



**Τμήμα
Ανοσολογίας-
Ιστοσυμβατότητας**



**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΕΥΓΕΝΙΟΣ
ΓΛΥΠΤΟ ΟΥΡΑΝΙΟ ΠΑΙΧΝΙΔΙ, 2015**



World PI Week
Test. Diagnose. Treat.

29 Απριλίου
Διεθνής Ημέρα Ανοσολογίας



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ



Νεογνικός Ανιχνευτικός έλεγχος

*Μαρία Γ. Κανάρη
Παιδιάτρος
Συντονίστρια Διευθύντρια
Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες -
Παιδιατρική Ανοσολογία*

Ανιχνευτικός Έλεγχος Νεογνών (*Newborn Screening*)

- Έλεγχος των νεογνών ταυτοποιεί παθήσεις μη εμφανείς στην εξέταση του νεογέννητου, οι οποίες αν δεν διαγνωσθούν και δεν αντιμετωπισθούν θεραπευτικά έγκαιρα, οδηγούν σε νόσηση, μόνιμες βλάβες ή και θάνατο.
- Κάθε χρόνο εκατομμύρια νεογνά ελέγχονται με το νεογνικό ανιχνευτικό έλεγχο (*screening*) και δεκάδες χιλιάδες διαγιγνώσκονται για παθήσεις μη εμφανείς κατά την γέννηση

(από <https://www.cdc.gov/newbornscreening>)

ΝΕΟΓΝΙΚΟ SCREENING

- προτεραιότητα της δημόσιας υγείας
- λήψη δειγμάτων αίματος σε ειδικές κάρτες ελέγχου
- αποστολή στα κέντρα επεξεργασίας
- ανάλυση των δειγμάτων
- τελικά αποτελέσματα των δειγμάτων
- ενημέρωση των Μαιευτηρίων και των γονέων για τα αποτελέσματα
- επιβεβαίωση των παθολογικών αποτελεσμάτων με ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες
- έναρξη κατάλληλης θεραπείας
- διαχρονική παρακολούθηση



Robert Guthrie & Ada Susi, 1963

Το SCID πληρεί τα 10 κριτήρια του ΠΟΥ για τον ανιχνευτικό έλεγχο των νεογνών που είναι:

1. Η νόσος να εκτιμάται ως σοβαρό πρόβλημα για την υγεία του ασθενούς.
2. Να υπάρχει αποδεκτή θεραπεία για τους ασθενείς με αναγνωρισμένη νόσο.
3. Οι μέθοδοι για τη διάγνωση και τη θεραπεία να είναι διαθέσιμες.
4. Θα πρέπει να υπάρχει ένα λανθάνον προ-συμπτωματικό στάδιο.
5. Θα πρέπει να υπάρχει μια κατάλληλη εξέταση.
6. Η εξέταση θα πρέπει να μπορεί να εφαρμοστεί στον πληθυσμό.
7. Η φυσική ιστορία της νόσου να είναι επαρκώς κατανοητή.
8. Να υπάρχει «συμφωνημένη»/κοινά αποδεκτή πολιτική για τη θεραπεία.
9. Το κόστος του ανιχνευτικού ελέγχου θα πρέπει να είναι οικονομικά ωφέλιμο σε σχέση με την πιθανή δαπάνη της ιατρικής περίθαλψης.
10. Ο ανιχνευτικός έλεγχος θα πρέπει να είναι μια συνεχής - εξελισσόμενη διαδικασία, «όχι ένα σχέδιο για πάντα» / “not a once and for all” project.

από: Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. WHO Chronicle, Geneva: World Health Organisation. 1968;22 (11):473, Public Health Papers, 34. .

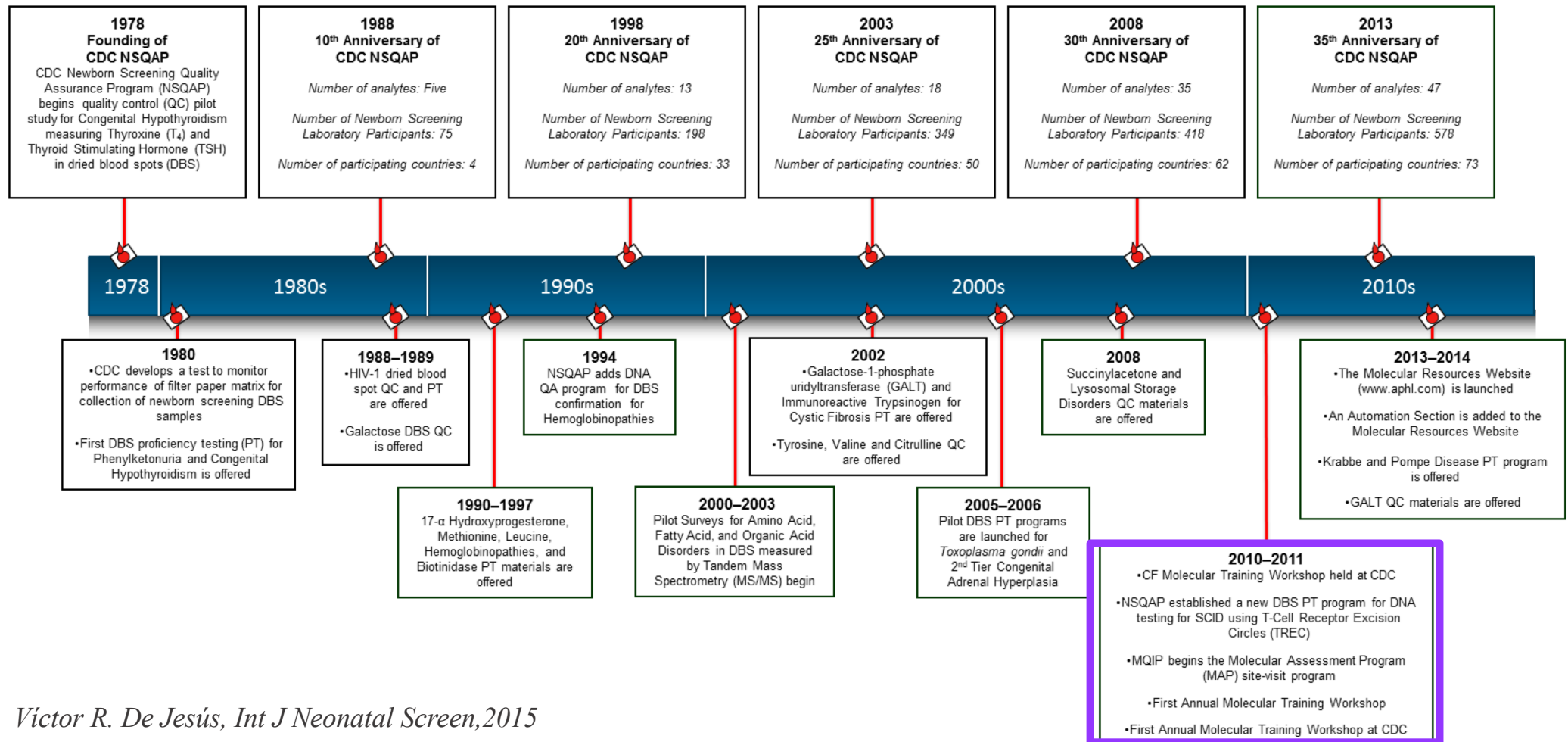
από: <https://www.cdc.gov/nceh/dls/scid.html>

Successful newborn screening pilot studies ... have:

- Ensured SCID screening tests were ready for nationwide use,
- Served as models for other states to implement population-based screening, and
- Provided evidence to support the addition of SCID to the Recommended Uniform Screening Panel (Recommended Uniform Screening Panel-RUSP).

➤ *Newborn screening for severe combined immune deficiency (SCID) saves lives and money: a cost-effective public health policy* (Posted on March 15, 2016 by Scott D. Grosse, Health Economist, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention)

Πορεία της Εφαρμογής του Νεογνικού Ανιχνευτικού Ελέγχου στις ΗΠΑ



Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση, IUIS 2017)

- Ανοσοανεπάρκειες επηρεάζουσες την κυτταρική & χυμική ανοσία (49)
(T- και B-λεμφοκύτταρα)
- Σαφώς καθοριζόμενα σύνδρομα ΠΑΑ (67)
(Συνδυασμένες Αν/Αν με συνυπάρχοντα συνδρομικά χαρακτηριστικά)
- Αντισωματικές ανεπάρκειες (πρωταρχικώς) (40)
- Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας/δυσρυθμίας (40)
- Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων (40)
(ως προς τον αριθμό, ή/και τη λειτουργία)
- Ελλείμματα της φυσικής/έμφυτης ανοσίας (52)
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές (37)
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος (30)
- «Φαινότυποι-Αντίγραφα» Πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκειών (12)
- ... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες

από: International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity, Picard et al, J Clin Immunology, 2018; 38(1): 96–128

Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες

Η Βαριά Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια (ΒΣΑΑ / SCID)
η γνωστότερη και βαρύτερη των
Συνδυασμένων Ανοσοανεπαρκειών (θανατηφόρος)

