

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

Μ.ΛΙΑΤΣΗΣ
ΤΜ. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ & ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ
ΝΟΣ. ΠΑΙΔΩΝ 'Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ'

Οι Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ΠΑ) αποτελούν μια μεγάλη και ετερογενή ομάδα διαταραχών που επηρεάζουν την ανάπτυξη, λειτουργία ή και τα δύο του ανοσιακού συστήματος.
Κλινικά έχουν περιγραφεί περισσότερες από 200 ΠΑ.
Γενετικά έχουν αιτιολογηθεί 167.

Οι περισσότερες ΠΑ μονογονιδιακές, απλή Μενδέλια κληρονομικότητα
Μερικές ακολουθούν σύνθετη πολυγονιδιακή κληρονομικότητα

Η φαινοτυπική πολυμορφία των ΠΑ επηρεάζεται από
-Διεισδυτικότητα
-Ποικιλότητα έκφρασης
-Αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων

Με εξαίρεση την IgAD 1:700

Οι υπόλοιπες έχουν συχνότητα >1:10.000

Οι ΠΑ χαρακτηρίζονται :

- Αύξηση της εναισθησίας σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις
- Σοβαρές λοιμώξεις με εναισθησία σε ποικίλους μικροοργανισμούς που εξαρτάται από τη φύση του ανοσιακού ελλείμματος.
- Κάποιοι τύποι ΠΑ παροσιάζουν δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος
- Άλλοι έχουν ένα πιο σύνθετο φαινόμενο στον οποίο η ανοσοανεπάρκεια αποτελεί ένα από τα συστατικά που δομούν το φαινόμενο του νοσήματος.

Η τελευταία δημοσίευση από αυτή την ομάδα- Δουβλίνο
Ιούνιος 2009- περιλαμβάνει **οκτώ πίνακες** με καταγραφή νοσημάτων με αναφορά στο:

- Όνομα,
- Προσβεβλημένοι λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί
- Λειτουργίες
- Επίπεδα ανοσοσφαιρινών
- Κλινικά χαρακτηριστικά
- Τρόπος κληρονομικότητας
- Προσβεβλημένοι γόνοι

Οι ΠΑ ταξινομούνται σύμφωνα με τα στοιχεία του ανοσιακού συστήματος που πρωτοπαθώς προσβάλλονται .

Ανεπάρκειες της ειδικής: Σύνδρομα Συνδυασμένης και Αντισωματικής ανεπάρκειας

Ελλείμματα της μη ειδικής ανοσίας: Διαταραχές των φαγοκυττάρων Των υποδοχέων Toll-like (TLR) Του Συμπληρώματος

Ομάδα I : Συνδυασμένες T και B ανοσοανεπάρκειες

Ομάδα II : Κύρια αντισωματικές ανοσοανεπάρκειες

Ομάδα III : Άλλα καλά καθορισμένα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας

Ομάδα IV : Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας

Ομάδα V : Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων (Αριθμός, λειτουργία)

Ομάδα VI : Ελλείμματα της μη ειδικής ανοσίας

Ομάδα VII : Αυτοφλεγμονώδεις Διαταραχές

Ομάδα VIII: Ελλείμματα των πρωτεϊνών του Συμπληρώματος

Ομάδα I : Συνδυασμένες T και B ανοσοανεπάρκειες

Πίνακας I Ανοσοανεπάρκειες των T- και B- κυττάρων

| NOEMA | T κύτταρα | B κύτταρα | Ανοσοσφαιρίνες | Ευνοϊκό εύρημα | Κληρονομικότητα | Μοριακή διαταραχή-πρωτεϊνική παθολογία |
|---|--------------------|------------------------|----------------|---|-----------------|---|
| T & B (Θωράξ Μιακή Ανοσοανεπάρκεια*) | | | | | | |
| α. ανεπάρκεια της γ κλωνικής αλυσίδας (γ-cislocus)** | Εμφανής μείωση | Φυσιολογικό ή αυξημένο | Μειωμένες | Εμφανής μείωση NK | XL | Μεταλλάξεις στην γ κλωνική αλυσίδα των ανοσοσφαιρίνων των Ig-2, Ig-4, Ig-7, Ig-8, Ig-15 και Ig-21 |
| β. Ανεπάρκεια της JHκ3* | Εμφανής μείωση | Φυσιολογικό ή αυξημένο | Μειωμένες | Εμφανής μείωση NK | AR | Μεταλλάξεις στο JHκ3 γονίδιο |
| γ. Ανεπάρκεια που υποδηλώνει ο της μετακινωτής 7 (H-7h) | Εμφανής μείωση | Φυσιολογικό ή αυξημένο | Μειωμένες | Φυσιολογικό NK | AR | Μεταλλάξεις στο CD49 γονίδιο |
| δ. Ανεπάρκεια του CD45 | Εμφανής μείωση | Φυσιολογικό | Μειωμένες | Φυσιολογικό Tγδ κύτταρα | AR | Μεταλλάξεις στο CD45 γονίδιο |
| ε. Ανεπάρκεια του CD58 | Μείωση | Φυσιολογικό | Μειωμένες | | AR | Μεταλλάξεις στο CD58 γονίδιο |
| T & B (Θωράξ Μιακή Ανοσοανεπάρκεια) | | | | | | |
| α. Ανεπάρκεια των μορίων RAG1, RAG2 | Εμφανής μείωση | Εμφανής μείωση | Μειωμένες | Ελαττωμένη VDJ αναδιάρθρωση | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο RAG1 ή RAG2 |
| β. Ανεπάρκεια Artemis** | Μείωση | Μείωση | Μειωμένες | Ελαττωμένη VDJ αναδιάρθρωση στην αντιγόνο | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο Artemis |
| γ. Ανεπάρκεια του ανδρικού ADA | Προβλεπτή ελάττωση | Προβλεπτή ελάττωση | Μειωμένες | | AR | Μεταλλάξεις στο ADA γονίδιο. Διαταραχές των T και B κυττάρων από επίδικες επιπτώσεις λόγω του ενδόμενου ελαττώματος |
| δ. Διευρυνή διαταραχή | Εμφανής μείωση | Εμφανής μείωση | Μειωμένες | Ουδενότητα, υπερπλαστικότητα ή κίρρωση | AR | Διαταραχή κληρονομική των T και B και μεταλλάξεις κυττάρων |

Πίνακας I Ανοσοανεπάρκειες των T- και B- κυττάρων

| NOEMA | T κύτταρα | B κύτταρα | Ανοσοσφαιρίνες | Ευνοϊκό εύρημα | Κληρονομικότητα | Μοριακή διαταραχή-πρωτεϊνική παθολογία |
|---|------------------------------------|--|---|---|-----------------|--|
| Σύνδρομο Omenn | Παρόμοια Παραρτηρητική υπερπλασία | Φυσιολογικό ή μειωμένο | Μειωμένες αυξημένη IgE | Εμφανή βλαβερή, φυσιολογική, ηπατοσπληνομεγαλία ή/και | AR | Μεταλλάξεις που ελαττώνουν τη γονιότητα RAG1 ή RAG2 |
| CD4 ή/και αλβ-1* | Μείωση | Μείωση | Μείωση | Μεσομεγαλία με διαταραχές πρόσληψης τροφής, καταπνοια στην ακινησία | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο CD4 ή/και αλβ-1 (ελαττωμένη NHEJ DNA επόμβαση) |
| Φυσιολογικά Υπερ-IgM Σύνδρομα | Φυσιολογικό | Παρονοή ή 0η IgM και IgD-μειωμένα | Αυξημένη ή φυσιολογική IgM αλλά ελαττωμένη ανοσοσφαιρίνη μείωση | Ουδενότητα, υπερπλαστικότητα, οφθαλμικές επιπεφυκίτιδες, σπληνική μέγιστη ή/και γαστροεπιχειματική ανεπάρκεια | XL | Μεταλλάξεις σε CD40, γονίδιο, πρωτεΐνη, μεσομεγαλία, μεσομεγαλία/σπληνομεγαλία στο B κύτταρα και DC |
| Υπερ-IgM σύνδρομα λόγω ανεπάρκειας του CD40 μορίου | Φυσιολογικό | Παρονοή IgM και IgD ή κυττάρων αλλά όχι των ανοσοσφαιρίνης | Αυξημένη ή φυσιολογική IgM αλλά οι άλλες ανοσοσφαιρίνες μειωμένες | Ουδενότητα, οφθαλμικές επιπεφυκίτιδες, σπληνική μέγιστη ή/και γαστροεπιχειματική ανεπάρκεια | AR | Μεταλλάξεις της CD40 γονιδίου, διαταραχές στη μεσομεγαλία του μολυσματικού B κύτταρα και DC |
| RAP ανεπάρκεια | Προβλεπτή ελάττωση | Φυσιολογικό | Φυσιολογικές ή μειωμένες | Αυτοάνοση αρθρίτιδα, σπληνική υπερπλασία, λευκωματώδης οφθαλμική | AR | Μεταλλάξεις του γονιδίου RAP διαταραχές του T κυττάρων από ελαττωμένη μεσομεγαλία λόγω του ενδόμενου ελαττώματος |
| MHC νόσος # ανεπάρκεια | Φυσιολογικό, μειωμένο πρόσφατο CD4 | Φυσιολογικό | Φυσιολογικές ή μειωμένες | Μεταλλάξεις στους πρωτεΐνες μεσομεγαλία/σπληνομεγαλία με το μόριο MHC κλάση II (CD4 ή RFE2, RFXAP και RFXAP2) γονίδια | AR | |

