

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ

ΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΝ,

03 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2020

Μανώλης Λιάτσης
Παιδίατρος – Ανοσολόγος
Διευθυντής
Τμήμα Ανοσολογίας – Ιστοσυμβατότητας
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες – Παιδιατρική Ανοσολογία

Η μελέτη της ανοσολογίας είναι δύσκολη για τρεις κύριους λόγους. **Πρώτον**, παρουσιάζει πολλές λεπτομέρειες και αυτές εμποδίζουν πολλές φορές τη κατανόηση του αντικειμένου. Καλό λοιπόν είναι να επικεντρωθούμε στη μεγάλη εικόνα. Τις λεπτομέρειες μπορεί κάποιος να βρεί κάπου αλλού. **Δεύτερη** δυσκολία στη κατανόηση είναι, ό,τι σε κάθε κανόνα υπάρχει και κάποια εξαίρεση. Βέβαια, οί εξαίρεσεις βοηθούν στην ερμηνεία της λειτουργίας του ανοσιακού συστήματος. Σκόπιμο όμως, είναι να μάθουμε τους κανόνες. **Η τρίτη** και σημαντικότερη είναι ό,τι η γνώση μας στην ανοσολογία εξελίσσεται. Πολλά είναι τα αναπάντητα ερωτήματα και ότι σήμερα φαίνεται λογικό στο μέλλον μπορεί να αποδειχθεί λάθος.

Θα πρέπει να έχουμε κατά νου ό,τι το ανοσιακό σύστημα αποτελείται από πολλούς παίκτες και η συνεργασία και η αλληλοκάλυψη, όπως μια καλή ομάδα ποδοσφαίρου που παίζει με σύστημα, προσφέρει την ανοσιακή επάρκεια.

Ποιοί όμως είναι οι παίκτες;

Οι φυσικοί φραγμοί: Δέρμα(2 τ.μ) και βλεννογόνοι(400 τ.μ)

Η μη ειδική ή φυσική ανοσία: Μακροφάγα, Πρωτεΐνες του συμπληρώματος και Φυσικά κυτταροκτόνα (NK).

Ειδική ή επίκτητη ανοσία: Αντισώματα (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), T και B λεμφοκύτταρα

Η ανοσιακή απάντηση επιτυγχάνεται με τη συγχρονισμένη λειτουργία διαφόρων κυττάρων, που απαρτίζουν το ανοσιακό σύστημα καθώς και από τα διαλυτά μόρια που αυτά εκκρίνουν. Τα κύτταρα που απαρτίζουν το ανοσιακό σύστημα είναι τα **Φαγοκύτταρα (Μακροφάγα και Πολυμορφοπύρρηνα)** και τα Λεμφοκύτταρα (B, T και NK). Τα φαγοκύτταρα και NK ανήκουν στη μη ειδική ανοσία, ενώ τα T και B λεμφοκύτταρα στη ειδική ή επίκτητη ανοσία. Οι διαλυτοί παράγοντες είναι τα αντισώματα, οι κυτταροκίνες, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος και οι παράγοντες της φλεγμονής. **Εμείς θα επικεντρωθούμε στα Φαγοκύτταρα (Μακροφάγα και Πολυμορφοπύρρηνα).**

ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ/ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα φαγοκύτταρα αποτελούν κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας, με κύριους εκπροσώπους το μακροφάγο και το ουδετερόφιλο πολυμορφοπύρρηνο.

ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

Τα μακροφάγα παράγονται στο μυελό των οστών ως μονοκύτταρα. Στο αίμα κυκλοφορούν έως 3 μέρες και μετά καθιλώνονται στους ιστούς, οπότε ονομάζονται ιστικά μακροφάγα (κυτ. Langerhans -δέρμα, κυτ. Kupffer-ήπαρ, οστεοκλάστες-οστά, κυψελιδικά μακροφάγα-πνεύμονας). Στο περιφερικό αίμα αποτελούν το 2-6%. Το μακροφάγο απαντάται σε τρεις καταστάσεις ετοιμότητας: Στους ιστούς βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας με αργό ρυθμό πολλαπλασιασμού. Σε αυτή τη κατάσταση η κύρια λειτουργία του είναι να μαζεύει ό,τι άχρηστο υπάρχει γύρω από αυτό και έτσι καθαρίζει τη γύρω περιοχή από τα σκουπίδια – «σκουπιδοφάγος». Η έκφραση των μορίων MHC τάξης II σε κατάσταση ηρεμίας στην επιφάνεια των μακροφάγου είναι μικρή και δεν μπορεί να παίξει τον ρόλο του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου. Η ζωή για το κοινό μακροφάγο είναι πολύ βαρετή, ζει στους ιστούς για μήνες απλώς μαζεύοντας σκουπίδια. Όλα όμως αλλάζουν, όταν λάβει μηνύματα συναγερμού ό,τι οι φραγμοί άμυνας έχουν διασπασθεί και εισβολείς έχουν εισέλθει στην περιοχή. Τότε το μακροφάγο ενεργοποιείται, αυξάνει την έκφραση των μορίων MHCII στην επιφάνειά του καθώς και τη φαγοκυτταρική του ικανότητα. Έτσι δε και συμβεί να φαγοκυτταρώσει και κάποιον εισβολέα, το μακροφάγο λειτουργεί σαν **αντιγονοπαρουσιαστικό** κύτταρο και μπορεί να παρουσιάσει τμήματα των πρωτεϊνών (πεπτίδια) του εισβολέα στην επιφάνειά του. Το πιο ισχυρό και το πιο καλά μελετημένο σήμα που μπορεί να κινητοποιήσει το ήρεμο μακροφάγο προέρχεται από την IFN- γ . Είναι γνωστό ό,τι υπάρχουν τρία είδη ιντερφερονών: α , β και γ . Οι α και β ιντερφερόνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα σε απάντηση ιογενών λοιμώξεων. Μία βασική λειτουργία των IFN- α και IFN- β είναι να προειδοποιούν τα πλησίον κύτταρα ότι μπορεί σύντομα να δεχθούν επίθεση από ιούς και αν αυτό συμβεί πρέπει να αυτοκαταστραφούν. Αποτέλεσμα αυτής της αλτρουιστικής πράξης είναι ο θάνατος τόσο του μολυσμένου κυττάρου όσο και του ιού. Οι δύο αυτές ιντερφερόνες παράγονται από τα περισσότερα κύτταρα, ενώ η IFN- γ παράγεται κύρια από τα T και τα NK κύτταρα. Στη κατάσταση ενεργοποίησης το μακροφάγο είναι εξίσου καλό αντιγονοπαρουσιαστικό όσο και **κυτταροκτόνο κύτταρο**. Εν τούτοις το μακροφάγο μπορεί να βρεθεί και σε μία κατάσταση υπερδραστηριότητας που την αποκτά όταν δεχθεί απ' ευθείας μήνυμα από τον εισβολέα. Το πιο καλά μελετημένο σήμα προέρχεται από τη λιποπολυσακχαρίδη (LPS), που βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια των Gram- βακτηριδίων, όπως το E.coli. Η LPS αποβάλλεται από τα βακτήρια και μπορεί να συνδεθεί με τους κατάλληλους υποδοχείς στην επιφάνεια των διεγερμένων μακροφάγων. Τό μακροφάγο έχει επίσης υποδοχείς για τη μαννόζη – έναν υδατάνθρακα που είναι συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος πολλών κοινών παθογόνων- που είναι ένα σήμα κινδύνου και ενεργοποιεί τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Έτσι όταν οι υποδοχείς των μακροφάγων έχουν συνδεθεί είτε με τη LPS είτε με τη μαννόζη, το μακροφάγο είναι απόλυτα σίγουρο ότι έχει γίνει εισβολή. Αντιμετωπίζοντας το μακροφάγο αυτή τη πραγματικότητα σταματά να πολλαπλασιάζεται και στρέφει τη προσοχή του στο να σκοτώσει τον εισβολέα.

