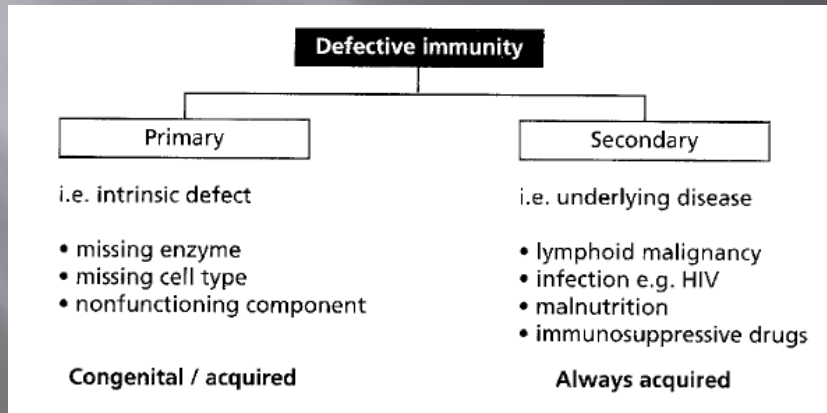


ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

IMMUNODEFICIENCIES ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

- ▣ A group of disorders characterized by an **impaired ability** to produce normal immune response
- ▣ Most of these disorders are caused by **mutations** in genes involved in the development and function of immune organs, cells, and molecules.

- Πρωτοπαθείς (primary or congenital)
 - Δευτεροπαθείς ή επίκτητες (secondary or acquired)



ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

Συνδέονται με άλλες αιτίες:

Λοιμώξεις (HIV, CMV, EBV, TB, ερυθρά)
 Νεοπλασίες (λέμφωμα Hodgkin, μυέλωμα)
 Ακτινοβολίες και χημειοθεραπεία
 Μεταβολικές ανωμαλίες (διαβήτης)
 Υποσιτισμός, εγκαύματα
 Αφαίρεση λεμφικών ιστών
 Σύνδρομο Down

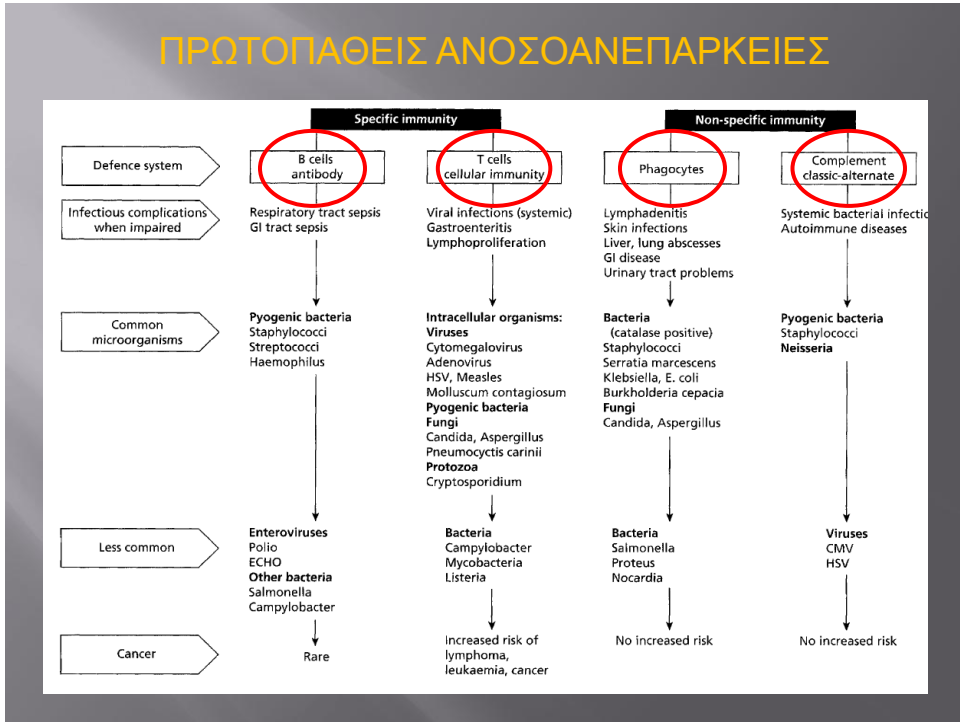
ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ (WHO)

- ☞ Ανεπάρκειες ανοσοσφαιρινών (πχ IgA)
- ☞ Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες
- ☞ Ανεπάρκειες φαγοκυτταρικής λειτουργίας
 - ☞ Ανεπάρκεια Τ κυττάρων
 - ☞ Ανεπάρκειες συμπληρώματος
- ☞ Ανοσοαναπάρκειες συνδυαζόμενες με άλλες σοβαρές διαταραχές ή σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας
- ☞ Ανοσοανεπάρκειες συνδεόμενες με άλλα συγγενή νοσήματα

ΥΠΟΠΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

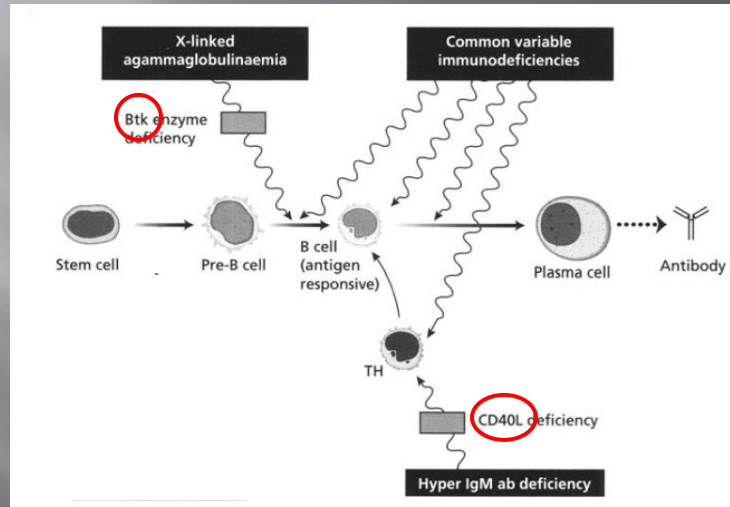
- 8 ή περισσότερες ωτίτιδες σε 1 χρόνο
- 2 ή περισσότεροι μήνες αναποτελεσματικής θεραπείας με αντιβιοτικά
 - 2 ή περισσότερες πνευμονίες σε 1 χρόνο
 - Καθυστέρηση ανάπτυξης
- Επίμονη μυκητίαση του στόματος ή του δέρματος (>1 χρόνο)
- 2 ή περισσότερες εν τω βάθει λοιμώξεις (σήψη, μηνιγγίτιδα)
 - Οικογενειακό ιστορικό

