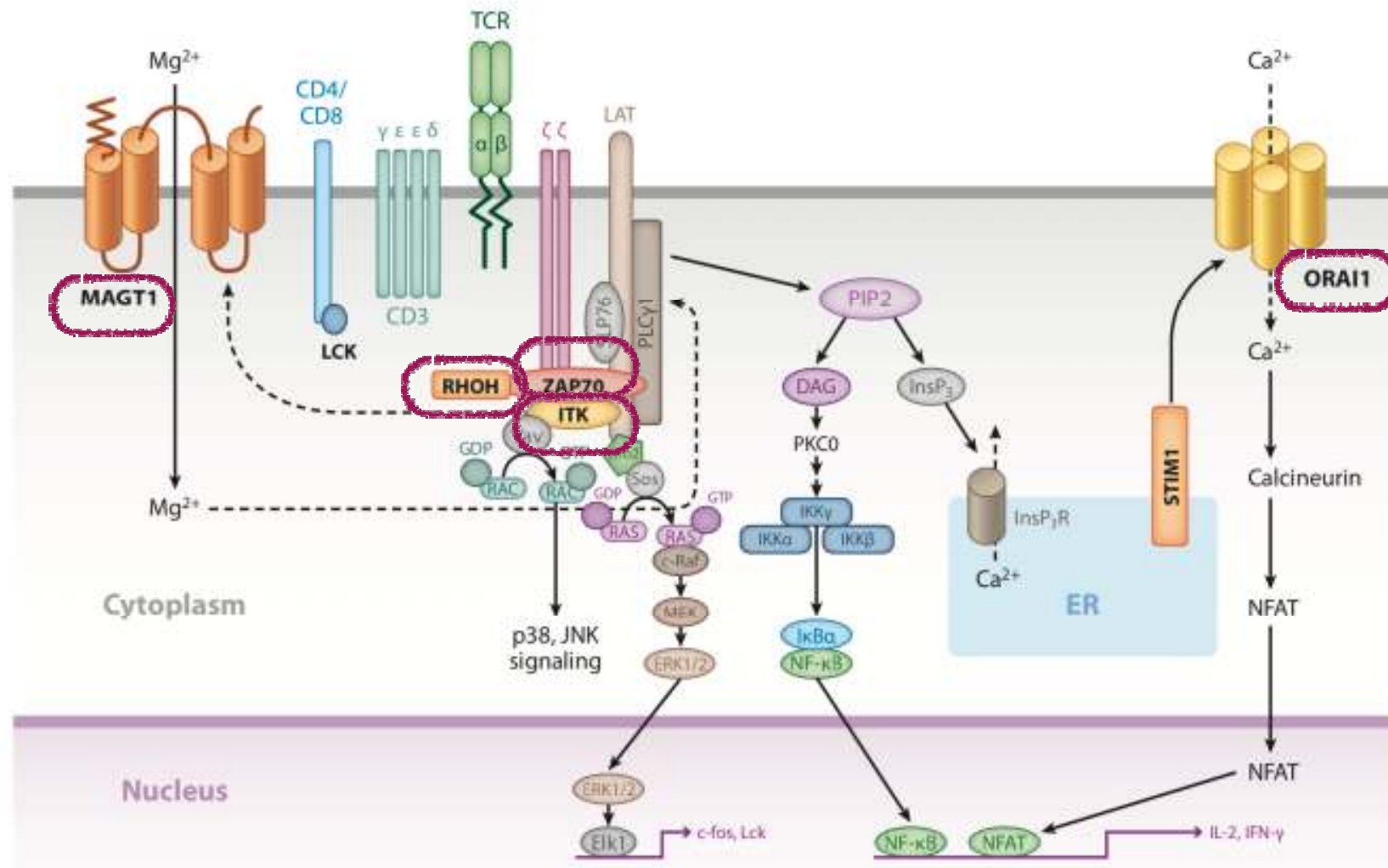
ALPS-like *PIK3Cδ GOF mut* (APDS Activated PIK3δ syndrome)

- Η PIK3Cδ είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K-AKT-mTOR
- Χαρακτηρίζεται από κυτταροπενίες, σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, υπογαμμασφαιριναιμία με αυξημένα επίπεδα IgM, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, και αυξημένο κίνδυνος για B-λεμφοεργπλαστικά νοσήματα
- **Leniolisib** (selective PIK3Cδ inhibitor) με βελτίωση των τιμών των B και T κυττάρων και βελτίωση των υπόλοιπων συμπτωμάτων.