Σε αυτή την υπερδιεγερμένη κατάσταση το μακροφάγο αυξάνεται σε μέγεθος και επιταχύνει το ρυθμό της φαγοκυττάρωσης. Πράγματι γίνεται τόσο μεγάλο και φαγοκύτταρο που μπορεί να καταπιεί εισβολείς τόσο μεγάλους όσο και ένα μονοκύτταρο παράσιτο. Τα υπερδιεγερμένα μακροφάγα παράγουν και εκκρίνουν τη κυτταροκίνη TNF. Αυτή η κυτταροκίνη μπορεί να σκοτώσει κακοήθη κύτταρα, κύτταρα μολυσμένα με ιούς αλλά και μπορεί να βοηθήσει και την ενεργοποίηση άλλων κυττάρων του ανοσιακού συστήματος. Στο εσωτερικό του

υπερδραστηριοποιημένου μακροφάγου ο αριθμός των λυσοσωμάτων αυξάνεται έτσι ώστε η θανάτωση των καταπιωμένων εισβολέων γίνεται πιο εύκολη. Επιπροσθέτως τα μακροφάγα αυξάνουν τη παραγωγή ενεργών μορίων οξυγόνου, όπως H_2O_2 . Έτσι τα υπερενεργοποιημένα μακροφάγα μπορούν να σκοτώσουν και πολυκύτταρα παράσιτα, που αν και είναι πολύ μεγαλύτερά τους τα καταπίνουν τμηματικά και αδειάζουν το περιεχόμενο των λυσοσωμάτων επάνω τους και τα καταστρέφουν.

Το μακροφάγο λοιπόν είναι ένα πολύπλευρο κύτταρο και μπορεί να δράσει σαν

"Σκουπιδοφάγος", σαν **αντιγονοπαρουσιαστικό** κύτταρο αλλά και σαν **κυτταροκτόνο**. Η κατάσταση δε δραστηριότητας που θα βρεθεί εξαρτάται από τον τύπο και την ένταση του σήματος διέγερσης που θα λάβει.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαγοκυττάρων και άλλων παραμέτρων της φυσικής/μη ειδικής ανοσίας : Συμπλήρωμα

Το συμπλήρωμα εκτός από το σχηματισμό του **Συμπλέγματος Προσβολής της Μembrάνης (MAC, Membrane Attack Complex)**, έχει δύο άλλες λειτουργίες στα πλαίσια της μη ειδικής ανοσίας. Όταν το μόριο C3b έχει κολλήσει στην επιφάνεια ενός εισβολέα μπορεί να κοπεί από κάποια πρωτεΐνη του ορού και να δημιουργηθεί ένα μικρότερο τμήμα το iC3b. Το προθεμα <i> σημαίνει ανενεργό και δηλώνει ότι αυτή η πρωτεΐνη δεν μπορεί πια να σχηματίσει MAC. Εν τούτοις συνεχίζει να είναι καθηλωμένη στον εισβολέα και τον προετοιμάζει για φαγοκυττάρωση (οψωνινοποίηση) με το ίδιο τρόπο που δρουν και τα αντισώματα. **Στην επιφάνεια των μακροφάγων –φαγοκυττάρων υπάρχουν υποδοχείς που μπορούν να συνδεθούν με το iC3b και κατ' επέκταση με το σύμπλεγμα iC3b - οψωνινοποιημένο εισβολέα με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η φαγοκυττάρωση.** Πολλοί εισβολείς είναι αδύνατο να συλληφθούν από τα μακροφάγα αλλά όταν αυτοί καλυφθούν από τα θραύσματα του συμπληρώματος η σύλληψη είναι καλύτερη. **Έτσι μια δεύτερη λειτουργία του συμπληρώματος είναι να βάλει σημάδια στις επιφάνειες των εισβολέων δείχνοντας το στόχο στα φαγοκύτταρα. Το συμπλήρωμα έχει και μια τρίτη λειτουργία. Κομμάτια των πρωτεϊνών του συμπληρώματος μπορούν να δρουν ως χημειοτακτικοί παράγοντες- ουσίες που επιστρατεύουν και άλλους παίκτες στο σημείο της μάχης. Για παράδειγμα, τα τμήματα C3a και C5a είναι αυτά που αποκόπηκαν όταν δημιουργήθηκαν τα C3b και C5b. Αυτά τα μικρά θραύσματα δεν συνδέονται στην επιφάνεια των εισβολέων αλλά είναι ελεύθερα στους ιστούς όπου προσελκύουν μακροφάγα και πολυμορφοπύρρηνα και ενεργοποιούν αυτά τα κύτταρα ώστε να είναι καλύτεροι καταστροφείς. Τα τμήματα αυτά καλούνται και αναφυλατοξίνες γιατί συμβάλλουν στην αναφυλακτική καταπληξία. Έτσι το συμπλήρωμα αποτελεί ένα πολυλειτουργικό σύστημα.**

