

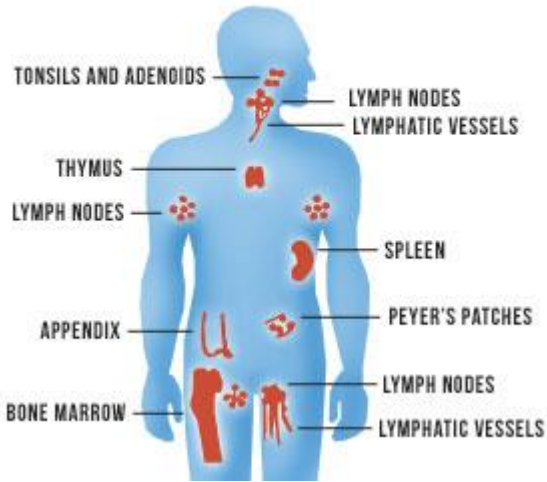


# Διαταραχές Ανοσορρύθμισης: Εκδηλώσεις Αυτοανοσίας σε Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

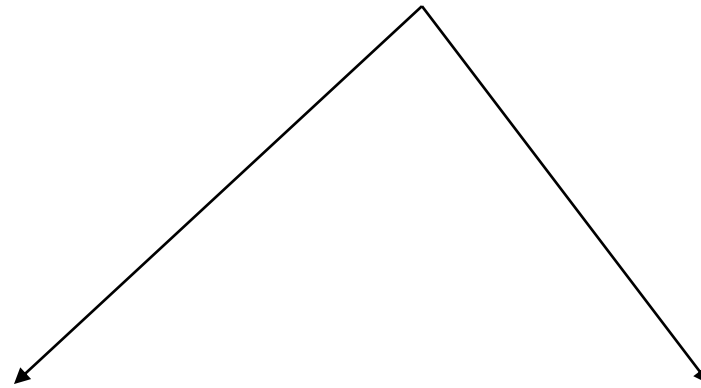
## Τάντου Σοφία

Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας  
Ειδικό Κέντρο και Κέντρο Αναφοράς για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες  
Νοσοκομείο Παιδων <<Η Αγία Σοφία>>  
Συντον.Διευθ: Μαρία Κανάριου

# ORGANS OF THE IMMUNE SYSTEM

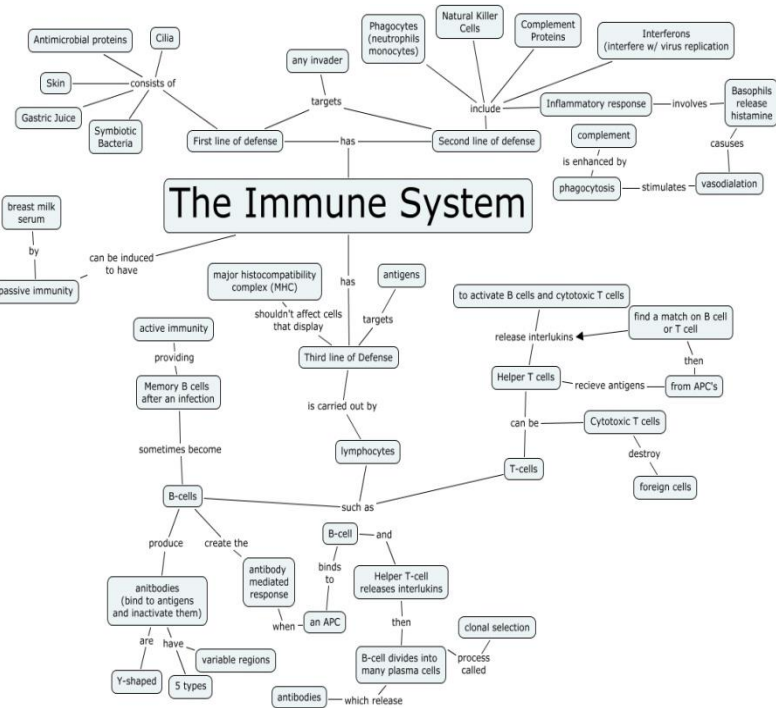


# Ρόλος Ανοσοποιητικού συστήματος



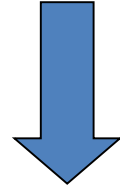
Αντιμετώπιση  
παθογόνων  
(λοιμώξεων)

Ανοχή  
αυτοαντιγόνων  
(διάκριση <<ίδιο>> από <<μη-ίδιο>> )



Ανοσορρύθμιση ονομάζεται η κινητοποίηση των ανοσιακών μηχανισμών με σκοπό την εξουδετέρωση των παθογόνων και την επίτευξη ομοιόστασης

Ανοσοποιητικό σύστημα



Διαταραχή / δυσλειτουργία

Λοιμώξεις

Αλλεργικά  
νοσήματα

Αυτοάνοσα  
νοσήματα

Λεμφοϋπερπλασίες  
Κακοήθειες

Πρωτοπαθείς  
Ανοσοανεπάρκειες

# Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

- ✓ Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 300 μονογονιδιακές διαταραχές της ανοσίας (IUIS 2015)
- ✓ Οφείλονται σε γενετική, ενδογενή διαταραχή, που συνεπάγεται απουσία ή δυσλειτουργία μιας ή περισσότερων ανοσιακών παραμέτρων με αποτέλεσμα τη μειονεκτική ή λανθασμένη ανοσοαπάντηση
- ✓ Η συχνότητα του συνόλου των ΠΑΑ στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 1.4 με 10.1 σε 100.000 γεννήσεις

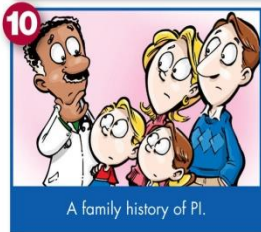
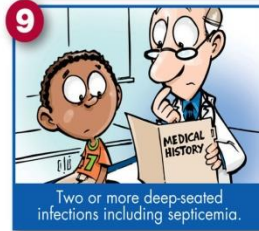
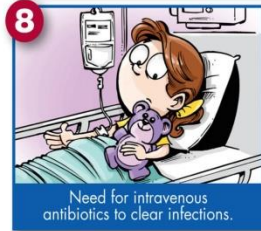
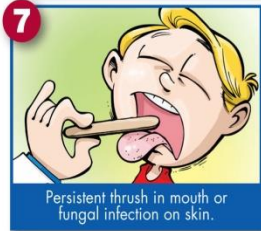
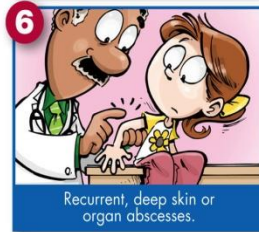
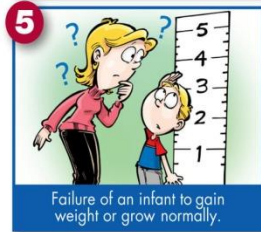
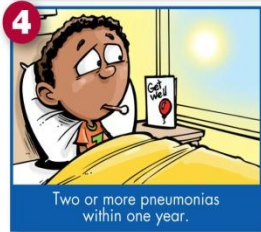
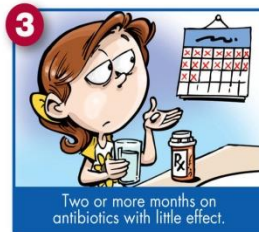
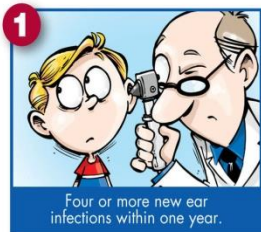
(Μέγιστη: 12.4 ανά 100.000 κατοίκους στη Νότια Αυστραλία)

# Κατατάσσονται σε 9 ομάδες (IUIS 2014)

1. Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες
2. Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες με συνδρομικά χαρακτηριστικά
3. Αντισωματικές ανεπάρκειες (πρωταρχικώς)
4. Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας / δυσρυθμίας
5. Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων  
(αριθμός ή/και λειτουργία)
6. Ελλείμματα της φυσικής / έμφυτης ανοσίας
7. Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
8. Ανεπάρκειες συμπληρώματος
9. 'Φαινότυποι ΠΑΑ'

# 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:



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2013 Jeffrey Modell Foundation  
For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: [info4pi.org](http://info4pi.org) | 866-INFO-4-PI

# FOR ADULTS 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.

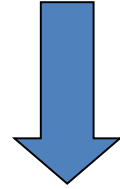
- 1 Two or more new ear infections within 1 year.
- 2 Two or more new sinus infections within 1 year, in the absence of allergy.
- 3 One pneumonia per year for more than 1 year.
- 4 Chronic diarrhea with weight loss.
- 5 Recurrent viral infections (colds, herpes, warts, condyloma).
- 6 Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 7 Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs.
- 8 Persistent thrush or fungal infection on skin or elsewhere.
- 9 Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria.
- 10 A family history of PI.