Πίνακας I Ανοσοανεπάρκειες των T- και B- κυττάρων

| NOEMA | T κύτταρα | B κύτταρα | Ανοσοσφαιρίνες | Ευνοϊκό εύρημα | Κληρονομικότητα | Μοριακή διαταραχή-πρωτεϊνική παθολογία |
|---------------------------|-------------------------------|-------------|----------------|--|-----------------|--|
| Ανεπάρκεια του CD3 | Φυσιολογικό | Φυσιολογικό | Φυσιολογικές | | AR | Διαταραχές των CD3 και CD3ε, μεταλλάξεις μεσομεγαλία/σπληνομεγαλία του CD3 και CD3ε αλυσίδων |
| Ανεπάρκεια του CD8 | Απουσία CD8, φυσιολογικό CD4 | Φυσιολογικό | Φυσιολογικές | | AR | Μεταλλάξεις στο CD8 γονίδιο |
| ZAP-70 ανεπάρκεια | Μειωμένη CD8, φυσιολογικό CD4 | Φυσιολογικό | Φυσιολογικές | | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο ZAP-70 |
| TAP-1 ανεπάρκεια | Μειωμένη CD8, φυσιολογικό CD4 | Φυσιολογικό | Φυσιολογικές | Αγενεσία | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο TAP1 |
| TAP-2 ανεπάρκεια | Μειωμένη CD8, φυσιολογικό CD4 | Φυσιολογικό | Φυσιολογικές | Αγενεσία | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο TAP2 |
| WNV ανεπάρκεια | Εμφανής μείωση | Φυσιολογικό | Μειωμένες | Αιματοειδή, ηπατικό στο επίπεδο του ήπατος | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο WNV |

CD3: γενικά συνδέεται με την αλυσίδα Β (Βαρέα Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια) NK: Φυσιολογική κληρονομικότητα. AR: αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. RAG2: γονίδιο κληρονομική ανοσοανεπάρκεια. ADA: διαταραχή της αλυσίδας αλβ1/2. αναμετασχηματιστική αλυσίδα. NHEJ: μη-επιμετάθετη κλάση σύνδεσης. DC: Ενδόμενα κύτταρα. RAP: συγγενή αυτοάνοση/σπληνομεγαλία. αβ1/2/7: αναμετασχηματιστική αλυσίδα. RFX2, RFXAP και RFXAP2: πρωτεΐνες μεσομεγαλίας. WNV: ...

Ετερογενή ομάδα διαταραχών με διαταραγμένη διαφοροποίηση, λειτουργία ή και τα δύο των Τ λεμφοκυττάρων σε συνδυασμό με ανεπαρκή αντισηματική απάντηση

Ταξινομούνται σύμφωνα με τον ανοσολογικό φαινότυπο και διακρίνονται :

SCID T-B+

SCID T-B-

Οι δύο αυτές ομάδες περιλαμβάνουν μορφές με ή χωρίς NK λεμφοκύτταρα. Κλινικά χαρακτηριστικά, παρόμοια, ανεξάρτητα από τον ανοσολογικό φαινότυπο. Συχνότητα 1:50.000 γεννήσεις. Πιο συχνά στα αγόρια αντανάκλωντας το φυλοσύνδετο SCID (SCIDX1) που είναι η πιο συχνή μορφή.

Η ανεπάρκεια της αντισηματικής απάντησης μπορεί να είναι έμφυτο έλλειμμα των Β λεμφοκυττάρων ή μπορεί να αντανάκλα την ανεπαρκή δραστηριότητα των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th)

- Εμφανής έλλειψη λειτουργικών Τ λεμφοκυττάρων στη περιφέρεια, στις πιο βαριές μορφές των CID ή SCID
- Μειωμένος αριθμός ή λειτουργία ή και τα δύο στις άλλες μορφές .

Λοιμώξεις πολύ νοηρές από μικρόβια ιούς η μύκητες

Η Παθογένεια του SCID αντανάκλα ξεχωριστούς μηχανισμούς που επηρεάζουν ποικίλα στάδια της διαφοροποίησης του Τ κυττάρου.

Διαταραχή της επιβίωσης των προδρόμων λεμφοκυττάρων παρατηρείται στη δικτυωτή δυσγενεσία (RD) και στη ADA.

Χαρακτηρίζονται από μεγάλη λεμφοπενία. Αυτόσωμος υπολειπόμενος χαρακτήρας

-RD: Λεμφοπενία, ουδετεροπενία και νευροαισθητική κόφωση. Μετάλλαξη του γόνου της adenylyl kinase 2(AK2). Επί έλλειψης αυξάνεται η απόπτωση των προδρόμων κυττάρων τόσο της μυελικής όσο και της λεμφοκτικής σειράς.

-ADA: Ενζυμο της οξείας διάσωσης της πυρίνης. Επί απουσίας της, μεγάλες ποσότητες τοξικών μεταβολιτών προκαλούν απόπτωση των προδρόμων κυττάρων της λεμφοκτικής σειράς στο ΜΟ και Θύμο. 10-15% των SCID.

-PNP: 1-2% Οι ανωμαλίες εκδηλώνονται προοδευτικά εντός μερικών χρόνων από τη γέννηση και επηρεάζονται τα Τ περισσότερο από τα Β κύτταρα.

Η πλειονότητα των SCID παρουσιάζει διαταραχές της σηματοδότησης μέσω των κυτταροκινών.

Φυλοσύνδετη μορφή-SCIDX1 :40% όλων των SCID οφείλεται σε μεταλλάξεις του γ γόνου του υποδοχέα της IL-2, (IL2RG) ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη κωδικοποίηση της γ αλυσίδας (γc) και των υποδοχέων των κυτταροκινών IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 και IL-21

-IL-7 μετέχει στην εξάπλωση των προδρόμων θυμοκυττάρων στην πρόιμη φάση,
-IL-15 παίζει ρόλο στη διαφοροποίηση των NK λεμφοκυττάρων.

Οι ασθενείς με τη φυλοσύνδετη μορφή SCID

Στερούνται Τ και NK λεμφοκύτταρα Εκφράζουν φυσιολογικό αριθμό κυκλοφορούντων Β λεμφοκυττάρων

Η γc φυσιολογικά και λειτουργικά συνδέεται με την ενδοκυττάρια τυροσινική κινάση Janus kinase (JAK)3, η οποία παραλαμβάνει το ενδοκυττάριο σήμα της γc. Ελλείμματα στη JAK3 οδηγούν στην αυτόσωμη υπολειπόμενη μορφή του SCID με ανοσολογικό φαινότυπο απαράλλακτο αυτού του φυλοσύνδετου.

Μετάλλαξη του γόνου του υποδοχέα της IL7R- υπεύθυνου για τη κωδικοποίηση της αλυσίδας α του υποδοχέα της IL-7 εμποδίζει τη διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων αλλά αφήνουν ακέραια των Β και NK.

Ελλείμματα στην έκφραση του pre-TCR και pre-BCR ενοχοποιούνται για σημαντική μερίδα του αυτόσωμου υπολειπόμενου SCID T-B-

Αντανακλά μεταλλάξεις

-Γόνων του RAG1 και RAG2 (4% - 20% των SCID)
 -Γόνων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ένωση τελικών μη ομολόγων τμημάτων DNA(NHEJ-nonhomologous end-joining) και επιδιόρθωση του DNA,

- Artemis,
- DNA καταλυτική υπομονάδα της πρωτεϊνικής κινάσης,
- Cernunnos/XLF και
- DNA ligase IV.

Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η ανάπτυξη των NK κυττάρων εξελίσσεται φυσιολογικά με αποτέλεσμα στην περιφέρεια να συναντάται μόνο NK και σχεδόν καθόλου T και B

-Μεταλλάξεις στα συστατικά CD3δ,CD3ε καιCD3ζ του συμπλέγματος **CD3** επηρεάζουν τη σηματοδότηση δια μέσω του pre-TCR και εμφανίζουν SCID.

-Μεταλλάξεις στη ζ αλυσίδα που σχετίζεται με τη πρωτεΐνη 70 kDa (**ZAP-70**) της τυροσινικής κινάσης εμποδίζει τη θετική επιλογή στο θύμο των CD8+ T λεμφοκυττάρων , με συνέπεια **σοβαρή ανεπάρκεια στη περιφέρεια των CD8+ T**. Τα υπάρχοντα CD4+ δεν ανταποκρίνονται επαρκώς μέσω του TCR.

-Η θετική επιλογή των CD8+ θυμοκυττάρων εξαρτώνται από τη χαμηλό βαθμού συγγένεια με τις αυτόλογες πρωτεΐνες στα πλαίσια των μορίων του MHC I. Οι μεταφορείς των αντιγονικών πεπτιδίων **TAP1/TAP2 και tapasin** μεταφέρουν τις νέες πρωτεΐνες μέσω του ενδοπλασματικού δικτύου όπου φορτώνονται στα μόρια HLA ταξης I και μεταφέρονται στη μεμβράνη. **Μεταλλάξεις αυτών οδηγούν ανεπάρκεια της θετικής επιλογής τωνCD8+**. Ο κλινικός φαινότυπος εκφράζεται με κοκκίαματα της μέσης γραμμής και αγγειίτιδες .

Υπόμorfη μεταλλάξη σε γόνους που τυπικά σχετίζονται με SCID μπορεί να επιτρέψουν υπολειπόμενη ανάπτυξη των T κυττάρων.

- Διαταραχή επικοινωνίας μεταξύ θυμοκυττάρων και επιθηλιακών κυττάρων
 - Διαταραχή μηχανισμών κεντρικής ανοσολογικής ανοχής
 - Αποτυχία εξάλειψης των αυτοδραστικών T κυττάρων και παραγωγής ρυθμιστικών T κυττάρων (Treg).
- Αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις εκδηλώσεις είναι συχνές με διήθηση των οργάνων στόχων με ενεργοποιημένα και ολιγοκλωνικά T λεμφοκύτταρα.