λοιμώξεις, χρόνια διάρροια, έκζεμα,
καθυστέρηση ανάπτυξης

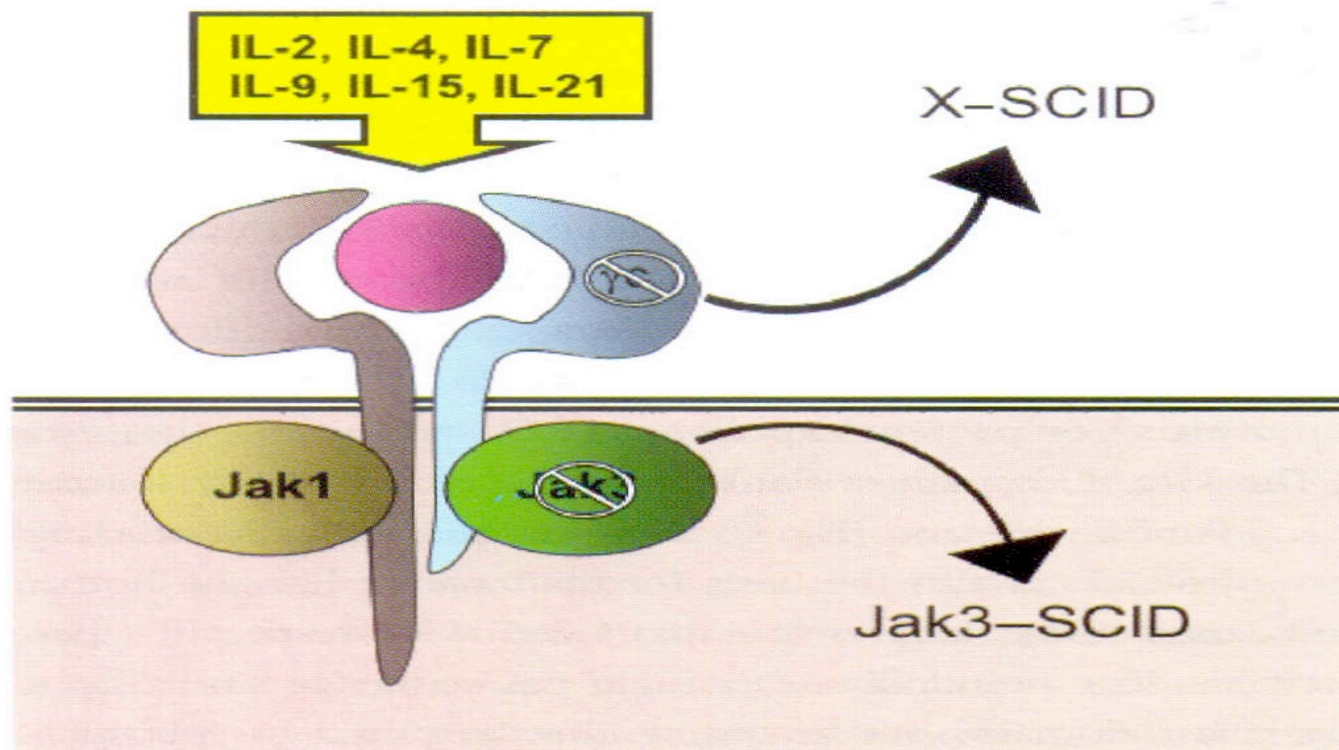
πολλές μορφές
συνηθέστερη μορφή της η
Φυλοσύνδετη Βαριά Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια
(Ανεπάρκεια έκφρασης της γ-αλύσου **X-SCID**
του υποδοχέα των IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)

Αντιπροσωπευτική ΠΑΑ για ανιχνευτικό έλεγχο

SCID

(T-B+λεμφοκυτταρικός φαινότυπος)

(From: Pesu M. et al. Immunol Rev 2005)



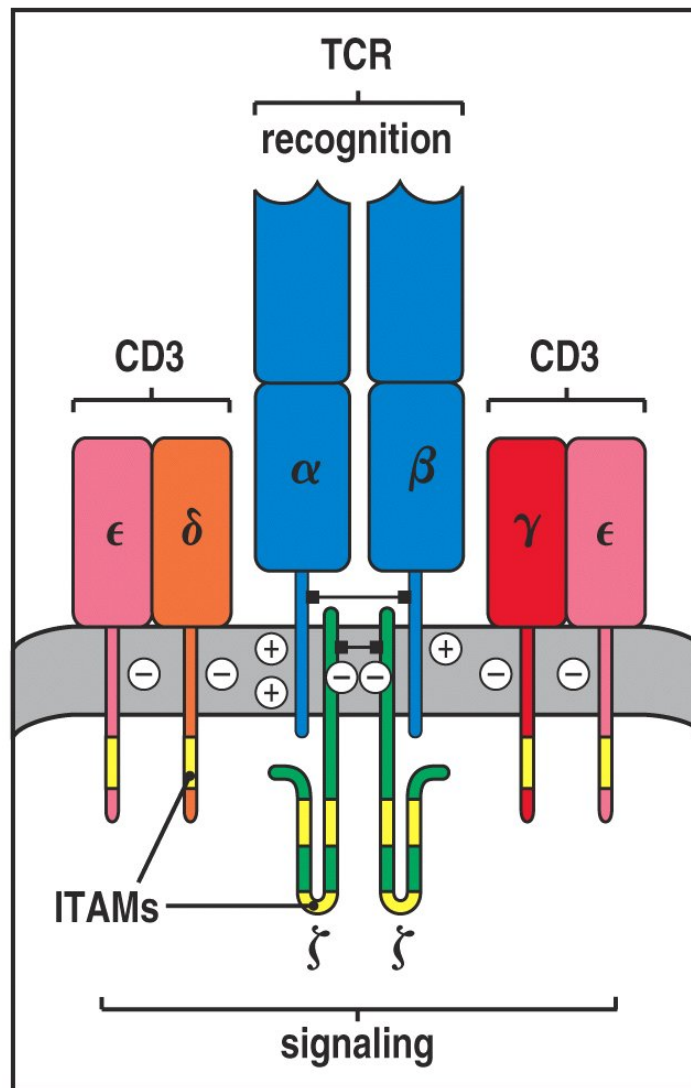
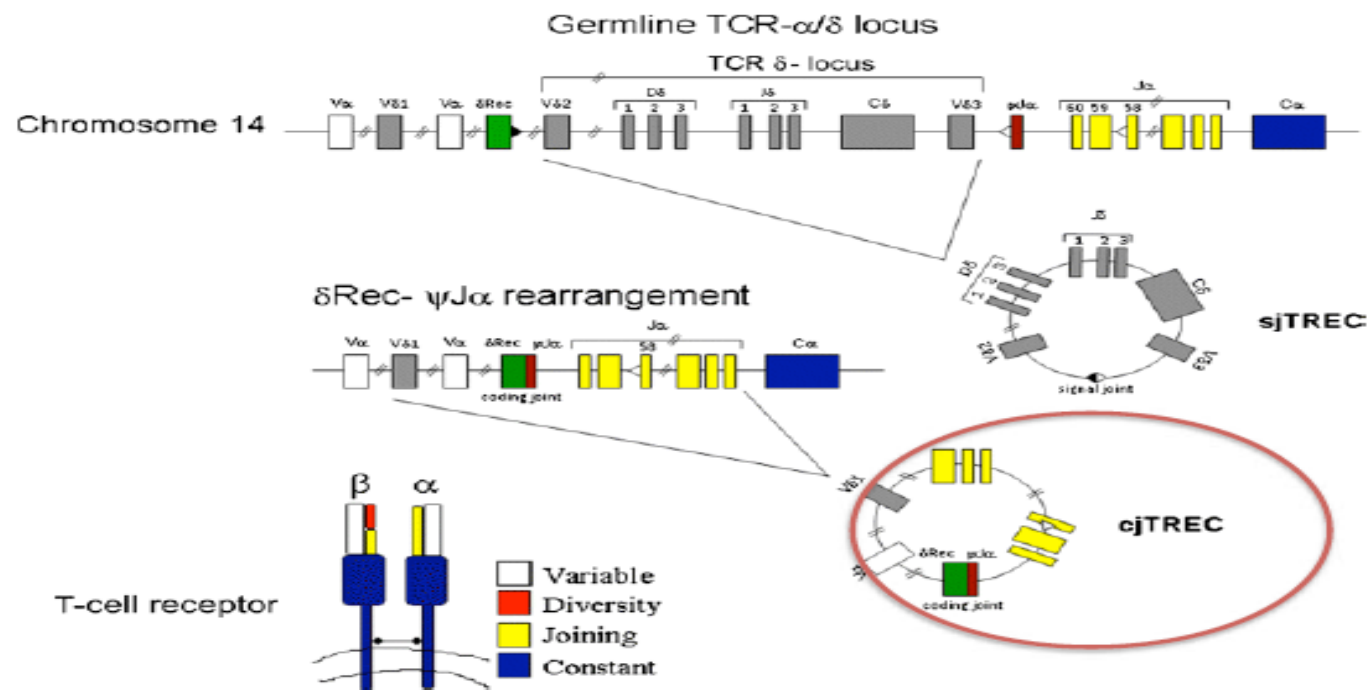


Figure 6-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Τι είναι τα TRECs? T-cell Receptor Excision Circles

Κυκλικά DNA που είναι σταθερά, διατηρούνται μετά την κυτταρική διαίρεση



Μέθοδος ανιχνευτικού ελέγχου (screening) νεογνών για SCID και λεμφοπενίες T-κυττάρων