- 1. Καταστρέφει τους εισβολείς φτιάχνοντας το MAC**
- 2. Ενισχύει τη λειτουργία της φαγοκυττάρων μέσω των υποδοχέων του συμπληρώματος**
- 3. Μπορεί να ειδοποιήσει άλλα κύτταρα ότι δεχόμαστε επίθεση**

Αλλά όλα αυτά τα κάνει παρα πολύ γρήγορα

ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ

Αν και το μακροφάγο αναμφίβολα είναι το πιο πολύπλοκο κύτταρο, εν τούτοις τα πιο σπουδαία επαγγελματίες φαγοκύτταρα είναι πιθανόν τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα. Παράγονται στο μυελό των οστών, ζουν 2 ~ 3 μέρες, αποτελούν το 60 ~ 70 των λευκοκυττάρων και δεν εμφανίζουν κάποια ειδικότητα έναντι των αντιγόνων. Είναι φανερό ότι πρέπει να είναι πολύ σημαντικά κύτταρα αλλιώς δεν θα ήταν τόσα πολλά. Η βασική τους λειτουργία είναι η εξασφάλιση της κυτταρικής άμυνας του οργανισμού που επιτυγχάνεται με τη φαγοκυττάρωση και τη θανάτωση του μικροοργανισμού. Τα ουδετερόφιλα είναι επαγγελματίες κυτταροκτόνα και εξέρχονται των αγγείων έτοιμα να σκοτώσουν. Εξέρχονται από τον μυελό των οστών προγραμματισμένα να πεθάνουν σε μέσο όρο πέντε ημέρες, με τη διαδικασία της απόπτωσης. Σε αντίθεση με τα μακροφάγα τα ουδετερόφιλα δεν είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Είναι τα πρώτα κύτταρα που θα σπεύσουν στο σημείο της λοίμωξης και θα παραμείνουν εκεί αποτελώντας τον κατ' εξοχή αμυντικό κυτταρικό μηχανισμό κατά τις πρώτες μέρες. Τα ουδετερόφιλα μόλις βγουν στους ιστούς ενεργοποιούνται άμεσα δρουν σαν υπερενεργοποιημένα μακροφάγα και φαγοκυτταρώνουν τους εισβολείς. Επειδή η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι επικίνδυνη και για τους φυσιολογικούς ιστούς τα κύτταρα αυτά ζουν λίγο και εφ' όσον χρειαστούν ενισχύσεις εξαγγειώνονται καινούργια. Σε αντίθεση τα μακροφάγα ζουν μεγάλο χρονικό διάστημα λειτουργούν σαν φρουροί κάνοντας περιπολίες, ενεργοποιούνται όταν δεχθούν κατάλληλα μηνύματα και επανέρχονται σε κατάσταση ηρεμίας, όσα επιζήσουν, όταν η μάχη τελειώσει.

Εφ' όσον τα πολυμορφοπύρηνα είναι τόσο επικίνδυνα, πώς ξέρουν πότε πρέπει να βγουν από το αίμα στους ιστούς αλλά και πού πρέπει να πάνε; Τα ουδετερόφιλα στο αίμα βρίσκονται σε μία ανενεργό κατάσταση και μετακινούνται με το αίμα με μεγάλη ταχύτητα σε σχέση με το μέγεθός τους. Όταν για κάποιο λόγο τα μακροφάγα ενεργοποιηθούν, παράγουν κυτταροκίνες 'συναγερμού' IL-1 και TNF που μεταφέρουν το μήνυμα, ότι κάπου γίνεται επίθεση. Το πλησίον ενδοθήλιο των αγγείων εκφράζει μια καινούργια πρωτεΐνη στην επιφάνειά του τη σελεκτίνη (SEL). Η σύνθεση της σελεκτίνης και η μεταφορά της στην επιφάνεια του κυττάρου χρειάζεται περίπου 6 ώρες. Παράλληλα στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων υπάρχει ο συνδέτης της σελεκτίνης (Selectin ligand~ SLIG) και η αλληλεπίδρασή αυτών των δύο κάνει τα ουδετερόφιλα να κυλούν πιο αργά κοντά στο τοίχωμα των αγγείων. Καθώς τα ουδετερόφιλα κυλούν δέχονται σήματα ότι η μάχη είναι σε εξέλιξη. Φλεγμονώδη σήματα που αναγνωρίζουν τα ουδετερόφιλα είναι, η πρωτεΐνη του συμπληρώματος C5a και το συστατικό του τοιχώματος των βακτηριδίων, λιποπολυσακχαρίδη (LPS). Μόλις το ουδετερόφιλο λάβει αυτά τα σήματα μια νέα πρωτεΐνη, που προϋπάρχει, εκφράζεται στην επιφάνεια, η ιντεγκρίνη (INT) Η ιντεγκρίνη συνδέεται με την πρωτεΐνη του ενδοθηλίου ICAM πολύ στέρεα και κάνει το ουδετερόφιλο να σταματά να κυλά. Όταν τα ουδετερόφιλα σταματήσουν, δέχονται την επίδραση χημειοτακτικών παραγόντων που βοηθούν την διόδό τους μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, εξέρχονται στους ιστούς και μεταναστεύουν στο τόπο της φλεγμονής. Τέτοιοι χημειοτακτικοί παράγοντες είναι από το σύστημα του συμπληρώματος ο παράγοντας C5a καθώς και τμήματα των πρωτεϊνών των βακτηριδίων που καλούνται πεπτιδία f-met. Όλες οι πρωτεΐνες των βακτηριδίων αρχίζουν με ένα ειδικό αμινοξύ που καλείται formyl methionine (f-met) , πού στις ανθρώπινες πρωτεΐνες περιέχεται σε ποσοστό μικρότερο του 0.01%. Έτσι τα πεπτιδία f-met συναντώνται σχεδόν αποκλειστικά στα βακτηρίδια. Καθώς λοιπόν τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τα βακτηρίδια αποβάλλουν αυτά τα πεπτιδία και τα ουδετερόφιλα που έχουν βγει στους ιστούς ακολουθούν το μονοπάτι των f-met πεπτιδίων και βρίσκουν τον τόπο της φλεγμονής. Επιπρόσθετα οι κυτταροκίνες, όπως ο TNF ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα καθώς ταξιδεύουν στους ιστούς, έτσι φτάνουν στο πεδίο της μάχης έτοιμα να σκοτώσουν.