Presented as a public service by:

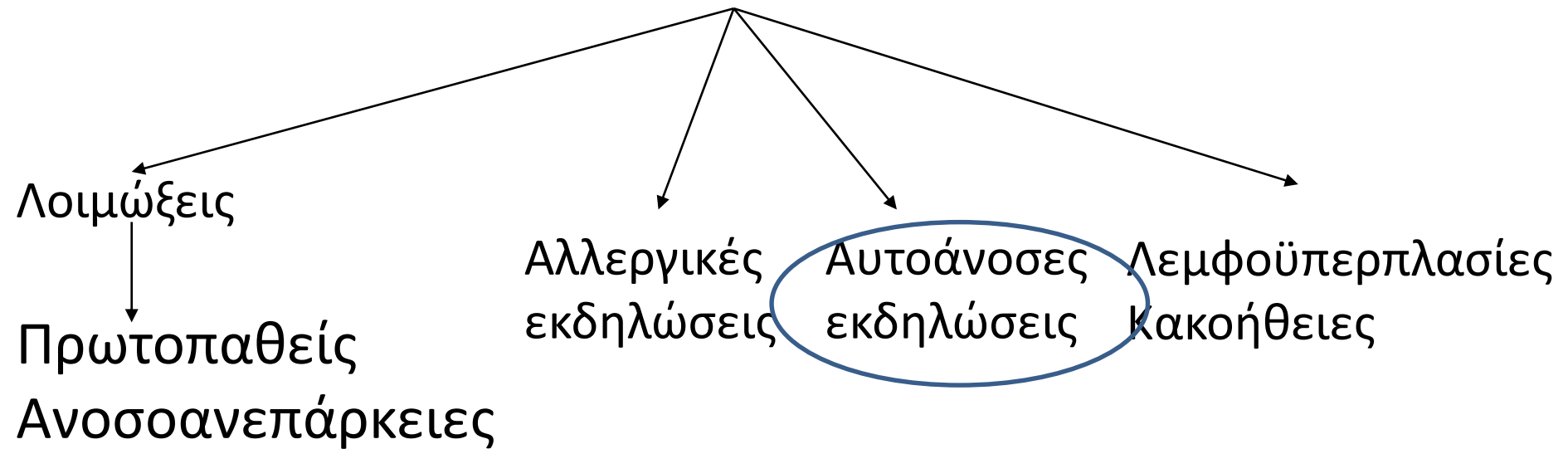


These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2009 Jeffrey Modell Foundation  
For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: 866-INFO-4-PI | [info4pi.org](http://info4pi.org)

Ανοσοποιητικό σύστημα



Δυσλειτουργία



# Μηχανισμοί Αυτοανοσίας σε ΠΑΑ

Ανοχή

Κεντρική

Περιφερική

Τ λεμφοκύτταρα

Β λεμφοκύτταρα

Τ λεμφοκύτταρα

Β λεμφοκύτταρα

Tolerance and Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disease: a Comprehensive Review  
Sudhir Gupta-Ankmalika Gupta Louis  
Clic Rev Allerg Immunol (2013)



# Κεντρική Ανοχή

## Τ λεμφοκυττάρων:

1. CD4+CD8+TCR+

χωρίς σύνδεση με αυτό-πεπτίδιο-MHC → Θάνατος από αμέλεια

2. CD4+CD8+TCR+

με ήπια σύνδεση → Θετική επιλογή → εξέλιξη προς CD4+ ή CD8+

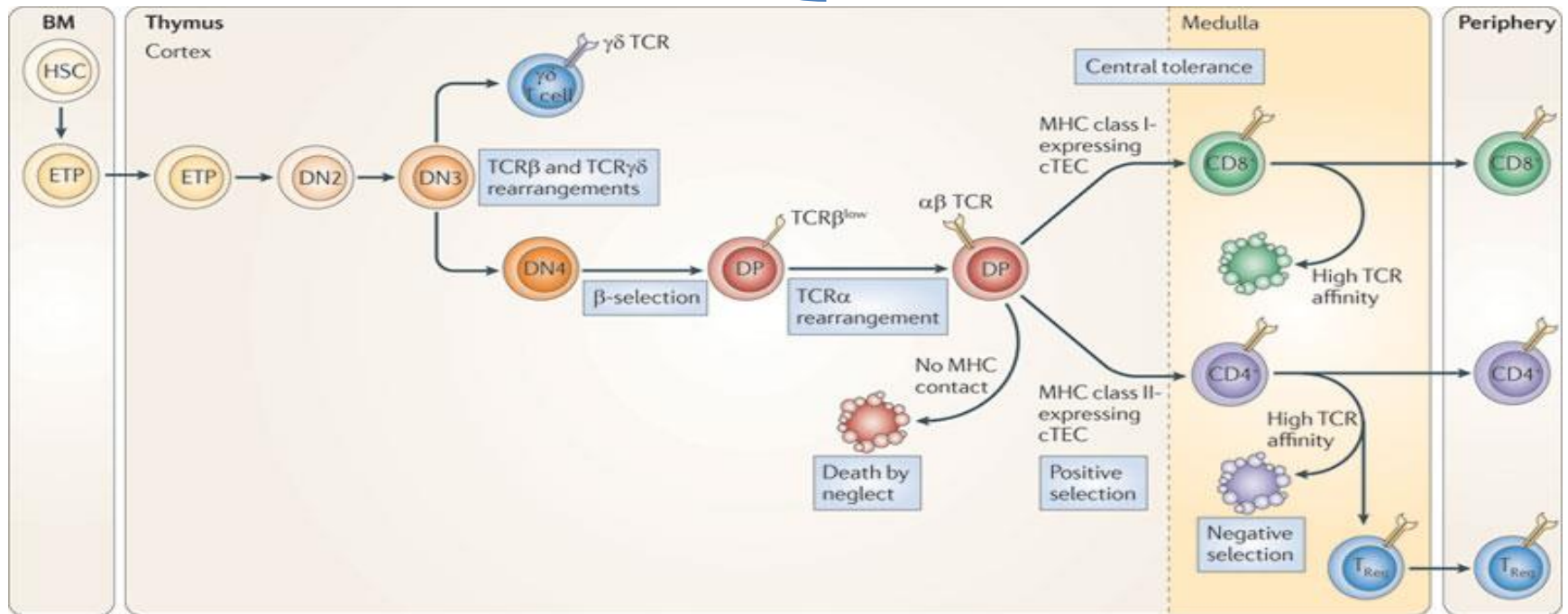
3. CD4+CD8+TCR+

με ισχυρή σύνδεση → Αρνητική επιλογή

a) Κλωνική διαγραφή / clonal deletion

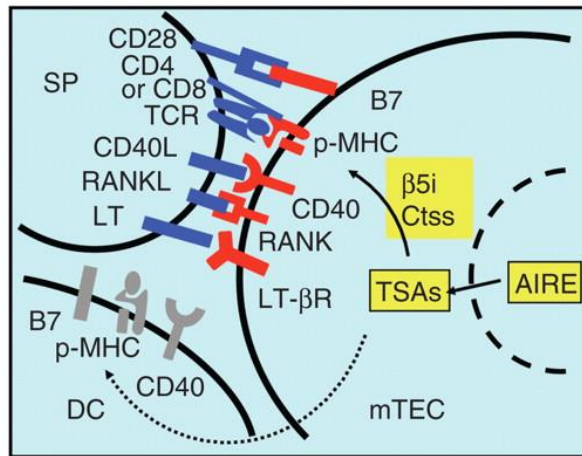
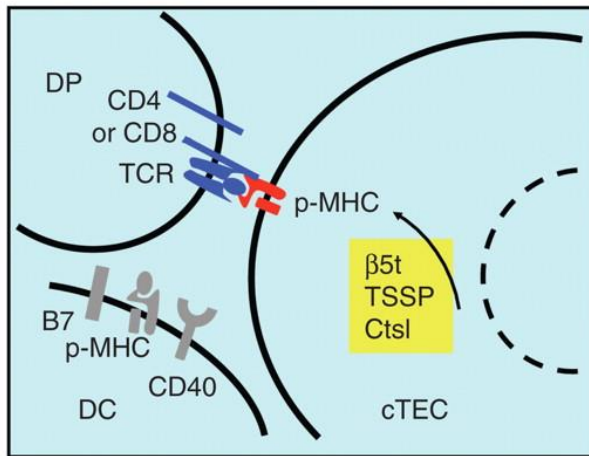
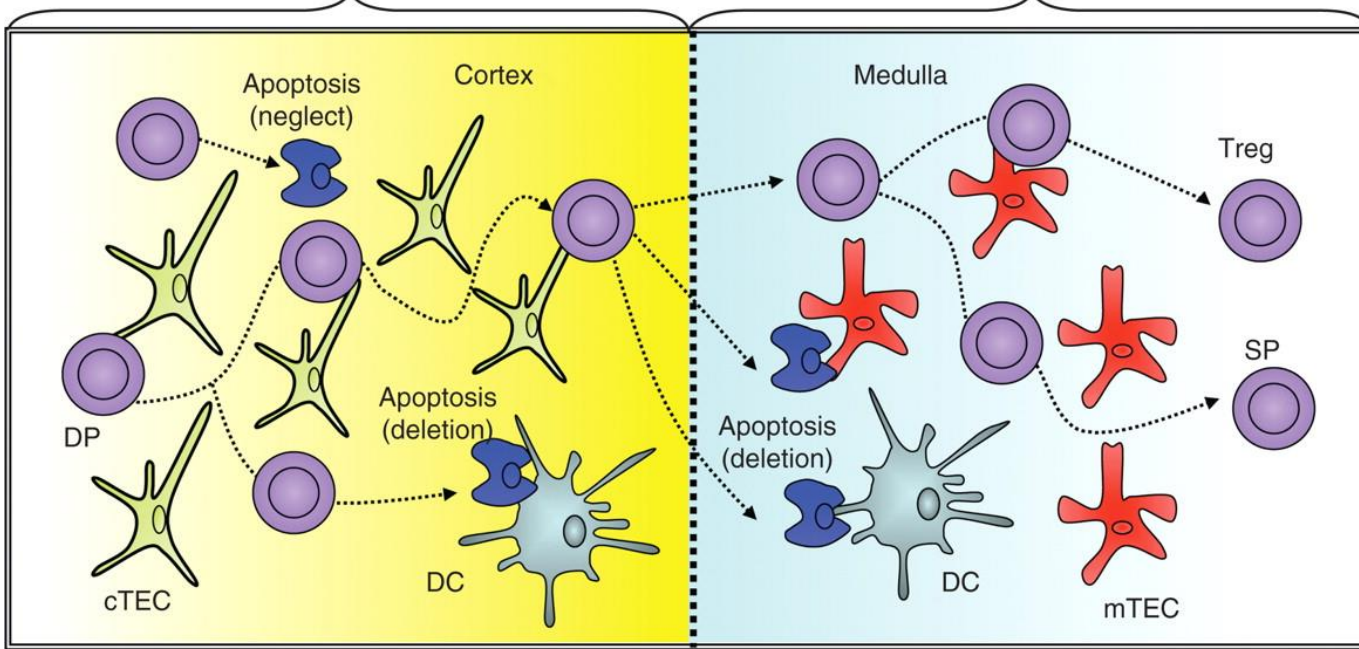
b) Κλωνική εκτροπή / Clonal diversion

c) Επεξεργασία υποδοχέα / Receptor editing



Positive selection, neglect, and clonal deletion

Clonal deletion and Treg differentiation



mTEC εκφράζουν  
Tissue-specific self-  
antigen (TSA) και  
AIRE



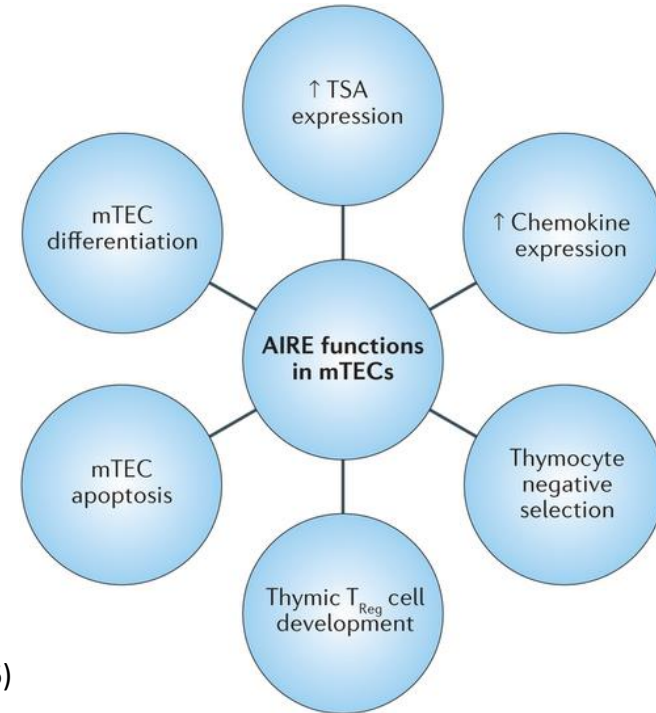
# Κεντρική Ανοχή

## Τ λεμφοκυττάρων:

### AIRE (autoimmune regulator)

Μεταγραφικός παράγοντας-επιθυλιακά κύτταρα μυελού θύμου (mTECS)