Άλλες διαταραχές των Τ λεμφοκυττάρων

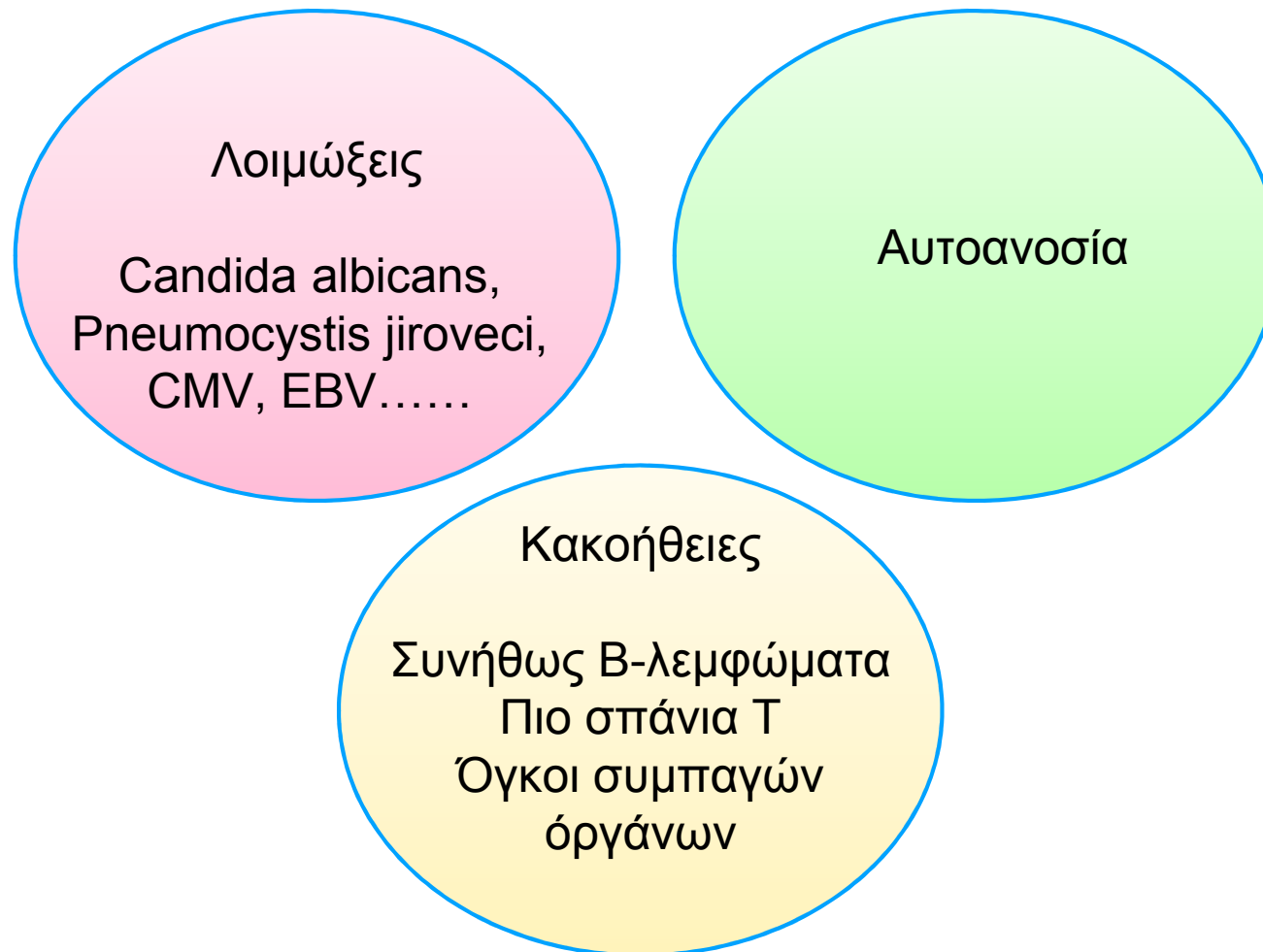
- Μεταλλάξεις στην **περφορίνη** που είναι απαραίτητη για τα κυτταροτοξικά και NK κύτταρα —> πρωτοπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
- **XLP (X-linked lymphoproliferative disease)**: Μεταλλάξεις ή έλλειψη στη πρωτεΐνη SAP με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αντιμετωπιστεί λοίμωξη από EBV
- Omenn syndrome: SCID with lymphadenopathy, eosinophilia, and erythroderma
- **CD40Ligand deficiency**: Χαμηλή IgG, IgA, IgE, και αύξηση στη IgM, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, ευκαιριακές λοιμώξεις

Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων - Πιο πρόσφατα διεγνωσμένες σπάνιες διαταραχές



Γιατί πρέπει να γίνει γρήγορα η διάγνωση στις πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες?

Επιπλοκές



Λοιμώξεις και Τ-ανοσοανεπάρκειες

TABLE I. Type of infections associated with major categories of PIDs

Organism	Antibody deficiencies	CIDs
Viruses	Enteroviruses	All, especially: CMV, respiratory syncytial virus, EBV, parainfluenza type 3
Bacteria	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	As for antibody deficiencies, also: <i>Salmonella typhi</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , enteric flora
Mycobacteria	No	Nontuberculous, including BCG
Fungi	No	<i>Candida</i> species, <i>Aspergillus</i> species, <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasmosis capsulatum</i>
Protozoa	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>

Επιπλοκές στις πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες- Αυτοανοσία

- Ο **μηχανισμός** με τον οποίο γίνεται η αυτοανοσία δεν είναι πλήρως κατανοητός. Εντούτοις **πολλοί παράγοντες** συμβάλλουν όπως
 - διαταραχές στη μετάδοση του σήματος στα Τ λεμφοκύτταρα
 - Έλλειψη Ρυθμιστικών Τ κυττάρων (**Tregs**)
 - Διαταραχές στην **απόπτωση** των αυτοαντιδραστικών Τ λεμφοκυττάρων
 - **Μειωμένη κάθαρση** των κυττάρων που αποτίπτουν
 - Πολλαπλά και δύσκολα επεισόδια **λοιμώξεων**
 - **Γονιδιακές διαταραχές** που σχετίζονται με την εμφάνιση της ανοσοανεπάρκειας