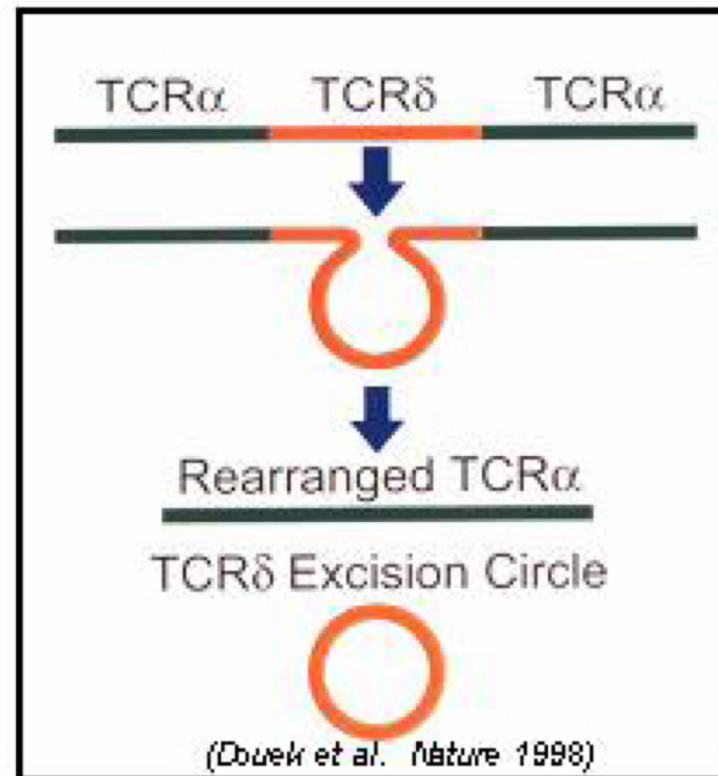
Τι είναι τα TRECs?

T-cell Receptor Excision Circles

Κυκλικά DNA:

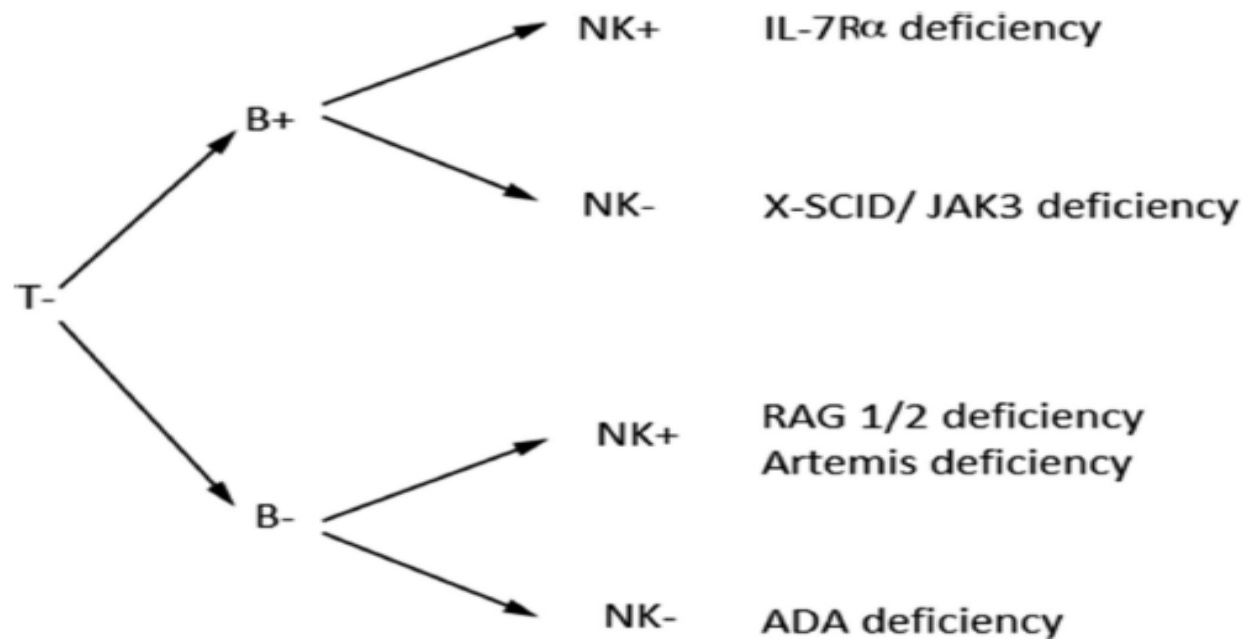
Παραπροϊόντα της επιτυχούς
αναδιάταξης των γονιδίων του
υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων,
κατά την παραμονή τους στον θύμο.

Προκύπτει κυκλικός σχηματισμός
DNA κατά την αναδιάταξη του
γενετικού τύπου του T-
λεμφοκυτταρικού υποδοχέα.



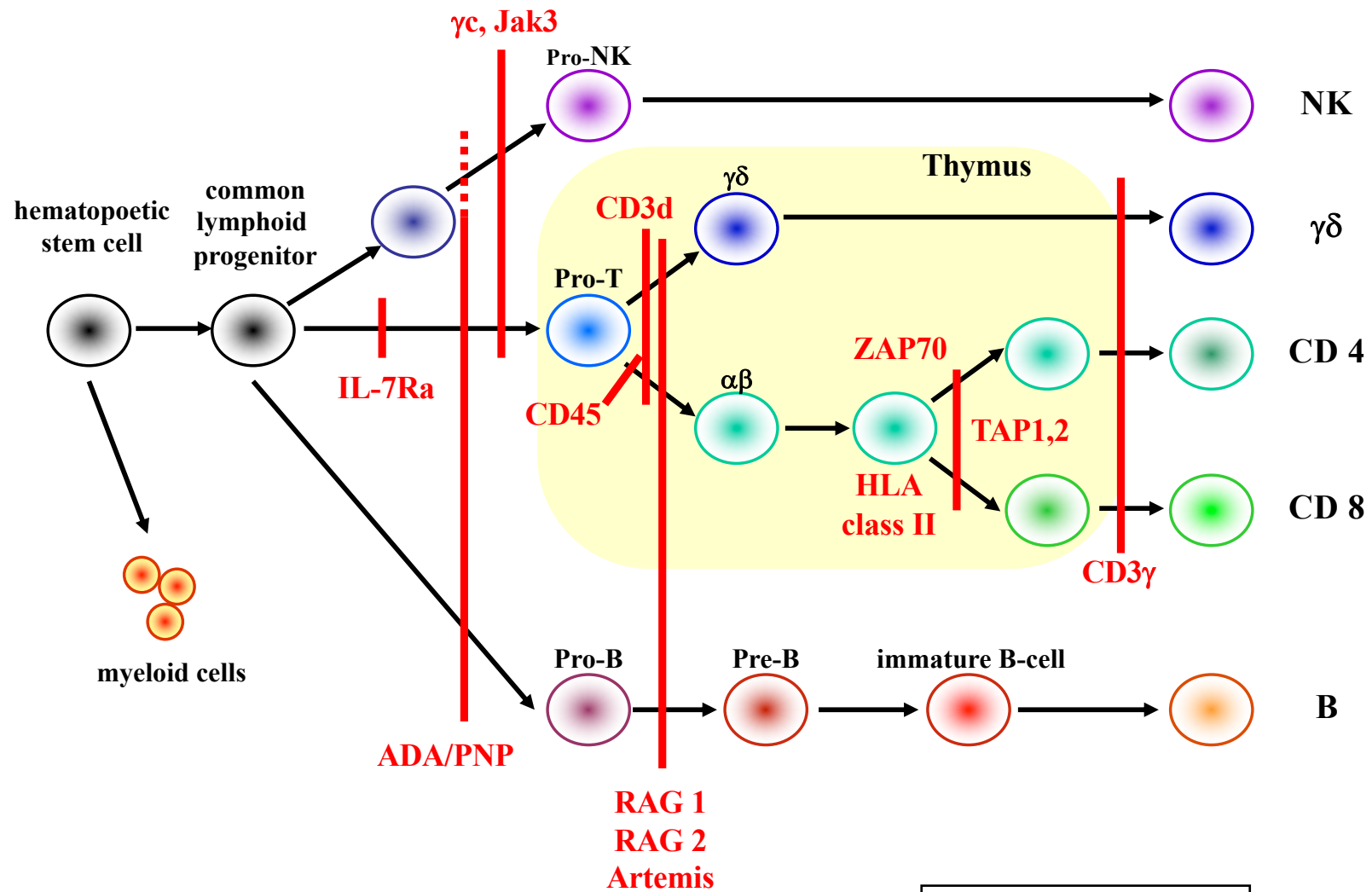
Τύποι SCID

Η μεγάλη πλειοψηφία των SCID έχει χαμηλό αριθμό ή απουσία Τ κυττάρων
Διαφορετικά γονιδιακά ελλείμματα και
σχετίζονται με την παρουσία ή απουσία των Β ή/και ΝΚ κυττάρων



Γενετικά ετερογενής ομάδα με κοινό κλινικό φαινότυπο

Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες (T & B κύτταρα)



Moshous, 2010

ΒΣΑΑ/SCID

αντιπροσωπευτικότερη και βαρύτερη CID

επείγουσα παιδιατρική κατάσταση

άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση

υποστηρικτική αγωγή

Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HSCT)

Γονιδιακή θεραπεία (1990 πειραματικώς, 2001 επιτυχώς)

για την ADA-Ανεπάρκεια:

Ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης

Γονιδιακή θεραπεία

Βαριά Συνδυασμένη Ανοσανεπάρκεια ΒΣΑΑ/SCID

1968, Lancet

Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency.

Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA.

1970, Clin Exp Immunol.

Successful bone marrow transplantation in a patient with humoral and cellular immunity deficiency

A. J. Ammann, H. J. Meuwissen, R. A. Good, and R. Hong

Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)

Καθυστέρηση στην αναγνώριση και τον εντοπισμό

Μοιραίες συνέπειες:

1. Χωρίς αποτελεσματική παρέμβαση, σχεδόν 100% θνητότητα.
2. Μείωση πιθανοτήτων επιτυχούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)

Έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία Σημασία στην επιβίωση

Αναδρομική μελέτη: 240 βρέφη με SCID, 25 κέντρα, 10 χρόνια

Συνολική επιβίωση 5 έτη μετά HSCT:

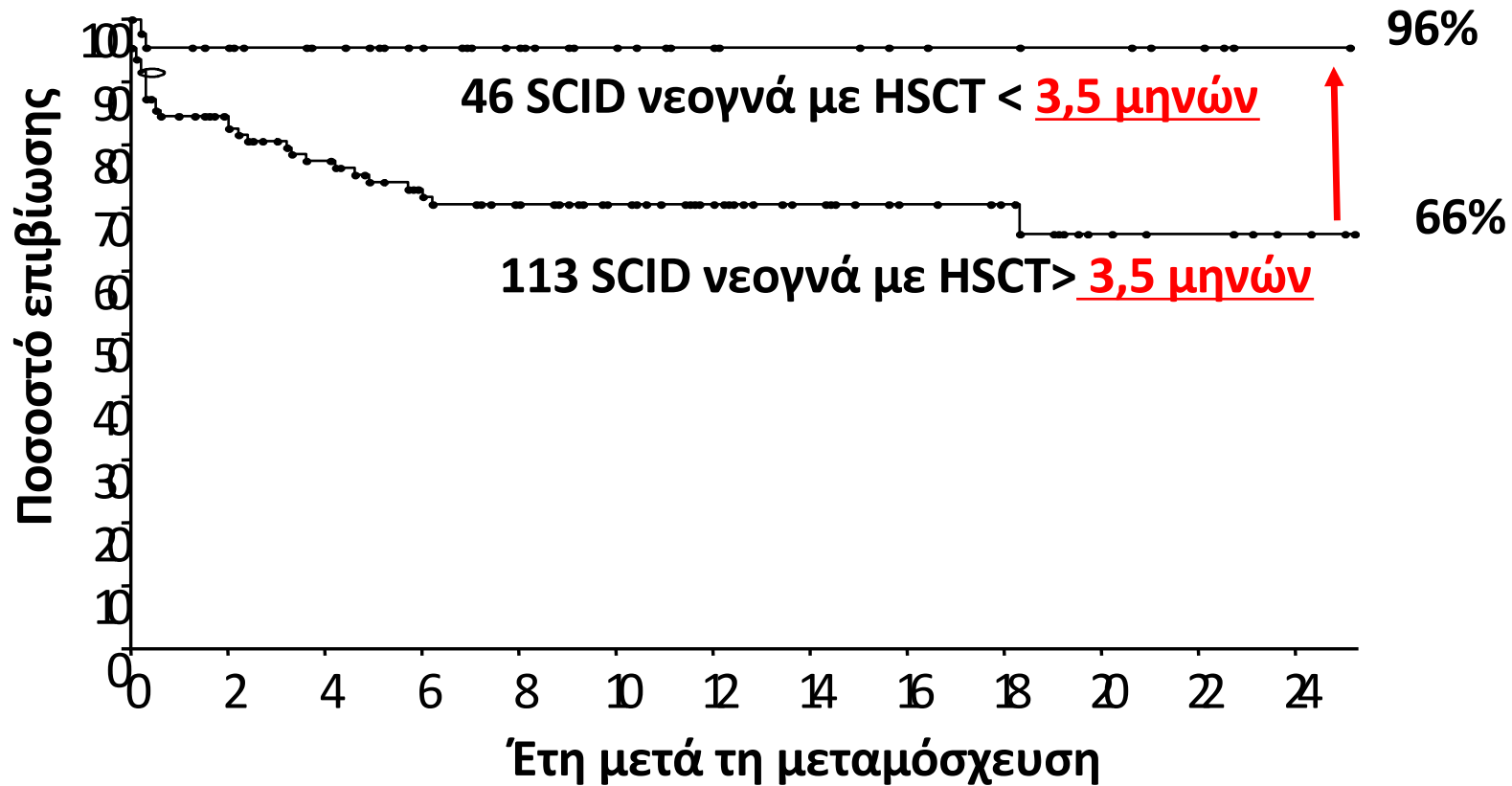
- ηλικία <3,5 μήνες: **94%**
- ηλικία > 3,5 μήνες, χωρίς λοίμωξη: 90%
- ηλικία > 3,5 μήνες: θεραπεία & επίλυση λοιμώξεων πριν από την HSCT: 82%.
- Ενώ, > 3,5 μήνες με ενεργή λοίμωξη κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης:



σημαντική μείωση της συνολικής επιβίωσης (**50%**)

Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. New Engl Journal Med 2014; 371:434.

Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)
Όφελος έγκαιρης διάγνωσης



Buckley, R. JACI, 120 (4): 760-8 (2007)

Omenn S. - SCID – Ανεπάρκεια RAG



**Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)
Επίπτωση στην Ελλάδα**

**1,7/100.000 ζώντα νεογνά
Με βάση τα διαγνωσμένα με τη νόσο νήπια**

A.Michos et al, Severe Combined Immunodeficiency in Greek Children over a 20-Year Period, J Clinic Immunol October 2011, Volume 31, Issue 5, pp 778-783

ενώ είναι βέβαιο ότι υπάρχουν πάσχοντα παιδιά αδιάγνωστα!!!

TREC (T-cell Receptor Excision Circles) screening



Τυπική ΒΣΑΑ/SCID σύγχρονα διαγνωστικά κριτήρια

- < 300 αυτόλογα CD3+ T κύτταρα/μL
- < 10% της χαμηλότερης ικανότητας πολλαπλασιασμού μετά PHA διέγερση
- μετάλλαξη (*deleterious*- παθολογική) στα SCID γονίδια

TREC (T-cell Receptor Excision Circles) screening



Άτυπη ΒΣΑΑ (“leaky” SCID)

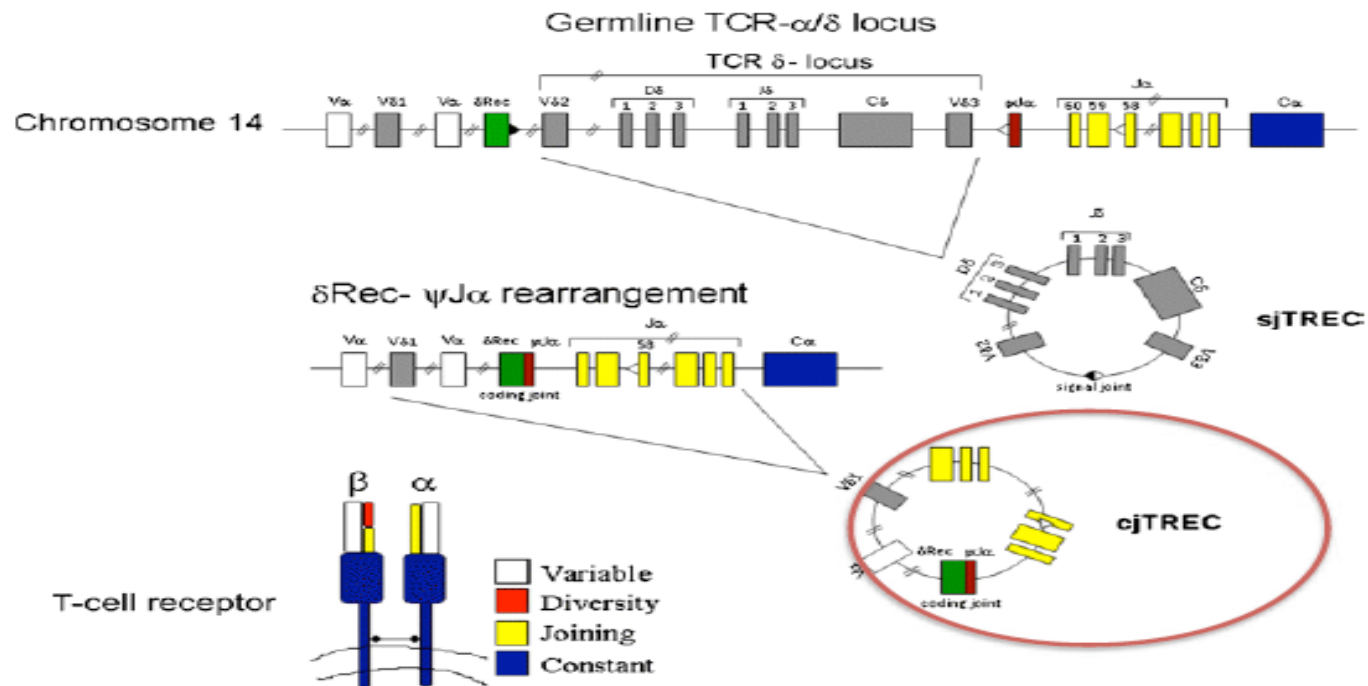
- υπομορφικές μεταλλάξεις στα γνωστά SCID γονίδια
 - 300-1500 ή και περισσότερα CD3+ T κύτταρα/μL, αλλά χωρίς παρθένα βοηθητικά κύτταρα (CD3+CD4+CD45RA+ κύτ.)
 - υπολειτουργικά T κύτ. με περιορισμένη ποικιλομορφία-ποικιλία
 - Ολιγοκλωνικά και μη φυσιολογικά ρυθμιζόμενα T κύτ.
 - Αυξημένα επίπεδα IgE, ηωσινιφιλία
- ☐... Σ Οτενη (ερυθροδερμία, αδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, T κυτταρική διήθηση δέρματος & εντέρου)

Άλλες ΠΑΑ (που συνυπάρχει διαταραχή του T κυτ.)