- Μεταγραφή αυτό-αντιγόνων στα mTECS
- Αρνητική επιλογή Τ λεμφοκυττάρων
- Διαφοροποίηση Treg από αυτοδραστικά θυμοκύτταρα
- Απόπτωση των mTECS
- Εξάλειψη αυτοδραστικών Τ κυττάρων στο θύμο



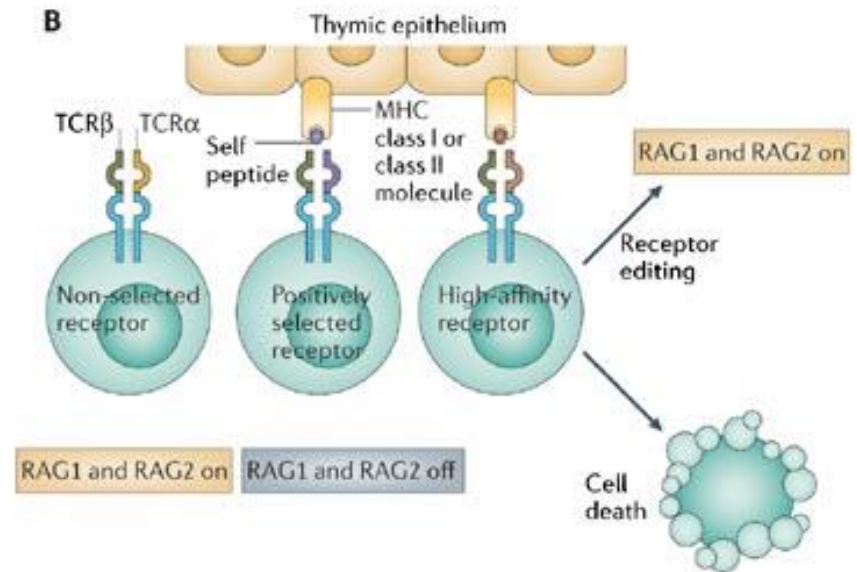
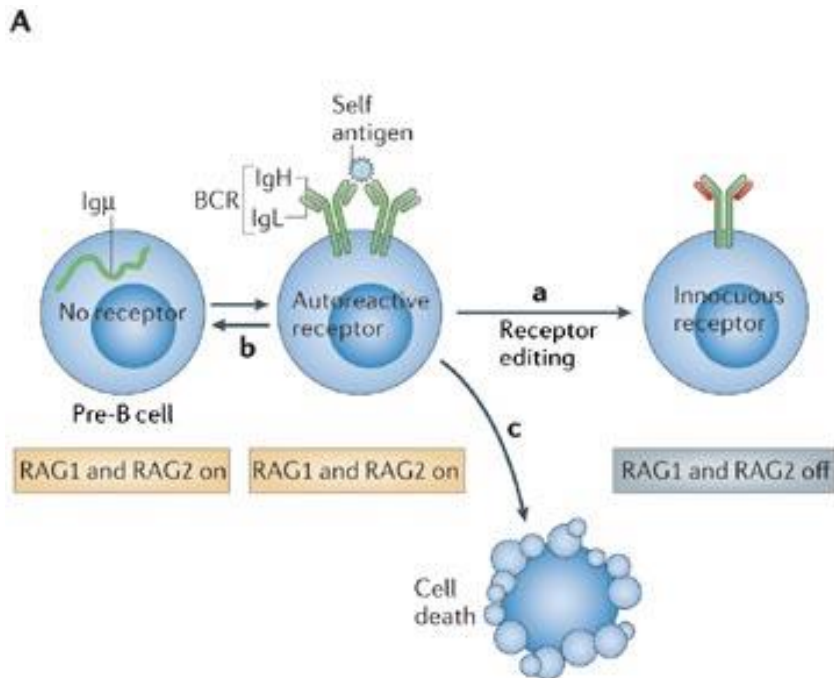
Nature Reviews Immunology 16, 247–258 (2016)  
AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyo

# Β λεμφοκυττάρων

1. Εξάλειψη αυτοδραστικών κυττάρων μέσω επεξεργασίας του υποδοχέα

2. Ανώριμα Β κύτταρα με υψηλή συγγένεια με αυτο-αντιγόνα

➔ απόπτωση



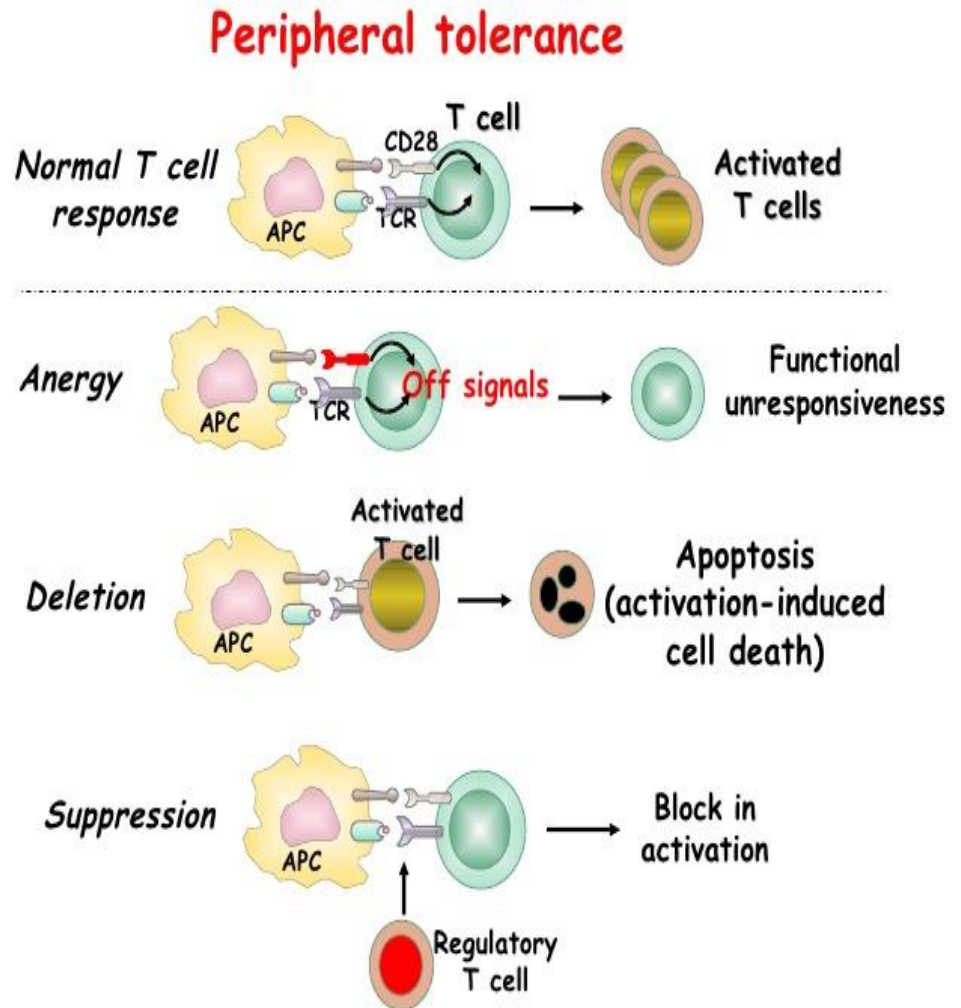


# Περιφερική Ανοχή Τ λεμφοκυττάρων:

➤ Ανέργια(ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων απαιτεί συνδιεγερτικά σήματα CD28-B7)

➤ Διαγραφή  
(χρονίως διεγχειρόμενα από αυτό-αντιγόνα απόπτωση)

➤ Treg (CD4+CD25+FoxP3+) :  
κατασταλτική δράση



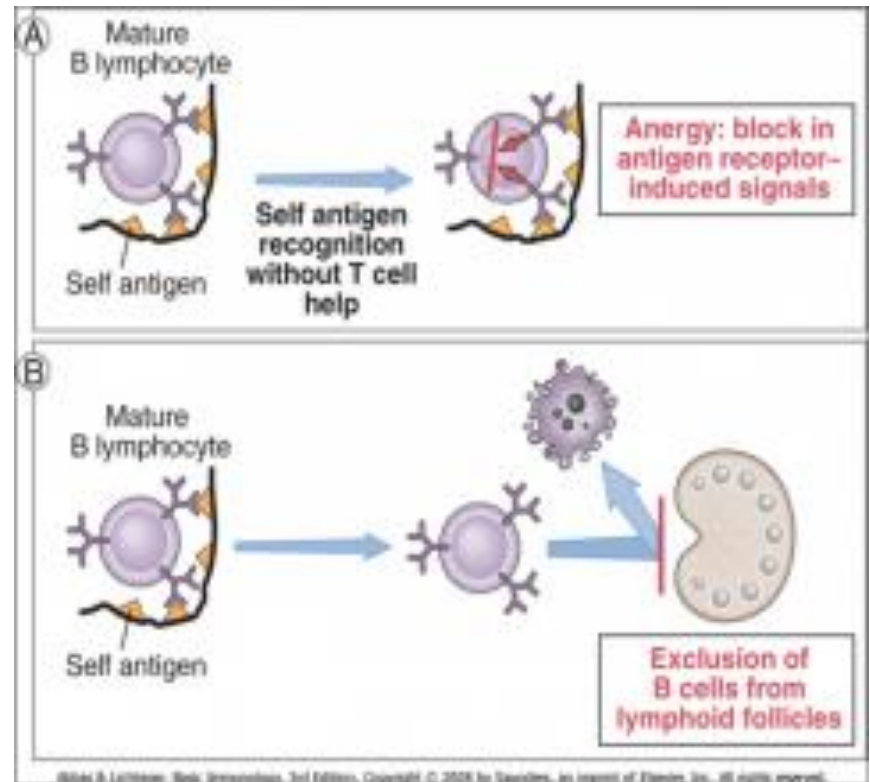
# B λεμφοκυττάρων:

➤ Ανέργια

➤ Κλωνική εξάλειψη  
ώριμων B-κυττάρων

➤ ...