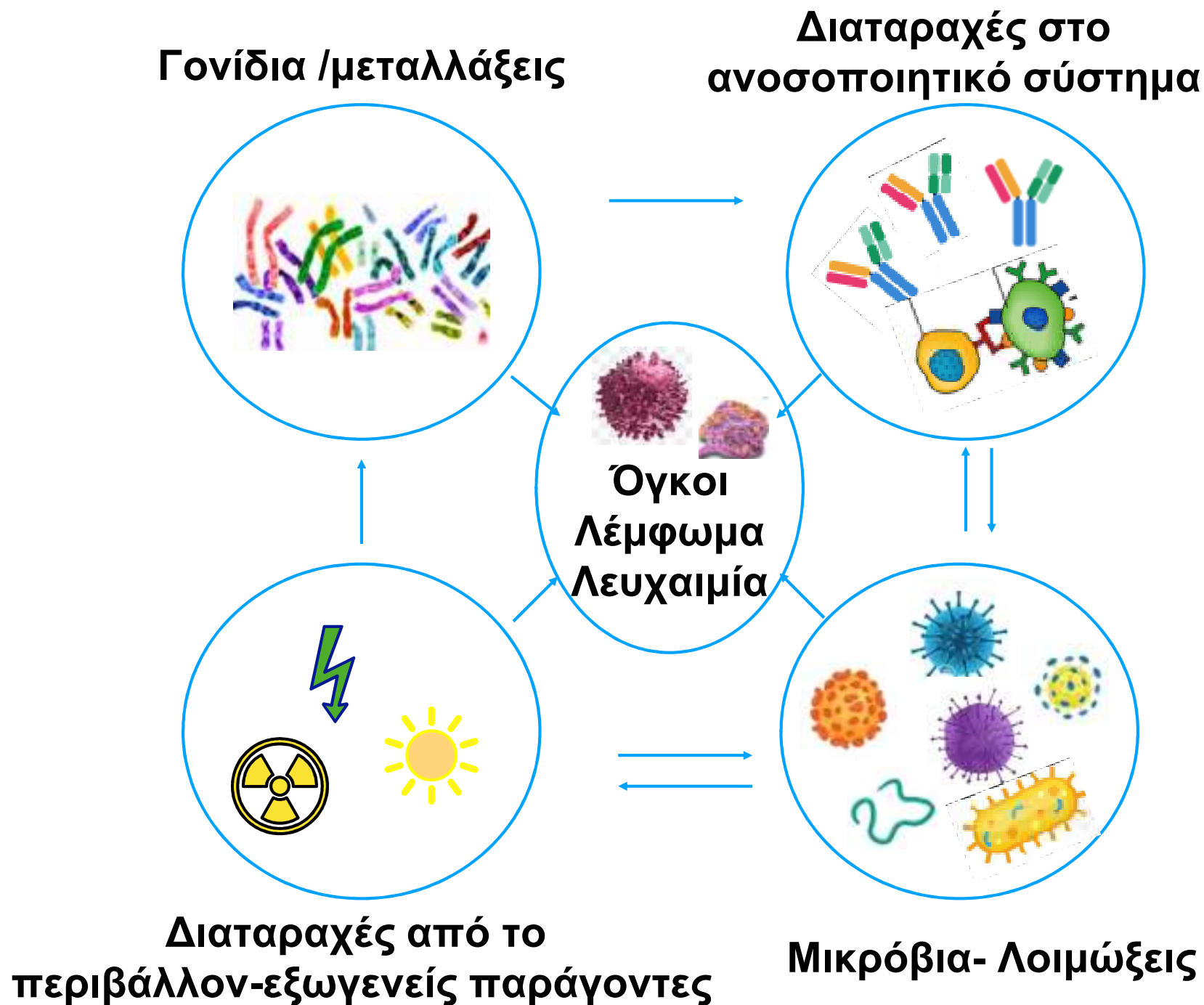
Επιπλοκές στις πρωτοπαθείς Τ ανοσοανεπάρκειες- Αυτοανοσία

- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία,
- Κυτταροπενίες,
- ΙΤΡ
- ΣΔ τυπου 1
- Αυτοάνοση εντεροπάθεια
- Αυτοάνοσες ηπατίτιδες
- Αλωπεκία
- Λεύκη
- IBD
- Αυτοάνοση νεφρική νόσος
- Διήθηση διαφόρων οργάνων από λεμφοκυτταρικού πληθυσμούς -προσεκτική διάγνωση λεμφώματος

Επιπλοκές στις πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες- Κακοήθεια

- Ο **μηχανισμός** εμφάνισης λεμφοεργπλαστικών νοσημάτων και κακοήθειας δεν είναι απολύτα κατανοητός. Θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα διαταραχής της ισορροπίας στο ανοσοποιητικό σύστημα σε συνδιασμό με περιβαλλοντικά ερεθίσματα
- Παρατηρείται πολύ μεγαλύτερος κίνδυνος για κακοήθεια ενώ τα **λεμφοεργπλαστικά** νοσήματα αποτελούν το **60%** με τα **NHL να αποτελούν το 85%** από αυτά. (Στη CVID πολύ συχνότερα τα B λεμφώματα)
- Κάποιες φορές η υπέρμετρη αύξηση των T λεμφοκυττάρων μιμείται T λέμφωμα, αλλά θα πρέπει πολύ προσεκτικά να γίνεται έλεγχος για κλωνικότητα για να μπορεί να αποδειχθεί.
- Μεγαλύτερος κίνδυνος για ΜΔΣ/ΟΜΛ, Ca κεφαλής/τραχήλου, squamous cell Ca, μαστού.