Omenn σύνδρομο που οφείλεται σε μεταλλάξεις των **RAG1/2** ή άλλων γόνων αποτελεί το πρωτότυπο αυτών των διαταραχών
 Χαρακτηρίζεται από ερυθρόδερμα, λεμφαδενοπάθεια, και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Ανεπάρκεια **CD40ligand (CD40L)** κληρονομείται ως φυλοσύνδετη γόνος. Το **CD40L** εκφράζεται από τα CD4+ T λεμφοκύτταρα και αλληλεπιδρά με το μόριο **CD40** που εκφράζεται στα B λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και δενδρική κύτταρα.

CD40L-CD40 αλληλεπίδραση είναι το σήμα κλειδί για την ενεργοποίηση του B κυττάρου και με τη βοήθεια του σήματος των ινερλιευκινών προάγει η μεταστροφή τάξης
 Τα αγόρια με ανεπάρκεια του μορίου **CD40L** παρουσιάζουν σοβαρή ανεπάρκεια όλων των τάξεων των ανοσοσφαιρινών, εκτός της IgM.

Παράλληλα η CD40L-CD40 αλληλεπίδραση επίσης προάγει την ωρίμανση των δενδρικών κυττάρων και την έκκριση της IL-12, ενεργοποιώντας τα T κύτταρα να παράγουν IFN-γ που είναι απαραίτητη στην αμυνα των ενδοκυττάρων παθογόνων.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν ευκαιριακές λοιμώξεις και στο 65% ουδετεροπενία

Η ανεπάρκεια CD40 αυτόσωμη υπολειπόμενη παρουσιάζει πανομοιότυπο φαινότυπο.

Ομάδα II : Κύρια αυτοσωματικές ανοσοανεπάρκειες

| Πίνακας 6. Αυτοσωματικές Ανεπάρκειες | | | | | |
|--|---|--|---|-----------------|--|
| ΝΟΣΗΜΑ | B κύτταρα | Ανοσοσφαιρίνες | Συνδετήρια μόρια | Κληρονομικότητα | Μοριακή διαταραχή - παθολογική επίδραση |
| Φυλοσύνδετη υποαπάρκεια | Επίσης μαιευτική | Όλα σήματα μαιευτική | Επίσης διαταραχές κοιλιάς | XL | Μεταλλάξεις στο B2M |
| Αυτοσωμα υποαπάρκεια υποαπάρκεια | Επίσης μαιευτική | Όλα σήματα μαιευτική | Επίσης διαταραχές κοιλιάς | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο μ. Iga, IgE, IgG, IgM, IgA2, IgG2C |
| Ελλείμματα στα γονίδια των βαρικών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών | Φυσιολογικό ή μειωμένο | Απουσία των IgG1, IgG2, IgG4, IgA1, IgE και IgA1 ή IgA2 σε ορισμένες περιπτώσεις | Όχι πάντα συμπτωματική | AR | Χρωμοσωματικό όλοωμα στο 14q24 |
| Ανεπάρκεια της κ ελαφρής αλυσίδας | Φυσιολογικό ή μειωμένο κυρίως σήματα κ δίκτυο | IgG1, μεταλλάξεις αντισηματική, επίδραση φυσιολογική ή μειωμένη | Όχι | AR | Σχηματικές μεταλλάξεις στο 2q17.3 μεταλλάξεις σε ορισμένες ασθένειες |
| AID ανεπάρκεια | Φυσιολογικό | Μειωμένες IgG και IgA | Διηγηματικές λεμφοειδή και λεμφαί κύτταρα | AR | Μεταλλάξη στο γονίδιο AID |
| UNG ανεπάρκεια | Φυσιολογικό | Μειωμένες IgG και IgA | Διηγηματικές λεμφοειδή και λεμφαί κύτταρα | AR | Μεταλλάξη στο γονίδιο UNG |
| ICOS ανεπάρκεια | Φυσιολογικό | Όλα ο σήματα μαιευτική | Επιπολεμωδώνουσες διαταραχές κοιλιάς | AR | Μεταλλάξη στο γονίδιο ICOS |
| Κανάλι Πανκρέ Ανιδοαντιόγκω | Μειωμένο | Μειωμένη IgG και σήμα IgA φυσιολογική ή αυξημένη IgM | | AR | Πανκρέ, ουδετεροπενία |
| Εκτετατική Ig ανεπάρκεια | | | | | |
| α. Ανεπάρκεια των υποσφαιρινών G | Φυσιολογικό ή αυξημένο | Μείωση σε ένα ή περισσότερους IgG σήματα | Όχι πάντα συμπτωματική | Άγνωστη | Ελλείμματα στη διασπορά των υποσφαιρινών των B κυττάρων |
| β. Ανεπάρκεια της υποσφαιρίνης A | Φυσιολογικό ή μειωμένο | Μειωμένη IgA και IgA2 | Αυτοάνοσες ή άλλων διαταραχών, μικρές ποσότητες σήματων κοιλιάς | Γενική | Απουσία της τελικής διασποράς των B κυττάρων σε περιπτώσεις IgA ανεπάρκειας |
| βΒδδ ανοσοσφαιρική ανεπάρκεια | Φυσιολογικό | Φυσιολογικές | Ανεπάρκεια ανοσοσφαιρικής απόκρισης σε συγκεκριμένα σήματα | Άγνωστη | Άγνωστη |
| Προβλεπτή υποαπάρκεια στην ηλικία αδέλφου | Φυσιολογικό | Μειωμένες IgG και IgA | | Άγνωστη | Απουσία της διασποράς των B κυττάρων με επίδραση στην ποσότητα της διασποράς |

IL-12, γονίδιο κληρονομείται ως AR αυτών υποαπάρκεια κληρονομείται AR διαταραχές σήματα βαρικών ή αυξημένη UNG, μεταλλάξεις στο B2M σήματα, ICOS- μεταλλάξεις στο γονίδιο ICOS, μεταλλάξεις στο γονίδιο UNG, μεταλλάξεις στο γονίδιο UNG, μεταλλάξεις στο γονίδιο UNG, μεταλλάξεις στο γονίδιο UNG

Οι αντισωματικές ανεπάρκειες μπορεί να οφείλονται σε ποικιλία ελλειμμάτων που παρεμβαίνουν στην εξέλιξη, ωρίμανση και/ή λειτουργία του B λεμφοκυττάρου.

Ανεπαρκής παραγωγή αντισωμάτων προκαλεί αυξημένη ευαισθησία :
Κύρια βακτηριακές λοιμώξεις- ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική οδό (ωτίτιδες, παραρρινοκολπίτιδες, και πνευμονίες),
Αποστήματα στο δέρμα και σε άλλα όργανα,
Μηνιγγίτιδα, ουρολοιμώξεις και αρθρίτιδες.
Υποτροπιάζουσες ιογενείς λοιμώξεις είναι συνήθεις
Λοιμώξεις του εντέρου από Λάμβλιες μπορεί να προκαλέσουν παρατεταμένες διάρροειες.

Σηματοδότηση διά μέσου του pre-BCR είναι βασικό στάδιο για τη εξέλιξη του B κυττάρου.

Το pre-BCR αποτελείται από μια βαριά μ αλυσίδα, μια παρένθετη ελαφριά αλυσίδα (V-pre και λ5) και υπομονάδες που μεταφέρουν το μήνυμα Iga (CD79a) και Igb (CD79b).

Αυτό το σύμπλεγμα στρατολογεί έναν αριθμό από ενδοκυτταροπλασματικές πρωτείνες μεταξύ των οποίων ο adaptor molecule B cell linker protein (BLNK) και η Bruton τυροσινική κινάση (BTK).

Ελλείμματα στη BTK ενοχοποιούνται για τη φυλοσύνδετη α-γ-σφαιριναμία (XLA), τη πιο συχνή (85%) της βρεφικής ηλικίας.

Μετάλλαξη στη βαριά αλυσίδα της ανοσοσφαιρίνης μ (IGHM) είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία (5%).

Σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχει ένα εμπόδιο στο στάδιο διαφοροποίησης pro-B , pre-B στον M.O, με αποτέλεσμα την απουσία (<1%) των B κυττάρων στην περιφέρεια.

Ωρίμανση της αντισωματικής απάντησης χαρακτηρίζεται από δύο στάδια : αναδιάταξη μεταστροφής τάξης και σωματική υπερμετάλλαξη.

Μεταστροφή τάξης: Η μ αλυσίδα αντικαθίσταται από άλλες βαριές αλυσίδες των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα τη παραγωγή των IgG, IgA και IgE που έχουν διαφορετικές φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες.

Σωματική υπερμετάλλαξη: Μια διεργασία όπου η μία σημειακή μετάλλαξη εισάγεται στη μεταβλητή περιοχή των γόνων των ανοσοσφαιρινών και αυξάνεται η δεσμευτική ικανότητα προς το αντιγόνο.

Αν και οι δύο διεργασίες είναι ξεχωριστές και ανεξάρτητες, συμβαίνουν στα βλαστικά κέντρα και πυροδοτούνται από παρόμοια σήματα, όπως CD40L-CD40 αλληλεπίδραση και με τη βοήθεια των υποδοχών TLR.

Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID). Ετερογενής ομάδα με σποραδική παρουσία αλλά και αυτόσωμη κυρίαρχη ή υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

-Οι περισσότεροι ασθενείς με CVID έχουν φυσιολογικό αριθμό B κυττάρων. Μερικές (12%) εν τούτοις, παρουσιάζουν διαταραχές διαφοροποίησης.

-Χαρακτηριστικό οι χαμηλές ανοσοσφαιρίνες ή ανεπαρκής παραγωγή αντισωμάτων

-Διαγιγνώσκεται εξ αποκλεισμού των άλλων γνωστών αιτιών

Μεταξύ αυτών που έχουν B κύτταρα , μερικά έχουν χαμηλά μνημονικά B κύττ. (CD27+IgD-) και ένα χαμηλό ρυθμό σωματικής υπερμετάλλαξης γεγονός που μπορεί να αποδίδεται η ανεπάρκεια B και T κυττάρων.