➤ Breg?



***Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες που  
χαρακτηρίζονται από αυτοάνοσες εκδηλώσεις***

# Αυτοάνοση πολυενδοκρινοπάθεια, καντιντίαση και εξωδερμική δυστροφία

## **Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis and Ectodermal Dystrophy (APECED)**

- μετάλλαξη του αυτοσωματικού υπολειπόμενου γονιδίου *AIRE*

*(Nagamine et al,1997)*

~60 μεταλλάξεις είναι γνωστές (21q22.3)

εκφράζεται στο θύμο, τους λεμφαδένες, το πάγκρεας και το φλοιό των  
επινεφριδίων

χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση

υποπαραθυρεοειδισμός

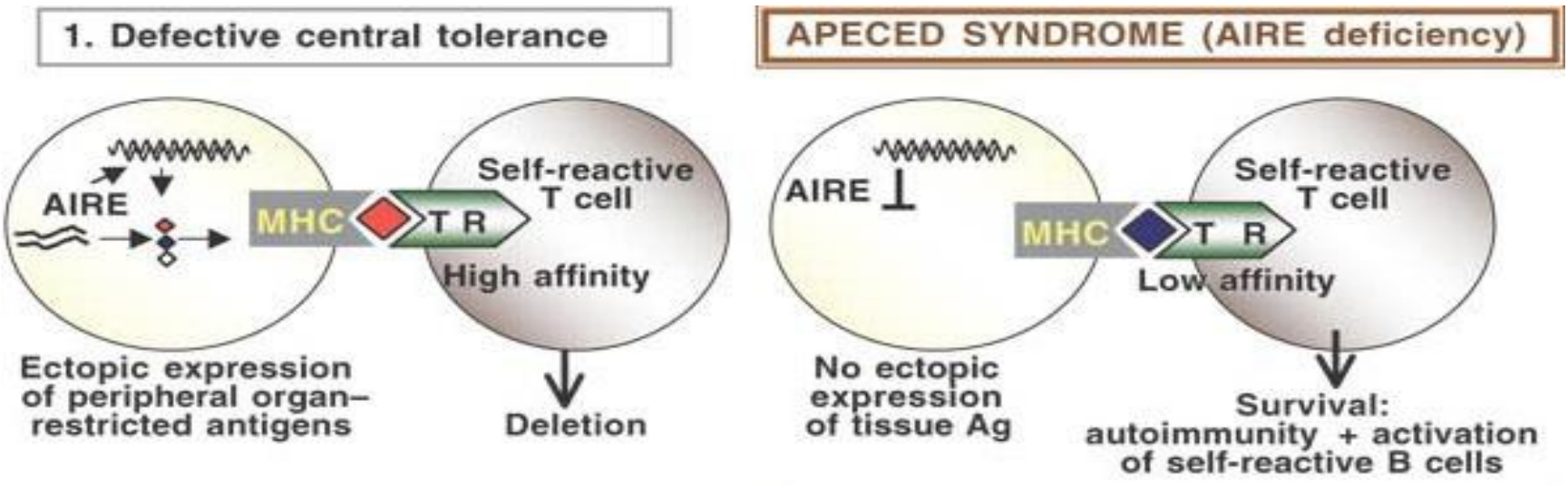
φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια



η έκφραση *AIRE* στο θύμο συνδέεται με τη διαφοροποίηση των θυμοκυττάρων

(απαιτεί τη συνεργασία μεταξύ των θυμοκυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων μυελού)

-η απώλεια της έκφρασης οδηγεί σε διατήρηση των αυτοδραστικών T-κυττάρων....



(Fischer, Nat Immunol 5:23-30, 2004)

# Κριτήρια Διάγνωσης (Husebye et al,2009)

## Διάγνωση

1) Δύο από τρεις κύριες εκδηλώσεις

(χρόνια βλεννογονοκαντιντίαση /CMC, υποπαραθυρεοειδισμός / HP, ν.Addison /AD)

2) Μία κλινική εκδήλωση και διαγνωσμένη πάθηση σε αδερφό

3) Ανίχνευση μετάλλαξης γονιδίου

## Πιθανή διάγνωση

1) Μία από τρεις κύριες εκδηλώσεις (<30 έτη)

**Και ένα από :** χρόνια διάρροια, κερατίτιδα, περιοδικό εξάνθημα με πυρετό, σοβαρή δυσκοιλιότητα, λεύκη, αυτοάνοση ηπατίτιδα, αλωπεκία, υποπλασία αδαμαντίνης

2) Μία κλινική εκδήλωση και Abs έναντι ιντερφερονών (IL-17,IL-22)

3) Μία κλινική εκδήλωση

και Abs (NALP5), AADC, tryptophan hydroxylase (TPH), ή TH

NALP5: NACHT leucine-rich repeat protein 5, AADC: aromatic L-amino acid decarboxylase, TPH: tryptophan hydroxylase, TH: tyrosine hydroxylase.

## Μελέτη 91 Φινλανδούς ασθενείς (1:25.000 συχνότητα )

- το πρώτο σύμπτωμα εμφανίστηκε στην ηλικία 0.2–18 ετών
- 60% των ασθενών βλεννογονοδερματική καντιντίαση
- 32% υποπαραθυρεοειδισμό
- 5% φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια.
- 23% των ασθενών άλλες εκδηλώσεις:

ηπατίτιδα, κερατοεπιπεφυκίτιδα, χρόνια διάρροια, περιοδικό εξάνθημα με πυρετό.

Η χαρακτηριστική δυάδα εμφανίστηκε 0.2–20 έτη αργότερα

Συστήνεται κάθε ασθενής (παιδικής ηλικίας ή ενήλικας) που εκδηλώνει μία από τις παραπάνω παθήσεις να διερευνάται για άλλες και στη συνέχεια για APECED.

*(Perheentupa Jaakko, 2006)*

# Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1: An Extensive Longitudinal Study in Sardinian Patients

Antonella Meloni et al

*J Clin Endocrinol Metab, 2012*

21 παιδιατρικοί ασθενείς ( follow up ~ 20 χρόνια )

- 13 θήλεα / 9 άρρενα
- 58% ασθενών είχαν την κλασσική τριάδα
  - 95% CMC, 77% :HP και 68% AD
- CMC: 18 / 21 ασθενείς (median age 3.0 yr)
- Υποπαραθυρεοειδισμός :
  - θήλεα / άρρενα : 92.3 % / 62.5%
  - έναρξη 3-9y / 4.5-20y
- AD
  - έναρξη 5 χρόνια μετά CMC/HP
  - 5 / 21 ασθενείς αρχικό σύπτωμα
- Εξωδερμικές εκδηλώσεις
  - 13/18 ασθενείς (>9 ετών)

Φυλοσύνδετης μορφής, ανοσιακή δυσρυθμία με  
πολυενδοκρिनοπάθεια και εντεροπάθεια

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-  
linked  
IPEX

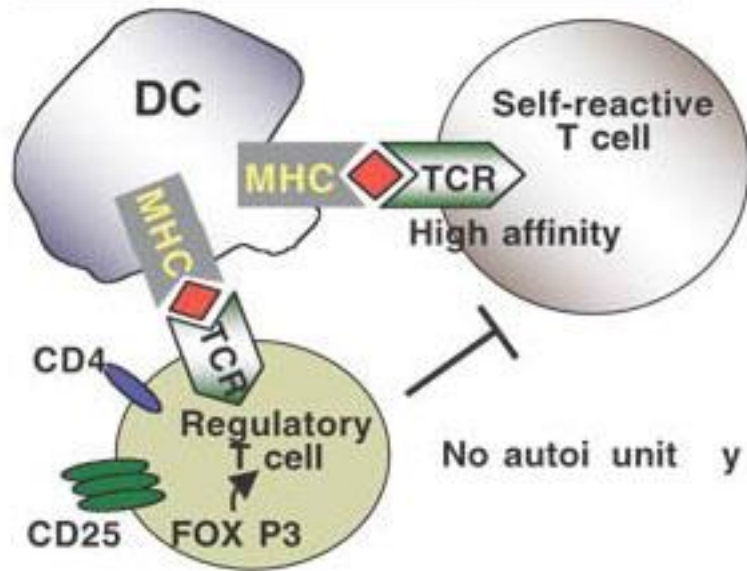
περιγράφηκε 1982 (Powel et al)

μετάλλαξη του *FOXP3 (forkhead box protein 3)*  
(Bennett CL et al, 2009)

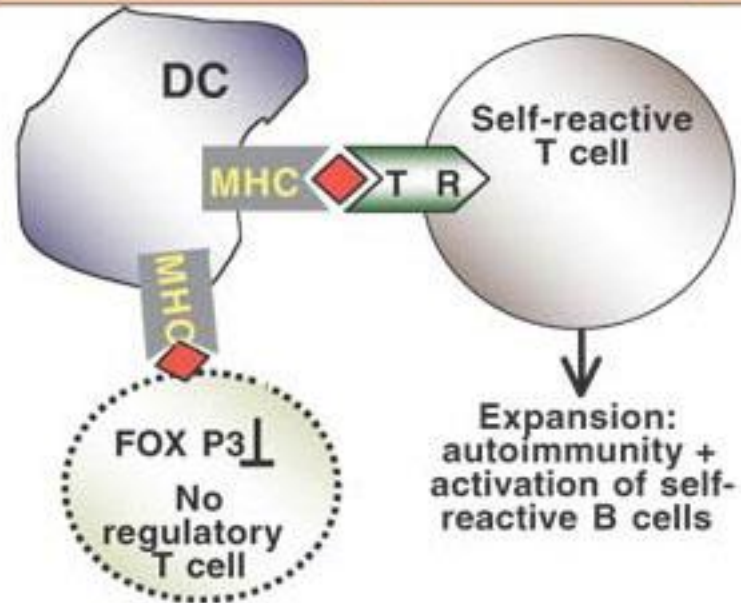
~ 70 μεταλλάξεις

έλλειψη ή μειωμένη έκφραση του FoxP3 μεταγραφικού παράγοντα που είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη ρυθμιστικών CD4+CD25+ T κυττάρων, συμβάλλοντας στον έλεγχο της αυτο-ανοχής.