Επιπλοκές στις πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες- Κακοήθεια- Μηχανισμός



Επιπλοκές στις πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες- Κακοήθεια

- Ο **μηχανισμός** εμφάνισης λεμφοεργπλαστικών νοσημάτων και κακοήθειας δεν είναι απολύτα κατανοητός. Θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα διαταραχής της ισορροπίας στο ανοσοποιητικό σύστημα σε συνδιασμό με περιβαλλοντικά ερεθίσματα
- Παρατηρείται πολύ μεγαλύτερος κίνδυνος για κακοήθεια ενώ τα **λεμφοεργπλαστικά** νοσήματα αποτελούν το **60%** με τα **NHL να αποτελούν το 85%** από αυτά. (Στη CVID πολύ συχνότερα τα B λεμφώματα)
- Κάποιες φορές η υπέρμετρη αύξηση των T λεμφοκυττάρων μιμείται T λέμφωμα, αλλά θα πρέπει πολύ προσεκτικά να γίνεται έλεγχος για κλωνικότητα για να μπορεί να αποδειχθεί.
- Μεγαλύτερος κίνδυνος για ΜΔΣ/ΟΜΛ, Ca κεφαλής/τραχήλου, squamous cell Ca, μαστού.

Θεραπευτικές επιλογές στις CIDs

- **Προφύλαξη από λοιμώξεις:** Προφυλακτική χορήγηση κοτριμοξαζόλης για *Pneumocystis*, αντιμυκητιασικών, χορήγηση IgG, και ευρέως φάσματος αντιβιοτικών σε περιπτώσεις λοιμώξεων
- Για τις **μεταγγίσεις** χορηγούνται μόνο **ακτινοβολημένα με φίλτρο** παράγωγα για αποφυγή GVHD
- Μόνη θεραπεία αποτελεί η **μεταμόσχευση**. Αν γίνει σε ηλικία < 6 μηνών έχει πολύ καλύτερα αποτελέσματα. (matched sibling, mismatched related or matched unrelated donors)
- Gene therapy: όχι πολυ καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με SCIDX1
- ADA deficiency: Εβδομαδιαία χορήγηση i.m. pegylated bovine ADA

Συμπερασματικά.....

- Οι πρωτοπαθείς T ανοσοανεπάρκειες αποτελούν μια μεγάλη ετερογενή ομάδα νοσημάτων ενώ νέες οντότητες συμπεριλαμβάνονται συνεχώς.
- Χαρακτηρίζονται από διαταραχές στον αριθμό και τη λειτουργικότητα των T λεμφοκυττάρων και κατ' επέκταση και στα B
- Ευπάθεια σε λοιμώξεις, ανοσοανεπάρκεια και κακοήθειες αποτελούν κοινά χαρακτηριστικά
- Μεταμόσχευση στις πιο βαριές περιπτώσεις και ανοσοκαταστολή
- Υποψία όταν πληρούνται τα κριτήρια για να τίθεται η διάγνωση όσο το δυνατό πιο νωρίς

#RareDiseaseDay
rarediseaseday.org

WE ARE THE
300 MILLION



RARE DISEASE DAY®

SHOW YOUR SUPPORT THIS RARE DISEASE DAY

29 FEBRUARY 2020

There are over 300 million people
living with a rare disease worldwide

4 Stages of Testing for Primary Immunodeficiency

- 1**
 - History and physical examination, height and weight
 - CBC and differential
 - Quantitative Immunoglobulin levels IgG, IgM, IgA (related to age)
- 2**
 - Specific antibody responses (tetanus, diphtheria)
 - Response to pneumococcal vaccine (pre/post) (for ages 3 and up)
 - IgG subclass analysis
- 3**
 - Candida and Tetanus skin tests
 - Lymphocyte surface markers CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56
 - Mononuclear lymphocyte proliferation studies (using mitogen and antigen stimulation)
 - Neutrophil oxidation burst (if indicated)
- 4**
 - Complement screening CH50, C3, C4
 - Enzyme measurements (adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase)
 - Phagocyte studies (surface glycoproteins, mobility, phagocytosis)
 - NK cytotoxicity studies
 - Further complement studies AH50
 - Neo antigen to test antibody production
 - Other surface/cytoplasmic molecules
 - Cytokine receptor studies
 - Family/genetic studies