Οι περισσότερες περιπτώσεις ΚΠ παραμένουν γενετικά αδιάγνωστες και μάλλον φαίνεται ότι είναι πολυγονιδιακές.

Μερικές μελέτες οικογενών περιπτώσεων ΚΠ φαίνεται ότι σχετίζονται με την περιοχή MHC.

-Μεταλλάξεις του Tumor Necrosis Factor Receptor Soluble Factor 13B(TNRF3B) γόνου, που κωδικοποιεί τον Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TAC1) , ένα μέλος της οικογένειας των υποδοχών του TNF, έχει διαπιστωθεί σε 15% των ασθενών κύρια ετερόζυγα. Ο παράγοντας TAC1 εμφανίζεται στον γενικό πληθυσμό στα B λεμφοκύτταρα και αλληλεπιδρά με δύο μόρια σύνδεσης (ligands), Bcell activating factor (BAFF) και proliferation inducing ligand (APRIL). APRIC /TAC1 αλληλεπίδραση προάγει την ενεργοποίηση του B κυττάρου και τη μεταστροφή τάξης.

-Εννέα ασθενείς έχουν ταυτοποιηθεί με μετάλλαξη στο Inducible T-cell costimulator gene (ICOS). Το ICOS εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και αλληλεπιδρά με το μοριο σύνδεσης ICOS πάνω στα B κύτταρα. Αυτή η σύνδεση προάγει την ενεργοποίηση του B κυττάρου και τη παραγωγή αντισωμάτων.

-Λίγες περιπτώσεις CVID οφείλονται σε μεταλλάξεις του CD19 γόνου

Η πιο κοινή ανοσοανεπάρκεια είναι IgAD είναι, με συχνότητα 1/700.

Υπάρχει πλήρης και μερική ανεπάρκεια.

Παθοφυσιολογία αδεκρινιστη

Σχετίζεται με MHC αλληλία

Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη ανάμεσα σε οικογένειες με CVID.

Τα 2/3 των ενηλίκων με IgAD είναι ασυμπτωματικοί,

Το υπόλοιπο ποσοστό παρουσιάζει υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, αυτοανοσία και αλλεργία.

Ενήλικες με IgAD και ιστορικό λοιμώξεων παρουσιάζουν συχνά έλλειμμα στις υποτάξεις των ανοσοσφαιρινών και κύρια στην IgG2.

Τα παιδιά πιο πιθανόν είναι να παρουσιάσουν μια καθυστερήση στην ωρίμανση σύνθεσης των ανοσοσφαιρινών και δεν προχωρά σε σοβαρή ανοσοανεπάρκεια.

Η ανεπάρκεια των IgGs/c μπορεί να υπάρχει χωρίς ανωμαλίες σε άλλους ισότοπους.
Η παθολογία IgGs/c παραμένει άγνωστη στις περισσότερες περιπτώσεις

Ειδική αντισωματική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη παραγωγή αντισωμάτων (ειδικά στα πολυσακχαριδικά) χωρίς διαταραχές στα συνολικά επίπεδα των ανοσοσφαιρινών και στον αριθμό των Β κυττάρων.
Η παθολογία αυτών των διαταραχών παραμένει αδιευκρίνιστη και η σχετίζονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού

Ασθενείς με παροδική υπο-γ-σφαιραιναιμία της βρεφικής ηλικίας έχουν χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών που επιστρέφουν στα φυσιολογικά κοντά στην ηλικία των 2 χρόνων.

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί, αυτή η κατάσταση σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και κύρια ιογενών.

Σε προοπτική μελέτη παιδιά που παρουσιάζουν υπο-γ-σφαιραιναιμία, χαμηλά μνήμονα Β κύτταρα και αδυναμία παραγωγής IgG in vitro σχετίζονται με παραμονή της διαταραχής και αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις μετά τα 2 χρόνια.

Ομάδα III : Άλλα καλά καθορισμένα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας

Πίνακας 8. Άλλα καλά καθορισμένα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας

| ΝΟΣΗΜΑ | T κύτταρα | B κύτταρα | Ανοσοσφαιρίνες | Συνολικό εύρημα | Κλινικό προφίλ | Μοριακές διαταραχές - πιθανή παθογένεια |
|--|------------------------|------------------------|--|--|-----------------------|--|
| Σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS) | Προδυσλειτουργία | Φυσιολογικά | Μειωμένη IgM, αυξημένη IgG, αυξημένη IgA, αυξημένη IgE | Φυσιολογικά | AR | Μεταλλάξεις στο γονίδιο WAS, διαταραχές του κυτταροσκελετού που επηρεάζουν τη εξέλιξη των σφαιρινικών αντισωματιών |
| Διαταραχή επιδερμίτιδας του DNA | | | | | | |
| Ασθενία - Τηλεγονακτασία | Μειωμένα | Φυσιολογικά | Συχνά μειωμένες IgA, IgE, αυξημένες IgM, IgG, αυξημένη IgA2, αυξημένη IgA1, αυξημένη IgE | Αιτίες-ιχθυοειδείς κρούσες, αυξημένη λευκοκυτταραιμία ή άλλες προεκλαμψικές καταστάσεις, επί-επιπελάτιο | AR | Μεταλλάξεις στο ATAD2, διαταραχή στο μονοπάτι έκκρισης του κυτταροσκελετού και επηρεάζοντας την ακεταμινάση και τους σφαιρινικούς αντισωματίων |
| Σύνδρομο και Ασθενία Σύνδρομο | Μειωμένα | Φυσιολογικά | Συχνά μειωμένες IgA, IgE, αυξημένες IgM, IgG, αυξημένη IgA2, αυξημένη IgA1, αυξημένη IgE | Μετρίου βαθμού σπυρίδα, αυξημένη λευκοκυτταραιμία ή άλλες προεκλαμψικές καταστάσεις | AR | Μεταλλάξεις στο ADA11 |
| Σύνδρομο Netherton | Μειωμένα | Φυσιολογικά | Συχνά μειωμένες IgA, IgE, αυξημένες IgM, IgG, αυξημένη IgA2, αυξημένη IgA1, αυξημένη IgE | Μετρίου βαθμού σπυρίδα, αυξημένη λευκοκυτταραιμία ή άλλες προεκλαμψικές καταστάσεις | AR | Μεταλλάξεις στο NETH1 (NEMO), διαταραχή στον δρόμο του κυτταροσκελετού και επηρεάζοντας την έκκριση της δερμικής ακεταμινάσης και των σφαιρινικών αντισωματιών |
| Σύνδρομο Bost | Μειωμένα | Μειωμένα | Μειωμένες | Εξιδρωματώδη χρονοκυτταρική, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη IgM, αυξημένη IgA, αυξημένη IgE | AR | Μεταλλάξεις στο NEMO1 (NEMO), διαταραχή στον δρόμο του κυτταροσκελετού και επηρεάζοντας την έκκριση της δερμικής ακεταμινάσης και των σφαιρινικών αντισωματιών |
| Διαταραχή Bost | | | | | | |
| Σύνδρομο Di George | Μειωμένα ή φυσιολογικά | Μειωμένα ή φυσιολογικά | Φυσιολογικές ή μειωμένες | Υποπροφροδοειδής, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | Da και μεταλλάξη ή AD | Ανοσοποιητικό μονοπάτι, διαταραχή στο 22q11.2 που επηρεάζει τα T και B κυτταρικά αντισωματίων |

AR: αυτοσωματική κληρονομικότητα, AD: αυτοσωματική κληρονομικότητα, NEMO1: μεταλλάξη νόσος και σύνδρομο, WAS: ...

Πίνακας 9. Άλλα καλά καθορισμένα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας

| ΝΟΣΗΜΑ | T κύτταρα | B κύτταρα | Ανοσοσφαιρίνες | Συνολικό εύρημα | Κλινικό προφίλ | Μοριακές διαταραχές - πιθανή παθογένεια |
|--------------------------------------|------------------------|-------------|--|---|----------------|---|
| Ανοσοειδίδη Οσφυϊκή Δυσπλασία | | | | | AR | Μεταλλάξεις στο RMRP, διαταραχή στο μονοπάτι σίλκων του κυτταροσκελετού |
| Υποπλασία λάρδων - τριχών | Μειωμένα ή φυσιολογικά | Φυσιολογικά | Φυσιολογικές ή μειωμένες | Νευρικός με μεταρροιακή δυσπλασία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | AR | Μεταλλάξεις στο RMRP, διαταραχή στο μονοπάτι σίλκων του κυτταροσκελετού |
| Subtilase σύνδρομο | Μειωμένα | Φυσιολογικά | Φυσιολογικές | Χαμηλά επίπεδα επιδερμίτιδας, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | AR | Μεταλλάξεις στο SMARCALL1, διαταραχή στο σπασμοειδές μονοπάτι της χρωματίνης |
| Σύνδρομο Cantel-Netherton | Φυσιολογικά | Μειωμένα | Αυξημένες IgA, IgE, αυξημένες IgM, IgG, αυξημένη IgA2, αυξημένη IgA1, αυξημένη IgE | Συχνά μειωμένες IgA, IgE, αυξημένες IgM, IgG, αυξημένη IgA2, αυξημένη IgA1, αυξημένη IgE | AR | Μεταλλάξεις στο SPINK5, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία |
| Υπερ IgE Σύνδρομο (HIES) | | | | | | |
| AD-HIES (Σύνδρομο Job) | Φυσιολογικά | Μειωμένα | Αυξημένα IgE, αυξημένα IgM, αυξημένα IgA, αυξημένα IgG, αυξημένα IgA2, αυξημένα IgA1, αυξημένα IgE | Χρονοκυτταρική προεκλαμψία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | AD | Μεταλλάξεις στο STAT3 |
| AR-HIES | Φυσιολογικά | Φυσιολογικά | Αυξημένα IgE, αυξημένα IgM, αυξημένα IgA, αυξημένα IgG, αυξημένα IgA2, αυξημένα IgA1, αυξημένα IgE | Αποδοτική ανοσοανεπάρκεια, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | AR | Μεταλλάξεις στο TYK2 |
| | Μειωμένα | Μειωμένα | Αυξημένα IgE, αυξημένα IgM, αυξημένα IgA, αυξημένα IgG, αυξημένα IgA2, αυξημένα IgA1, αυξημένα IgE | Συχνά μειωμένες IgA, IgE, αυξημένες IgM, IgG, αυξημένη IgA2, αυξημένη IgA1, αυξημένη IgE | | Μεταλλάξεις στο DOCK8 |
| | Φυσιολογικά | Φυσιολογικά | Αυξημένα IgE | Αποδοτική ανοσοανεπάρκεια, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | | Άγνωστη |