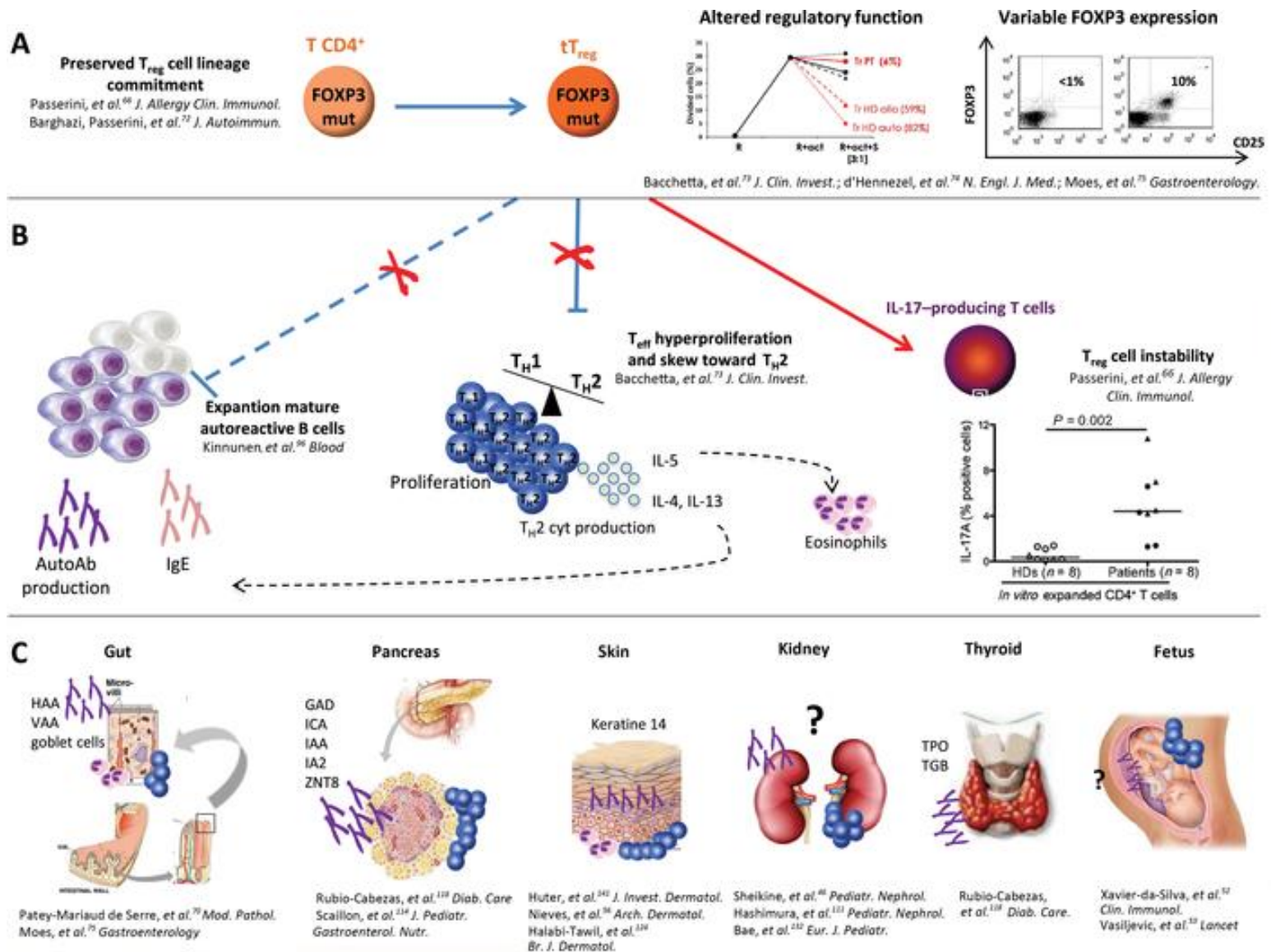
### 2. Defective regulatory T cells



### IPEX SYNDROME (FOXP3 deficiency)



# From IPEX syndrome to *FOXP3* mutation: a lesson on immune dysregulation



# Κλινικές εκδηλώσεις (1)

Έναρξη συμπτωμάτων τις πρώτες εβδομάδες ζωής

Χαρακτηριστική <<τριάδα>> :

## *1. Αυτοάνοση εντεροπάθεια*

- υδαρείς, βλεννώδης ή αιματηρές κενώσεις
- επιδεινώνεται από την έναρξη formula
- σοβαρή δυσαπορρόφηση
- άλλες γαστρεντερικές διαταραχές : έμετοι, γαστρίτιδα, ειλεός, κολίτιδα

## *2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*

- προηγείται ή ακολουθεί
- δυσκολία στον έλεγχο
- σπάνια χωρίς ανίχνευση αυτοαντισωμάτων
- απεικονιστικές μέθοδοι ή ιστολογικός έλεγχος  
(διήθηση από λεμφοκύτταρα)



## Κλινικές εκδηλώσεις (2)

### 3. Δερματικές εκδηλώσεις

- έκζεμα ή ιχθύαση ή ψωριασικής μορφής ή συνδυασμός αυτών
- επίμονος κνησμός
- επιπλοκή από βακτηριακές λοιμώξεις (*Staphylococcus aureus-epidermidis*)
- επίπονη χειλίτιδα, ονυχοδυστροφία και αλωπεκία






Άλλες εκδηλώσεις:

- θυρεοειδίτιδα
- αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία
- αυτοάνοση ηπατίτιδα
- νεφρική νόσος  
(σωληναριοπάθεια, νεφρωσικό σύνδρομο, διάμεση νεφρίτιδα, μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα)

Σπάνια:

- αρθρίτιδα, σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, σοβαρή αλλεργία
- λοιμώξεις  
(*Enterococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Clostridium difficile*, *Candida albicans*, *Pneumocystis jiroveci*, CMV, EBV)

## Εργαστηριακός έλεγχος

- IgE  –ηωσινοφιλία
- IgA, IgG, IgM : κφ ή 
- WBC: κφ ή 
- Λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί : κφ
- CD4+CD25+FOXP3+Tregs : κφ
- Μειωμένη έκφραση FOXP3
- Th1 κυτταροκίνες (IFN-γ,IL-2 ...) 
- Th2 κυτταροκίνες (IL-4,IL-5...) 
- Αυτοαντισώματα (+)

(εντεροκυττάρων, νησιδιακών κυττάρων παγκρέατος,  
θυρεοειδούς, Coombs, αιμοπεταλίων, ουδετεροφίλων)

- Ιστολογικά ευρήματα (ΓΝΣ) μη παθογνωμικά

-ατροφία λαχνών με λεμφοκυτταρική και ηωσινοφιλική διήθηση

## Άτυπα περιστατικά

- late-onset
- Ήπια κλινική εικόνα
- Άτυπες κλινικές εκδηλώσεις  
(γαστρίτιδα , μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα)

# Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο (ALPS)

Διαταραχή της απόπτωσης και του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου των λεμφοκυττάρων → παραμονή αυτοδραστικών κυττάρων

→ αυτοανοσία-κακοήθεια

-500 ασθενείς (συχνότητα: άγνωστη /υποδιάγνωση)

## Μεταλλάξεις

- **FAS-TNFRSF6** ~ 60% ασθενών

- FASL-TNFSF6

- CASP10

- CASP8

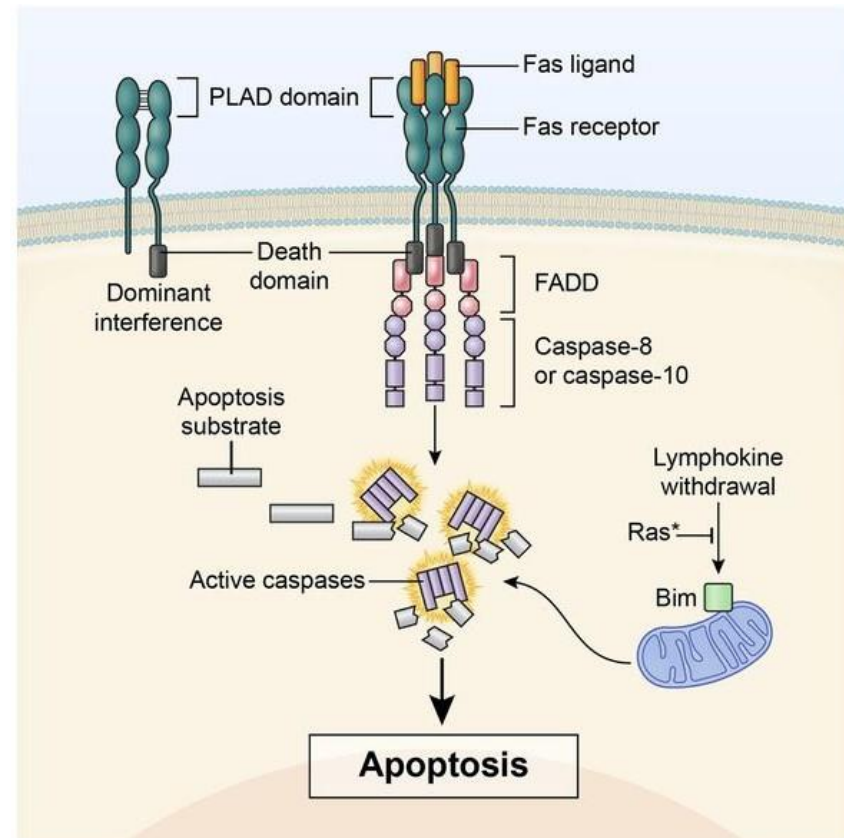
- FADD

- CARD11

- PRKCD

- 20-30 % ασθενών

μη ανιχνεύσιμη μετάλλαξη



(Blood 2014)