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ



Ανεπάρκειες Ανοσοσφαιρινών

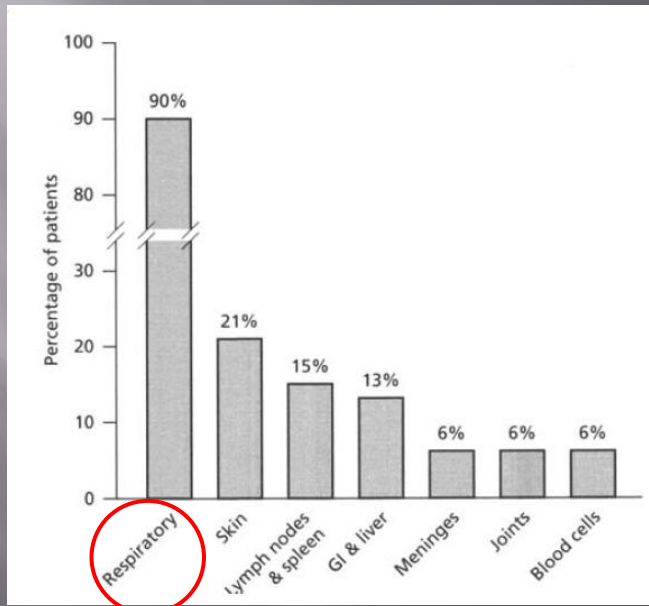
B CELL MATURATION AND COMMONER DEFECTS IN ANTIBODY PRODUCTION



ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

- Primary antibody deficiencies are **rare**
- Most primary antibody deficiencies are **acquired** (>90% of patients present after the age of 10 years)
- In congenital forms, recurrent infections usually begin between 6months - 2years

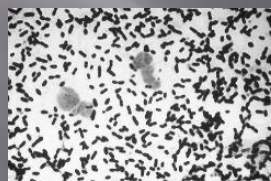
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ



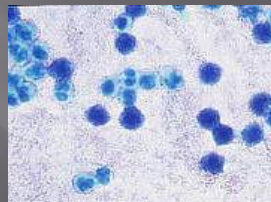
Συνήθως λοιμώξεις με:



Hemophilus



Pneumococcus



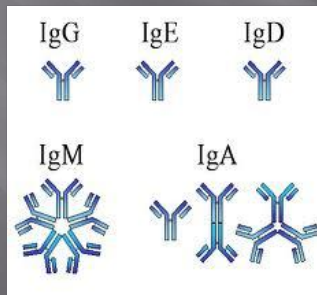
Streptococcus

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Age (years)	Children	Adults
<2	Transient hypogammaglobulinaemia of infancy X-linked agammaglobulinaemia Hyper-IgM with immunoglobulin deficiency	Late diagnosis is unusual but occurs
3-15	Selective antibody deficiencies Common variable immunodeficiency Selective IgA deficiency	
16-50		Selective antibody deficiencies Common variable immunodeficiency Selective IgA deficiency
>50		Antibody deficiency with thymoma

Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία XLA

- Described as the 'prototypical antibody deficiency'
 - First immunodeficiency described, 1952
 - Defect on the X chromosome affecting the *Btk* gene (essential for B cell maturation)
 - Results in an absence or severe reduction in B lymphocytes and hence immunoglobulin of all types

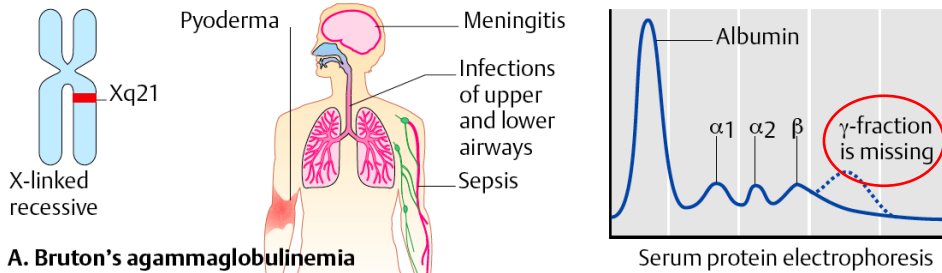


Clinical Findings

- LITTLE BOYS WITH BIG INFECTIONS!
- Symptoms appear at 6-9 months of age (after loss of maternal Ig)
- Sites of infection: mucous membranes, ear (otitis media), lungs (bronchitis/pneumonia), blood (sepsis), gut (enterovirus), skin, eyes, meningitis

Also seen: joint problems, kidney problems, neutropenia, malignancy in older patients

XLA



Keeps the blood from leaking out of the blood vessels
Important for tissue growth and healing
>50% of total proteins

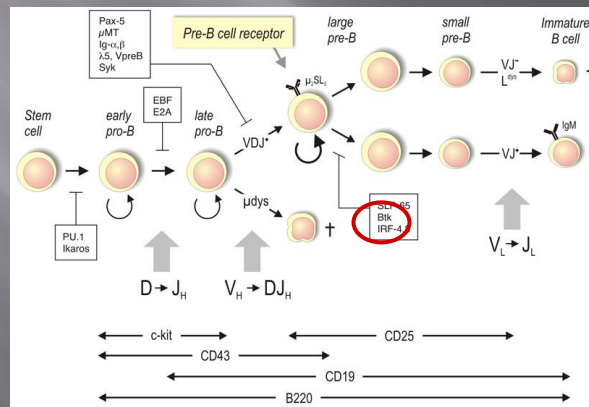
HAPTOGLOBIN
Binds hemoglobin

Οφείλεται στην έλλειψη της κινάσης **btk** (γονίδιο στο χρωμόσωμα X)

Απαραίτητη για την ωρίμανση των B κυττάρων

Ο αριθμός των προ-B λεμφοκυττάρων στον μυελό είναι φυσιολογικός, αλλά τα κύτταρα αυτά δεν περιέχουν ανοσοσφαιρίνες επιφανείας

Έχουν περιγραφεί >400 μεταλλάξεις του γονιδίου



Intravenous Immunoglobulin (IVIG)

Ισόβια χορήγηση



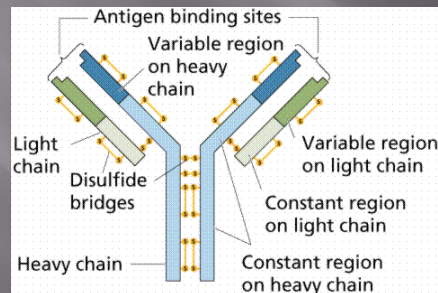
Δεν δημιουργεί πληθυσμό λειτουργικών B κυττάρων, αλλά μειώνει την επίπτωση των λοιμώξεων (ένταση και αριθμό) λόγω της παθητικής ανοσίας που παρέχεται από τα εξωγενή αντισώματα

Intravenous Immunoglobulin (IVIg)

- Immunoglobulin preparations for replacement therapy are prepared from large **pools of plasma** obtained from thousands of donors.
- All donors are **screened** for potential infectious disease agents, including HIV and hepatitis B and C viruses.
- Following **treatment** with physical and chemical viral inactivating regimens, as well as nanofiltration, these preparations are remarkably free of transmissible infectious agents.
- However, because they are blood products, the risk of transmitting infectious agents is always present.