Πίνακας 10. Άλλα καλά καθορισμένα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας

| ΝΟΣΗΜΑ | T κύτταρα | B κύτταρα | Ανοσοσφαιρίνες | Συνολικό εύρημα | Κλινικό προφίλ | Μοριακές διαταραχές - πιθανή παθογένεια |
|---|------------------|------------------|-------------------------|---|-------------------|--|
| Χρόνια βλενοκυτταρική κενόσφαιρα | Φυσιολογικά | Φυσιολογικά | Φυσιολογικές | Χρόνια βλενοκυτταρική κενόσφαιρα, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | AD, AR, Σποραδική | Μεταλλάξεις στο CARD11, AR, Άγνωστη στις άλλες περιπτώσεις |
| Ηπική απόφραξη πνεύμων με αυτοαντισώματα (COO) | Φυσιολογικά | Φυσιολογικά | Μειωμένες IgG, IgM, IgA | Ηπική απόφραξη πνεύμων, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | AR | Μεταλλάξεις στο SP10 |
| Φυσιολογική ανοχής διαταραχή (Hypogammaglobulinemia) | Προδυσλειτουργία | Προδυσλειτουργία | Ποικίλη | Εξιδρωματώδη κρούσες, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία, αυξημένη λευκοκυτταραιμία | XL | Μεταλλάξεις στο DNKX1-ORF1 |

AR: αυτοσωματική κληρονομικότητα, AD: αυτοσωματική κληρονομικότητα, NEMO1: μεταλλάξη νόσος και σύνδρομο, WAS: ...

Wiskott-Aldrich (WAS)

Φυλοσύνδετη διαταραχή

Χαρακτηρίζεται από :

- Εκζέμα,
- Ανοσοανεπάρκεια, (αύξηση της ευαισθησίας των λοιμώξεων, αυτοανοσία και κακοήθειες του λεμφικού συστήματος)
- Συγγενή θρομβοπενία με χαρακτηριστικά μικρά αιμοπετάλια.

Μόνο το1/3 των ασθενών παρουσιάζει και τα τρία χαρακτηριστικά.

WAS οφείλεται σε μετάλλαξη του WASP γόνου που κωδικοποιεί ένα ρυθμιστή του κυτταροσκελετού της ακτίνης και εκφράζεται μόνο στα αιμοποιητικά κύτταρα

Μερικές ανοσοανεπάρκειες οφείλονται σε ελλείμματα στους μηχανισμούς ανίχνευσης ή επιδιόρθωσης ή και τα δύο των ρηγμάτων του DNA.

Αταξία τηλαγγεικτασία

Αυτόσωμη υπολειπόμενη διαταραχή

Μετάλλαξη του γόνου της αταξίας τηλαγγεικτασίας (ATM).

Οι ασθενείς παρουσιάζουν αταξία, τηλαγγεικτασίες στους οφθαλμούς, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και κακοηθειών.

Ανοσολογικά χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκπτώση των T λεμφοκυττάρων σε αριθμό και λειτουργία και υπο-γ-σφαιριναμία. Τα επίπεδα της α-φετοπροτεΐνης είναι αυξημένα.

Nijmegen syndrome (Nibrin gene)

Σχετίζεται με ανοσολογικές διαταραχές με μικροκεφαλία , πρόσωπο 'πτηνού', χαμηλό ανάστημα και αυξημένο κίνδυνο για κακοήθειες.

LigaseIV (LIG4) εμπλέκεται στην επιδιόρθωση του DNA στη διαδικασία NMEJ

Οι ασθενείς παρουσιάζουν μικροκεφαλία δυσμορφία και αυξημένο κίνδυνο για κακοήθειες.

Ο βαθμός της ανοσοανεπάρκειας ποικίλει από SCID/ Omenn έως υπο-γ-σφαιριναμία με διαταραχές στη μεταστροφή τάξης.

Υπερ IgE σύνδρομο (HIES)

Χαρακτηρίζεται:

Έκζεμα

Αυξημένη συχνότητα δερματικών και αναπνευστικών λοιμώξεων κύρια από Σταφυλόκοκκο και και Καντίτα

Αυξημένα επίπεδα IgE.

Γνωστές μορφές είναι αυτόσωμη κυρίαρχη και αυτόσωμη υπολειπόμενη.

HIES αυτόσωμη κυρίαρχη

- Αδυναμία αλλαγής των νεογλών οδόντων,
- Σκολίωση,
- Μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάγματα ,
- Υπερελαστικότητα των αρθρώσεων και
- Χαρακτηριστικό προσοπίο.

Οφείλεται σε μετάλλαξη του γόνου STAT3.

Ο STAT 3 είναι μεταγραφικός παράγοντας που ενεργοποιείται σε απάντηση της ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης JAK-STAT. Οι βιολογικές απαντήσεις στις IL-6 και IL-10 είναι ελαττωμένες και η ανάπτυξη των TH17 κυττάρων διαταραγμένη με αποτέλεσμα πτωχή έκκριση IL-17, IL-21,IL-22.

Η αυτόσωμη υπολειπόμενη μορφή HIES διαφέρει.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν και ιογενείς λοιμώξεις αλλά δεν έχουν προβλήματα από τον σκελετό και τα δόντια. Αγγειίτιδες και αυτοάνοσες εκδηλώσεις είναι συχνότερες.

Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι γενετικά αταυτοποιήτες αν και κάποιες έχει βρεθεί ότι οφείλονται σε μετάλλαξη του γόνου tyrosine kinase2 (TYK2).'

Φυλοσύνδετο λεμφουπερπλαστικό σύνδρομο (XLF)

Κύρια παρουσιάζεται από λοίμωξη με EBV, Οφείλεται σε τρεις διαφορετικούς γόνους που επηρεάζουν την ενδοκυττάρια σηματοδότηση των T και NK κυττάρων και αναστολές της απόπτωσης.

Όλες όμως οι περιπτώσεις του XLF παρουσιάζουν έλλειψη των NK και T κυττάρων με αποτέλεσμα την αδυναμία ελέγχου των EBV λοιμώξεων.

Περιφερική ομοίωση στηρίζεται στην απόπτωση των αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων.

Αλληλεπίδραση μεταξύ Fas ligand που εκφράζεται στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και του Fas (CD95) πυροδοτεί ενδοκυττάρια μονοπάτια με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των κασπασών και τελικά τον θάνατο του κυττάρου.

Μετάλλαξη του μορίου Fas αποτελεί την κύρια αιτία του αυτοάνοσου λεμφουπερπλαστικού συνδρόμου (ALPS), με λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και αυτόνοση κυτταροπενία . Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοηθειών (ειδικά B –κυτταρικό λέμφωμα) και απαντάται σε 10% των ασθενών με Fas μετάλλαξη.

Μερικές διαταραχές του ανοσιακού συστήματος χαρακτηρίζονται από σημαντικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις , που αντανακλούν διαταραχές στην ομοίωση του ανοσιακού συστήματος.

Κεντρική ανοσιακή ανοχή επιτυγχάνεται από την απάλειψη των αυτοδραστικών T κυτταρικών κλώνων στον θύμο.

Η **autoimmune regulatory protein (AIRE)** είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που εκφράζεται στα μυελικά επιθηλιακά κύτταρα του θύμου.

Μετάλλαξη του γόνου AIRE καταστρέφει αυτή τη πρωτεΐνη προκαλώντας , πολυενδοκρινιπάθεια, καντιντίαση, εξωδερμική δυστροφία. APECED (Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy). Υποπαραθυρεοειδισμός και επινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι προεξέχουσες αυτοάνοσες εκδηλώσεις αυτής της αυτόσωμης υπολειπομένης διαταραχής.

Τα T ρυθμιστικά κύτταρα(Treg) προκαλούν καταστολή της ανοσιακής απάντησης από αυτοαντιγόνα στη περιφέρεια .

Η παραγωγή των Treg κυττάρων στον θύμο ρυθμίζεται από τον μεταγραφικό παράγοντα Forkhead Box Protein 3 (FOXP3).

Μετάλλαξη του FOXP3 γόνου προκαλεί ανοσιακή δυσλειτουργία – πολυενδοκρινιπάθεια-εντεροπάθεια- φυλοσύνδετη- Immune Dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked (IPEX) σύνδρομο, με σοβαρή και πρόιμη έναρξη αυτοάνοσης εντεροπάθειας, ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και εκζέμα.

Στις τυπικές περιπτώσεις η νόσος εξελίσσεται γρήγορα εκτός και αν θεραπευθεί με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων..