## Κλινικές εκδηλώσεις

- Καλοήθης λεμφοϋπερπλασία /ασυμπτωματική (χρόνια λεμφαδενοπάθεια και/ή σπληνομεγαλία)
- Αυτοάνοσες κυτταροπενίες και επιπλοκές αυτών
- Αυξημένο ποσοστό κακοήθειας λεμφικού συστήματος (FAS)
- Αυτοάνοσες εκδηλώσεις από άλλα όργανα-ΣΕΛ like (ήπαρ, νεφροί, οφθαλμοί)

-Αυξημένο ποσοστό

CD4-CD8- TCRαβ+ (DN) T –λεμφοκύτταρα

Shaili Shah et al

Curr Allergy Asthma Rep. 2014 Sep; 14(9): 462

Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: an update and review of the literature

# Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο (ALPS)

## Κριτήρια διάγνωσης (ESID-2014)

Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- σπληνομεγαλία
- λεμφαδενοπάθεια (>3 λεμφαδένες, >3 μήνες, μη λοιμώδης, μη-κακοήθης)
- αυτοάνοση κυτταροπενία (>/= 2σειρές)
- ιστορικό λεμφώματος
- προσβεβλημένο μέλος της οικογένειας

Και ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω:

- TCRab+CD3+CD4-CD8- of CD3+ T / DNT cells >6%
- αυξημένοι βιοδείκτες (τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα):
- sFASL > 200pg/ml
- Vitamin B12 > 1500ng/L
- IL-10 > 20pg/ml
- διαταραχή FAS μεσολαβούμενης απόπτωσης

# Natural history of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome associated with FAS gene mutations

Susan Price et al, Blood 2014

150 ασθενείς (1993- 2011)

- Μέση διάρκεια παρακολούθησης 13.5 χρόνια (1.3 -55.7 χρόνια)
- 97 άρρενες (65%) / 53 θήλεα (35%)
- Μέση ηλικία έναρξης νόσου 2.7 χρόνια
- Άρρενα /θήλεα : 1.6
- Λεμφαδενοπάθεια 97% ασθενών - σπληνομεγαλία 95% ασθενών
- ALPS-FAS ασθενείς αυξημένα DNT cells
  - Μέσο ποσοστό DNTs: 5.9%
- serum B12 έως 47,920 pg/ml  
(μέση τιμή 2798 pg/ml, φτ <1320 pg/ml)
- Λέμφωμα : ηλικία διάγνωσης 5-60 χρόνια , άρρενα/ θήλεα: 14:4
- Κυτταροπενία : 69% ασθενών / μέση ηλικία εκδήλωσης : 5.6 χρόνια  
21% μία σειρά , 23% δύο σειρές και 25% τρεις σειρές
- Μέσος χρόνος εκδήλωσης κυτταροπενίας από λεμφαδενοπάθεια-σπληνομεγαλία 1.9 χρόνια

***Αυτοάνοσες εκδηλώσεις  
σε Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες***



# Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες

## Σοβαρή Μικτή Ανοσοανεπάρκεια (SCID)

Ομάδα διαταραχών

Επηρεάζονται T,B λεμφοκύτταρα

Έναρξη στη νεογνική / βρεφική ηλικία

Λοιμώξεις, επίμονη διάρροια, στασιμότητα ανάπτυξης  
αλλά και αυτοανοσία



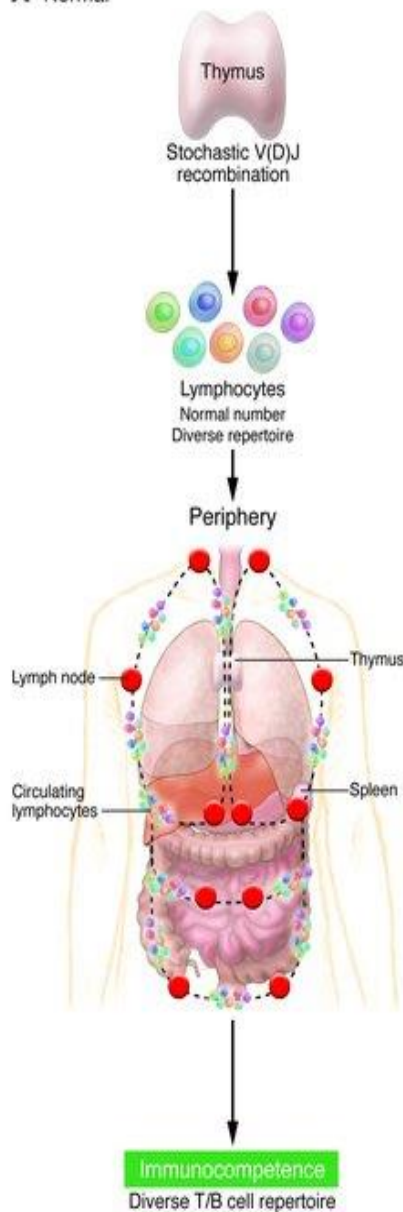
- ✓ Ommenn Syndrome
- ✓ RAG1 /RAG2
- ✓ ...



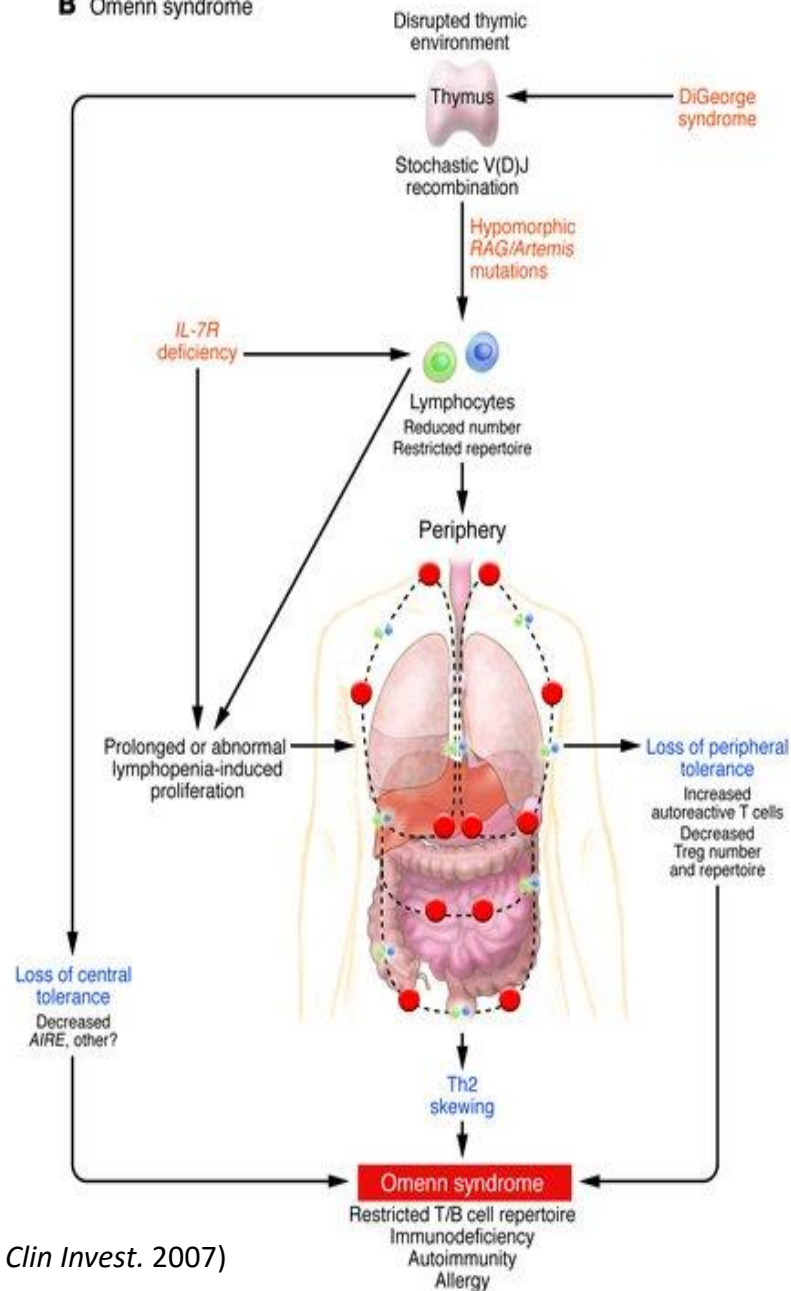
Λεμφοπενία σε βρέφη!!!