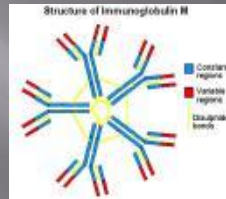
Άλλες ανεπάρκειες ανοσοσφαιρινών

- Εξάλειψη γονιδίου βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρινών
Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από πυογόνους μικροοργ.
- Ανεπάρκεια κ-αλυσίδας
Φυσιολογικός αριθμός Β κυττάρων, τα οποία δεν παράγουν όμως κ αλυσίδες

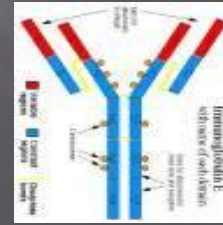
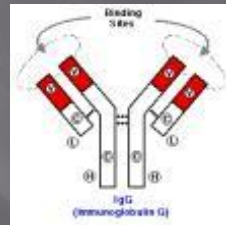
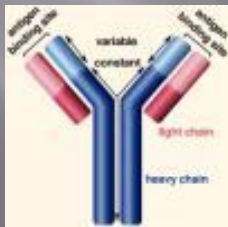


Ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών με υπερ-IgM

Φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IgM



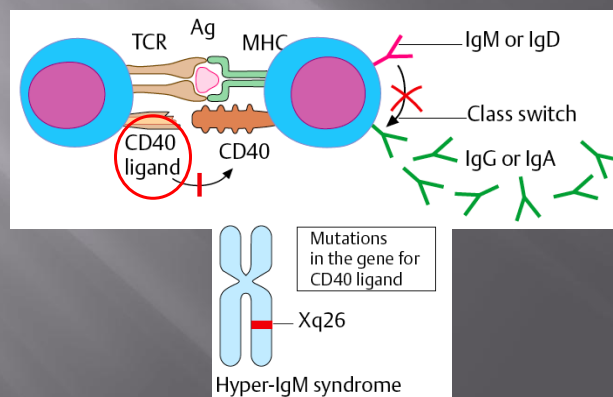
Μειωμένα επίπεδα IgG, IgA, IgE



Οφείλεται σε αναστολή της μετατροπής των ανοσοσφαιρινών
Απουσία Β κυττάρων με επιφανειακές IgG και IgA

ΠΩΣ?

Έλλειψη της CD40L, η οποία αλληλεπιδρά με την CD40 στα Β κύτταρα
Η αλληλεπίδραση αυτή επιτρέπει τη μετατροπή τάξης των ανοσοσφαιρινών
από IgM σε άλλους ισότυπους

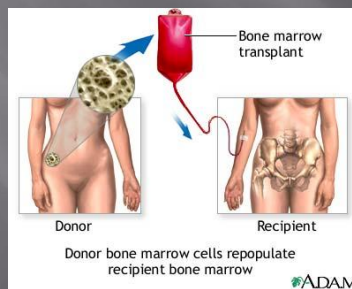


Ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών με υπερ-IgM

Ευαίσθησία σε μόλυνση με τον μύκητα *Pneumocystis carinii*
Επιρρεπείς σε πυογόνες λοιμώξεις
Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λεμφωμάτων

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μεταμόσχευση μυελού των οστών



Εκλεκτική ανεπάρκεια IgA

Η συχνότερη πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια
Συχνότητα 1/600 στην Ευρώπη
70% των πασχόντων ασυμπτωματικά
Χαμηλά επίπεδα IgA, φυσιολογικά IgG και IgM

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Φυσιολογικός αριθμός Β κυττάρων που εκφράζουν IgA
Δεν μπορούν να την εκκρίνουν, λόγω

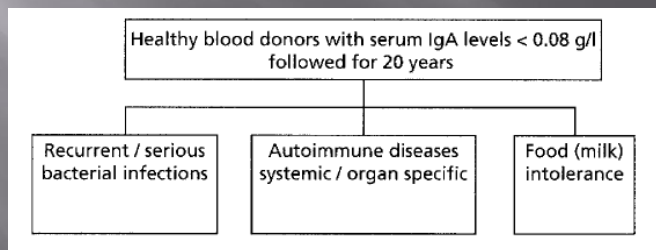


Αναστολή της διαφοροποίησής τους

Εμφανίζεται συνήθως σε ενήλικες
Κάποιοι ασθενείς επιβιώνουν μέχρι την 6^η ή και την 7^η
δεκαετία χωρίς σοβαρά προβλήματα

Συμπτώματα:

Αυξημένη συχνότητα αναπνευστικών λοιμώξεων,
αυτοάνοσων και γαστρεντερικών νοσημάτων
Αλλεργικές εκδηλώσεις
Μη ανοχή στη γλουτένη



Εκλεκτική ανεπάρκεια υποτάξεων IgG

Συνολικά επίπεδα IgG φυσιολογικά

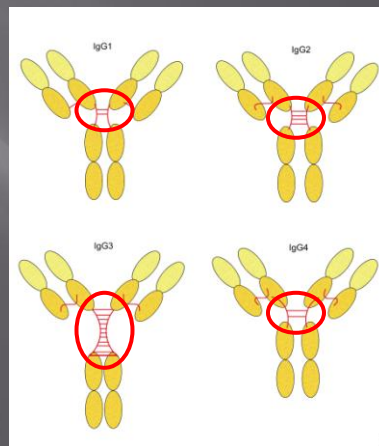
Ανώμαλη διαφοροποίηση B κυττάρων



Ανεπάρκεια 1 ή περισ. υποτάξεων

Στους ενήλικες: ανεπάρκεια IgG3
(μολύνσεις με πρωτεϊνικά αντιγόνα, ιούς)

Στα παιδιά: ανεπάρκεια IgG2
(μολύνσεις με πυογόνα βακτήρια
πχ πνευμονιόκοκκος και αιμόφιλος ινφλ.)

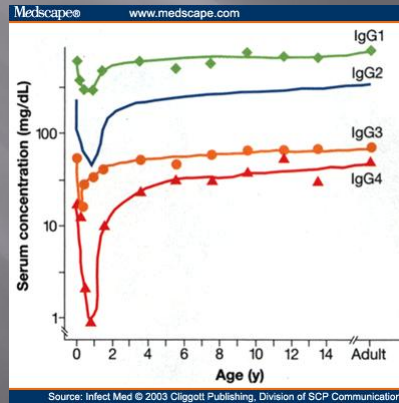


Εκλεκτική ανεπάρκεια υποτάξεων IgG

Αντιβιοτικά
Θεραπεία με iv ανοσοσφαιρίνη



Μεμονωμένες υποτάξεις της IgG δεν υπάρχουν ακόμη



Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια

2^η σε συχνότητα πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια

Υπογαμμασφαιραιμία

Φυσιολογικός αριθμός B κυττάρων που όμως δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα

Ασυμπτωματικοί μέχρι την ηλικία 15-35

Ζουν μέχρι την 7^η ή και την 8^η δεκαετία

Συμπτώματα:

Αυξημένη επίπτωση αυτοάνοσων νοσημάτων
Χρόνιες λοιμώξεις από πυογόνους μικροοργανισμούς
Κακοήθειες (λευχαιμία, γαστρικό καρκίνωμα)

Παροδική υπογαμμασφαιριναιμία της βρεφικής ηλικίας

Αναστρέψιμη κατάσταση
Φυσιολογικά Β κύτταρα, έλλειψη βοηθητικών Τ κυττάρων

Ο ρυθμός σύνθεσης IgG παραμένει χαμηλός για
μεγάλο χρονικό διάστημα (μέχρι και 2 χρόνια)
Εμφανίζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