Ομάδα V : Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων (Αριθμός, λειτουργία)

Πίνακας V Συγγενή ανοσιακά ελλείμματα/σύνδρομα ως προς τον αριθμό, το λειτουργία, ή και των δύο.

| ΝΟΣΗΜΑ | Επηρεάζονται κύτταρα | Επηρεάζονται λειτουργία | Συνολό εύρηματα | Κληρονομικότητα | Μοριακές διαταραχές-πρωτεϊνική ποιογένεια |
|---|----------------------|--|---|-----------------|---|
| Βραδεία ανάπτυξη αυτοαντιγόνα | N | Μικκή/δευροπόληση | Υποσμία με μειωμένης | AD | ELAZ: διαταραχή της έκπλησης της έκπλησης |
| Σύνδρομο Kasperka | N | Μικκή/δευροπόληση | BT μωροπέδα | AD | GP1: κεντροκύτταρα της έκπλησης |
| Κυκλική ουδεροπενία | N | ? | Διαταραχή των άλλων κυτταρικών και ανοσιακών | AD | ELAZ: διαταραχή της έκπλησης της έκπλησης |
| Φυλοσύνδετη ουδεροπενία/μυελοδυσπλασία | N/M | ? | - | XL | WASP: αβλαβής της ανάπτυξης του κυτταρικού (επίσης της ανοσιακής) |
| Διαταραχή της προκλήσης των λευκοκυττάρων (τύπου 1) | N/M L+M | Προσδόκητη γρηγορά Εύδοξηση T κυτταρικών/αποκρίσεις το NK κυττάρων | Καθυσταρμένη φασταγή φασταγή κύτταρα κύτταρα, ουδεροπενία, κυκλοκυττάρωση | AR | IMP22: Πρωτεΐνη προκλήσης |
| Διαταραχή της προκλήσης των λευκοκυττάρων (τύπου 2) | N/M | γρηγορά | Χαρακτηριστικά LAD τύπου 1 + Ηεωρόδα σήμας και ημιαρτική κεντροπενία | AR | FLECT1: μεταφοράς της GMP-φορούχης |
| Διαταραχή της προκλήσης των λευκοκυττάρων (τύπου 3) | N/M L+M | Προσδόκητη | Χαρακτηριστικά LAD τύπου 1 + αργήρηνη έκπληση | AR | γWap-1: μεταφοράς των κυττάρων |
| Ανεπάρκεια της Rax 2 | N | Προσδόκητη Χημειοτάξη παραγωγή CD2 | Κακή έκπληση των κυττάρων, Ανοσιακή/απόπτωση | AD | RAX2: αβλαβής της ανάπτυξης του κυτταρικού |
| Ανεπάρκεια της β ανάπτυξης | N/M | Κεντροκύτταρα | Παρομοίωση κεντροκύτταρα, γρηγορά ανάπτυξη | AD | ACTB: κεντροκύτταρα/απόπτωση |
| Επιπονητική κεντροκύτταρα/περιοδωτική | N | γρηγορά που επάγεται από φάρμακα/απόπτωση | Παρομοίωση κεντροκύτταρα | AD | FRS1: υποδοχέας χημικών |
| Σύνδρομο Rappaport-Lefebvre | N/M | Χημειοτάξη | Παρομοίωση κεντροκύτταρα/απόπτωση | AR | CTSC: μεταφοράς της ποσοτικής/απόπτωση από κεντροκύτταρα |
| Ανεπάρκεια των ειδών κυττάρων | N | Χημειοτάξη | N κυτταρα με έλλειψη ποσοτικής | AR | CSF3R: μεταφοράς ποσοτικής/απόπτωση |
| Σύνδρομο Shwachman-Diamond | N | Χημειοτάξη | Παρομοίωση κεντροκύτταρα/απόπτωση | AR | SBS2 |

Τα μόρια gp91phox και p22phox βρίσκονται στη μεμβράνη των φαγοσώμων, ενώ τα κυτταροπλασματικά gp47phox και gp67phox μεταφέρονται στη μεμβράνη μετά από ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων.

Συναρμολόγηση του συμπλέγματος NADPH ρυθμίζεται από διαφωσφορικές γλυκοταθεινές **Rac1** και **Rac2**.
Έλλειψη της **Rac2** προκαλεί νόσο που μοιάζει στη ΧΚΝ.

Ανεπάρκεια μορίων προσκόλλησης των φαγοκυττάρων (Leucocyte Adhesion Defect/ LAD1,2,3)

Σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχές στη κυκλοφορία των λευκοκυττάρων.

Και οι τρεις τύποι κληρονομούνται με τον αυτόσομο υπολειπόμενο τρόπο, παρουσιάζονται ενωρίς στη ζωή με πολύ σοβαρές λοιμώξεις χωρίς σχηματισμό πύου.

Διαταραχή στην επούλωση των πληγών (ακόμη και μετά από μικρό τραυματισμό) και βαριά περιοδοντίτιδα.

Οι ασθενείς με LAD2 έχουν χαμηλό ανάστημα, δυσμορφίες και νοητική υστέρηση.

Οι ασθενείς με LAD3 παρουσιάζουν και αυξημένη τάση αιμορραγιών λόγω λειτουργικών διαταραχών των αιμοπεταλίων.

LAD 1

Μετάλλαξη του ITGB2 γόνου (Χρωμόσωμα 21q22.3), που κωδικοποιεί τη β2-integrin (CD18).

Η β2-ιντεγκρίνη (CD18) αποτελεί αλυσίδα και τριών ετεροδιμερών που αποτελούν τα μόρια προσκόλλησης των φαγοκυττάρων (LFA).

Η β2ιντεγκρίνη μετέχει στη σταθερή προσκόλληση μεταξύ των λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων, επιτρέποντας τη διόδο των λευκοκυττάρων δια μέσου του ενδοθηλίου ώστε να φτάσουν στη περιοχή της φλεγμονής.

LAD2

Μετάλλαξη στον μεταφορέα GDP-fucose με αποτέλεσμα την έλλειψη έκφρασης της πρωτεΐνης Sialyl-Lewis X που αποτελεί το μόριο σύνδεσης για τη E-σελεκτίνη στο ενδοθήλιο των φαγοκυττάρων

LAD3

Μετάλλαξη του μορίου Kindlin -3 που εμπλέκεται στη εντός και εκτός του κυττάρου σηματοδότηση των ιντεγκρινών.

Η ανοσιακή απάντηση έναντι των μυκοβακτηριδίων βασίζεται στην έκκριση της IL-12 από τα μακροφάγα.

Η IL-12 συνδέεται με ένα ειδικό υποδοχέα που εκφράζεται από τα T και NK λεμφοκύτταρα και επάγει έκκριση IFN-γ η οποία πυροδοτεί την μικροβιοκτόνο δράση των μακροφάγων μόλις συνδεθεί με τον υποδοχέα της IFN-γ.

Έλλείμματα στον άξονα IL-12/IFN-γ προκαλούν ευαισθησία σε νόσο από μυκοβακτηρίδια

Μετάλλάξεις στους γόνους της IFN1 (IFNGR1 και IFNGR2) και STAT1 προκαλούν διαταραχές με ευαισθησία στα μυκοβακτήρια

Μετάλλαξη στο γένο IKKKG που κωδικοποιεί το μόριο IKK-γ (γνωστή ως NEMO- NF-κB essential modulator) που αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα της οδού σηματοδότησης του NF-κB παράγοντα, προκαλεί αυξημένη ευαισθησία στα μυκοβακτηρίδια, σχετίζεται με CID, διαταραχή μεταστροφής τάξης και εξωδερμική δυστροφία.

NEMO κληρονομείται ως φυλοσύνδετος γόνος.

Ομάδα VI : Ελλείμματα της μη ειδικής ανοσίας

Πίνακας VI. Ελλείμματα της γενικής ανοσίας

| ΝΟΣΗΜΑ | Επηρεαζόμενα κύτταρα | Επηρεαζόμενη λειτουργία | Συνόδα παθήματα | Κληρονομικότητα | Μοριακές διαταραχές - πιθανή παθογένεια |
|---|-------------------------------|--|--|-----------------|---|
| Αιθουσαία υποδερμική άνοια με ανοσοανεπάρκεια (EDA-ID) | Λιμφοκύτταρα + Μουκκοκύτταρα | Οδός μεταβίβασης σήματος NF-κB | Αιθουσαία υποδερμική άνοια + ανεπάρκεια ειδικής ανοσοαπόκρισης (έλλειψη αντιδραστικής επίθεσης κατά των παθογόνων οργανισμών - ιδιαίτερα βακτηρίων όπως Μαστιγοσπείρες και πασιλλοί μικροοργανισμοί) | XL | NEMO |
| Αιθουσαία υποδερμική άνοια με ανοσοανεπάρκεια (EDA-ID) | Λιμφοκύτταρα + Μουκκοκύτταρα | Οδός μεταβίβασης σήματος NF-κB | Αιθουσαία υποδερμική άνοια + ανεπάρκεια της T-Ανοσοαπόκρισης + ιδιαίτερα βακτηρίων | AD | IRBA |
| Ανεπάρκεια της απόκρισης με τον υποδοχέα της IL-7 (αυτοάνοση IL-7Rα1) | Λιμφοκύτταρα + Μουκκοκύτταρα | Οδός μεταβίβασης σήματος TR-IRAK | Βακτηριακές λοιμώξεις (πυοβίαιες) | AR | IRAK4 |
| Σύνδρομο WHIM (υποδερμική ανοσοανεπάρκεια, αυτοάνοση μολυσματικότητα) | Κοκκοκύτταρα + T Λιμφοκύτταρα | Αυξημένη ευαισθησία του υποδοχέα γαμμακρίνου CXCR4 στον συνδέτη του CXCL14 (CXCR4) | Υποτροπάζουσα, μολυσματική λοίμωξη των B-Λεμφοκυττάρων, επαναλαμβανόμενη λοίμωξη των δελταϊοκυττάρων, κοκκιοκυτταροπενία (πHν) λευμωμία | AD | CXCR4 |
| Επιδημιολογία μεταγγιστική | Κεραινοκύτταρα | ? | Λοιμώξεις από ΗΡV τύπου 81 και κωπώδεις του Δυόματης | AR | EBER1, EBV2 |

NF-κB: πυρηνικός παράγοντας B, TR: toll και IL-1-R, HPV: ιός των κοιλιοκυμάτων, MHP: πρωτεΐνη που συνδέεται με τη μονάδα, SLE: Συστημική Ερυθράσηψη, Άνοια: ανοσοανεπάρκεια

Ελλείμματα των TLRs

Οι TLRs αποτελούν σειρά μορίων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων και μεσολαβούν στην αναγνώριση δομών παύο στους μικροοργανισμούς PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), όπως LPS, γλυκολιπίδια, και διπλής ή μονής έλικας RNA.