- Di George Σύνδρομο
- Πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες
- T-λεμφοπενία

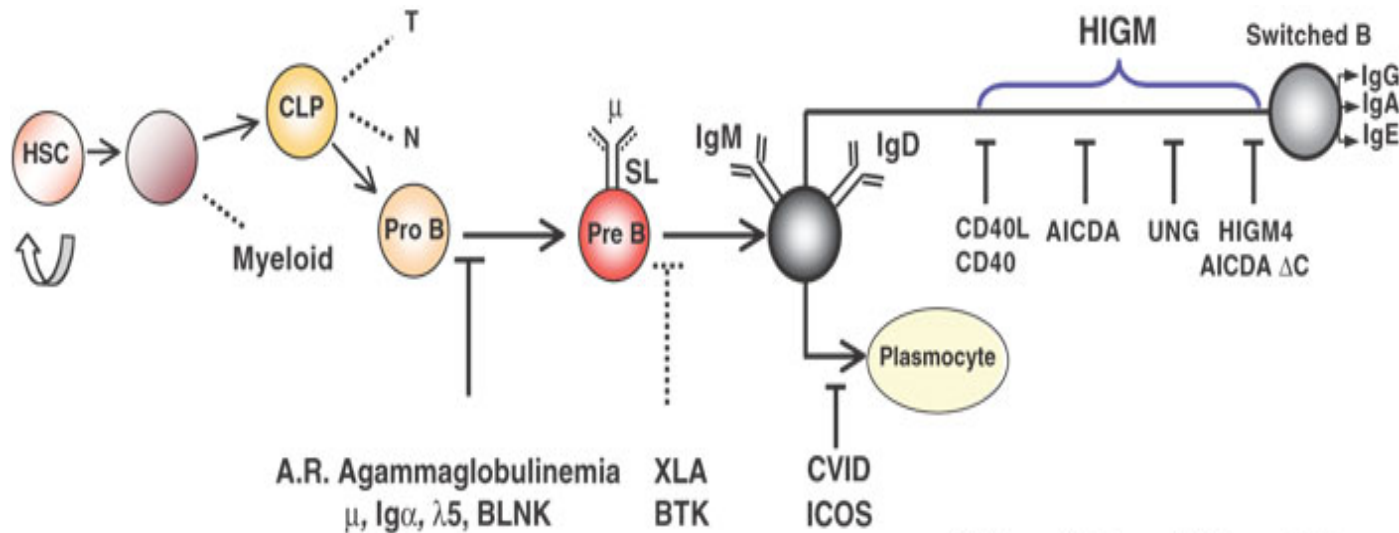
Τι είναι τα TRECs? T-cell Receptor Excision Circles

Κυκλικά DNA που είναι σταθερά, διατηρούνται μετά την κυτταρική διαίρεση (δεν αντιγράφονται)



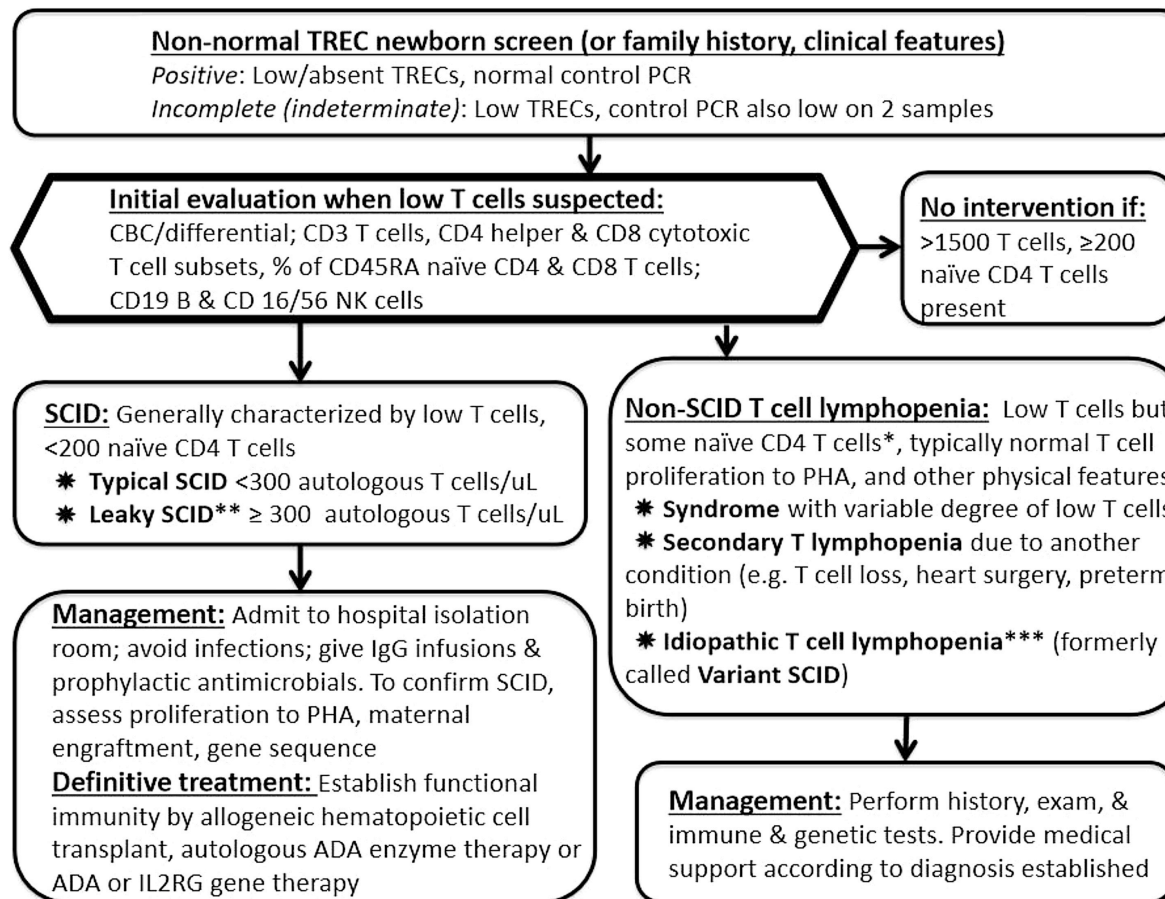
Αιτίες/Σημεία Αντισωματικής Ανεπάρκειας

(Fischer A, Nature Immunology 2004, 5:23-30)



Immunoglobulin production	IgM	0	0 to low	low	N to high	N to high	N to high	N to high
	Mutated IgM	0	0 to low	low	low	0	biased	N
	IgG	0	0 to low	low	0	0	0 to low	0 to low
	IgA	0	0 to low	low	0 ^a	0	0	0 to low

KREC (kappa-deleting recombination excision circles) screening



*Variable can be < 200 naïve CD4 T cells. ****Omenn syndrome** is a form of leaky SCID with rash; eosinophilia; autoreactive, oligoclonal T cells; and variable CD3 T cell count which can be >1500. ***Some infants never leave this group but some move out of this category when other diagnoses are made. These infants need to be followed over time.



M.J. Dorsey et al, Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. JACI, 2017

SCID:

Ικανοποιεί τα κριτήρια του ανιχνευτικού προσυμπτωματικού ελέγχου νεογνών

Επίπτωση της νόσου (1: 100.000 ή μεγαλύτερη; 1: 66.000 (συντηρητική εκτίμηση)

Μπορεί η διαταραχή να ανιχνευθεί με την κλινική εξέταση;

Όχι, το βρέφος με SCID φαίνεται φυσιολογικό κατά τη γέννηση.

Μήπως η διαταραχή έχει μια σύντομη ασυμπτωματική περίοδο μετά τη γέννηση;

Ναι, παθητική ανοσία από τη μητέρα.

Μήπως η ασθένεια να προκαλέσει σοβαρές ιατρικές επιπλοκές;

Ναι, ανεξαιρέτως θανατηφόρα κατά το πρώτο έτος της ζωής

Υπάρχει δυνατότητα για την επιτυχή θεραπεία;

Ναι, Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Υπάρχει εξέταση επιβεβαίωσης; Ναι, ανάλυση λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών

Η πρώτη παρεμβάση οδηγεί καλύτερο αποτέλεσμα; Ναι!