Συμβαίνει συνήθως όταν υπάρχουν και άλλοι
τύποι ανοσοανεπάρκειας

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη
Δεν πρέπει να γίνονται οι συνήθεις εμβολιασμοί

Συνδυασμένες Ανοσοανεπάρκειες

Ποικιλία νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια τόσο των T όσο και των B κυττάρων

Πρέπει να πληρούνται τα εξής κριτήρια

1. Εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων, δυνητικά θανατηφόρων, στη βρεφική ηλικία (*Candida*, CMV κ.α.)
2. Ανωμαλίες στην κυτταρική και χυμική ανοσία
3. Λεμφοπενία, ειδικά των T κυττάρων

ΒΑΡΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (SCID)

Η πιο σοβαρή ανοσολογική διαταραχή
Διαταραχή της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας
Αγαμμασφαιριναιμία (IgG, IgA) με βαριά λεμφοπενία

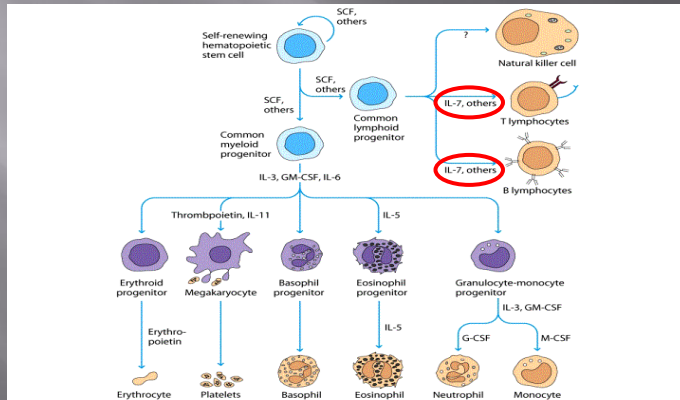
Ευαίσθησία σε λοιμώξεις από ιούς, μύκητες

Αποτέλεσμα αποτυχίας στη διαφοροποίηση του κοινού προγονικού κυττάρου των T και B κυττάρων

Πρώτα συμπτώματα: σε ηλικία 6 μηνών
Διάρροιες, πνευμονία, ωτίτιδα, σηψαιμία,
καθυστερημένη ανάπτυξη

X-SCID / ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

- Το 50% των περιπτώσεων οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της κοινής γ αλυσίδας
 - Συστατικό υποδοχέων πολλών κυτταροκινών (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 και IL-21)
- Αυτές οι κυτταροκίνες απαραίτητες για την ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των T και B κυττάρων



Ένα ποσοστό περιπτώσεων έχει ανεπάρκεια του ενζύμου
απαμίνωση της αδενοσίνης

(ADA)

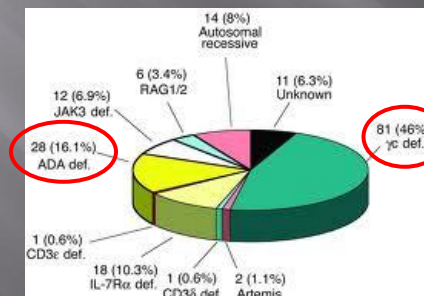
Ένζυμο καταβολισμού των πουρινών (A, G)

Η ανεπάρκεια της ADA οδηγεί σε συσσώρευση dATP και dGTP

Αναστολή δράσης της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγάσης και κατά συνέπεια της βιοσύνθεσης του DNA



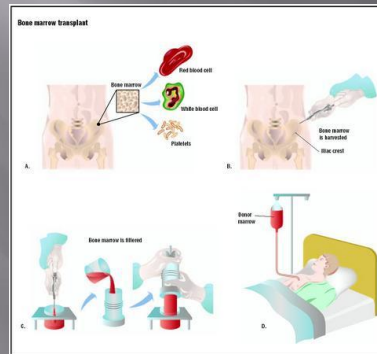
ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΠΟΛ/ΣΜΟΥ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ



ΒΑΡΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντιβιοτικά, χορήγηση ενζύμου ADA
Μεταμόσχευση συμβατού μυελού



Απαραίτητη η ακτινοβόληση πριν από μετάγγιση αίματος, για καταστροφή
λεμφοκυττάρων που μπορεί να προκαλέσουν GvH
Τα εμβόλια με ζωντανούς μικροοργανισμούς επικίνδυνα
Συνήθως όχι καλή πρόγνωση

BUBBLE-BOY DISEASE

David Vetter (1971-1984)

Texas Children's Hospital in a plastic bubble
Died after a BM transplant from his sister
(EBV+, developed Burkitt's lymphoma)



Ανοσοανεπάρκειες συνδεόμενες με άλλες σοβαρές διαταραχές

Κυριαρχεί η ανοσοανεπάρκεια αλλά
συνυπάρχει και ένα ευρύ φάσμα
διαταραχών άλλων οργάνων

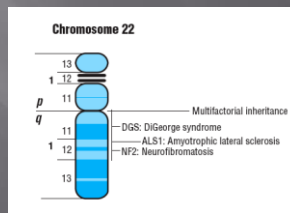
- Σύνδρομο DiGeorge
- Αταξία-Τελαγγειεκτασία
(Σύνδρομο Louis-Bar)
- Σύνδρομο Wiscott-Aldrich

ΣΥΝΔΡΟΜΟ DiGeorge (συγγενής απλασία του θύμου)

- Διαταραχή της ανάπτυξης των παρακάτω οργάνων:

Θύμος και παραθυροειδείς αδένες
Αορτικό τόξο, μέρος χειλέων και αυτιών

- Διαταραχή ωρίμανσης των T κυττάρων
Οφείλεται στην απλασία ή απουσία του θύμου
Εξάλειψη γονιδίων στο χρωμόσωμα 22q11

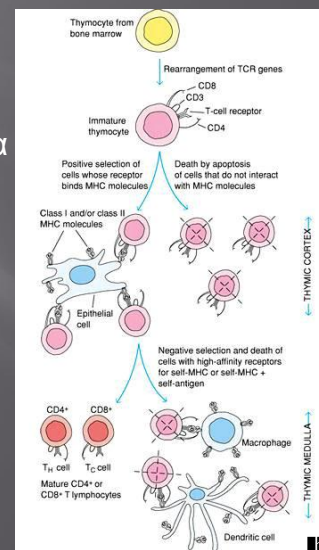


ΣΥΝΔΡΟΜΟ DiGeorge (συγγενής απλασία του θύμου)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Καθόλου ή λίγα T λεμφοκύτταρα στο αίμα

Επίπεδα B λεμφοκυττάρων
και Ig φυσιολογικά



ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Υπασβεσταιμική τετανία (muscle cramps)