Η κλασική οδός ενεργοποίησης του TLR εμπλέκει το μόριο MyD88 και τις ενδοκυττάρειες κινάσες (IL-1 receptor associated kinase) IRAK-4 και IRAK-1 και ουσιαστικά συντελεί στην παραγωγή του παράγοντα του πυρήνα κB και στη παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF-α και IL-12)

Μεταλλάξεις των γονών MyD88 και IRAK-4 οδηγούν σε σοβαρές τυπογόνες λοιμώξεις στη μικρή ηλικία με υφεση σε μεγαλύτερη Κληρονομικότητα αυτόσομη υπολειπόμενη

Ομάδα VII : Αυτοφλεγμονώδεις Διαταραχές

Πίνακας VII. Άλλα φλεγμονώδεις διαταραχές

| ΝΟΣΗΜΑ | Επηρεαζόμενα κύτταρα | Επηρεαζόμενη λειτουργία | Συνόδα παθήματα | Κληρονομικότητα | Μοριακές διαταραχές - πιθανή παθογένεια |
|--|---|--|--|-----------------|---|
| Οξεία/επιδερμική/αυτοφλεγμονώδης πυρετός | Όλας κυτταροκίτταρα, ενεργητικά σε από κυτταρικές μοριακά | Πεπταίκα επιταχισμένη απελευθέρωση της IL-1, IL-18 και η φλεγμονή μετά από υπεραντιγόνα (βακτηρίων) των οργάνων | Συχνά εμπύρετα, οξυγονώδη, ερύθημα, και αρθραλγία ή αρθρική φλεγμονή | AR | MEFV |
| Περιοδική αιμόφιση σχετιζόμενη με τον υποδοχέα του TNF (TRAPS) | Τυλιμφοροπενία α, Μουκκοκύτταρα | Μεταλλάξεις της υποδοχέα TNF που υποδοχέα του TNF που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του δυνάμει υποδοχέα των κυτταρικών που μπορεί να δεσφάει τον TNF | Συχνά εμπύρετα, οξυγονώδη, ερύθημα, και αρθραλγία ή αρθρική φλεγμονή | AD | TNFRSF1A |
| Σύνδρομο Υπερ-IgD | | Ανεπάρκεια της ραβδωτικής κινάσης, που επηρεάζει τη σύνθεση της φλεγμονώδους, διασυνδεσμογόνου η υποδοχέα της οδού | Περιοδικές πυρετός, και λευκοκυττάρωση με αύξηση επιπέδου IgD | AR | MVK |
| Σύνδρομο Μικιλέ-Βαίλι | Λευκοκύτταρα που παρακίτταρα | Διαταραχή της κροκίτης, η οποία εμπλέκεται στην απελευθέρωση των κυτταρικών και στην μεταβίβαση σήματος από NF-κB και στην... της IL-1 | Κυβωσία, ΕΝΗ, ομαλοδυσία | AD | CIAS1 (επίσης ονομάζεται TRAF3P1 ή NALP3) |
| Οξεία/επιδερμική/αυτοφλεγμονώδης πυρετός | Τυλιμφοροπενία α, Μουκκοκύτταρα | Όπως παραπάνω | Κυβωσία χωρίς κυβωσία, οξυγονώδη, ερύθημα, λευκοκυττάρωση μετά από έκθεση σε κρύος | AD | CIAS1 |
| Πολυεπιταχισμένη φλεγμονώδης νόσος με σχέση από γενετική (αυτοφλεγμονώδης νόσος) (FMF) ή χρόνια οξεία φλεγμονώδη αρθρίτιδα σύνδρομο των βραχίων (CAPS) | Τυλιμφοροπενία α, κοκκοκύτταρα | Όπως παραπάνω | Εξόδημα με ενεργή στη χρόνια ή/και χρόνια μηνιγγίτιδα, αρθροπάθεια με ή χωρίς και φλεγμονή των αυτοκυττάρων στην ανατομή της IL-1R (αυτοάνοση) | AD | CIAS1 |
| Σύνδρομο πυρετικής άνοιας/αυτοφλεγμονώδης πυρετός - οξεία | Ανοσοκύτταρα | Διαταραχή της αυτοφλεγμονώδους της οδού, που επηρεάζει μεταβίβαση σήματος από τη φλεγμονώδη επίθεση | Παραρροιακή εξόδημα, φλεγμονώδη εξόδημα, δερματίτιδα, μυοσίτιδα | AD | PSTPIP1, επίσης ονομάζεται CARD8 |
| Σύνδρομο Βλου | Μουκκοκύτταρα | Μεταλλάξεις στην υποδοχέα του υποδοχέα της IL-1, α ή όπως πιθανότατα ο υποδοχέας της IL-1Rα1 | Περιοδικές, αυτοφλεγμονώδεις, αρθροπάθειες, κεφαλαλγία, εξόδημα και χρόνια μολυσματικότητα, 30% παρουσιάζουν υφές του C3orf68 | AD | NOD2 (επίσης ονομάζεται CARD6) |

ACS: πρωτεΐνη συνδεδεμένη με τον υποδοχέα με βάση κοινότητα, AD: αυτόσομη υπολειπόμενη, AR: αυτόσομη επικρατική, CAPS: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα, CAPS1: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 1, CAPS2: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 2, CAPS3: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 3, CAPS4: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 4, CAPS5: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 5, CAPS6: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 6, CAPS7: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 7, CAPS8: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 8, CAPS9: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 9, CAPS10: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 10, CAPS11: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 11, CAPS12: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 12, CAPS13: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 13, CAPS14: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 14, CAPS15: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 15, CAPS16: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 16, CAPS17: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 17, CAPS18: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 18, CAPS19: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 19, CAPS20: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 20, CAPS21: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 21, CAPS22: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 22, CAPS23: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 23, CAPS24: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 24, CAPS25: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 25, CAPS26: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 26, CAPS27: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 27, CAPS28: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 28, CAPS29: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 29, CAPS30: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 30, CAPS31: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 31, CAPS32: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 32, CAPS33: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 33, CAPS34: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 34, CAPS35: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 35, CAPS36: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 36, CAPS37: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 37, CAPS38: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 38, CAPS39: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 39, CAPS40: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 40, CAPS41: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 41, CAPS42: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 42, CAPS43: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 43, CAPS44: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 44, CAPS45: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 45, CAPS46: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 46, CAPS47: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 47, CAPS48: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 48, CAPS49: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 49, CAPS50: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 50, CAPS51: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 51, CAPS52: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 52, CAPS53: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 53, CAPS54: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 54, CAPS55: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 55, CAPS56: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 56, CAPS57: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 57, CAPS58: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 58, CAPS59: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 59, CAPS60: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 60, CAPS61: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 61, CAPS62: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 62, CAPS63: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 63, CAPS64: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 64, CAPS65: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 65, CAPS66: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 66, CAPS67: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 67, CAPS68: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 68, CAPS69: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 69, CAPS70: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 70, CAPS71: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 71, CAPS72: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 72, CAPS73: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 73, CAPS74: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 74, CAPS75: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 75, CAPS76: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 76, CAPS77: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 77, CAPS78: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 78, CAPS79: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 79, CAPS80: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 80, CAPS81: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 81, CAPS82: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 82, CAPS83: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 83, CAPS84: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 84, CAPS85: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 85, CAPS86: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 86, CAPS87: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 87, CAPS88: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 88, CAPS89: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 89, CAPS90: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 90, CAPS91: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 91, CAPS92: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 92, CAPS93: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 93, CAPS94: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 94, CAPS95: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 95, CAPS96: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 96, CAPS97: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 97, CAPS98: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 98, CAPS99: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 99, CAPS100: χρόνια αυτοφλεγμονώδης αρθρίτιδα τύπου 100

Τα σύνδρομα του περιοδικού πυρετού αποτελούν στοιχεία διαφορικής διάγνωσης των ΠΑ

TRAPS (TNF Receptor Associated Periodic Fever Syndrome)

Ο παράγοντας TNF προκαλεί παρατεταμένη φλεγμονή γιατί ο υποδοχέας με τον οποίο συνδέεται και αναστέλλει τη δράση του δεν λειτουργεί φυσιολογικά.

Παρουσιάζεται στη δεύτερη παιδική ηλικία ή και αργότερα με υποτροπιάζοντα εμπύρετα με διαρκών 2-3 βδομάδες, ρίγος, μυϊκούς πόνους.

Επί πλέον εμφανίζονται εξάνθημα, πόνοι στο στομάχι, διάρροιας ναυτία, οίδημα περιφθαλμικό και κόκκινα μάτια.

Σε μικρό ποσοστό ασθενών παρουσιάζεται αμυλοείδωση που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια.

Επιπεδα TNF < 1ng/ml

Ανεπάρκεια του γόνου TNFRSF1A στο χρωμόσωμα 12(12p13).