Υπάρχει τρόπος ανιχνευτικού προσυμπτωματικού ελέγχου;

Ναι, η μέτρηση των TRECs χρησιμοποιώντας ποσοτική real-time PCR.

Ευχαριστίες στη Μ. Ραπτάκη



Η Διακήρυξη του Βερολίνου (I)

Jeffrey Modell Centers Summit – Βερολίνο, Γερμανία, Ιούλιος 2013

(παγκόσμια συνάντηση εμπειρογνομόνων στις Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες)

Ενώ τα νήπια που γενιούνται με Βαρεία Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια (ΒΣΑΑ/SCID) όπως και εκείνα με συσχετιζόμενη λεμφοπενία T-κυττάρων, υποφέρουν από σοβαρές, απειλούσες τη ζωή λοιμώξεις και πιθανότατα δεν θα επιβιώσουν το πρώτο έτος της ζωής τους χωρίς θεραπευτική μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων•

Ενώ η κατάσταση/νόσος μπορεί να ανιχνευθεί με ένα απλό προσυμπτωματικό - ανιχνευτικό έλεγχο (screening) χρησιμοποιώντας δείγμα της ίδιας ξηρής σταγόνας αίματος (σε Guthrie Card) που ήδη έχει συλλεχθεί από τα νεογνά•

Ενώ η μέθοδος TREC θα ανιχνεύσει/ταυτοποιήσει τη διαταραχή το ενωρίτερο δυνατόν πριν από μή αναστρέψιμη βλάβη οργάνου ή θάνατο και θα επιτρέψει στα βρέφη να αλλάξουν πορεία και να ζήσουν μία φυσιολογική ζωή•

Ενώ πρόσθετες εργαστηριακές μέθοδοι είναι υπό εξέλιξη, η τρέχουσα TREC μέθοδος για screening έχει την ειδικότητα και ευαισθησία να τουτοποιήσει τα έχοντα τη νόσο νεογνά με μεγαλύτερη του 99% ακρίβεια•



Η Διακήρυξη του Βερολίνου (II συνέχεια)

Jeffrey Modell Centers Summit – Βερολίνο, Γερμανία, Ιουλός 2013

(παγκόσμια συνάντηση εμπειρογνομένων στις Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες)

Ενώ η Γραμματεία των ΗΠΑ για Υγεία και Ανθρώπινες Υπηρεσίες (the U.S. Secretary of Health and Human Services) συστήνει να ισχύει για ΟΛΑ τα νεογνά ο ανιχνευτικός έλεγχος για ΒΣΑΑ/SCID και Τ-κυτταρική λεμφοπενία, χαρακτηρίζοντας το SCID screening χρησιμοποιώντας τη μέθοδο TREC ως “Εθνικό πρότυπο για ανιχνευτικά προγράμματα νεογνών” (“The National Standard for Newborn Screening Programs”)•

Ενώ υπάρχουν καθιερωμένα, εστιασμένα στο θέμα και εξειδικευμένα θεραπευτικά κέντρα για τους ασθενείς, ώστε να αντιμετωπισθούν και να λάβουν θεραπεία•

Ενώ το κόστος για το screening υπολογίζεται σε 3.5 € ανά νήπιο και περισσότερα από 2.5 εκατομμύρια νεογνών έχουν ήδη ελεγχθεί και σήμερα η επίπτωση αυτής της νόσου κυμαίνεται από 1:35.000 έως 1:60.000 των νεογνών.



Η Διακήρυξη του Βερολίνου
Jeffrey Modell Centers Summit – Βερολίνο, Γερμανία, Ιουλός 2013 (III
συνέχεια)

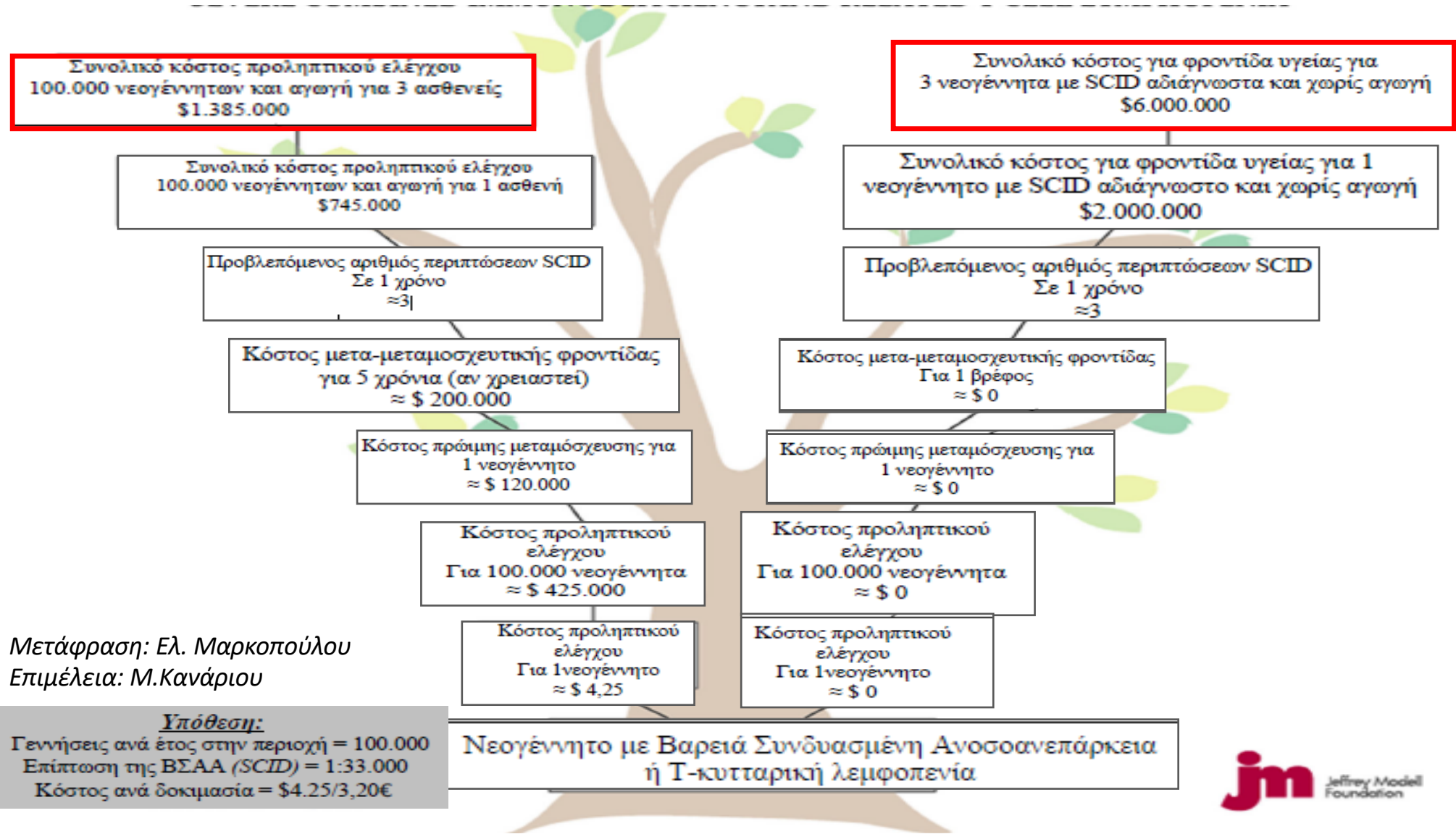
κάλεσμα για:

*** άμεση εφαρμογή του TRECs screening με σκοπό να ταυτοποιηθούν, αντιμετωπισθούν και θεραπευθούν τα νεογνά που γεννιούνται με ΒΣΑΑ/SCID και συσχετιζόμενη λεμφοπενία των T-κυττάρων•**

*** συνέχιση της ενθάρρυνσης και ενίσχυσης των ιατρών και της δημόσιας επαγρύπνησης για τις 200 και πλέον διαταραχές που σχετίζονται με τις Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες.**

Αυτό το πρόγραμμα έχει οδηγήσει στην αύξηση κατά 70% των διαγνωσμένων ασθενών παγκοσμίως μέσα σε 18 μήνες και συμπεριλαμβάνει ενέργειες - δράσεις στα πλαίσια της Παγκόσμιας Εβδομάδας για τις Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (WPIW) που αφιερώνεται σ' αυτές σ' όλο τον κόσμο την τελευταία εβδομάδα του Απριλίου κάθε χρόνο.