Γιατί όμως υπάρχει μια τέτοια περίπλοκη διαδικασία για να φτάσουν τα ουδετερόφιλα στους ιστούς; Η καθυστέρηση της παραγωγής των σελεκτινών είναι σκόπιμη γιατί αν η επίθεση από τους μικροοργανισμούς δεν είναι σοβαρή τα μακροφάγα τα καταφέρνουν μόνα τους. Αν όμως οι εισβολείς είναι πολλοί τότε περισσότερα μακροφάγα τρέχουν αυξάνεται η παραγωγή των σελεκτινών και τα πολυμορφοπύρηνα ανταποκρίνονται στο κάλεσμα.

Το δεύτερο χαρακτηριστικό του συστήματος των ουδετεροφίλων είναι ότι παρότι είναι πάρα πολλά στο αίμα, περίπου 70% , στους φυσιολογικούς ιστούς βρίσκονται πολύ λίγα. Αυτά τα κύτταρα είναι κύτταρα πάντα σε ετοιμότητα –on call-. **Ποιος όμως τα καλεί;**

Φυσικά, τα κύτταρα φρουροί, τα μακροφάγα, όποτε χρειάζονται τη βοήθειά τους.

Αυτό το σύστημα, όπου εμπλέκονται, η σύνδεση SEL-SLIG για να κάνει το ουδετερόφιλο να κυλά, η αλληλεπίδραση της INT-ICAM που σταματά το ουδετερόφιλο και οι χημειοτακτικοί παράγοντες μαζί με τους υποδοχείς τους στο πολυμορφοπύρηνο που διευκολύνουν την έξοδό τους από τα αγγεία, φαίνεται λίγο περίπλοκο. Θα μπορούσε βέβαια να ήταν πιο απλό αλλά παράλληλα θα ήταν και επικίνδυνο. Αν χρειαζόταν μόνο η σύνδεση της σελεκτίνης και για κάποιο λόγο, μια και αυτή υπάρχει στα εκατομμύρια ενδοθηλιακά κύτταρα που υπάρχουν στα αγγεία, διεγείρόταν τότε τα ουδετερόφιλα θα έβγαιναν από τα αγγεία στους φυσιολογικούς ιστούς και θα προξενούσαν μεγάλες βλάβες. **Η ύπαρξη των τριών τύπων μορίων που πρέπει να συνεκφραστούν προτού τα ουδετερόφιλα βγουν στους ιστούς κάνει το σύστημα πολύ ασφαλές.**

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

Κάθε 2 χρόνια , από το 1970 μια ομάδα ειδικών πάνω στη διάγνωση , θεραπεία και έρευνα των Πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκειών-ΠΑ συναντιούνται για να συζητήσουν να τις καταγράψουν και να τις ταξινομήσουν. Η πιο ευχρηστη ταξινόμηση είναι αυτή της Νέας Υόρκη 31^η Μαΐου-1^η Ιουνίου 2011 που περιλαμβάνει οκτώ πίνακες με καταγραφή νοσημάτων με αναφορά στο όνομα, προσβεβλημένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών, λειτουργιών, επιπέδων ανοσοσφαιρινών, κλινικά χαρακτηριστικά , τρόπος κληρονομικότητας και προσβεβλημένος γόνος, Η τελευταία έκδοση με βάση τη γονιδιακή προσβολή περιέχει περίπου 140 ΠΑ με γενετικά καθορισμένη συσχέτιση . Άλλες 10 με μη καθορισμένη γενετική συσχέτιση.

Ομάδα I : Συνδυασμένες T και B ανοσοανεπάρκειες

Ομάδα II : Άλλα καλά καθορισμένα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας

Ομάδα III : Κύρια αντισωματικές ανοσοανεπάρκειες

Ομάδα IV : Νοσήματα δυσλειτουργίας

ΟμάδαV : Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων (αριθμός, λειτουργία)

Ομάδα VI : Ελλείμματα της μη ειδικής ανοσίας

Ομάδα VII : Αυτοφλεγμονώδεις Διαταραχές

Ομάδα VIII: Ελλείμματα των πρωτεϊνών του Συμπληρώματος

Με εξαίρεση την IgAD 1/700 όλες οι άλλες μορφές ανοσοανεπάρκειας είναι σπάνιες και υπολογίζεται η συχνότητά τους περίπου 1/10.000- 1/100.000 γεννήσεις. Η συχνότητα αυξάνεται σε περιπτώσεις μεγάλης συγγένειας ή σε γενετικά απομονωμένους πληθυσμούς.