Κληρονομικότητα αυτόσομη κυρίαρχη.

Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF)

Είναι η πιο καλά μελετημένη διαταραχή περιοδικού πυρετού και εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία. Παρουσιάζεται με υποτροπιάζοντα εμπύρετα 12-72 ωρών με κοιλιακό άλγος, φλεγμονή στους πνεύμονες και αρθρώσεις. **Αυτόσωμη υπολειπόμενη διαταραχή**
Μετάλλαξη του γόνου MEFV που κωδικοποιεί την πορίνη (marenostrin) που φυσιολογικά ελέγχει την φλεγμολόγη αντίδραση των λευκοκυττάρων.
 Συχνή στους λαούς της ανατολικής Μεσογείου 100-500/100.000

Υπερ IgD σύνδρομο

Αιτία άγνωστη -80% συνοδεύεται με αύξηση της IgA. Υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού που αρχίζουν πριν το τέλος του πρώτου χρόνου χωρίς να εντοπίζεται συγκεκριμένος λοιμογόνος παράγοντας με περιοδικότητα 4-5 μέρες μία φορά τον μήνα. **Διογκωμένοι τραχηλικοί λεμφαδένες, κοιλιακά άλγη, εξανθήματα στο δέρμα και αρθρώσεις.**
Επίπεδα της IgD > 100iu/ml σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με διαφορά ένα μήνα η μία από την άλλη.
Μεταλλάξεις στο γόνο MVK (Mevalonate Kinase)
Αύξηση του Μεβαλονικού οξέος στα ούρα κατά τη διάρκεια των εμπυρέτων επεισοδίων

PFAPA(Periodic Fever, Aphthous, Stomatitis and Adenitis)

Ο πιο συχνός τύπος διαταραχής με περιοδικό πυρετό
Η αιτία άγνωστη
 Παρουσιάζεται με εμπύρετα επεισόδια που υποτροπιάζουν σε κανονικά διαστήματα.
Παράλληλα εμφανίζεται στοματίτιδα με ερεθισμένα παρίσθια και διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων.
Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν είναι διαφωτιστικός. Οι ασθενείς παρουσιάζουν λιγότερες λοιμώξεις του αναπνευστικού από τα συνομήλικά τους.
Η νόσος δεν φαίνεται να είναι κληρονομική

Ομάδα VIII : Ελλείμματα των πρωτεϊνών του Συμπληρώματος

Πίνακας VIII. Αντίπερατες του συμπληρώματος

| NOESMA | Επιπεριζώμενη λειτουργία | Ενοδό κυρίως | Κληρονομότητα | Μοριακή διαταραχή- επίσημη επωνυμία |
|---------------|---|---|---------------|-------------------------------------|
| Ανίπεραση C1q | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική αντιβακτηριδιακή δράση | Σύνδρομο ΣΕΑ Ρευματοειδής αρθρίτιδα, λοιμώδη | AR | C1q |
| Ανίπεραση C1r | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική ανοσοσυμπληρωτική | Σύνδρομο ΣΕΑ Ρευματοειδής αρθρίτιδα, λοιμώδη | AR | C1r |
| Ανίπεραση C4 | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική ανοσοσυμπληρωτική | Σύνδρομο ΣΕΑ Ρευματοειδής αρθρίτιδα, λοιμώδη | AR | C4 |
| Ανίπεραση C2 | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική αντιβακτηριδιακή δράση | Σύνδρομο ΣΕΑ, Αγγειίτιδα, Πλευροπνευμονία, Πυελίτιδα, λοιμώξεις | AR | C2 |
| Ανίπεραση C3 | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική αντιβακτηριδιακή δράση | Επιπολεμώδεις πυελίτιδες, λοιμώξεις | AR | C3 |
| Ανίπεραση C5 | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική αντιβακτηριδιακή δράση | Λοιμώξεις από νεφροίτες, ΣΕΑ | AR | C5 |
| Ανίπεραση C6 | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική αντιβακτηριδιακή δράση | Λοιμώξεις από νεφροίτες, ΣΕΑ | AR | C6 |
| Ανίπεραση C7 | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική αντιβακτηριδιακή δράση | Λοιμώξεις από νεφροίτες, ΣΕΑ, σπειρίτιδα | AR | C7 |

Πίνακας VII. Αντίπερατες του συμπληρώματος

| NOESMA | Επιπεριζώμενη λειτουργία | Ενοδό κυρίως | Κληρονομότητα | Μοριακή διαταραχή- επίσημη επωνυμία |
|---------------------------------|--|---|---------------|-------------------------------------|
| Ανίπεραση C | Αποκατα λειτουργία του παράγοντα συμπλήρωσης C - Επαρτιστική αντιβακτηριδιακή δράση | Λοιμώξεις από νεφροίτες | AR | C8 |
| Ανίπεραση του ανοσοπλάσματος C1 | Αυξομεγέθυνση ενεργότητας του συμπληρώματος με καταστροφή της C4C2 ενδοκυτταρικής οδού | Κληρονομικό αγγειόσπασμο | AR | C1 |
| Ανίπεραση Παράγοντα I | Αυξομεγέθυνση ενεργότητας του συμπληρώματος με καταστροφή της C3 ενδοκυτταρικής οδού | Επιπολεμώδεις πυελίτιδες, λοιμώξεις | AR | Παράγοντας I |
| Ανίπεραση Παράγοντα H | Αυξομεγέθυνση ενεργότητας του συμπληρώματος με καταστροφή της C3 ενδοκυτταρικής οδού | Επιπολεμώδεις πυελίτιδες, λοιμώξεις | AR | Παράγοντας H |
| Ανίπεραση Παράγοντα D | Αποκατα συμπληρωτική δραστηριότητα από την ενδοκυτταρική οδό | Λοιμώξεις από νεφροίτες | AR | Παράγοντας D |
| Ανίπεραση Προπρωδίνης | Αποκατα συμπληρωτική δραστηριότητα από την ενδοκυτταρική οδό | Λοιμώξεις από νεφροίτες | XL | Προπρωδίνη |
| Ανίπεραση MBP | Εκπαισματική ενεργότητα της μοδόλης - Εκπαισματική ενδοκυτταρική δραστηριότητα από τη δόση της άκτινης | Πυελίτιδες, λοιμώξεις με πολύ συχνή δυσκοιλιότητα | AR | MBP |
| Ανίπεραση MASP2 | Αποκατα συμπληρωτική δραστηριότητα από την δόση της άκτινης | Σύνδρομο ΣΕΑ, πυελίτιδες, λοιμώξεις | AR | MASP2 |

ΣΕΑ: Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, AR: αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα, AD: αυτοσωματική επηρεασμένη κληρονομικότητα, XL: φυλοσυνδεδεμένη κληρονομικότητα, MBP: πρωτεΐνη συνδένου με τη μοδόλη, MASP-2: συμπληρωματική 2 που σχηματίζει με την MBP

Γενετικές διαταραχές έχουν περιγραφεί για όλα σχεδόν τα κλάσματα του συμπληρώματος .

Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις η διαταραχή μεταβιβάζεται με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα, εκτός από τη προπερδίνη που μεταβιβάζεται με το φυλοσύνδετο.

Τα χαρακτηριστικά των λοιμώξεων που οφείλονται σε ανεπάρκεια των διαφόρων παραγόντων του συμπληρώματος αποτελούν συνδυασμό των χαρακτηριστικών των λοιμώξεων από ανεπάρκεια της χυμικής ανοσίας και των φαγοκυττάρων.

Ελλείμματα των αρχικών κλασμάτων του συμπληρώματος της κλασικής οδού (C1q, C1r, C1s, C4, C2 και C3) προκαλούν αυτοάνοσες εκδηλώσεις που μοιάζουν με συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Επι πλέον ελλείμματα των C2 και C3 προκαλούν και αύξηση του κινδύνου των λοιμώξεων από βακτηρίδια με κάψα.

Ελλείμματα των τελικών κλασμάτων του συμπληρώματος (C5-C9) σχετίζονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από ναισερίες.

Ελλείμματα της MBL (manose binding lectin) ενός συστατικού της οδού της λεκτίνης έχει ενοχοποιηθεί για υποτροπιάζουσες μικροβιακές λοιμώξεις, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων ζωής.

Μετάλλαξη στην MBL- associated serine protease 2 (MASP2) ενοχοποιείται για αύξηση των λοιμώξεων.

Ανεπάρκειες του αναστολέα του C1

Η ανεπάρκεια του C1-inh ευθύνεται για το 10% του συνόλου των αγγειοοιδημάτων και ως επί το πλείστον είναι κληρονομική.

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα οφείλεται είτε σε ανεπαρκή σύνθεση C1-inh (KAO τύπου I) είτε σε σύνθεση δυσλειτουργικού C1-inh (KAO τύπου II). Η νόσος μεταβιβάζεται με τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα και επομένως οι πάσχοντες είναι ετεροζυγώτες ως προς την ανεπάρκεια του C1-inh.

Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια οιδήματος που μπορεί να εμπλέκουν λαρύγγα, έντερο, πρόσωπο και άκρα.

Αυτές οι εκδηλώσεις αντανακλούν μια ανεξέλεγκτη απελευθέρωση βραδυκινίνης που προκαλείται από την έλλειψη αναστολής από τον C1inh του συστήματος Καλλικρεΐνης-κινίνης.

Είναι βέβαιο ότι συνεχώς νέες ΠΑ προστίθενται στις υπάρχουσες VIII ομάδες και κλινικά γνωστές ΠΑ αιτιολογούνται γενετικά.

Η κατανόηση αυτών των ετερογενών νοσημάτων γίνεται καλύτερη με συνακόλουθο την σωστότερη θεραπευτική και προγενετική παρέμβασή τους.