Αλγόριθμος αποφάσεων στην υιοθέτηση του screening για SCID και T- λεμφοπενίες



Μετάφραση: Ελ. Μαρκοπούλου
Επιμέλεια: Μ.Κανάρη

Υπόθεση:
Γεννήσεις ανά έτος στην περιοχή = 100.000
Επίπτωση της ΒΣΑΑ (SCID) = 1:33.000
Κόστος ανά δοκιμασία = \$4.25/3,20€

Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)
Όφελος ανιχνευτικού ελέγχου νεογνών

Κατευθυντήριες γραμμές (εν αναμονή MAAK):

Υποστηρικτική φροντίδα & Προφύλαξη από λοιμώξεις

Σε οποιοδήποτε βρέφος ύποπτο για SCID:
Μέτρα απομόνωσης και φαρμακευτική αγωγή

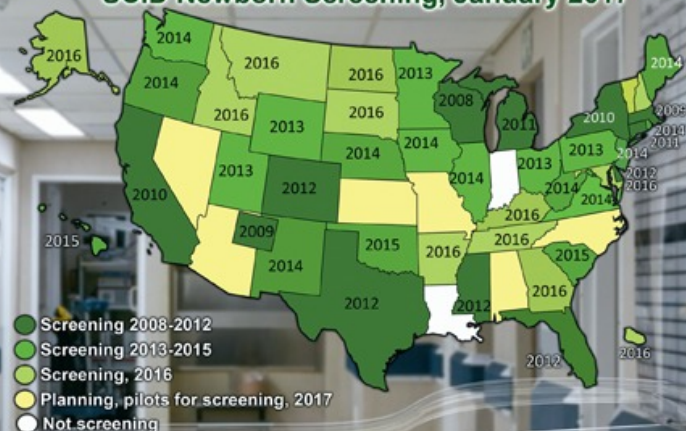
Σε βρέφος χωρίς συμπτώματα λοίμωξης:
Παραμονή στο οικιακό περιβάλλον όσο το βρέφος ζει κοντά σε Νοσοκομείο Παιδών

Υποστηρικτική φροντίδα & Προφύλαξη από λοιμώξεις

Clin Perinatol, Dec 2014, Volume 41, Issue 4, Pages 1001–1015, Screening for and Treatments of Congenital Immunodeficiency Diseases, James Verbsky, MD, PhD, John Routes, MD

THE JOURNAL OF Allergy AND Clinical Immunology

SCID Newborn Screening, January 2017



Primary Immunodeficiency

AN OFFICIAL JOURNAL OF



American Academy of
Allergy Asthma
& Immunology

CLINICAL REVIEWS

Targeted strategies directed at the molecular defect: Toward precision medicine for select primary immunodeficiency disorders

MECHANISMS OF ALLERGIC DISEASES

New frontiers in the therapy of primary immunodeficiency: From gene addition to gene editing