Οι ΠΑ ταξινομούνται σύμφωνα με τα στοιχεία του ανοσιακού συστήματος που πρωτοπαθώς προσβάλλονται . Ανεπάρκειες της ειδικής, επίκτητης-προσαρμοστικής ανοσίας περιλαμβάνουν σύνδρομα αντισωματικής και συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας .Ελλείμματα της έμφυτης-φυσικής ανοσίας περιλαμβάνουν διαταραχές των φαγοκυττάρων , των Toll-like υποδοχέων και του συμπληρώματος.

Όλα αυτά τα νοσήματα χαρακτηρίζονται από αύξηση της ευαισθησίας σε υποτροπιάζουσες σοβαρές λοιμώξεις, με ευαισθησία σε ποικίλους μικροοργανισμούς που εξαρτάται από τη φύση του ανοσιακού ελλείμματος. Επιπρόσθετα κάποιοι τύποι ΠΑ παρουσιάζουν δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος και άλλοι έχουν ένα πιο σύνθετο φαινότυπο στον οποίο η ανοσοανεπάρκεια αποτελεί ένα από τα συστατικά που δομούν το φαινότυπο του νοσήματος.

Κλινικές εκδηλώσεις ανοσοανεπαρκειών

Με τον όρο " ανοσοανεπάρκεια " εννοούμε την πλημμελή λειτουργία οποιουδήποτε σκέλους του αμυντικού συστήματος (χυμική ή κυτταρική ανοσία , φαγοκυτταρικό σύστημα) λόγω βλάβης που μπορεί να εντοπίζεται σε μοριακό, κυτταρικό ή βιοχημικό επίπεδο. Όταν η διαταραχή υπάρχει κατά τη γέννηση, πρόκειται για πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια (συγγενή ή κληρονομική). Η ταξινόμηση των ανοσοανεπαρκειών γίνεται με βάση τη εντόπιση της διαταραχής. Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων. Η ετερογένεια αφορά

- την αιτιοπαθογένεια / εντόπιση της βλάβης
- την κληρονομικότητα (είναι δυνατόν να έχουμε διαφορετικούς χαρακτήρες μεταβίβασης στην ίδια νόσο)
- την κλινική έκφραση που μπορεί να είναι ήπια ή βαριά, πλήρης ή ατελής
- την αναλογία βαρύτητας κλινικής εικόνας και ανοσολογικών ευρημάτων π.χ. στην ανεπάρκεια της IgA ή των υποτάξεων της IgG είναι δυνατόν τα άτομα να είναι τελείως ασυμπτωματικά ή αντίθετα , άτομα με βαριές κλινικές εκδηλώσεις (βαριές λοιμώξεις, βαριές αυτοάνοσες καταστάσεις)
- τη πρόγνωση

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις που εκφράζονται οι ανοσοανεπάρκειες είναι οι ακόλουθες:

1. Λοιμώξεις από εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια παθογόνα μικρόβια
2. Στασιμότητα σωματικής ανάπτυξης
3. Επίμονη διάρροια/ δυσσαπορρόφηση
4. Επίμονη μυκητίαση στοματοφάρυγγα
5. Απουσία λεμφαδένων και αμυγδαλών ή γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια.
6. Μεγαλοσπληνία
7. Αιματολογικές διαταραχές και κύρια αυτοάνοσες κυτταροπενίες, απλαστική αναιμία

8. Άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις (αυτοάνοση ηπατίτιδα , ραγοειδίτιδα , αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα)
9. Ασυνήθη κακοήθη νοσήματα
10. Βαριές ή επίμονες ιογενείς λοιμώξεις
11. Σοβαρές αντιδράσεις σε εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς, μυκοβακτηρίδια (π.χ. εμβόλιο πολιομυελίτιδας, BCG)
12. Αρθρίτιδες
13. Βρογχιεκτασία
14. Καθυστέρηση απόπτωσης ομφαλίου λώρου
15. Χρόνια ουλοστοματίτιδα / περιοδοντίτιδα
16. Δερματικές εκδηλώσεις αγγειίτιδας
17. Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα
18. Κληρονομικό αγγειοίδημα

Οι λοιμώξεις αποτελούν την πιο συχνή εκδήλωση των ανοσοανεπαρκειών όπου κι αν εντοπίζεται η βλάβη . Από τις άλλες κλινικές εκδηλώσεις , η ανεπαρκής πρόσληψη βάρους , η επίμονη διάρροια και μυκητίαση , η απουσία ή η υπερπλασία λεμφαδένων η μεγαλοσπληνία , οι αυτοάνοσες καταστάσεις (ηπατίτιδα , ραγοειδίτιδα) είναι οι συχνότερες σε σχέση με τις υπόλοιπες εκδηλώσεις που προαναφέρθηκαν.

Οι συνηθέστερες λοιμώξεις με τις οποίες εκδηλώνονται οι ανοσοανεπάρκειες στη βρεφική και παιδική ηλικία είναι αυτές του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού (επίμονη παραρρινοκολπίτιδα ή πυώδης ωτίτιδα , η μαστοειδίτιδα, υποτροπιάζουσα βρογχίτιδα ή πνευμονία), η μηνιγγίτιδα , οι γενικευμένες μικροβιακές λοιμώξεις (σηψαιμία - σηψαιμικό shock), οι εκτεταμένες μυκητιάσεις στοματοφάρυγγα, δέρματος, νυχιών, οι πυογενείς λοιμώξεις (αποστήματα) δέρματος, πνευμόνων, οστών.

Οι λοιμώξεις που οφείλονται σε πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά:

- Αρχίζουν από τη βρεφική ηλικία (με εξαίρεση τη κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια που αρχίζει μετά τη πρώτη παιδική ηλικία.
- Εντοπίζονται σε διάφορα συστήματα αλλά συχνότερα στο αναπνευστικό και στο δέρμα .
- Είναι συχνές ή αραιές αλλά ασυνήθιστα βαριές λοιμώξεις ή λοιμώξεις με ασυνήθιστα βαριές επιπλοκές.
- Αν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα με τη κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, έχουν παρατεταμένη πορεία και φτωχή απάντηση στη θεραπεία.
- Η εντόπιση της ανοσοανεπάρκειας προσδίδει στις λοιμώξεις ορισμένα χαρακτηριστικά, η αξιολόγηση των οποίων είναι σημαντική για την κλινική διάγνωσή της και τη κατεύθυνση του ανοσολογικού ελέγχου.