# Σύνδρομο Omenn

**A Normal**



**B Omenn syndrome**



(J Clin Invest. 2007)

Μεταλλάξεις

*RAG1/ RAG2*

*Artemis,*

*IL7RA,*

*RMRP, ADA,*

*DNA ligase IV, IL-2RG, AK2*

Νεογνική / βρεφική ηλικία

Ερυθρόδερμα,

ηπατοσπληνομεγαλία,

Λεμφαδενοπάθεια

Ηωσινοφιλία

αυξημένη IgE

# Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες

## Υπερ-IgM σύνδρομο

(φυλοσύνδετη ή αυτοσωματική μορφή)

IgG, IgA: μη ανιχνεύσιμες

IgM: αυξημένη ή φυσιολογική

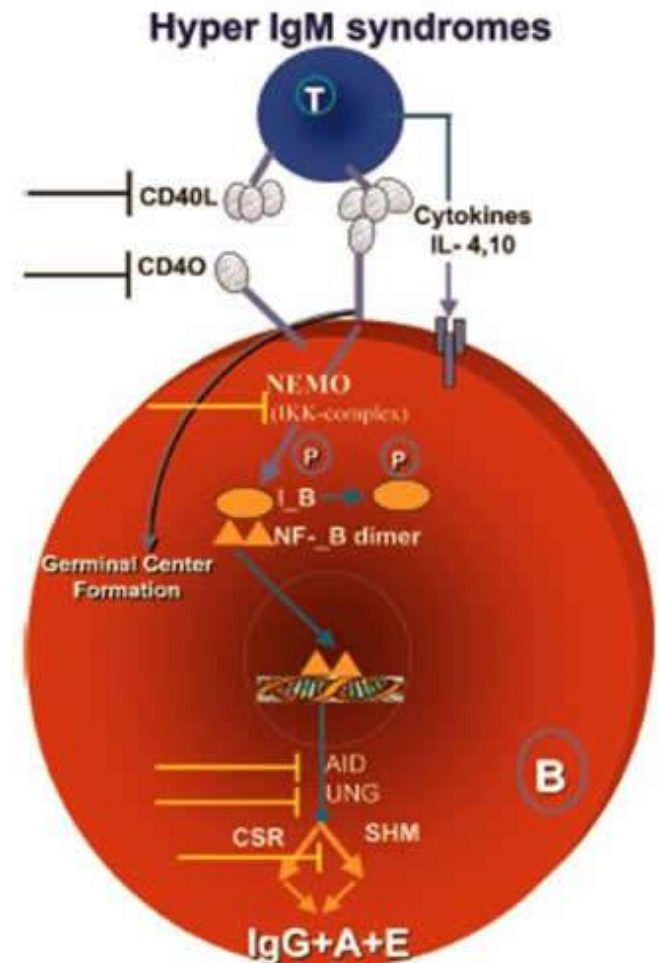
Μετάλλαξη στο *CD40LG*, *CD40*, *AICDA*, *UNG*, *NEMO*

Απώλεια δυνατότητας ανασυνδυασμού

για την παραγωγή ανοσοσφαιρινών

(class-switch recombination / CSR –  
somatic hypermutation / SHM)

-Ανικανότητα απάντησης σε T-εξαρτώμενα αντιγόνα  
και παραγωγής μνημονικών B-κυττάρων



# Υπερ-IgM σύνδρομο

Μελέτη με 56 ασθενείς (φυλοσύνδετη μορφή)

- IBD :6%,
- οροαρνητική αρθρίτιδα:11%,
- ουδετεροπενία:45%

*(Levy J, 1997).*

Μελέτη με 79 ασθενείς:

- 60% ουδετεροπενία,  
(συγχρόνως αναιμία:15% και θρομβοπενία:4%)
- 38% κατά τη διάγνωση,
- 1 ασθενή το μοναδικό εύρημα

*(Winkelstein Jerry A et al,2003)*

# Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες με συνδρομικά χαρακτηριστικά

## Σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS)

μικρο-θρομβοπενία, έκζεμα, ανοσοανεπάρκεια

Μετάλλαξη WAS γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη WAS  
Εκφράζεται σε κύτταρα του αιμοποιητικού  
σημαντική για τον ανασυνδυασμό του κυτταροσκελετού μέσω του  
πολυμερισμού της ακτίνης

Επηρεάζει

- ✓ κυτταρολυτική ικανότητα των CD8+ T κυττάρων-NK
  - ✓ Κατασταλτική δράση των nTreg
- ✓ προσκόλληση-μετανάστευση ουδετεροφίλων
- ✓ ελαττωματική παραγωγή κυτταροκινών Th1
  - ✓ BCR signaling
  - ✓ .....

# Σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS)

Αυτοάνοσες εκδηλώσεις : 22-72% των ασθενών

- ✓ αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (36%)
- ✓ αγγειίτιδα (29%)
- ✓ αρθρίτιδα (29%)
- ✓ ουδετεροπενία (25%)
- ✓ ΦΝΕ (9%)
- ✓ IgA νεφροπάθεια (3%)

*(Catucci Marco et al, 2012)*

## Ανεπάρκεια CD25

μετάλλαξη του γονίδιου IL-2Ra αλυσίδα  
(αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα)

Εκφράζεται από CD4+CD25 + FOXP3 + ρυθμιστικά T κύτταρα

(Tregs) και τους επιτρέπει να είναι τα πρώτα που ανταποκρίνονται στην  
IL-2

χρόνιες λοιμώξεις (κυρίως CMV)

ηπατο-σπληνομεγαλία,

λεμφαδενοπάθεια

αυτοανοσία τύπου IPEX

***Αυτοάνοσες εκδηλώσεις σε Πρωτοπαθείς  
Ανοσοανεπάρκειες με άγνωστο μηχανισμό***



# Αντισωματικές ανεπάρκειες

## Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID)

Συχνότερη συμπτωματική ΠΑΑ

Χαμηλές IgG, IgA και/ή IgM - μειωμένη αντισωματική απάντηση

Επηρεασμός της μεταστροφής των μνημονικών Β κυττάρων

Συχνότητα 1:50.000- 1:25.000

Γονίδια: TACI, ICOS, BAFF-R, CD19, CD81, LRBA κ ά

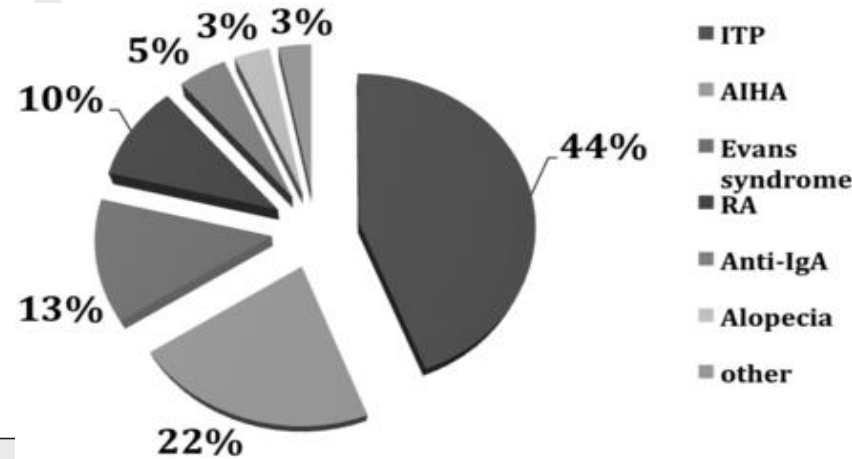
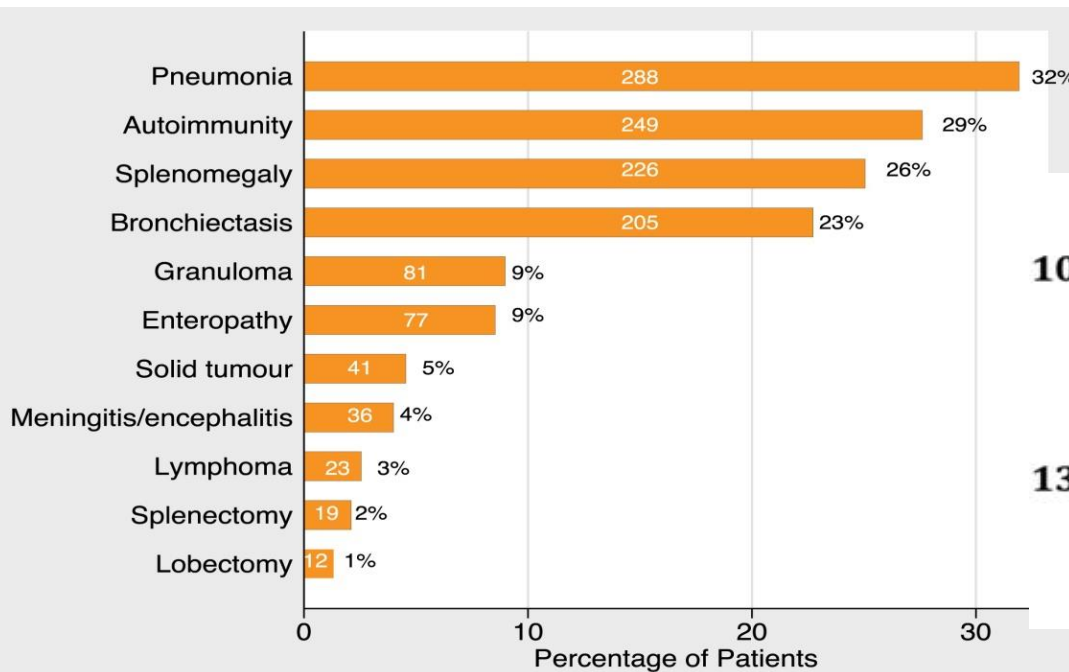
Παθογένεια αυτοανοσίας:

- διαταραχή των ρυθμιστικών Τ κυττάρων
- επιταχυνόμενη απόπτωση των Τ κυττάρων
  - ανώμαλη παραγωγή κυτταροκινών
- αυξημένη παραγωγή αυτοδραστικών Β κυττάρων

# Λοιμώξεις (ΑΝΣ)

## Κοκκιώματα

### Αυτοάνοσες εκδηλώσεις



*Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency*  
*Gathmann et al, 2014*

Autoimmunity in CVID.