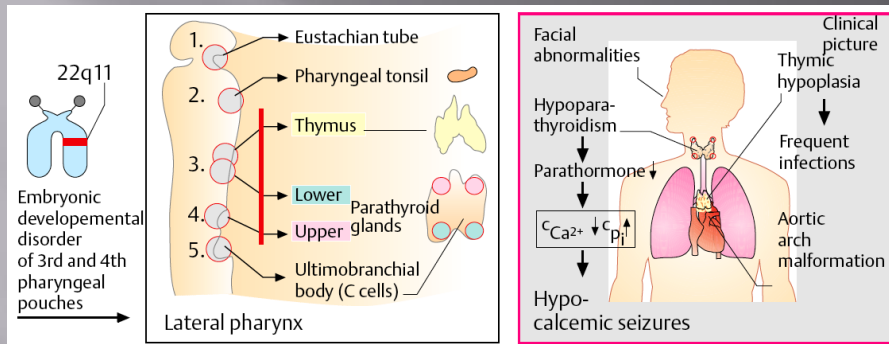
Καρδιακές διαταραχές, ανωμαλίες των μεγάλων αγγείων (π.χ. διακεκομμένο αορτικό τόξο, μετάθεση τύπου τετραλογίας του Fallot)

Ανώμαλα πτερύγια αυτιών

Βραχύτητα άνω χείλους (fish-shaped mouth)



Αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις από ιούς, μύκητες, πρωτόζωα και ενδοκυττάρια βακτήρια



Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό είναι χαμηλά (λόγω ανεπάρκειας παραθορμόνης)

Το ασβέστιο βασικό για τη λειτουργία του νευρικού συστήματος

Μυικές ίνες συσπώνται συνεχώς

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χειρουργική αντιμετώπιση των καρδιακών ανωμαλιών

Διόρθωση υπασβεστιαϊμίας με χορήγηση βιταμίνης D και συμπληρωμάτων ασβεστίου

Αντιβιοτικά

Μεταμόσχευση εμβρυικού θύμου
Βελτιώνει τον αριθμό των κυκλοφορούντων T κυττάρων

Η πρόγνωση ποικίλλει

Αταξία-Τελαγγειεκτασία (Σύνδρομο Louis-Bar)

- Μικτή ανοσοανεπάρκεια (T και B κύτταρα)
- Μειωμένα επίπεδα IgA, IgG σε κάποιους

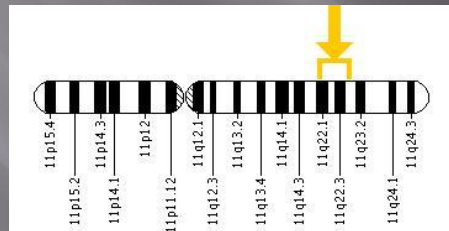
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Παρεγκεφαλιδική αταξία, εμφ. ηλικία 9-12 μηνών (δυσαρθρία, καθυστέρηση στη βάρδιση)
- Οφθαλμοδερματική τελαγγειεκτασία, ηλικία 2 ετών (διευρυμένα αγγεία στους βολβικούς επιπεφυκότες, στο δέρμα της μύτης, αυτιών, αγκώνων, γονάτων)
- Νοητική καθυστέρηση
Χρόνιες πνευμονικές λοιμώξεις
Ανωμαλίες των ενδοκρινών αδένων (αύξηση FSH)



Αταξία-Τελαγγειεκτασία (Σύνδρομο Louis-Bar)

- Οφείλεται σε πολλαπλές γενετικές διαταραχές
 (α) ανωμαλίες κολλαγόνου
 (β) αυξημένα επίπεδα ογκοεμβρυικών πρωτεϊνών
 (γ) αυξημένη ευαισθησία στην ακτινιβολία
 (δ) ανεπάρκεια μηχανισμών αποκατάστασης του DNA
 (DNA repair)



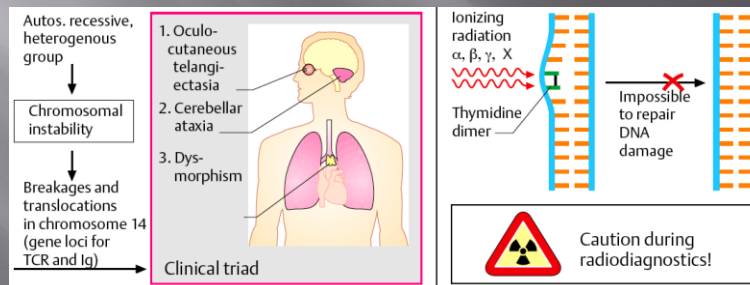
Υπεύθυνο γονίδιο στο χρωμόσωμα 11 (μεταλλάξεις)

Αταξία-Τελαγγειεκτασία (Σύνδρομο Louis-Bar)

Κακή πρόγνωση

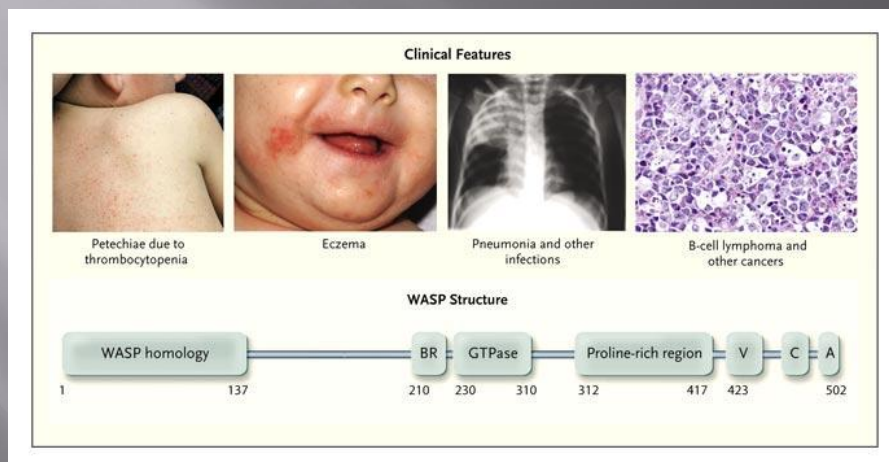
Λίγοι ασθενείς φτάνουν στην 5^η δεκαετία της ζωής

Αιτία θανάτου κυρίως τα κακοήθη νοσήματα (λέμφωμα)



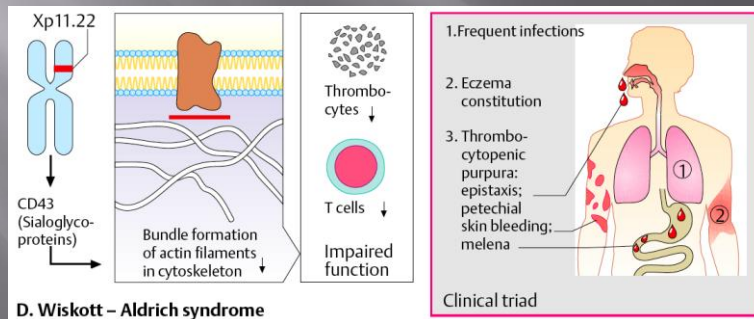
Σύνδρομο Wiskott-Aldrich

- Φυλοσύνδετο κληρονομικό σύνδρομο
 - Μειωμένα επίπεδα IgM
Προοδευτική ελάττωση T κυττάρων
Φυσιολογικός αριθμός B κυττάρων
Θρομβοπενία
- Σοβαρό έκζεμα, αιμορραγίες, υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις (πνευμονιόκοκκος, μηνιγγιτιδόκοκκος κ.α.)
Αυξημένη επίπτωση μυελογενούς λευχαιμίας
Συμπτώματα εκδηλώνονται συνήθως τους πρώτους μήνες της ζωής