Χαρακτηριστικά λοιμώξεων που οφείλονται σε ανεπαρκή λειτουργία των φαγοκυττάρων .

- Τα αίτια τους είναι κατά κανόνα ο σταφυλόκοκκος και σπανιότερα Gram(-) βακτηρίδια , μύκητες, σερράτιες , λιστέριας.
- Οι λοιμώξεις είναι περιγεγραμμένες πυογενείς (δοθιήνες, αποστήματα, συρίγγια) που εντοπίζονται στο δέρμα, στους λεμφαδένες , στους πνεύμονες, στα οστά, στις αρθρώσεις και σε οποιοδήποτε άλλο εσωτερικό όργανο.
- Είναι δυνατό να συνδυάζονται με δερματικές εκδηλώσεις (πυοδερμία, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, έκζεμα, νεκρωτικά αποστήματα, εξανθήματα)

ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα φαγοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα έναντι των βακτηριδίων και μυκήτων. Ασθενείς με φαγοκυτταρικά ελλείμματα όσον αφορά τον αριθμό , την λειτουργία ή και τα δύο παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες σοβαρές λοιμώξεις από μύκητες (Candida και Aspergillus) ή βακτήρια. Κυριαρχούν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού και του δέρματος , αλλά και τα εν τω βάθει αποστήματα είναι συχνά. Σε πολλές περιπτώσεις οι υποτροπιάζουσες στοματίτιδες είναι συχνές.

Πίνακας V Συγγενείς ανωμαλίες των φαγοκυττάρων ως προς τον αριθμό, τη λειτουργία, ή και των δύο

ΝΟΣΗΜΑ	Επηρεαζόμενα κύτταρα	Επηρεαζόμενη λειτουργία	Συνοδά ευρήματα	Κληρονομικότητα	Μοριακές διαταραχές - πιθανή παθογένεια
<i>Βαριές συγγενείς ουδετεροπενίες</i>	N	Μυελική διαφοροποίηση	Υποομάδα με μυελοδυσπλασία	AD	ELA2: διαταραχή της μετακίνησης της ελαστάσης
<i>Σύνδρομο Kostmann</i>	N	Μυελική διαφοροποίηση	B/T λεμφοπενία	AD	GF11:καταστολή της ελαστάσης
<i>Κυκλική ουδετεροπενία</i>	N	?	Διακύμανση των άλλων λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων	AD	ELA2: διαταραχή της μετακίνησης της ελαστάσης
<i>Φυλοσύνδετη ουδετεροπενία/ μυελοδυσπλασία</i>	N+M	?	-	XL	WASP: ρυθμιστής της ακτίνης του κυταροσκελετού (απώλεια της αυτοαναστολής)
<i>Διαταραχή της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων (τύπου 1)</i>	N+M L+NK	Προσκόλληση χημειοταξία Ενδοκύτωση T κυττάρων/κυταροτοξικότητα NK κυττάρων	Καθυστερημένη απόπτωση ομφαλίου λώρου, δερματικά έλκη, περιοδοντίτιδα, λευκοκυττάρωση	AR	INTG2: Πρωτεΐνη προσκόλλησης
<i>Διαταραχή της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων (τύπου 2)</i>	N+M	χημειοταξία	Χαρακτηριστικά LAD τύπου 1 + hh-ομάδα αίματος και πνευματική καθυστέρηση	AR	FUCT1: μεταφορέας της GDP- φουκόζης
<i>Διαταραχή της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων (τύπου 3)</i>	N+M L+NK	Προσκόλληση	Χαρακτηριστικά LAD τύπου 1 + αιμορραγική διάθεση	AR	?Rap-1 ενεργοποίηση των ιντεγκρινών
<i>Ανεπάρκεια της Rac 2</i>	N	Προσκόλληση Χημειοταξία παραγωγή O2-	Κακή επούλωση των πληγών, λευκοκυττάρωση	AD	RAC2: ρύθμιση της ακρίνης του κυταροσκελετού
<i>Ανεπάρκεια της β ακτίνης</i>	N+M	Κινητικότητα	Πνευματική καθυστέρηση, χαμηλό ανάστημα	AD	ACTB: κυταροπλασματική ακτίνη
<i>Εντοπισμένη νεανική περιοδοντίτιδα</i>	N	χημειοταξία που επάγεται από φορμυλοπεπτιδίο	Περιοδοντίτιδα	AD	FPR1: υποδοχέας χημειοκινών
<i>Σύνδρομο Papillon-Lefevre</i>	N+M	Χημειοταξία	Περιοδοντίτιδα, υπερκεράτωση παλαμών και πελμάτων	AR	CTSC: ενεργοποίηση της προεπάσης σερίνης από την καθεψίνη C
<i>Ανεπάρκεια των ειδικών κοκκίων</i>	N	Χημειοταξία	N κύτταρα με δίλοβο πυρήνα	AR	C/EBPE: μυελικός παράγοντας μεταγραφής
<i>Σύνδρομο Shwachman-Diamond</i>	N	Χημειοταξία	Πανκυταροπενία, ανεπάρκεια εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος, χονδροδυσπλασία	AR	SBDS

Πίνακας V. Συγγενείς ανωμαλίες των φαγοκυττάρων ως προς τον αριθμό, τη λειτουργία, ή και των δύο