CURRENT PERSPECTIVES

Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening

ROSTRUM

Immune defects caused by mutations in the ubiquitin system

PARADIGMS AND PERSPECTIVES

Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease

SUPPLEMENT

Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence



Σας ευχαριστώ

Χρήσιμες διευθύνσεις στο διαδίκτυο

<http://www.paed-anosia.gr>

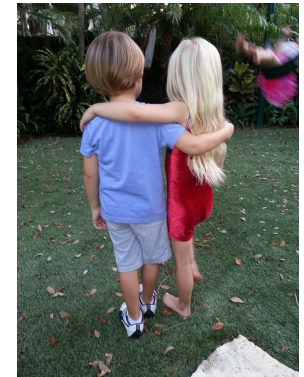
<http://www.esid.org>

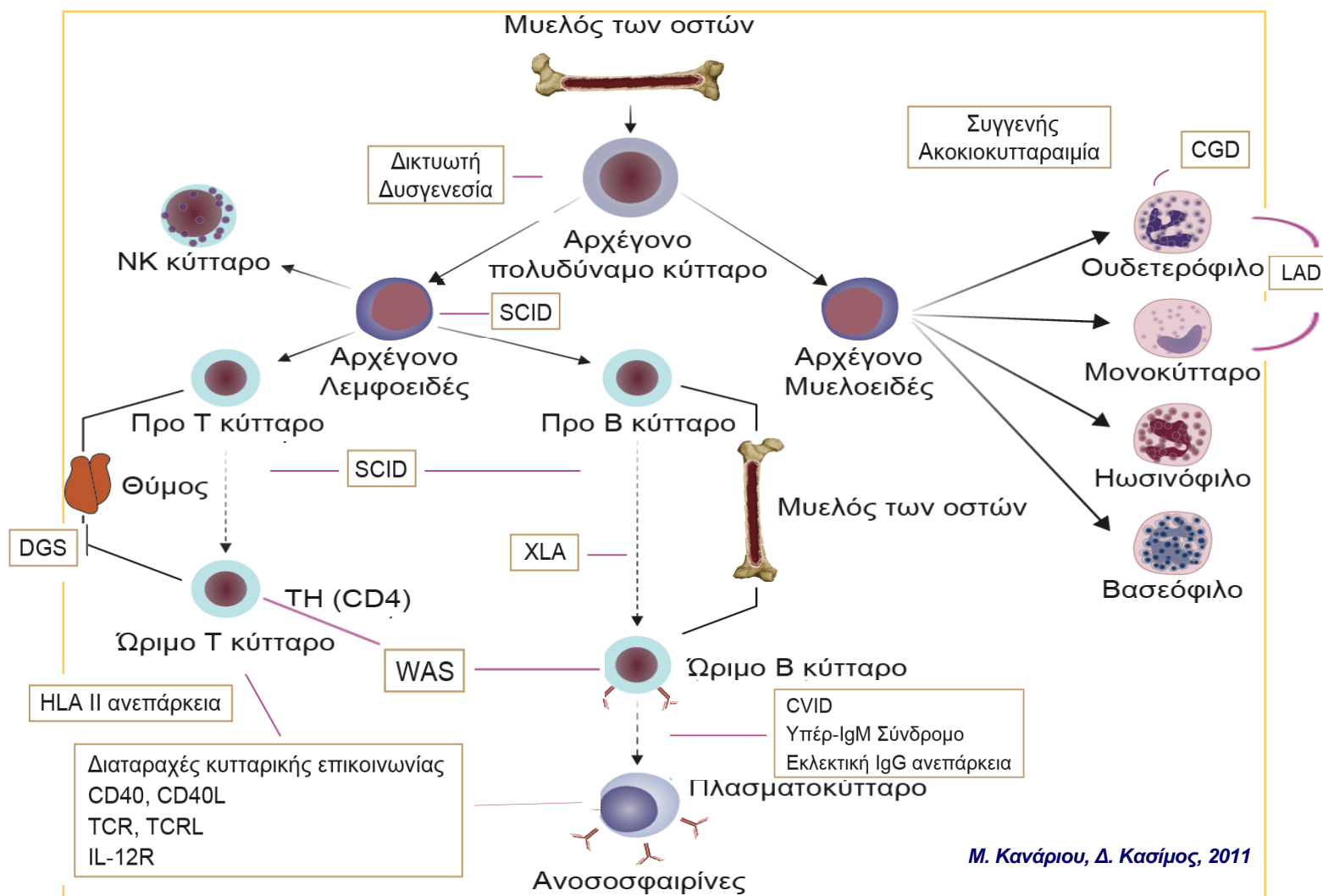
<http://www.ingid.org>

<http://www.ipopi.org>

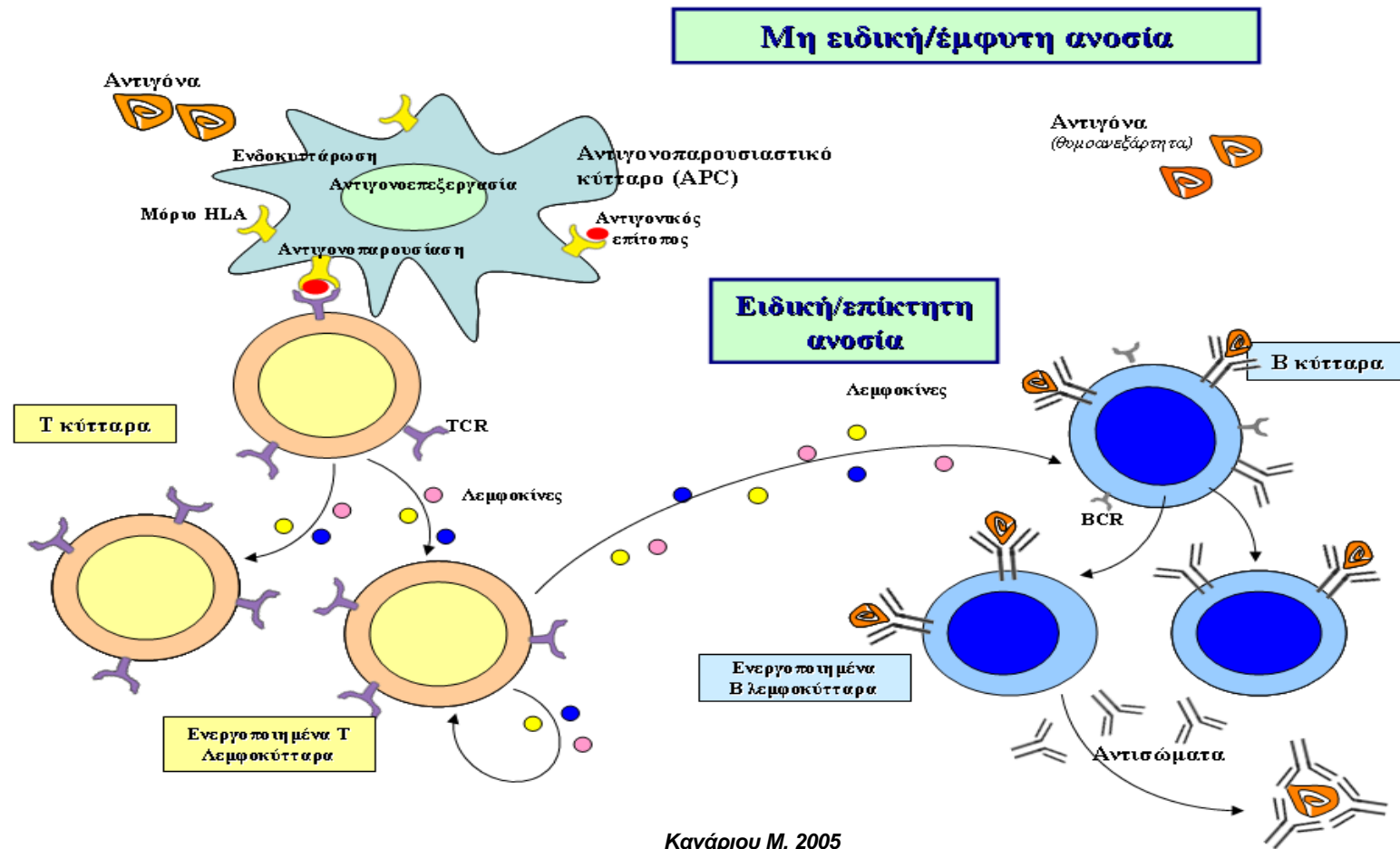
<http://www.info4pi.org>

<http://www.primaryimmune.org>





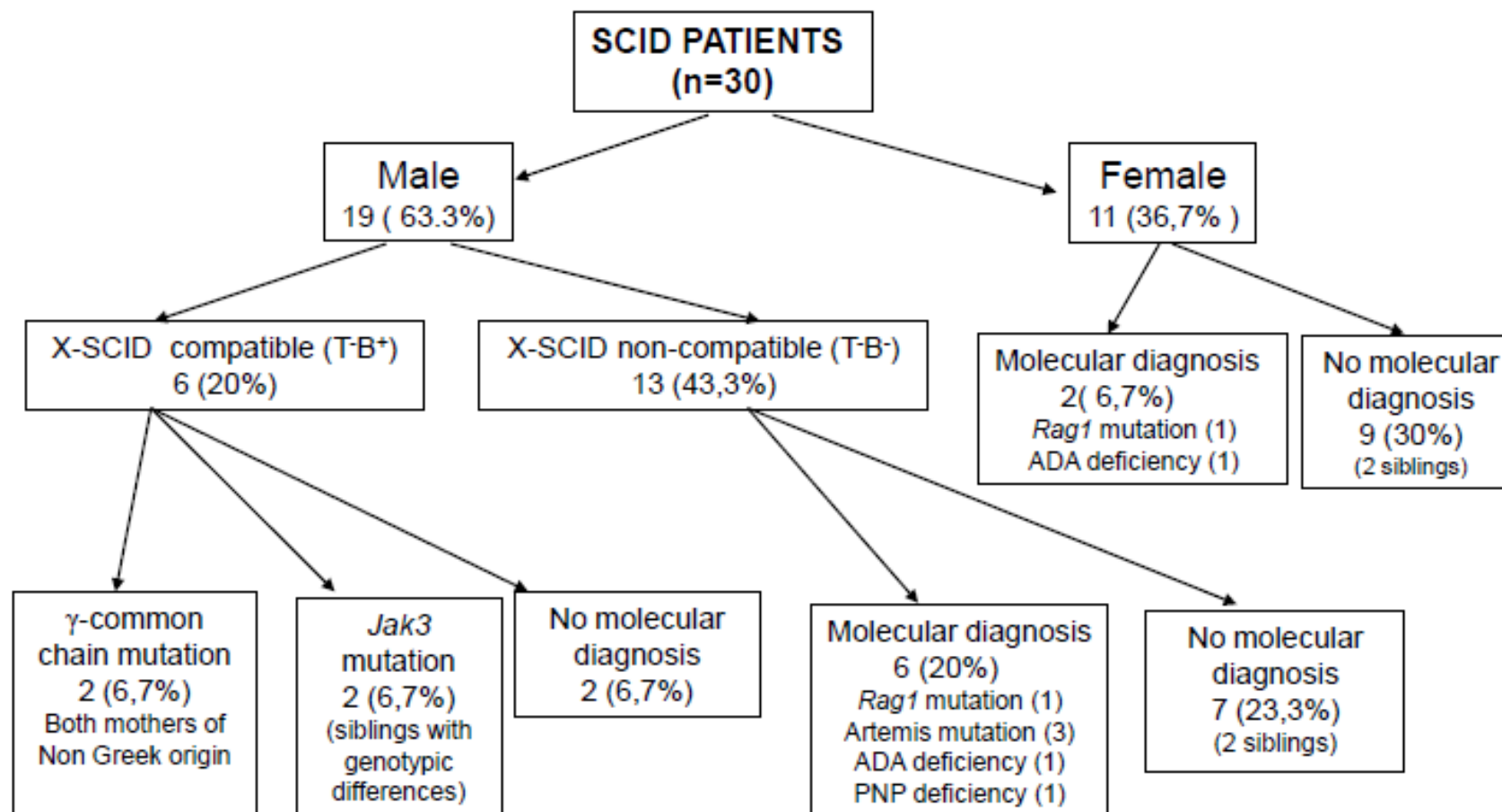
Αδρό σχήμα της απάντησης του ανοσιακού συστήματος



Κανάριου Μ, 2005

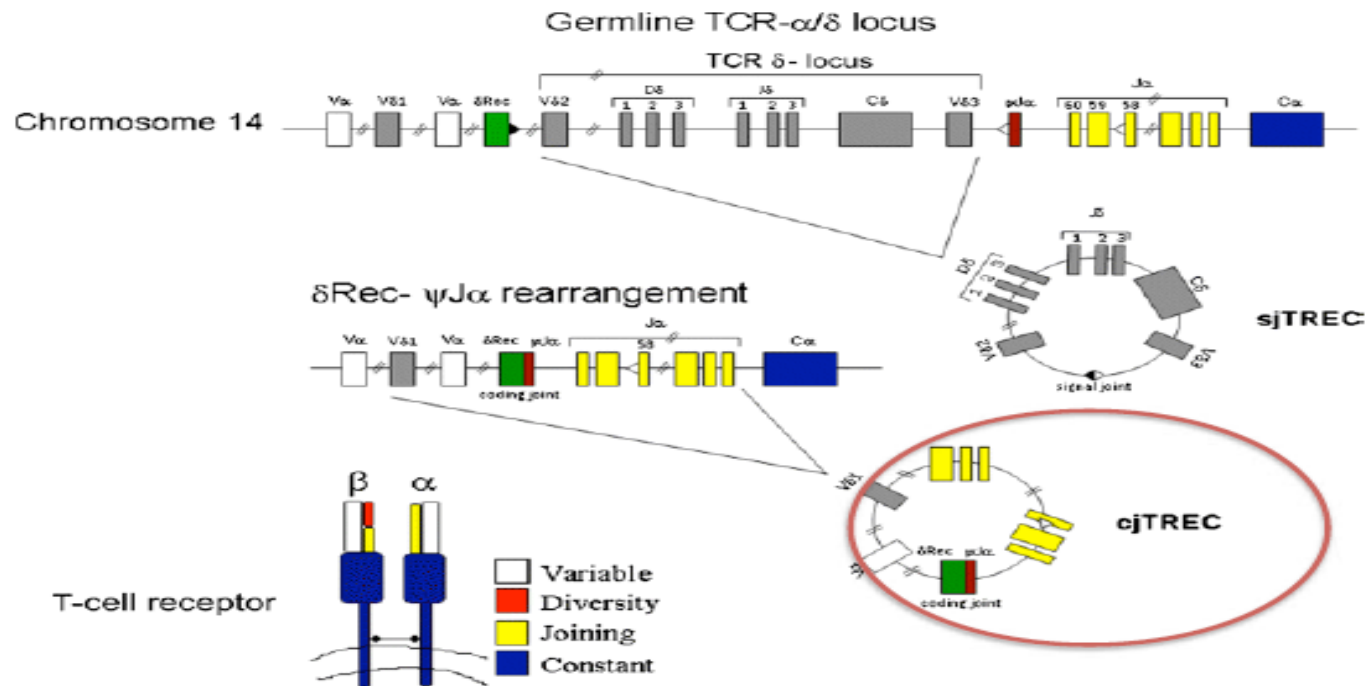
SCID στην Ελλάδα

30 περιστατικά (1990-2009) σε περίοδο 20 ετών



Τι είναι τα TRECs? T-cell Receptor Excision Circles

Κυκλικά DNA που είναι σταθερά, διατηρούνται μετά την κυτταρική διαίρεση (δεν αντιγράφονται) και η συγκέντρωσή τους μικραίνει καθώς τα T κύτταρα πολλαπλασιάζονται μέσω μιτωτικής διαίρεσης.



Βαθμοί βαρύτητας των ΠΑΑ

- Ανεπάρκεια κυττάρων και αντισωμάτων
Βαριά Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια – SCID
- Μειονεκτική αντισωματική απάντηση
Αντισωματική ανεπάρκεια
- Μερική αντισωματική ανεπάρκεια
Εκλεκτική αντισωματική ανεπάρκεια

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS, 2011) [με 15 νέες παθήσεις τη διετία 2009-2011]

- Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες T- και B- κυττάρων
- Σαφώς καθοριζόμενα σύνδρομα ΠΑΑ
- Αντισωματικές ανεπάρκειες (πρωταρχικώς)
- Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας/δυσρυθμίας
- Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων
(ως προς τον αριθμό, ή/και τη λειτουργία)
- Ελλείμματα της φυσικής/έμφυτης ανοσίας
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος
- ... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες ...