Σύνδρομο Wiskott-Aldrich

- Υπεύθυνο το γονίδιο **WASP** στο χρωμόσωμα X, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη των λεμφοκυττάρων που εμπλέκεται στη μεταγωγή του σήματος και στην αλληλεπίδραση με τον κυτταροσκελετό.
- Μια** μετάλλαξη στο γονίδιο εμποδίζει τον πολυμερισμό της ακτίνης και την μετανάστευση των λεμφοκυττάρων στα σημεία φλεγμονής



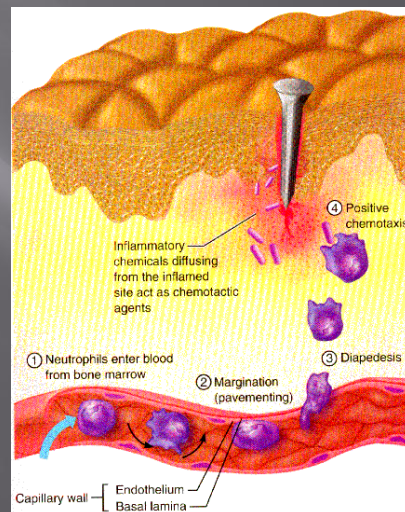
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Αντιβιοτικά
- Απαγορεύονται τα κορτικοστεροειδή (αυξάνουν την ευαισθησία στις λοιμώξεις)
- Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη για να μειωθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων
 - Μεταμόσχευση BM
- Μέσος χρόνος επιβίωσης 6 χρόνια

Πρωτοπαθείς ανεπάρκειες της φαγοκυτταρικής λειτουργίας

Κύριο χαρακτηριστικό είναι η συγγενής διαταραχή της φαγοκυτταρικής λειτουργίας των πολυμορφοπύρηνων και των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων σε 1 ή περισσότερα στάδια της διεργασίας

1. Κατευθυνόμενη μετακίνηση, σύνδεση στα αγγειακά τοιχώματα και προσκόλληση
2. Φαγοκυττάρωση
3. Ενδοκυττάρια καταστροφή φαγοκυτταρωμένων μικροοργανισμών



Condition	Distinctive clinical features	Functional defect	Pathogenesis	Inheritance
Chronic granulomatous disease	<ol style="list-style-type: none"> 1 Abscesses with catalase-positive organisms 2 Granuloma formation 	<p>↓ Oxidative metabolism ↓ Microbicidal activity</p>	Lack of cytochromes	X-linked or autosomal recessive
Hyper-IgE: recurrent infection syndrome	<ol style="list-style-type: none"> 1 Coarse facial features 2 Mucocutaneous candidiasis 3 Raised serum IgE 4 Lung abscesses and pneumatoceles 	Abnormal chemotaxis	Unknown	Familial and non-familial cases reported
Chediak-Higashi syndrome	<ol style="list-style-type: none"> 1 Giant lysosomal granules in secretory cells 2 Partial oculocutaneous albinism 	<p>Abnormal chemotaxis Delayed microbicidal activity</p>	Abnormal microtubule activity	Autosomal recessive
Leucocyte adhesion deficiency	<ol style="list-style-type: none"> 1 Delayed separation of umbilical cord 2 Skin infections and gingivitis 3 Deep abscesses, peritonitis, osteomyelitis 	<p>↓ Phagocytosis ↓ Adherence</p>	Lack of β chain (CD18), common to related leucocyte surface antigens CD11a,b,c	Autosomal recessive

- Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος
- Σύνδρομο Chediak-Higashi
- Ανεπάρκεια προσκολλητικότητας λευκοκυττάρων

Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος (CGD)

Τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα δεν μπορούν να θανατώσουν οξειδωτικά τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς

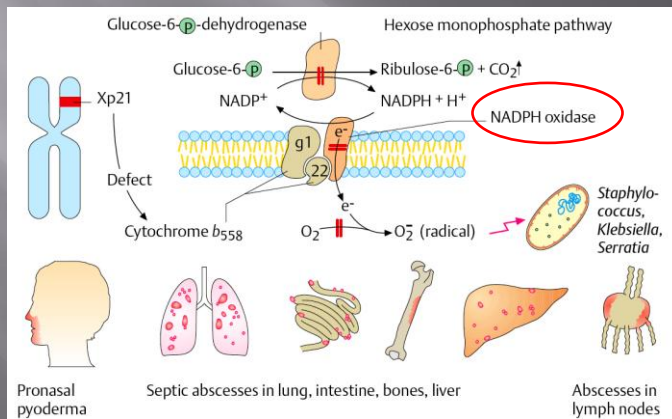
Μειωμένη παραγωγή του ανιόντος υπεροξειδίου, του κύριου παράγοντα καταστροφής φαγοκυτταρωμένων μικροοργανισμών

- Συχνότητα 1/1.000.000 γεννήσεις

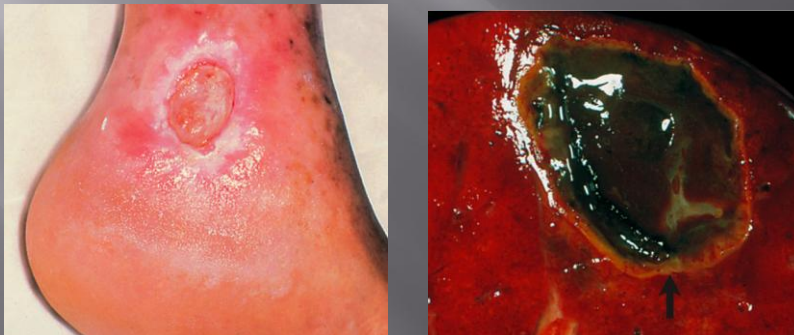
Μεταλλάξεις σε κάποιο από τα 4 γονίδια που κωδικοποιούν την NADPH οξειδάση

Τα φαγοκύτταρα χρειάζονται το ένζυμο NADPH oxidase (PHOX)
Ξεκινάει την οξειδωτική έκρηξη που συνοδεύει φυσιολογικά τη φαγοκυττάρωση

Η φαγοκυττάρωση συνεπάγεται αύξηση πρόσληψης οξυγόνου
Το εισερχόμενο οξυγόνο προσλαμβάνει 1 ή 2 ηλεκτρόνια και μετατρέπεται σε ανιόν υπεροξειδίου από την PHOX και τελικά σε υπεροξείδιο του υδρογόνου
Μικροβιοκτόνος δραστηριότητα μέσω παραγωγής τοξικών ουσιών



- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από *S. aureus*, μύκητα *Aspergillus* που συχνά παίρνουν τη μορφή αποστημάτων (στους πνεύμονες, λεμφαδένες, ήπαρ, οστά)
 - Η επούλωση των πληγών γίνεται αργά
 - Τα συμπτώματα εκδηλώνονται μέχρι την ηλικία των 2 ετών
λεμφαδενίτιδα, διάρροιες, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, δερματίτιδα
- Δημιουργούνται χρόνια **κοκκιώματα** (giant cell granulomas) επειδή είναι δύσκολο να εξαλειφθούν τα παθογόνα
Έτσι, υπάρχει πρόσληψη ουδετερόφιλων από καθηλωμένα μακροφάγα του μυελού των οστών, του ήπατος, των πνευμόνων και των λεμφαδένων





Ασθενής CGD
με δερματική μόλυνση
από *Serratia*
Marcescens
(Gram- εντεροβακτήριο)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντιβιοτικά

IFN- γ

Διεγείρει την παραγωγή υπεροξειδίου
Μεταμόσχευση μυελού των οστών

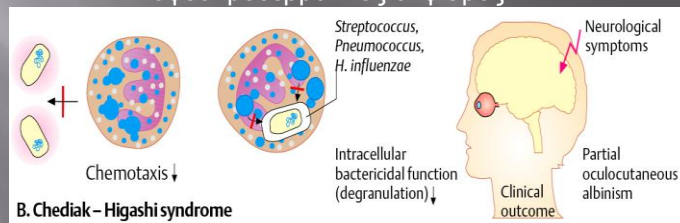
ΠΡΟΓΝΩΣΗ

«Θανατηφόρα κοκκιωματώδης νόσος της παιδικής
ηλικίας»

Υπάρχουν ασθενείς που έχουν υπερβεί τη
2^η δεκαετία της ζωής τους

Σύνδρομο Chediak-Higashi

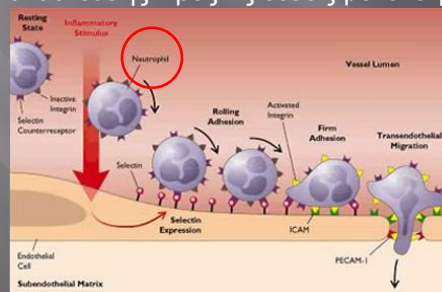
- Ιδιαίτερα σπάνιο σύνδρομο
- Ελαττωματική χημειοτάξι και ενδοκυττάρια καταστροφή βακτηρίων
 - Ελαττωματική κυτταροτοξικότητα NK κυττάρων
- Διαταραχή σύνθεσης κυτταροπλασματικά των λυσοσωμάτων
- Ύπαρξη γιγαντιαίων παραμορφωμένων λυσοσωμικών κοκκίων στα λευκοκύτταρα και στα αιμοπετάλια
 - Ανωμαλίες ΚΝΣ, αυξημένη συχνότητα καρκίνων, οφθαλμοδερματικός αλφισμός



Θεραπεία με αντιβιοτικά, Προσδόκιμο επιβίωσης 20-30 χρονών

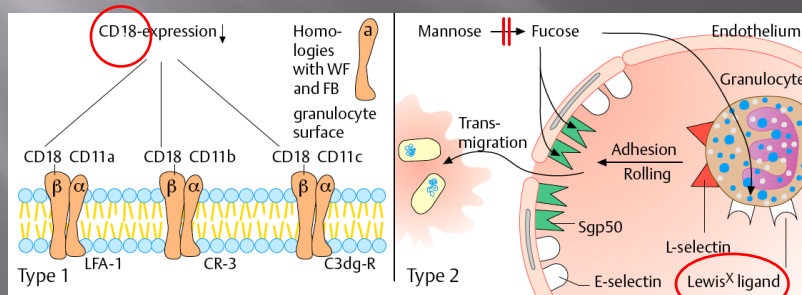
Ανεπάρκεια της προσκολλητικότητας των λευκοκυττάρων LAD

- Σπάνια νόσος, <300 περιπτώσεις
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις σε βακτήρια και μύκητες (*S. aureus*, εντεροβακτήριο *Klebsiella*)
Δερματίτιδες, κολπίτιδες, περιοδοντίτιδα, πνευμονία, προβληματική επούλωση των πληγών
- Η διαταραχή αφορά τα **ουδετερόφιλα**, μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, NK
 - Αδυναμία μετανάστευσης προς τις θέσεις μόλυνσης στους ιστούς



2 ΤΥΠΟΙ LAD

- **LAD-1:** adherence, chemotaxis and phagocytosis are impaired
Reduced expression of CD18 (β chain of integrins) on leukocytes
CD18 participates in cell trafficking as well as cell-surface mediated signalling
Recurrent infections with neutrophilia
- **LAD-2:** defective enzyme that catalyzes the reaction: mannose \rightarrow fucose.
 - All fucosylated gps (eg Lewis) on leukocytes decreased
 - Failure to bind endothelial selectins
 - Defective neutrophil migration and phagocytosis
 - DISORDER OF GLYCOSYLATION

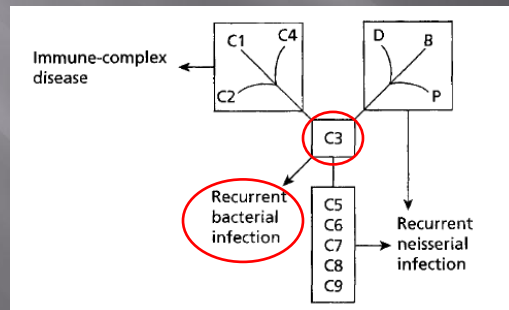


Ανεπάρκεια της προσκολλητικότητας των λευκοκυττάρων LAD

- Θεραπεία με αντιβιοτικά
 - Συνιστάται μεταμόσχευση BM
 - Γονιδιακή θεραπεία
- Μεταφορά του CD18 διορθώνει το δομικό και λειτουργικό ελάττωμα στα λευκοκύτταρα LAD. Κλινικές δοκιμές

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

- Έχουν ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο κληρονομικές ανεπάρκειες για καθένα από τους 9 παράγοντες της κλασικής οδού
- Και για την προπερδίνη, παράγοντα D και τους αναστολείς του C1 και C3

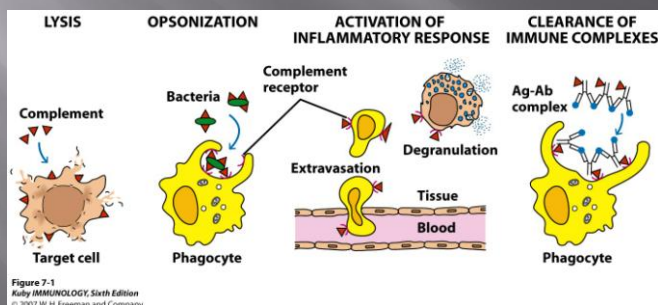


These proteins act together to provide critical help in our defense against infection in a number of ways