ΝΟΣΗΜΑ	Επηρεαζόμενα κύτταρα	Επηρεαζόμενη λειτουργία	Συνοδά ευρήματα	Κληρονομικότητα	Μοριακές διαταραχές - πιθανή παθογένεια
Χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσοι	N+M	Ενδοκυττάρια καταστροφή (ελλατωματική παραγωγή O ₂ ⁻)	Υποομάδα: φαινότυπος McLeod	XLAR	CyBA: πρωτεΐνη μεταφοράς ηλεκτρονίων (gp91rhox), CYBB πρωτεΐνη μεταφοράς ηλεκτρονίων (p22rhox), NCF1 πρωτεΐνη σύνδεσης (p47rhox), NCF2 πρωτεΐνη ενεργοποίησης (p67rhox)
Φυλοσύνδετες - Αυτόσωματικές	N+M				
Ανεπάρκεια της G-6PD των ουδετεροφίλων	N+M	Ενδοκυττάρια καταστροφή μικροοργανισμών (ελλατωματική παραγωγή O ₂ ⁻)	Αιμολυτική αναιμία	XL	Διαταραχή στη G-6PD: Μειονεκτική λειτουργία της NADPH Διαταραχή στη MPO: μειονεκτική αντιοξειδωτική προστασία
Ανεπάρκεια της μυελοϋπεροξειδάσης	N	Ενδοκυττάρια καταστροφή της candida	Απαντία σε Φυσιολογικά άτομα	AR	
Ανεπάρκεια των υποδοχέων της IL-12 και της IL-23	L+NK	Έκκριση της IFN....	Ευαισθησία σε λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και σαλμονέλλα	AR	IL-12R...1:.....1 αλυσίδα του υποδοχέα της IL12 και IL23
Ανεπάρκεια της IL-12p40	M	Έκκριση της IFN....	Ευαισθησία σε λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και σαλμονέλλα	AR	IL-12p40 υπομονάδα της IL-12/IL-23: παραγωγή IL-12/IL-23
Ανεπάρκειες του υποδοχέα της IFN-γ	M+L	Σύνδεση ή μεταβίβαση σήματος της IFN....	Ευαισθησία σε λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και σαλμονέλλα	AR, AD, AR	IFN-...R1: αλυσίδα σύνδεσης IFN-...R IFN-...R2: αλυσίδα μεταβίβασης μηνύματος της IFN-...R
Ανεπάρκεια της STAT1 (2 τύποι)	M+L	Μεταβίβαση σήματος IFN...../....	Ευαισθησία σε λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, σαλμονέλλα και ιούς Ευαισθησία σε λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, σαλμονέλλα	AR AD	STAT1: STAT1

AD: η κληρονομούμενη μορφή της ανεπάρκειας της IFN-R...1 ή της ανεπάρκειας της STAT1 οφείλεται σε μεταλλάξεις με επικρατών χαρακτήρα που δεν οδηγούν στην παραγωγή πρωτεΐνης, XL: φυλοσύνδετη κληρονομικότητα, AR: αυτόσωμη υπολειπόμενη κληρονομικότητα, N: ουδετερόφιλα, M: Μονοκύτταρα μακροφάγα, L: λεμφοκύτταρα, NK: φυσικά κυτταροκτόνα, STAT1: μεταγραφικός παράγοντας

Βαριά συγγενής ουδετεροπενία (SCN) ορίζεται αριθμός ουδετεροφίλων που επιμένει σταθερά κάτω από 0.5×10^9 κυττ/L. Η πιο κοινή αιτία είναι μια μετάλλαξη στο γόνιο ELA2, που κωδικοποιεί την ελασάση των πολυμορφοκυττάρων. Αυτόσωμη ή κυρίαρχη κληρονομικότητα σχετίζεται με αποκλεισμό της διαφοροποίησης από προ-μυελοκύτταρο σε μυελοκύτταρο στον ΜΟ. Μερικές μεταλλάξεις της ELA2 προκαλούν κυκλική ουδετεροπενία, με αυξομείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων κύκλου 21 ημερών, με εμφάνιση περιοδικότητας στις λοιμώξεις. Μεταλλάξεις της ELA2 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μυελοδυσπλασίας και μυελογενή λευχαιμία. Μεταξύ των μορφών SCN με αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα, η ανεπάρκεια HAX1-Kostmann χαρακτηρίζεται από αυξημένη απόπτωση των κυττάρων της μυελικής σειράς και συχνά σοβαρές νευρολογικές διαταραχές.

Χρονία κοκκιωματώδης νόσος (CGD)

Η CGD είναι μια ομάδα διαταραχών που εντοπίζεται στη φάση της αναπνευστικής έκκρισης της φαγοκυτταρικής λειτουργίας. Η βλάβη οφείλεται στη μετάλλαξη ενός εκ των γονιδίων που κωδικοποιούν την οξειδάση των μονοκυττάρων και πολυμορφοκυττάρων NADPH που οδηγεί στη ανεπαρκή παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂), και άλλων οξειδωτικών

παραγώγων βασικής σημασίας για την ενδοκυτταρια εξόντωση των βακτηριδίων και των μυκήτων. Αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη υποτροπιαζουσών βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων (διαπύηση λεμφαδένων, σταφυλοκοκκική πνευμονία, οστεομυελίτιδα, αποστήματα ήπατος κ.α.). Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις συνήθως εμφανίζονται κατά το πρώτο χρόνο ζωής και οφείλονται κύρια σε *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus species*, gram- εντεροβακτήρια, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*. Η επιμένουσα φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΚΝ είναι υπεύθυνη για τις κοκκιωματώδεις εκδηλώσεις της νόσου που υποτροπιάζει, ειδικότερα στα κοίλα όργανα, ακόμα και απουσία λοιμώξεων, προκαλώντας απόφραξη των εισόδων του γαστρεντερικού, μη λοιμώδη κολίτιδα και υδρονέφρωση.