473 patients with CVID, 134 (28.6%) had autoimmunity.  
 The many faces of common variable immunodeficiency.  
 Charlotte Cunningham-Rundles, Hematology 2012

# Κριτήρια CVID (ESID)

Τουλάχιστον ένα:	<ul style="list-style-type: none"><li>• αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις</li><li>• αυτοάνοσες εκδηλώσεις</li><li>• κοκκιώματα</li><li>• ανεξήγητη πολυκλωνική λεμφοϋπερπλασία</li><li>• μέλος της οικογένειας με αντισωματική ανεπάρκεια</li></ul>
και	αξιοσημείωτη μείωση IgG και αξιοσημείωτη μείωση IgA με ή χωρίς μειωμένα επίπεδα IgM (τουλάχιστον δύο μετρήσεις)
και Τουλάχιστον ένα από :	<ul style="list-style-type: none"><li>• μειωμένη αντισωματική απάντηση (και/ή χαμηλές ισοαιμοσυγκολλητίνες ); i.e. απουσία προστατευτικών επιπέδων παρά τον εμβολιασμό</li><li>• χαμηλά μνημονικά B λεμφοκύτταρα (&lt;70% του φυσιολογικού για την ηλικία)</li></ul>
και	δευτεροπαθή αίτια υπογαμμασφαιριναιμίας έχουν εξαιρεθεί
και	διάγνωση τίθεται μετά το 4ο έτος της ζωής (αλλά τα συμπτώματα μπορεί να είναι εκδηλωθούν νωρίτερα)
και	καμία ένδειξη ανεπάρκειας T-κυττάρων, που ορίζεται ως 2 από τα ακόλουθα (γ=year of life): <ul style="list-style-type: none"><li>• CD4 numbers/microliter: 2-6γ &lt;300, 6-12γ &lt;250, &gt;12 &lt;200</li><li>• % naive CD4: 2-6γ &lt;25%, 6-16γ &lt; 20%, &gt;16γ &lt;10%</li><li>• T cell proliferation absent</li></ul>

# Αντισωματικές ανεπάρκειες

## Εκλεκτική IgA ανεπάρκεια

- ✓ Θεωρείται η συχνότερη ανοσοανεπάρκεια (1:600)
  - ✓ Άγνωστο γενετικό υπόβαθρο
- ✓ Βλάβη στην ωρίμανση Β κυττάρων? δυσλειτουργία των Τ βοηθητικών κυττάρων ? διαταραχή κυτταροκινών?
  - ✓ 85–90% ασυμπτωματικοί
  - ✓ 28% Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

(ΙΘΠ, αιμολυτική αναιμία, αρθρίτιδα, θυρεοειδίτιδα)

συχνότερα σε ενήλικες (μέση ηλικία:29 έτη) και θήλεα άτομα

- ✓ Λοιμώξεις ΑΝΣ: *Haemophilus influenzae* - *Streptococcus pneumoniae*
- ✓ ΓΝΣ: *Giardia*-δυσασπορρόφηση-κοιλιοκάκη-ελκώδης κολίτιδα
  - ✓ Αλλεργία (άσθμα, ρινίτιδα)
- ✓ 10% των 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενών: αυτοάνοσα νοσήματα
  - εξέλιξη προς Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια

# Κριτήρια Εκλεκτική IgA ανεπάρκεια (ESID)

Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα	<ul style="list-style-type: none"><li>• αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις</li><li>• αυτοάνοσες εκδηλώσεις</li><li>• πάσχον μέλος οικογένειας</li></ul>
ΚΑΙ	Διάγνωση μετά τα 4 χρόνια ζωής
ΚΑΙ	μη ανιχνεύσιμη IgA (<0.07 g/L, με νεφελομετρία) <u>αλλά</u> φυσιολογικές IgG και IgM (τουλάχιστον 2 μετρήσεις)
ΚΑΙ	έχουν αποκλεισθεί δευτεροπαθή αίτια υπογαμμασφαιριναιμίας
ΚΑΙ	φυσιολογική αντισωματική απάντηση (IgG)
ΚΑΙ	αποκλεισμός ανεπάρκειας T-κυττάρων

# Περιστατικό 1

**Αγόρι ηλικίας 3 ετών με  
διεγνωσμένο ΣΔ 1, διαρροϊκές κενώσεις και απώλεια ΒΣ**

Ι τόκος, TMN κύηση, ΚΤ (λόγω δυσαναλογίας), ΒΓ:4600gr  
Ομαλή περιγεννητική περίοδος, θηλασμός μέχρι 18 μηνών

Οικογενειακό ιστορικό: μητρική θεία απεβίωσε σε νεογνική ηλικία  
μητρικός ξάδερφος απεβίωσε σε ηλικία 25 ετών

## Ατομικό Αναμνηστικό

- 4 μηνών : εξανθήματα κορμού-άκρων → Αλλεργία στο γάλα αγελάδος ???
  - 15 μηνών: νοσηλεία επί 1 μήνα λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας???
  - 3 ετών: ανορεξία, εμπύρετο και διαρροϊκές κενώσεις
- Διαπιστώθηκε ΣΔ τύπου 1 - έναρξη ινσουλίνης

## Κλινική εξέταση

Καχεξία-Απίσχυση (απώλεια ΒΣ: 5 kgr σε 1 μήνα)

ΒΣ:10 kgr (<3<sup>η</sup> ΕΘ) Υ: 90 cm (3<sup>η</sup> ΕΘ) ΠΚ: 49.5 cm (25<sup>η</sup>-50<sup>η</sup> ΕΘ)

Δέρμα: κφ

Ήπαρ, σπλήνας, λεμφαδένες : αψηλάφητοι

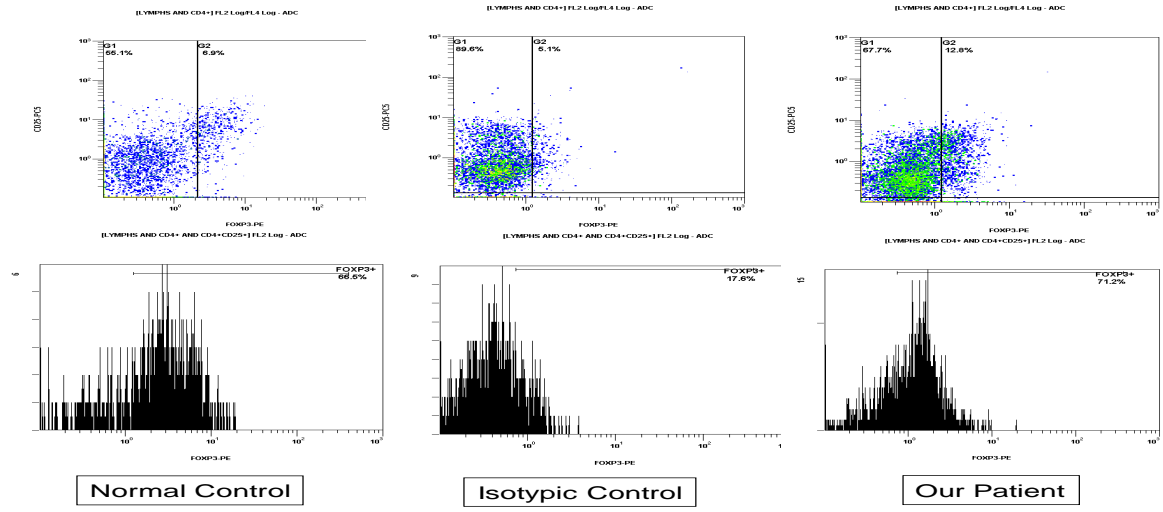
IgE: 503 IU/ml

Αυτοαντισώματα:

ICA (+) 1:20

έναντι εντεροκυττάρων: θετικά

- Φυσιολογικά T,B,NK, Tregs (CD4+CD25+)
- Μειωμένης έντασης έκφραση του πυρηνικού παράγοντα FOXP3 επί των CD4+CD25+



Ανίχνευση Μετάλλαξης FOXP3



Σύνδρομο IPEX



# Περιστατικό 2

Νήπιο θήλυ 23 μηνών με :

αναιμία

Hb: **6,7**g/dl (11.5-12.5), Hct: 23%, MCV: 61,2fl (70-86)

άμεση Coombs: **(+)**

υποθυρεοειδισμό

TSH: **267,4** μIU/ml (ΦΤ:0.5-5), T4: 4,4 μg/dl (5-13) ,T3: 77 ng/dl (80-220)

Στασιμότητας βάρους από την ηλικία των 7 μηνών

Περιγεννητικό ιστορικό:

3<sup>ο</sup> τόκος, ΔΚ:39<sup>+2</sup>W, ΚΤ (λόγω προηγηθείσας),

ΒΓ:3.610 gr, ομαλή περιγεννητική περίοδος

Θηλασμός μέχρι 17 μηνών

## **Οικογενειακό ιστορικό:**

3 άρρενα αδέρφια της μητέρας απεβίωσαν σε βρεφική ηλικία  
Χωρίς γνωστό οικογενειακό ιστορικό ανοσοανεπάρκειας

## **Ατομικό ιστορικό:**

14 μηνών: νοσηλεία για λοίμωξη αναπνευστικού (αδενοϊός)

20 μηνών: σοβαρή ερπητική ουλοστοματίτιδα

21 μηνών: νοσηλεία λόγω ωχρότητας και μειωμένης σίτισης,

διαπιστώθηκε σιδηροπενική αναιμία (Hb: **8** g/dl), υποθυρεοειδισμός  
(TSH: **34,96** μIU/ml), χαμηλή IgA, αυξημένη IgG, άμεση Coombs: **(+)**

**Μέχρι την ηλικία των 14 μηνών το παιδί δεν είχε παρουσιάσει  
καμιά ευκαιριακή ή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη**

# Περιστατικό 2

Θήλυ 23 μηνών με στασιμότητα βάρους, υποθυρεοειδισμός,  
λοίμωξη από αδενοϊό, αναιμία

Lymphocytes		4391 (cells/mm <sup>3</sup> )
CD3+(Lymph) T cells	51.3%	2256
CD3+CD4+(Lymph) T-helper	6.38 %	280
CD3+CD8+(Lymph) T-cytotoxic	19.52 %	837
CD3+CD4+/CD3+CD8+	0.327	
CD19+(Lymph) B-cells	23.16 %	1265
CD3-CD16/56+ (lymph) NK cells	24.54 %	1249
CD4+CD45+RA	10.48%	37
CD4+CD45+RO	89.820 %	316
CD3+HLADr(on CD3)		
T+B+NK		
CD3 <sup>+</sup> TCRgd+ (on CD3+):	76.73%	1998
CD4 <sup>+</sup> CD25+ CD127-Tregs (on CD4+):	0%	

IgG :**1900**mg/dL (575-1446)

IgA : <6 mg/dL (23-123)

IgM: 97mg/dL (63-251)

IgE: 1.88 IU/mL (9-89)

Μειωμένη αντισωματική

απάντηση

Κ/ες λεμφοκυττάρων: παθολογικές

Γονιδιακός έλεγχος:

Μετάλλαξη RAG1

Βαρεία Μικτή Ανοσοανεπάρκεια

SCID

## Συμπερασματικά...

- Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες δεν εκδηλώνονται μόνο με λοιμώξεις αλλά και αυτοανοσία
- Εκτός από τις ΠΑΑ που παρουσιάζονται με αυτοάνοσες εκδηλώσεις υπάρχει και ένας αριθμός ΠΑΑ που εμφανίζουν αυτοάνοσες εκδηλώσεις σε 20% ασθενών
- Μηχανισμοί μη πλήρως διευκρινισμένοι



**ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΗ**



**ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ  
ΚΑΙ  
ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**



**ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΩΝ  
ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΟΦΕΛΟΣ**