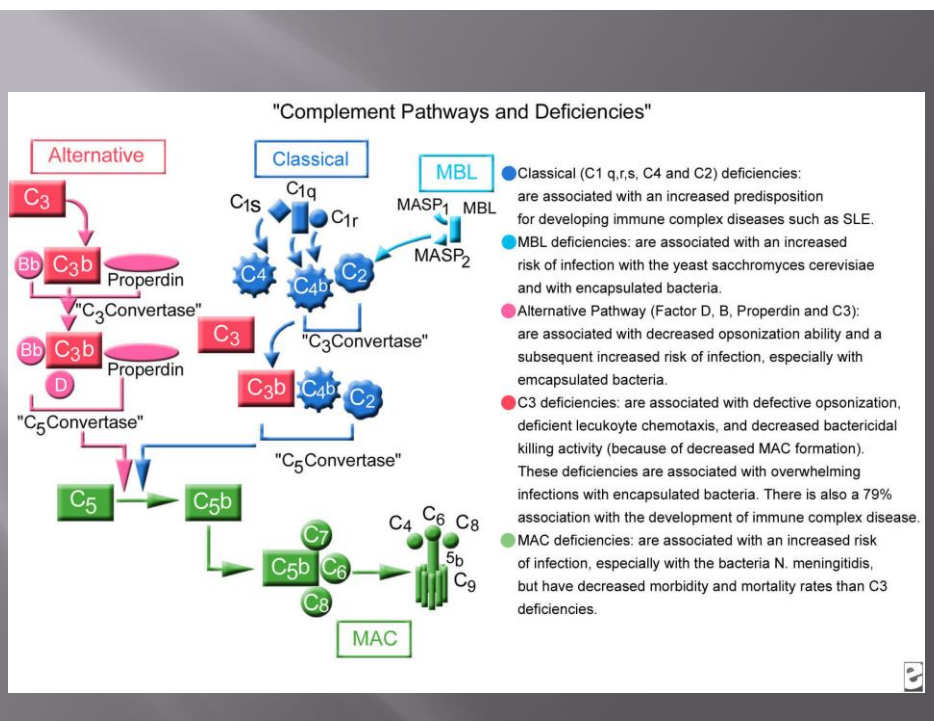
C3, acts to coat bacteria so that the bacteria are more easily ingested, or eaten, by white blood cells

C5, C6, C7, C8 and C9, assemble on the surface of a certain kind of bacteria and punch holes in the bacteria, causing them to rupture and die

Small fragments of two of **C3 and C5**, can cause an increase in blood supply and the attraction of white blood cells to local areas of infection, both of which are needed to clear an infection



- **C1, C2, C4** ανεπάρκειες: «Lupus-like syndrome» (αρθραλγίες, πυρετό)
 - **C3** ανεπάρκεια: βαριές λοιμώξεις (πνευμονία, σηψαιμία, μηνιγγίτιδα)
- **C5, C6, C7, C8, ή Properdin** ανεπάρκειες: οξείες βσκτηριακές λοιμώξεις από neisseria
- Ανεπάρκεια του **αναστολέα της C1**: κληρονομικό αγγειοοίδημα



ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑ

Ανεπαρκής σύνθεση ή σύνθεση δυσλειτουργικού C1-inh
 Ο C1-inh αναστέλλει την εξέλιξη σχηματισμού οιδημάτων
 Ανεπάρκεια του C1-inh → 10% αγγειοοιδημάτων
 Κυρίως κληρονομική (επικρατών σωματικός χαρακτήρας)
 70 περιπτώσεις επίκτητου αγγειοοιδήματος

3 τύποι ΚΑΟ (κληρονομικού αγγειοοιδήματος)

1. Ελαττωμένη σύνθεση (20% των φυσιολογικών) λόγω μεταλλάξεων 85% των περιπτώσεων
2. Φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα, αλλά χαμηλός λειτουργικός τίτλος
3. Μορφή δυσλειτουργικού C1-inh

Κλινικές εκδηλώσεις

Το οίδημα εμφανίζεται συνήθως στα:
 άκρα (χέρια - πόδια)
 πρόσωπο (χείλη, βλέφαρα)
 γαστρεντερικό σωλήνα (άλγος, ναυτία, εμετό)
 λάρυγγα (20-50% θανάτων)



General management of immunodeficiencies

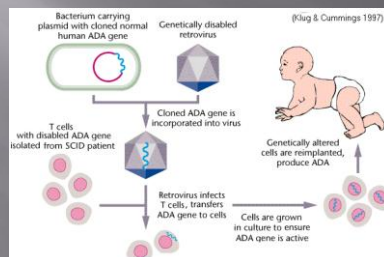
- Antibiotics
- Specific treatment: calcium and Vit D for thymic hypoplasia
 - Avoid live vaccines to patients with T cell deficiency
- Avoid fresh blood productions transfusion to patients with T cell deficiency in case of GVHR
 - Screen CMV strictly in blood productions, avoiding CMV infections

Specific treatment to immunodeficiency

- B cell deficiency: ivIG
- T cell deficiency: Thymic hormones, transplantation
 - Phagocytic dysfunction: transplantation
 - Complement deficiency: plasma for emergent replacement of complement components
- Gene therapy: SCID (11 cases)

Gene Therapy for SCID using blood T cells

- About 25% of the cases of SCID are the result of the child being homozygous for a defective gene encoding the enzyme **adenosine deaminase (ADA)**. The normal catabolism of purines is deficient, and this is particularly toxic for **T cells** and B cells.



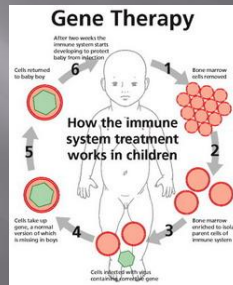
1990: The first attempts at gene therapy for a 4 year-old girl

Isolated blood T cells and placed in tissue culture
 Stimulated to proliferate (by treating them with the lymphokine, Interleukin 2 (IL-2))
 Infected with the retroviral vector
 Returned, in a series of treatments, to the child

The child developed improved immune function, but:
 the injections had to be repeated because T cells live for only 6–12 months in the blood
 Had to continue receiving the standard enzyme ADA injections

Gene Therapy for SCID using BM cells

In June of 2002, a team of Italian and Israeli doctors reported on two young SCID patients that were **treated with their own BM stem cells** that had been transformed in vitro with a retroviral vector carrying the ADA gene.



BREAKTHROUGH: BM in the SCID patient was partially killed in order to give the modified stem cells the chance to proliferate.

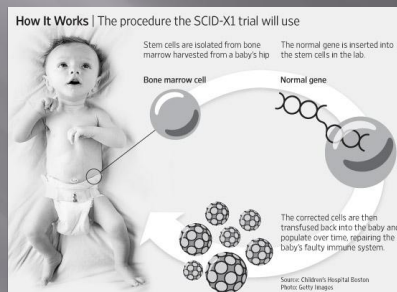
After a year, both children had fully-functioning immune systems (T, B, and NK cells) and were able to live normal lives **without any need for treatment with ADA-PEG or immune globulin (IG)**.

Almost 8 years later (January 2009) these two patients are still thriving and have been joined by 8 other successfully-treated children.

Gene Therapy for SCID-X using stem cells

Most cases of SCID are due to mutations in the gene encoding the common gamma chain (γ_c), a protein that is shared by the receptors for interleukins that are involved in the development and differentiation of T and B cells.

The **French trial** is the largest to date to test IL2RG gene therapy, and of the **10 children treated**, nine were successfully cured of X-SCID, although cancer was diagnosed in three of the children.



January 2003: the FDA placed a temporary halt on all gene therapy trials using retroviral vectors in stem cells. FDA took this action after it learned that 3 children treated in the French gene therapy trial had developed a **leukemia-like condition**. 1 died. The other 2 alive, receiving chemotherapy.

IL2RG inserted itself into the cellular genome next to a known cancer-causing gene and activated it