Παρόλο που σε όλες τις μορφές η βασική διαταραχή είναι η ίδια, ωστόσο παρατηρείται μεγάλη γενετική και κλινική ετερογένεια, που οφείλεται κύρια στην ύπαρξη μεταλλάξεων σε ποικίλα γονίδια. Πρόσφατα έχει σαφώς ξεκαθαρισθεί ότι το ένζυμο των φαγοκυττάρων που παράγει υπεροξειδία (NADPH οξειδάση) αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό σύστημα. Στη μεμβράνη των φαγοκυττάρων υπάρχει το κυτόχρωμα B558 που αποτελείται από μία μεγάλη υποομάδα την $gp91^{phox}$ και μία μικρότερη την $p22^{phox}$. Τουλάχιστον τρεις άλλοι κυτταροπλασματικοί παράγοντες, $p47^{phox}$, $p67^{phox}$, $p40^{phox}$ συμμετέχουν στη διαδικασία ενεργοποίησης του ενζύμου. Η νόσος εκδηλώνεται με ποικίλη βαρύτητα όταν υπάρχει λειτουργική ανεπάρκεια NADPH, ενός από τους πέντε υποτύπους του ενζύμου, η μοριακή βάση των οποίων έχει γίνει γνωστή πρόσφατα. Ετσι ο υπότυπος $gp91^{phox}$ (CYBB) (όπου gp γλυκοπρωτεΐνη, 91: μοριακό βάρος 91 KD και $phox$:οξειδάση των φαγοκυττάρων- phagocyte oxidase) κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στο Χρ21.1 και οι μεταλλάξεις του αντιπροσωπεύουν το 62% των περιπτώσεων που αντιστοιχούν στους ασθενείς με φυλοσύνδετη CGD. Ο υπότυπος $p22^{phox}$ (CYBA), κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q24 και οι υπότυποι $p47^{phox}$ (NCF1) and $p67^{phox}$ (NCF2) and $p40^{phox}$ (NCF4) κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 7q 11.23, 1q25 και 22q13.1 αντίστοιχα. Μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών αντιπροσωπεύουν το 38% των περιπτώσεων που αντιστοιχούν στους ασθενείς με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα της νόσου. Τα μόρια $gp91^{phox}$ και $p22^{phox}$ βρίσκονται στη μεμβράνη των φαγοκυττάρων ενώ τα κυτταροπλασματικά $p47^{phox}$, $p67^{phox}$ και $p40^{phox}$ μεταφέρονται στη μεμβράνη μετά από ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων. Συναρμολόγηση του συμπλέγματος NADPH ρυθμίζεται από δισφωσφωρικές γλουταθειόνες Rac1 και Rac2. Έλλειψη της Rac2 προκαλεί νόσο που μοιάζει στη ΧΚΝ.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ 2 (Leucocyte Adhesion Defect/ LAD)

Αποτελούν σειρά από σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από διαταραχές στη κυκλοφορία των λευκοκυττάρων. Η διαταραχή προσκόλλησης των λευκοκυττάρων είναι μια σπάνια αυτόσωμη υπολειπόμενη διαταραχή. Η νόσος χαρακτηρίζεται κλινικά από επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις των μαλακών μορίων, καθυστέρηση επούλωσης των πληγών, διαταραχή στο σχηματισμό πύου σε απάντηση λοίμωξης των ιστών παρά το γεγονός της μεγάλης λευκοκυττάρωσης. Η έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων εντοπίζεται στη νεογνική περίοδο και συνήθως εκδηλώνεται με καθυστέρηση αποχωρισμού του ομφαλού και οι ασθενείς πεθαίνουν στο πρώτο χρόνο ζωής. LAD 1 οφείλεται σε μετάλλαξη του ITGB2 γόνου, που κωδικοποιεί τη $\beta 2$ -integrin(CD18). Η $\beta 2$ ιντεγκρίνη 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. Ο πιο γνωστός τύπος αυτής της διαταραχής οφείλεται στις μεταλλάξεις του γονιδίου που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 21q22.3 και κωδικοποιεί τη β -

αλυσίδα (CD18) και τριών ετεροδιμερών που αποτελούν τα μόρια προσκόλλησης των φαγοκυττάρων (LFA). Οι α-αλυσίδες αυτών των μορίων (κωδικοποιούνται από γονίδια στο χρωμόσωμα 16) δεν εκφράζονται εξαιτίας της παθολογικής β-αλυσίδας. Η διαταραχή αυτή περιγράφεται ως σύνδρομο LAD 1. Η συστηματική αύξηση των ουδετεροφίλων που παρατηρείται ακόμη και σε απουσία λοίμωξης, οφείλεται στην ανικανότητα των κυττάρων να προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο και να μεταναστεύουν στον εξωαγγειακό χώρο.

Το LAD2 οφείλεται σε 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.

Το LAD3 προκαλείται από μετάλλαξη του μορίου Kindlin-3 που εμπλέκεται στη εντός και εκτός του κυττάρου σηματοδότηση των ιντεγκρινών.

Και οι τρεις τύποι κληρονομούνται με τον αυτόσωμο 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. Επιπρόσθετα οι ασθενείς με LAD2 έχουν χαμηλό ανάστημα, δυσμορφίες και νοητική υστέρηση. LAD3 παρουσιάζουν και αυξημένη τάση αιμορραγιών λόγω λειτουργικών διαταραχών των αιμοπεταλίων.

Βιβλιογραφία:

- Primary Immunodeficiency diseases: A Molecular and Genetic Approach (3 ed) Edited by Hans D. Ochs, MD, Dr.med, C.I.Edvard Smith, PhD, and Jennifer M.Puck, MD Oxford University Press 2013.
- Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. Capucine Picard et.al J Clin Immunol (2015) 35:696
- Functional analysis of the classical, alternative and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. J Imm Meth 2005, 296, 187-198.
- Paths reunited: initiation of the classical and lectin pathways of complement activation Russell Wallis*, ‡, Daniel A. Mitchell†, Ralf Schmid‡, Wilhelm W. Schwaebler*, and Anthony H. Keeble Immunobiology. 2010 ; 215(1): 1–11.
- The complement system: History, pathways, cascade and inhibitors p. N. Nesargikar, b. Spiller and r. Chavez European Journal of Microbiology and Immunology 2 (2012) 2, pp. 103–111